



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101896205 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 24

(21) 申请号 200880113446. 8

代理人 肖善强 南霆

(22) 申请日 2008. 08. 26

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 45/06 (2006. 01)

60/968, 236 2007. 08. 27 US

A61K 31/675 (2006. 01)

A61K 31/08 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 23/00 (2006. 01)

2010. 04. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/074317 2008. 08. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02009/029618 EN 2009. 03. 05

(71) 申请人 惠氏有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 塞西尔·马克·埃普勒

威廉·W·缪尔三世

大卫·罗伯特·哈斯特德

托马斯·杰勒德·卡伦

拉斐尔·约翰尼斯·格哈杜斯·茨威

珍伯格

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

权利要求书 2 页 说明书 31 页

(54) 发明名称

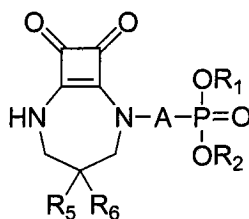
使用 NMDA 拮抗剂用于获得麻醉剂节约效果的组合物和方法

(57) 摘要

本发明提供了包含 NMDA 拮抗剂的组合物、组合和方法,所述 NMDA 拮抗剂包括但不限于 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂,例如, [2-(8,9- 二氧化-2, 6- 二氮杂双环 [5. 2. 0] 壬-1-(7)- 烯-2- 基) 烷基] 膦酸及其衍生物,它们能有效降低保持麻醉所需的麻醉剂的量 (即,获得麻醉剂节约效果)。

1. NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合普通麻醉剂用于在受试者中获得麻醉剂节约效果的用途。

2. 权利要求 1 所述的用途,其中所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是式 (I) 化合物或其可药用盐或互变异构体:



其中, A 是 1 至 4 个碳原子的亚烷基;

R₁ 和 R₂ 独立地是:氢或任选经 1 或 2 个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自 -C(=O)R₃、卤、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基构成的组;

R₃ 独立地是:氢、-OR₄、烷基、芳基或杂芳基;

R₄ 是氢、烷基、芳基或杂芳基;

R₅ 和 R₆ 独立地是:氢、烷基、羟基、烷氧基或苯基;

其中,具有芳基或杂芳基基元的任何 R₃ 至 R₆ 基团可任选在所述芳基或杂芳基基元上经 1 至大约 5 个取代基取代,所述取代基独立选自卤、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基构成的组。

3. 权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是 [2-(8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸或其互变异构体或可药用盐。

4. 权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是 3,3'-[({2-[8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基] 乙基} 磷酰基) 双(氧基)] 二苯甲酸二乙酯或其互变异构体或可药用盐。

5. 权利要求 1-4 中任意一项所述的用途,其中所述普通麻醉剂通过吸入施用或静脉内施用。

6. 权利要求 1-4 中任意一项所述的用途,其中所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂非肠道施用。

7. 权利要求 1-6 中任意一项所述的用途,还包括施用额外的麻醉剂。

8. 权利要求 1-7 中任意一项所述的用途,其中所述普通麻醉剂选自氟烷、异氟烷、七氟醚、地氟烷、乙烯、环丙烷、醚、氯仿、一氧化二氮和氙构成的组。

9. 权利要求 8 所述的用途,其中所述普通麻醉剂是异氟烷。

10. 权利要求 1-7 中任意一项所述的用途,其中所述普通麻醉剂选自克他命、戊硫代巴比妥、美索比妥、依托咪酯、丙泊酚、氟马西尼、瑞它明、瑞芬酞尼、咪达唑仑、硫喷妥和安眠酮普鲁卡因构成的组。

11. 权利要求 7 所述的用途,其中所述普通麻醉剂是异氟烷,所述额外麻醉剂是丙泊酚。

12. 权利要求 1-11 中任意一项所述的用途,还包括下述步骤:向所述受试者施用选自止痛剂、肌肉松弛剂和安眠 / 离解剂构成的一种或多种药物活性试剂。

13. 权利要求 1-12 中任意一项所述的用途,还包括下述步骤:向所述受试者施用选自苯二氮卓、阿片类、 α -2 肾上腺素激动剂、非固醇类抗炎药 (NSAID)、皮质固醇、巴比妥酸盐、非巴比妥酸盐安眠离解剂、通道阻断 NMDA 拮抗剂和可注射剂构成的组的一种或多种药物活性试剂。

14. 权利要求 13 所述的用途,其中所述所述苯二氮卓是唑拉西洋或安定,所述阿片类是吗啡、布托啡诺或芬酞尼,所述 α -2 肾上腺素激动剂是美托咪定或甲苯噻嗪,所述 NSAID 是依托度酸、卡洛芬、德拉昔布、非罗考昔、替泊沙林或美洛昔康,所述皮质固醇是氢化可的松,所述巴比妥酸盐是苯巴比妥或戊硫代巴比妥,所述非巴比妥酸盐安眠剂是依托咪酯或 Alphaxan,所述通道阻断 NMDA 拮抗剂是克他命或替来他明,所述可注射剂是丙泊酚或沃氟沙尤。

15. 权利要求 1-14 中任意一项所述的用途,其中所述受试者是狗、猫、马、牛或猪。

16. NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合普通麻醉剂用于在受试者中延长麻醉的用途。

17. NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂在生产用于组合疗法的药物中的用途,所述组合疗法通过与普通麻醉剂同时、分别或顺序施用来在受试者中获得麻醉剂节约效果。

18. 权利要求 1-17 中任意一项所述的用途,其中所述普通麻醉剂在所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂施用之前施用。

19. 权利要求 1-17 中任意一项所述的用途,其中所述普通麻醉剂在所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂施用期间或之后施用。

20. 包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂和普通麻醉剂的试剂盒。

21. 包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂和普通麻醉剂的组合物。

22. 包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合普通麻醉剂的药物的制剂,其用于在受试者中获得麻醉剂节约效果。

使用 NMDA 拮抗剂用于获得麻醉剂节约效果的组合物和方法

背景技术

技术领域

[0001] 本发明一般而言涉及医药领域,包括兽用医药领域。更具体地,本发明提供了包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂的组合物、组合、试剂盒和方法,所述拮抗剂包括但不限于化合物:[2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸及其衍生物,所述化合物、组合物、组合、试剂盒和方法可有效实现麻醉剂节约效果。

[0002] 对相关领域的描述

[0003] 已知若干类药品具有麻醉剂节约效果,用于补足麻醉剂的有益效果和 / 或减轻麻醉剂的不想要的副作用。这些所谓的“麻醉剂佐剂”药品包括 α -2 肾上腺素激动剂 (Soares et al., American Journal of Veterinary Research 96:854-859(2004) 和 Muir and Lerch, Am. J. Vet. Res. 67:782-789(2006)), 苯二氮卓 (Hall et al., Anesthesiology 68:862-866(1988)); 和阿片类 (Machado et al., Veterinary Anesthesia and Analgesia 33:70-77(2006) and Muir et al., Am. J. Vet. Res. 64:1-6(2003))。也可通过阻断 NMDA 谷氨酸盐受体来实现麻醉剂节约。克他命 (ketamine) 是非竞争性 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂,其通常被用作麻醉剂的催眠 / 离解 (dissociative) / 止痛佐剂。临床典型使用剂量的克他命提供的麻醉剂节约效果为 10-20%, 这仅是相当温和的 (Muir et al., Am. J. Vet. Res. 64:1-6(2003)), 但仍被认为是克他命作为麻醉剂佐剂的益处之一。

[0004] 但是,可通过目前使用的麻醉剂佐剂药品获得的麻醉剂节约效果受到不想要的副作用的限制。例如,上文提到的克命命的离解和其它烦躁作用可能持续到术后阶段,此时它们会被认为是不想要的副作用。克他命通常通过 IV (静脉内) 输注而非 IV 推注 (可能更方便) 以相对较低的剂量施用,以避免这些副作用。其它麻醉剂佐剂药品的使用限制副作用包括: α -2 肾上腺素激动剂 (Salmenperra et al., Anesthesiology 80:837-846(1994)) 和阿片类 (Ilkiw et al., Canadian Journal of Veterinary Research 58:248-253(1994)) 都有心动过缓以及阿片类的呼吸抑制 (van den Berg et al., British Journal of Clinical Pharmacology 38:533-543(1994); Willette et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 240:352-358(1987))。虽然苯并二氮类可提供显著的麻醉剂节约效果,但是它们在临床使用剂量下趋向于相当温和 (典型地,少于 25%) (Tranquilli et al., American J. of Vet. Res. 52:662-664(1991); Muir et al., Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 14:46-50(1991)), 在明显非临床剂量下能达到大约 50% 的水平 (Hall et al., Anesthesiology 68:862-866(1988)), 但此时可能出现副作用,例如呼吸抑制和同时使用的阿片类的镇痛疗效降低 (Gear et al., Pain 71:25-29(1997) 和 Daghero et al., Anesthesiology 66:944-947(1987))。

[0005] 谷氨酸盐和天冬氨酸盐在中枢神经系统 (CNS) 中作为必需氨基酸以及作为主要兴奋性神经递质发挥双重作用。至少有四类兴奋性氨基酸受体:NMDA (N- 甲基 -D- 天冬氨酸

盐)、AMPA(2-氨基-3-(甲基-3-羟基异恶唑-4-基)丙酸)、红藻氨酸盐和代谢型受体。这些兴奋性氨基酸受体对影响生理性脑功能的多种信号事件加以调控。例如,已经显示,对NMDA受体的活化是引起很多疾病状态中的以及头部创伤、中风和心搏骤停之后的缺氧和缺血导致的兴奋性毒性和神经元死亡的关键事件。还已知,NMDA受体在突触可塑性中发挥主要作用,这是很多高级认知功能(例如记忆和学习)、某些疼痛反应途径(nociceptive)以及疼痛感知的基础。此外,NMDA受体的某些性质暗示,它们可能参与脑中的信息加工,这是其自身知觉(consciousness)的基础(上述信息(综述见Petrenko et al., Anesth. Analg. 97:1108-1116(2003)))。

[0006] NMDA谷氨酸盐受体(或“NMDA受体”)在整个CNS中定位,还在从CNS伸出到外周组织的神经中定位。NMDA受体是配体闸控(ligand-gated)的阳离子通道,当其被谷氨酸盐组合甘氨酸活化时,能调节钠、钾和钙离子流(综述见Childers and Baudy, Journal of Medicinal Chemistry 50:2557-2562(2007))。功能性的NMDA受体是异源四聚体,其由1-3个NR1亚基和1-3个NR2亚基构成(通常描述为2NR1+2 NR2)。这种异源性被至少8个NR1剪接变体和4个NR2亚基的存在大大增加(NR2A-NR2D)。单独表达时可构成离子通道的NR1亚基含有甘氨酸结合位点。完全离子传导所必需的NR2亚基含有谷氨酸盐结合位点以及针对多胺和 Zn^{2+} 的变构调节位点。NMDA受体还含有位于离子通道的孔的内部 Mg^{2+} 结合位点,其被 Mg^{2+} 占据时会阻断经过通道的离子流。

[0007] NMDA受体的活化在诱导与外周组织和神经损伤相关的疼痛中具有重要作用(Sindrup et al., Pain 83:389-400(1999)和Salter, Cur. Topics in Med. Chem. 5:557-567(2005))。在正常(疼痛反应性)疼痛条件下,从脊髓背根中传入神经元接收到的兴奋性信号主要由快速失活的红藻氨酸盐和谷氨酸盐受体的AMPA亚型介导。持续时间更长强度更大的疼痛刺激导致积累长时间的、缓慢去极的突触电位,这将谷氨酸盐受体的NMDA亚型从 Mg^{2+} 离子对其的紧张阻断中解脱出来。对NMDA受体的活化加重了持续的去极化,并且导致背根疼痛反应神经元在被称为“发条(wind-up)”的过程中的放电增加。对NMDA受体的长时间活化可导致细胞信号途径中的修饰,从而增强疼痛反应神经元在被称为“中枢敏感化(central sensitization)”的过程中对活化的应答。中枢敏感化的元件,例如,对蛋白的可逆的翻译后修饰,既可长期又可短期作用。中枢敏感化包括短期的、可逆的组分(例如对蛋白的翻译后修饰)和长期元件。被认为与神经性疼痛相关的一种此类长期元件是NMDA受体自身对兴奋性输入的增强应答,这通过对调节性的酪氨酸激酶Src的上调来实现。Yu and Salter, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96:7697-7704(1999)。

[0008] 较早研究显示,NMDA受体拮抗剂可抑制“发条”应答,这提供了NMDA受体参与中枢敏感化的最初证据,并且为开发靶向该机制的新颖止痛剂的更多努力提供了支持。在用分离的神经纤维和背根感觉神经元进行的基础研究中,多种竞争性和非竞争性NMDA受体拮抗剂(包括D-CPP、d-APV和MK-801)抑制了发条和中枢敏感化的细胞相关,例如,重复刺激下持续的去极化和增加的动作电位放电(Davies and Lodge, Brain Research 424:402-406(1987);Dickenson and Sullivan, Neuropharmacology 26:1235-1238(1987)和Woolf and Thompson, Pain 44(3):293-299(1991))。用克他命进行的临床研究显示出神经性疼痛和术后疼痛的显著降低(Eide et al., Pain 61:221-228(1995);Roytblat et al., Anesth. Analg. 77:1161-1165(1993)和Dich-Nielsen et al., Acta Anesthesiologica

Scandinavica 6:538-587(1992))。

[0009] 如所预计的那样,鉴于 NMDA 受体的结构复杂性,通过作用机制将 NMDA 受体拮抗剂分为若干类。NMDA 受体谷氨酸盐位点拮抗剂指与 NR2 亚基的谷氨酸盐结合位点竞争性相互作用的那些化合物,例如,CGS-19755(Selfotel;顺-4-磷酸基甲基-2-哌啶羧酸);CPP(3-(2-羧哌嗪基-4-基)丙基-1-磷酸)和 AP5(D-2-氨基-5-磷酸基戊酸)。见,例如 Karlsten and Gordh, *Drugs and Aging* 11:398-412(1997)。还已开发出在对马钱子碱不敏感的(strychnine-insensitive)甘氨酸位点(甘氨酸 β)处相互作用的拮抗剂,例如 L-701324(7-氯-4-羟基-3-(3-苯氧基)苯基-2(1H)-喹啉)和阻断(或直接调节)含 NR2B 受体的多胺活化的拮抗剂,例如,艾芬地尔(ifenprodil)。非竞争性 NMDA 受体通道阻断拮抗剂包括地佐环平(dizocilpine)(MK-801)、克他命、右美沙芬、美金刚胺(memantine)和金刚烷胺(amantadine)。

[0010] 上文提到的所有化合物都在临床前疼痛模型中显示出活性。见,例如 Hao et al., *Pain* 66:279-285(1996);Bennett, J. *Pain Symptom Management* 19:S2(2000)和 Childers and Baudy, *J. Med. Chem.* 50:2557-2562(2007)。非竞争性通道阻断剂是目前临床用于止痛的唯一一类 NMDA 受体拮抗剂。克他命显示出对创伤后疼痛和异常痛觉(Max et al., *Clinical Neuropharmacology* 18:360-368(1995))、神经性疼痛(Leung et al., *Pain* 91:77-187(2001)和 Chizh and Hedley, *Curr. Pharm. Design* 11:2977-2994(2005))和手术后疼痛(Slingsby and Waterman-Pearson, *Res. Vet. Sci.* 69:147-152(2000)和 DeKock et al., *Pain* 92:373-380(2001))的疗效。右美沙芬已显示出对治疗糖尿病性神经病疼痛(Nelson et al., *Neurology* 48:1212-1218(1997)和 Sang et al., *Anesthesiology* 96:1053-1061(2002))的疗效,并且作为阿片类的辅助物质,对手术后疼痛取得了混合成功(Duedahl et al., *Acta Anesthesiol. Scand.* 50:1-13(2006))。金刚烷胺已被用于治疗癌症患者中的术后神经性疼痛(Pud et al., *Pain* 75:349-354(1998))和幻肢痛(Wiech et al., *Anesth. Analg.* 98:408-413(2004))。

[0011] 但是,非竞争性通道阻断性 NMDA 拮抗剂的临床有效性受到不利作用(例如听觉和视觉干扰以及幻觉、不真实感、灵魂出窍感、头昏、镇静、恶心和呕吐)的限制(Chizh and Hedley, *Curr. Pharm. Design* 11:2977-2994(2005);Kohrs and Durieux, *Anesth. Analg.* 87:1186-1193(1998)和 Max et al., *Clin. Neuropharm.* 18:360-368(1995))。这些作用中的一些类似于苯环己哌啶(PCP)的那些作用,这是滥用的拟精神病物质,其与 NMDA 受体中相同位点发生相互作用(Javitt and Zukin, *Am. J. Psychiatry* 148:1-10(1991)和 Parsons et al., *Drug News Perspect.* 11:523-569(1998))。虽然已有研究表明,较低亲和性的通道阻断剂,例如,右美沙芬、金刚烷胺和美金刚胺不利作用可能比高亲和性阻断剂要少(Rogawski, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:325(1998)),但是这些药品的临床疗效也相对温和,并且仍存在问题性的副作用(Nelson et al., *Neurology* 48:1212-1218(1997);Sang et al., *Anesthesiol.* 96:1053-1061(2002);Chizh and Hedley, *Curr. Pharm. Design* 11:2977-2994(2005)和 Sang, J. *Pain and Symptom Management* 19S:21-25(2000))。此外,地佐环平(非常高的亲和性)和美金刚胺(相对低的亲和性)两者都可在经受训以能区分 PCP 和盐水的大鼠中代替 PCP 样的区别性刺激作用(Mori et al., *Behav. Brain Res.* 119:33-40(2001)),并且研究还显示美金刚胺能在猴子中保持 PCP 样的自身施用,这暗示其可

能在人类中具有滥用潜力 (Nicholson et al., Behav. Pharmacol. 9:231-243(1998))。

[0012] 虽然 NMDA 受体谷氨酸盐拮抗剂在人类中没有与 NMDA 受体通道阻断剂相同程度的拟精神病性副作用,在非人类中也没有与 NMDA 受体通道阻断剂相同程度的 PCP 样的区别性刺激作用,但是它们已显示出具有很多不想要的副作用 (Baron and Woods, Psychopharmacol. 118:42-51(1995);Mori et al., Behav. Brain Res. 119:33-40(2001); France et al., J. Pharm. Exp. Ther. 257:727-734(1991) 和 France et al., Eur. J. Pharmacol. 159:133-139(1989))。例如,研究已显示:行为有效剂量的 NMDA 谷氨酸盐拮抗剂 CGS-19755 在小鼠和大鼠的扣带 (cingulate) 和后压带 (retrosplenial) 皮质的一些层中具有瞬时、可逆的空泡 (vacuoles) 诱导 (即有效性:空泡化比为 1;Herring et al., "Excitatory Amino Acids Clinical Results with Antagonists," (Academic Press, Chapter 1(1997)))。虽然空泡化的功能意义尚不清楚,但以前的研究暗示,空泡化与 NMDA 受体拮抗剂产生的拟精神病作用相关,并且在地佐环平的情况下可能导致有限的神经元细胞死亡 (Olney et al., Science 244:1630-1632(1989);Olney et al., Science 254:1515-1518(1991) 和 Fix et al., Exp. Neurol. 123:204-215(1993))。

[0013] Kinney et al. 的美国专利 No. 5, 168, 103 ("103 专利") 公开了某些可用作神经保护和抗惊厥试剂的 [[2-(氨基-3,4-二氧代-1-环丁烯-1-基)氨基]烷基]-酸衍生物。这些 [[2-(氨基-3,4-二氧代-1-环丁烯-1-基)氨基]烷基]-酸衍生物可用于治疗某些中枢神经系统病症 (例如惊厥、脑细胞损害和相关神经退行性病症) 的竞争性 NMDA 拮抗剂。在欧洲,于 I 期临床研究中,在健康人类志愿者中,对 "103 专利" 中公开的化合物之一——[2-(8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环 [5.2.0] 壬-1(7-烯-2-基)乙基)膦酸 (a/k/a Perzinfotel 和 EAA-090) 的副作用进行了评价,同时开发了用于治疗患者中中风相关缺血的化合物 (Bradford et al., Stroke and Cerebral Circulation, 摘要 (1998))。

[0014] Brandt et al. 的美国专利 No. 7, 098, 200 ("200 专利") 公开,Perzinfotel 在多种临床前疼痛模型中能有效产生抗痛觉过敏作用。例如,在用于比较的 NMDA 受体拮抗剂不产生抗痛觉过敏作用的条件下,Perzinfotel 能产生这种作用。此外,产生抗痛觉过敏作用所需的 Perzinfotel 剂量下,Perzinfotel 并没有已知 NMDA 受体拮抗剂所展现的程度的不利副作用。例如,在临床前疼痛模型中减轻痛觉过敏所需的剂量下,较之其它报道过的竞争性谷氨酸盐拮抗剂 (CGS-19755)、竞争性多胺拮抗剂 (艾芬地尔) 和使用依赖性通道阻断剂 (MK-801;美金刚胺;Dizocilipine、克他命),Perzinfotel 不产生共济失调或镇静。

[0015] 此外已发现,一些 NMDA 受体拮抗剂,例如 CGS-19755 在小鼠和大鼠的扣带和后压带皮质的一些层中展示出瞬时、可逆的空泡诱导。与 CGS-19755 (在行为有效剂量下导致空泡化) 相反,Perzinfotel 具有大至 16 的有效性:空泡化比。此外,与 NMDA 受体通道阻断拮抗剂不同,Perzinfotel 在大鼠中不能代替 PCP,这表明该化合物不与 PCP 样的拟精神病作用相关或者具有 PCP 样滥用倾向。此外,Perzinfotel 在高至缺血模型中有效剂量 4-10 倍高的剂量下,也没有很多 PCP 样作用。

[0016] Perzinfotel 已被描述为有效的、选择性的、竞争性的 NMDA 拮抗剂,其展示出优秀的治疗指数 (疗效对拟精神病副作用) (Childers et al., Drugs of the Future 27:633-638(2002))。Perzinfotel 具有生物电子方酸酰胺 (代替典型的 α -氨基酸),并有报道称其对具有 NR2A 亚基的啮齿动物 NMDA 受体具有 10 倍的选择性 (Sun et al., J. Pharm.

Exp. Ther. 310 :563-570 (2004))。当其腹膜内施用和口服施用时,Perzinfotel 已在炎症疼痛的动物模型中显示出疗效 (Brandt et al., J. Pharm. Exp. Ther. 313 :1379-1386 (2005))。

[0017] Baudy 的美国专利公开 No. 2006/0079679 (“679 公开”) 公开了有用的 Perzinfotel 衍生物,例如 3,3'-[(2-[8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基] 乙基) 磷酸基) 双(氧基)] 二苯甲酸二乙酯及其衍生物。这些化合物作为“前药”发挥作用,提供相对于 Perzinfotel 而言改进的口服吸收(由于增加的亲脂性),并且通过血浆酯酶水解体内产生 Perzinfotel。

[0018] 竞争性的 NMDA 拮抗剂 CPP 和 CGS-19755 虽然已在前临床(大鼠中)上显示出异氟烷节约效果 (Kuroda et al., Anesth. Analg. 77 :795-800 (1993)),但是由于上文以及 Hoyte et al. (Current Molecular Medicine 4 :131-136 (2004)) 和 Childers and Baudy (J. Med. Chem. 50 :2557-2562 (2007)) 指出的不可接受的副作用,它们不可能临床使用。因此,本领域仍需要组合物和方法,包括利用 NMDA 拮抗剂(例如 Perzinfotel 及其衍生物)获得改进的麻醉剂节约效果同时展示出降低的不想要的副作用的组合物和方法。

发明内容

[0019] 本公开文本通过提供包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂的组合物、组合和方法,满足这些和其它相关要求,所述拮抗剂包括但不限于 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 磷酸 (Perzinfotel) 及其衍生物,它们能有效介导出人意料地强的麻醉剂节约效果,同时还提供出人意料的其它益处——相对麻醉剂单独使用而言改进的心肺功能。即,本文公开的组合物和方法与麻醉剂方案联合使用时允许:为获得麻醉剂的等同水平,使用比 NMDA 受体拮抗剂不存在时所需的麻醉剂浓度降低的麻醉剂浓度。本文中通过 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 及其衍生物例如 3,3'-[(2-[8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基] 乙基) 磷酸基) 双(氧基)] 二苯甲酸二乙酯,来例示这种麻醉剂节约效果。这些化合物已被公开和描述于美国专利 Nos. 5,168,103 和 7,098,200 以及美国专利公开 No. 2006/0079679 中,它们通过引用整体并入本文。

[0020] 如本文更详细公开的, NMDA 受体拮抗剂 Perzinfotel 与麻醉剂(本文中例示的但不限于异氟烷)组合使用时,能产生实质性的麻醉剂节约效果。更具体地,本文显示, Perzinfotel 在没有观察到心肺功能降低的剂量下能使得麻醉剂节约效果高达大约 60%。事实上,在某些实施方式中, NMDA 受体拮抗剂:麻醉剂组合,例如,本文示例的 Perzinfotel: 异氟烷组合较之单独使用麻醉剂获得的效果还展示出改进的心肺功能。

[0021] 本文所述的 NMDA 拮抗剂可在手术过程期间施用,以允许降低的麻醉剂化合物(包括但不限于异氟烷)剂量产生有效的麻醉。当使用能获得麻醉剂节约效果的浓度的 Perzinfotel 及其衍生物时,较之单独使用麻醉剂的情况,由于所需麻醉剂浓度降低,手术过程的安全性得以提高,这使得对调控心肺功能和其它功能的体内平衡机制的有害作用降低,并且使得脑电双频指数 (bispectral index) 不变或增加(朝向增加的知觉),该指数是对从脑电图数据获得的无知觉程度的量度。

[0022] 本发明的这些和其它实施方式、特征和优点将从下文示出的详述和所附权利要求中显而易见。

[0023] 发明详述

[0024] 如上文所述,本发明基于出人意料的发现:某些 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂,包括 Perzinfotel 及其衍生物,与麻醉剂(例如异氟烷)组合使用时,能产生实质性的麻醉剂节约效果。即,当在手术过程期间施用,Perzinfotel 允许用降低的麻醉剂化合物的量获得有效的麻醉。Perzinfotel 产生大约 13%至大约 59%之间的麻醉剂节约效果,并且相对于产生等同麻醉水平所需的麻醉剂单独使用剂量而言,还带来改进的心肺功能。

[0025] 参考下述定义,将能最好地理解本发明。

[0026] 定义

[0027] 在本文中使用时,术语“烷基”指具有 1 至 12 个碳原子的脂肪族烃链,其包括但不限于直链或带支链的链,例如,甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,正戊基,异戊基,新戊基,正己基和异己基。低级烷基指具有 1 至 3 个碳原子的烷基。在本发明的一些实施方式中,烷基优选为 C_1 至 C_8 ,更优选为 C_1 至 C_6 。

[0028] 在本文中使用时,术语“亚烷基”指连接性烷基(或者二价烷基),例如 $--CH_2--$ 或 $-(CH_2)_2-$ 。

[0029] 在本文中使用时,术语“烯基”指脂肪族直链或带支链的烃链,其具有 2 至 7 个碳原子,含有 1 至 3 个双键。烯基的例子是直链或带支链的单、二或多不饱和基团,例如乙烯基、丙-1-烯基,烯丙基,甲代烯丙基,丁-1-烯基,丁-2-烯基或丁-3-烯基。

[0030] 在本文中使用时,术语“亚烯基”指连接性烯基(或者二价烯基),例如 $--CH=CH--$ 。

[0031] 在本文中使用时,术语“炔基”指脂肪族直链或带支链的烃链,其具有 2 至 7 个碳原子,其可含有 1 至 3 个三键。

[0032] 在本文中使用时,术语“酰基”指基团 $R-C(=O)-$,其中 R 是 1 至 6 个碳原子的烷基。例如, C_2 至 C_7 酰基指基团 $R-C(=O)-$,其中 R 是 1 至 6 个碳原子的烷基。

[0033] 在本文中使用时,术语“烷磺酰基”指基团 $R-S(O)_2-$,其中 R 是 1 至 6 个碳原子的烷基。

[0034] 在本文中使用时,术语“芳基”指芳香族的 5 元至 13 元的单碳环或双碳环,例如,苯基或萘基。含有芳基基元(moiety)的基团可以是在环中具有 5 至 7 个碳原子的单环。杂芳基表示芳香族的 5 元至 13 元的含碳单环或双环,其中具有 1 至 5 个杂原子,所述杂原子可独立选自氮、氧和硫。含有杂芳基基元的基团可以是在环中具有 5 至 7 个环成员的单环,其中环成员的一个或两个独立选自氮、氧或硫。含有芳基或杂芳基基元的基团可任选按照下述定义经取代或未经取代。

[0035] 在本文中使用时,术语“芳酰基”指基团 $Ar-C(=O)-$,其中 Ar 是上文定义的芳基。例如, C_6 至 C_{14} 芳酰基基元指基团 $Ar-C(=O)-$,其中 Ar 是芳香族 5 元至 13 元碳环。

[0036] 在本文中使用时,术语“卤”指氟、氯、溴或碘。

[0037] 在本文中使用时,术语“经取代的”指具有 1 至大约 5 个取代基和 / 或 1 至大约 3 个取代基的基元,例如芳基或杂芳基基元,所述取代基独立选自卤,氰基,硝基,羟基, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基构成的组。取代基可以是卤,羟基或 C_1-C_6 烷基。

[0038] 在本文中使用时,术语“受试者”或“动物”可互换使用,它们表示脊椎动物,其包括但不限于哺乳动物物种的成员,例如犬类、猫类、狼类、貂类(mustela)、啮齿类(例如兔

类和鼠类等)、马类、牛类、绵羊类、山羊类、猪类的物种以及灵长类,后者包括人。

[0039] 在本文中使用时,短语“可药用”指从毒物学角度来看可被接受用于制药应用的物质,其不与活性成分发生不利相互作用。“可药用”包括生理耐受性的分子体和组合物,它们施用给受试者时典型地不产生变应性或者类似不良的反应,例如,胃部不适、头昏等等。术语“可药用”可包括联邦或州政府管理机构批准或者美国药典或其它通用药典(用于动物,更特别地,用于人)列出的分子体或组合物。

[0040] 可用于本发明公开的麻醉剂节约组合物和方法中的化合物还包括本文示出的 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂的可药用盐。“可药用盐”指通过可药用碱或酸与本文示出的化合物加成形成相应盐而形成的任何化合物。优选地,可药用盐是本文公开的化合物的碱金属(钠、钾或锂)或碱土金属(钙或镁)盐,或者具有源于氨或碱性胺的可药用阳离子的化合物盐。后者的例子包括但不限于:铵,单、二或三甲基铵,单、二或三乙基铵,单、二或三丙基铵(异和正),乙基二甲基铵,苄基二甲基铵,环己基铵,苄基铵,二苄基铵,哌啶鎓,吗啉鎓,吡咯烷鎓,哌嗪鎓,1-甲基哌啶鎓,1-异丙基吡咯烷鎓,1,4-二甲基哌嗪鎓,1-正丁基哌啶鎓,2-甲基哌啶鎓,1-乙基-2-甲基哌啶鎓,单、二或三乙醇铵,三-(羟甲基)甲基铵或苯基单乙醇铵。

[0041] 术语“载体”指和化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或介体。此类载体可以是无菌液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等等。水或水性溶液盐溶液和水性右旋糖和甘油溶液优选用作载体,特别是用于可注射溶液。E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 18th Edition 描述了合适的载体。

[0042] 在一种特别的实施方式中,术语“大约”或“大概”表示在值的统计意义范围内。取决于考虑的精确应用,此类范围可在给定值或范围的 20% 内或 10% 内或 5% 内。术语“大约”或“大概”所包括的允许变化取决于研究的特定系统,这是本领域普通技术人员易于知道的。

[0043] 术语“受试者”在本文中使用时包括人和非人动物,例如狗、猫、山牛、绵羊、马、山羊、猪、美洲驼(1lama)、骆驼、水牛、驴、兔、梅花鹿、驯鹿、水貂、栗鼠、雪貂、浣熊、鸡、鹅、火鸡、鸭等等。

[0044] 本发明的一种实施方式提供了在受试者中获得麻醉剂节约效果的方法,所述方法包括向所述受试者施用 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂和普通麻醉剂,其中,在受试者中获得麻醉剂节约效果。

[0045] 本发明的另一实施方式提供了对受试者进行麻醉的方法:向所述受试者施用 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂和普通麻醉剂。

[0046] 另一实施方式提供了 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合普通麻醉剂以在受试者中获得麻醉剂节约效果的用途。另一实施方式提供了 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合普通麻醉剂以在受试者中延长麻醉的用途。

[0047] 另一实施方式提供了 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂在制造用于组合疗法以在受试者中获得麻醉剂节约效果的药物中的用途,所述组合物疗法通过与普通麻醉剂同时、分别或顺序施用来进行。

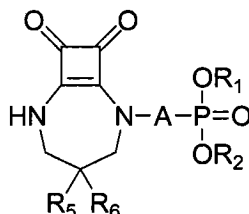
[0048] 在本文描述的任何实施方式的另一实施方式中,普通麻醉剂在 NMDA 谷氨酸盐受

拮抗剂施用前施用。或者,普通麻醉剂在 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂施用期间或之后施用。

[0049] 优选地,NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸或其互变异构体或可药用盐。

[0050] 在另一实施方式中,所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是式 (I) 化合物或其可药用盐或互变异构体。

[0051]



[0052] 其中,A 是 1 至 4 个碳原子的亚烷基;

[0053] R_1 和 R_2 独立地是:氢或任选经 1 或 2 个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自 $-C(O)R_3$ 、卤、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基构成的组;

[0054] R_3 独立地是:氢、 $-OR_4$ 、烷基、芳基或杂芳基;

[0055] R_4 是氢、烷基、芳基或杂芳基;

[0056] R_5 和 R_6 独立地是:氢、烷基、羟基、烷氧基或苯基;

[0057] 其中,具有芳基或杂芳基基元的任何 R_3 至 R_6 基团可任选在芳基或杂芳基基元上经 1 至大约 5 个取代基取代,所述取代基独立选自卤、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基构成的组。

[0058] 更特别地,所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸或 3,3'-[(2-[8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基] 乙基) 磷酰基) 双(氧基)] 二苯甲酸二乙酯或其可药用盐。

[0059] 在另一实施方式中,所述普通麻醉剂通过吸入施用或静脉内施用。在另一实施方式中,所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂非肠道施用(即皮下、静脉内、肌内、胸骨内或通过输注技术)。

[0060] 另一实施方式还包括施用额外的麻醉试剂。在另一实施方式中,所述额外或普通麻醉剂选自克他命、戊硫代巴比妥、美索比妥、依托咪酯、丙泊酚、氟马西尼、瑞它明、瑞芬酞尼、咪达唑仑、硫喷妥和安眠普鲁卡因(evipal procaine)构成的组。更特别地,普通麻醉剂是异氟烷(isoflurane),额外麻醉试剂是丙泊酚(propofol)。在另一实施方式中,所述普通麻醉剂选自氟烷(halothane)、异氟烷、七氟醚、地氟烷、乙烯、环丙烷、醚、氯仿、一氧化二氮和氙构成的组。更特别地,所述普通麻醉剂是异氟烷。

[0061] 另一实施方式还包括下述步骤:向所述受试者施用选自止痛剂、肌肉松弛剂和安眠/离解剂构成的组的一种或多种药物活性试剂。另一实施方式还包括下述步骤:向所述受试者施用选自苯二氮卓、阿片类、 $\alpha-2$ 肾上腺素激动剂、非固醇类抗炎药(NSAID)、皮质固醇、巴比妥酸盐、非巴比妥酸盐安眠离解剂、通道阻断 NMDA 拮抗剂和可注射剂构成的一种或多种药物活性试剂。在另一实施方式中,所述苯二氮卓是唑拉西泮或安定。在另一实施方式中,所述阿片类是吗啡、布托啡诺或芬酞尼。在另一实施方式中,所述 $\alpha-2$ 肾上

腺素激动剂是美托咪定或甲苯噻嗪。在另一实施方式中,所述 NSAID 是依托度酸、卡洛芬、德拉昔布、非罗考昔、替泊沙林或美洛昔康。在另一实施方式中,所述皮质固醇是氢化可的松。在另一实施方式中,所述巴比妥酸盐是苯巴比妥或戊硫代巴比妥。在另一实施方式中,所述非巴比妥酸盐安眠剂是依托咪酯或 Alphaxan。在另一实施方式中,所述通道阻断 NMDA 拮抗剂是克他命或替来他明。在另一实施方式中,所述可注射剂是丙泊酚或沃氟沙尤。

[0062] 在本发明的一种优选实施方式中,所述受试者是狗、猫、马、牛或猪。

[0063] 本发明的另一实施方式提供了在受试者中延长麻醉的方法,所述方法包括向受试者施用 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸或其可药用盐和普通麻醉剂。在一种更特别的实施方式中,在施用 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸或其可药用盐之前施用普通麻醉剂。在另一实施方式中,在施用 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸或其可药用盐期间或之后施用普通麻醉剂。

[0064] 本发明的另一实施方式提供了包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂和普通麻醉剂的试剂盒。在一种更特别地实施方式中,所述 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸或其可药用盐。还更特别地,所述试剂盒还包含额外的麻醉剂。还更特别地,普通麻醉剂是异氟烷,额外麻醉剂是丙泊酚。

[0065] 本发明的另一实施方式提供了包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合普通麻醉剂的药物的制剂,用于在受试者中获得麻醉剂节约效果。另一实施方式提供了包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂的药物的制剂,用于在受试者中组合普通麻醉剂获得麻醉剂节约效果。

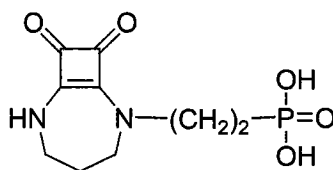
[0066] 本发明的另一实施方式提供了包含 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂和普通麻醉剂的组合物。NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂和普通麻醉剂可分别处于独立的容器中或者混合物中。

[0067] NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸 (Perzinfotel) 及其衍生物

[0068] 如上文所述,本发明基于下述发现:与麻醉剂(例如异氟烷)一起(即,之前、同时或之后)施用 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂(例如 Perzinfotel),使得 Perzinfotel 和麻醉剂同时生效,允许在麻醉剂的最低肺泡浓度(MACs)下保持麻醉,这较之 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂不存在时所需的麻醉剂 MACs 有实质性的降低。应当认识到,该麻醉剂节约效果可通过额外或其它 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂(包括但不限于 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 的多种衍生物)来获得。

[0069] 本文提供的示例性的 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂是“Perzinfotel”(EAA-090),其是 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸,由下式代表:

[0070]

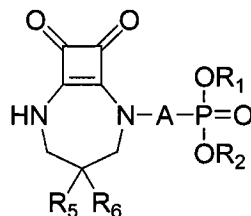


[0071] 如上文所述, NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂(例如 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 膦酸)的衍生物被公开于 2005 年 10 月 6 日提交

的美国专利公开 No. 2006/0079679 中, 该文献的内容通过引用整体并入本文。

[0072] 在某些实施方式中, NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 磷酸的这些衍生物由下式 (I) 的化合物或其可药用盐代表:

[0073]



I

[0074] 其中, A 是 1 至 4 个碳原子的亚烷基或 2 至 4 个碳原子的亚烯基;

[0075] R_1 和 R_2 独立地是: 氢或任选经 1 个或 2 个取代基取代的 C_5 至 C_7 芳基, 所述取代基独立选自 $-C(O)R_3$ 、卤、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基构成的组;

[0076] R_3 独立地是: 氢、 $-OR_4$ 、烷基、芳基或杂芳基;

[0077] R_4 是氢、烷基、芳基或杂芳基;

[0078] R_5 和 R_6 独立地是: 氢、烷基、羟基、烷氧基或 C_5 至 C_7 芳基;

[0079] 其中, 具有芳基或杂芳基基元的任何 R_3 至 R_6 基团可任选在芳基或杂芳基基元上经 1 至大约 5 个取代基取代, 所述取代基独立选自卤、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基构成的组。

[0080] 在式 (I) 化合物的另一实施方式中,

[0081] A 是 1 至 4 个碳原子的亚烷基;

[0082] R_1 和 R_2 独立地是: 氢或任选经 1 或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自 $-C(O)R_3$ 、卤、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基构成的组;

[0083] R_3 独立地是: 氢、 $-OR_4$ 、烷基、芳基或杂芳基;

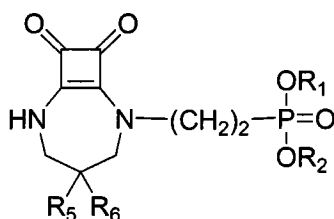
[0084] R_4 是氢、烷基、芳基或杂芳基;

[0085] R_5 和 R_6 独立地是: 氢、烷基、羟基、烷氧基或苯基;

[0086] 其中, 具有芳基或杂芳基基元的任何 R_3 至 R_6 基团可任选在芳基或杂芳基基元上经 1 至大约 5 个取代基取代, 所述取代基独立选自卤、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基构成的组。

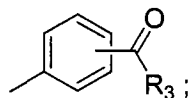
[0087] 在其它一些实施方式中, NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 磷酸的衍生物由下式 (II) 的化合物或其可药用盐代表:

[0088]



[0089] 其中 R_1 和 R_2 独立地是: 氢或

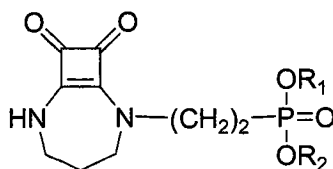
[0090]

[0091] R₃ 独立地是 : 氢、-OR₄、烷基、芳基或杂芳基 ;[0092] R₄ 是氢、烷基、芳基或杂芳基 ;[0093] R₅ 和 R₆ 独立地是 : 氢、烷基、OH、烷氧基或 C₅ 至 C₇ 芳基 ;

[0094] 其中, 具有芳基或杂芳基基元的任何 R₃ 至 R₆ 基团可任选在芳基或杂芳基基元上经 1 至大约 5 个取代基取代, 所述取代基独立选自卤、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基构成的组。

[0095] 在另一些实施方式中, NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 膦酸的衍生物由下式 (III) 的化合物或其可药用盐代表 :

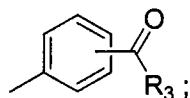
[0096]



III

[0097] 其中 R₁ 和 R₂ 独立地是 : 氢或

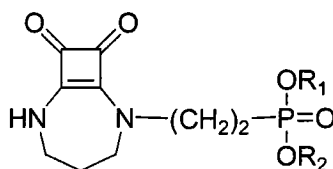
[0098]

[0099] 并且 R₁ 和 R₂ 中至少一个不是氢 ;[0100] R₃ 是 : 氢、烷基、芳基或杂芳基 ; 以及

[0101] 其中, 任何芳基或杂芳基基元可任选在芳基或杂芳基基元上经 1 至大约 5 个取代基取代, 所述取代基独立选自卤、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基构成的组。

[0102] 在另一些实施方式中, NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1-(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 膦酸的衍生物由下式 (III) 的化合物或其可药用盐代表 :

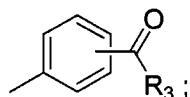
[0103]



III

[0104] 其中 R₁ 和 R₂ 独立地是 : 氢或

[0105]



[0106] R_3 是 $-OR_4$;

[0107] R_4 是氢、烷基、芳基或杂芳基 ;以及

[0108] 其中,任何芳基或杂芳基基元可任选在芳基或杂芳基基元上经 1 至大约 5 个取代基取代,所述取代基独立选自卤、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基构成的组。

[0109] 在另外一些实施方式中,本发明提供了包含上文所述的式 (I)、(II) 或 (III) 及其可药用盐中至少一种化合物的组合物。在前述式 (I)、(II) 或 (III) 化合物中任何的另一实施方式中, R_1 和 R_2 中的至少一个不是氢。

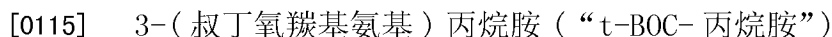
[0110] 用于合成 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 膦酸 (Perzinfotel) 及其衍生物的方法

[0111] 本文公开的用于合成 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 膦酸基衍生物和中间产物的方法详细描述于美国专利 Nos. 5,168,103、5,990,307 和 6,011,168 ;美国专利公开 No. 2006/0079679 和 Synthetic Communications,20(16):2559-2564(1990) 中,所述文献通过引用整体并入本文。

[0112] 流程 1、2 和 3 描述了 [2-(8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸合成中的主干流程。流程 1 描述了通过下述五步方案来制备 [2-(8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -基) 烷基] 膦酸:

[0113] 流程 1

[0114]



[0117] N-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-2-氨基乙基膦酸二乙基酯

16

1. 32(t, 6H), 1. 43(s, 9H), 1. 65(t, 2H), 1. 80(br, 1H), 1. 97(dt, 2H), 2. 67(t, 2H), 2. 85(dt, 2H), 3. 20(q, 2H), 4. 09(m, 4H), 5. 08(br, 1H)。

[0119] N-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-N-[4-乙氧基-2,3-二氧代环丁-1-烯-1-基]-2-氨基乙基膦酸二乙基酯

[0120] 氮气下,向 3,4-二乙氧-3-环丁烯-1,2-二酮(45g,0.265mole)在甲醇(1.2L)中的溶液中逐滴加入 N-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-2-氨基乙基膦酸二乙基酯(80g,0.24mole)在甲醇(600mL)中的溶液,室温下对反应混合物搅拌 15 小时。薄层色谱(硅胶 60 F-254(0.25mm 厚)板,用 UV 光和 / 或碘蒸气观察,89%二氯甲烷、10%甲醇和 1%氢氧化铵)显示反应完全。减压下浓缩反应混合物,加入甲苯(100mL),然后减压下除去甲苯,产生作为粘性油的 N-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-N-[4-乙氧基-2,3-二氧代环丁-1-烯-1-基]-2-氨基乙基膦酸二乙基酯(117g,96%)。NMR(CDCl₃,400Mhz):1.34(t,6H),1.43(s,9H),1.46(t,3H),1.80(m,2H),2.12(m,2H),3.14(m,2H),3.49(t,1H),3.66(m,1H),3.73(t,1H),3.90(m,1H),4.10(m,4H),4.74(m,4H),5.05(br,1H)。

[0121] [2-(8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基)乙基]膦酸二乙基酯

[0122] 在冰上冷却 N-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-N-[4-乙氧基-2,3-二氧代环丁-1-烯-1-基]-2-氨基乙基膦酸二乙基酯(100g,0.22mole)在甲苯(500mL)中的溶液,用三氟乙酸(300mL)处理。令反应混合物回温至环境温度,过夜。减压下,最高 40℃ 的温度下浓缩溶液。加入甲苯(2x100mL),浓缩溶液,产生粘性油(159.5g)。将粘性油溶于甲醇,在 8 小时内逐滴加入到三乙基胺(350mL)在甲醇(1.5L)中的溶液中,室温下搅拌 8 小时。减压下浓缩反应混合物,产生油,将其加入进乙酸乙酯(1L)。在冰上结晶并冷却化合物,过滤,先用乙酸乙酯后用己烷洗,产生作为白色化合物的标题化合物(40g,58%)。NMR(CDCl₃,400Mhz):1.34(t,6H),2.06(m,2H),2.20(dt,2H),3.50(m,4H),4.05(m,2H),4.15(m,4H),7.87(br 1H)。MS(DEI)M⁺ m/z 316。LC 分析(柱:Microsorb-MV C-18,150x4.6mm;洗脱剂 30/70 MeOH/0.01M NH₄H₂PO₄ pH 4.7;流速:1mL/min;UV 检测仪设置为 210nm;针对 C₁₃H₂₁N₂O₅P 分析 Calc'd:C,49.36;H,6.69;N,8.85%;发现:C,49.476;H,6.74;N,8.77%。

[0123] [2-(8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基)乙基]膦酸

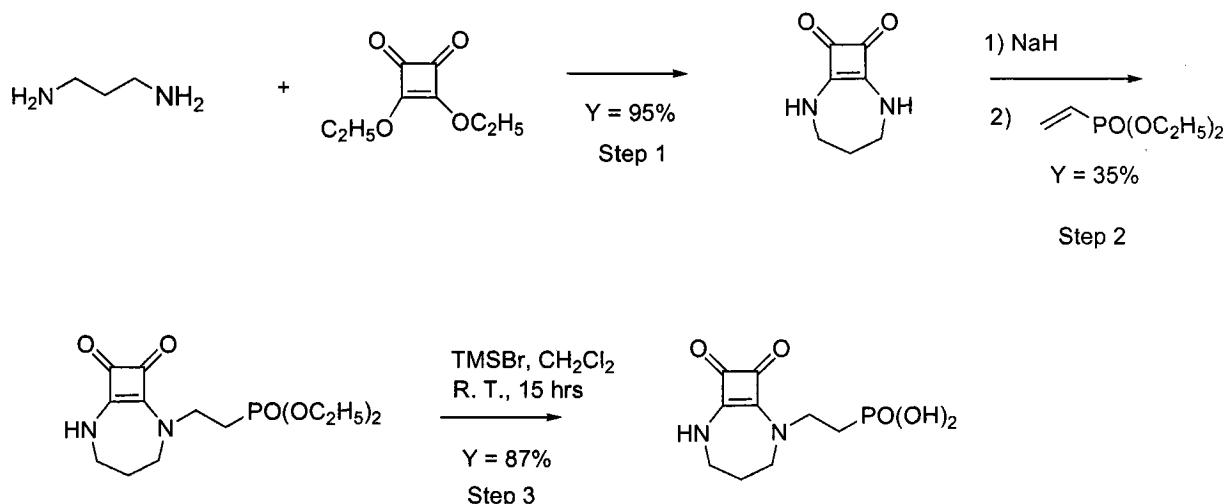
[0124] 按照下文制备 [2-(8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基)烷基]膦酸。在氮气下,将溴代三甲基硅烷(83mL,96.3g,0.63mole)快速逐滴加入到 [2-(8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基)乙基]膦酸二乙基酯(37.6g,0.12mole)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中。反应混合物在大约 20℃ 的水浴中保持 15 小时。在减压下浓缩澄清的溶液,将泡沫状残余物加入进丙酮(600mL),其间伴随剧烈震荡,产生稀薄悬浮液。加水(50mL,2.78moles),产生胶黏沉淀物,其迅速固化。对悬浮液猛烈振荡 10 分钟,过滤,用丙酮洗,产生黄色固体化合物。将固体加入到沸水(450nL)中,将热溶液滤经带凹槽滤纸,以除去少量不可溶材料。在冰上冷却澄清溶液,开始结晶。通过缓慢加入丙酮(800mL)稀释浓厚的结晶物质,保持冷却 1 小时,过滤,先用丙酮然后用己烷洗,产生浅黄色固体(20.2g)。来自母液的第二部分(通过 LC 测定为 100%纯度)产生额外一部分(~6.5g),总产率为 87%。NMR(DMSO-d₆,400Mhz):1.90(m,4H),3.25(m,2H),3.36(m,2H),3.84(q,4H),8.45(s,1H)。LC 分析(柱:Nova Pak C18,300x3.9mm;洗脱剂:20/80

MeOH/0.00r MPic A;流速:1mL/min;UV 检测仪设置为 210nm)。分析:针对 $C_9H_{13}N_2O_5P \cdot 1H_2O$ 的 Calc'd:C, 41.26 ;H, 5.08 ;N, 10.69%;发现:C, 41.17 ;H, 5.04 ;N, 10.42%;Karl-Fischer 分析:0.55% H_2O ; $-FAB[M-H]^-$ m/z259。

[0125] 流程 2 描述了通过下述三步方案来制备 [2-(8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -基) 烷基] 膦酸

[0126] 流程 2

[0127]



[0128] 2,6- 二氮杂 - 双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -8,9- 二酮

[0129] 剧烈搅拌下,10 分钟内,干燥氮气和环境温度下,以平行方式,将 3,4- 二乙氧 -3- 环丁烯 -1,2- 二酮 (6.8g,0.04mole) 在甲醇 (180mL) 中的溶液和 1,3- 二氨基丙烷 (4.46g,0.06mole) 在 MeOH(75mL) 中的溶液逐滴加入到 MeOH(100mL) 中。环境温度下对反应混合物进行过夜搅拌,之后对沉淀的产物进行过滤,用冰冷的 MeOH(10mL) 洗。高真空下干燥获得的略微淡黄色粉末,产生 $\sim 4.7g$ ($\sim 95\%$) 2,6- 二氮杂 - 双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -8,9- 二酮;(mp:335°C;MS(ES $^-$):m/e 151.1[M-H])。

[0130] [2-(8,9- 二氧代 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸二乙基酯

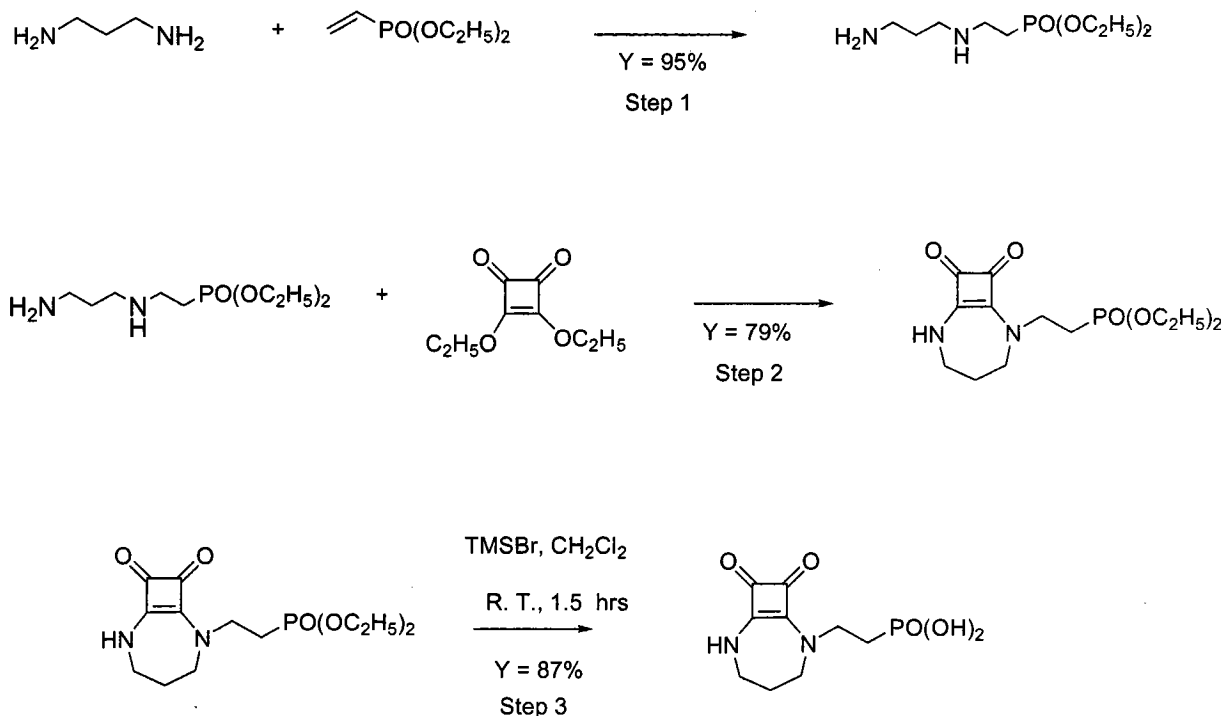
[0131] 干燥氮气下,搅拌下,用油中的 60% 氢化钠 (0.328g,0.083mole) 对 2,6- 二氮杂 - 双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -8,9- 二酮 (1.21g,0.08mole) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (75mL) 中的溶液加以处理。室温下 30 分钟后,将反应混合物冷却至 0°C,剧烈搅拌下一性加入乙烯基膦酸二乙基酯 97% (1.09g,0.08mole) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液。然后室温下对反应搅拌过夜,减压下浓缩,在 5% 氯化铵水溶液 (30mL) 和乙酸乙酯 (2x100mL) 之间分配残余物。用饱和氯化钠 (1x10mL) 洗合并的有机层,在硫酸镁上干燥,减压下蒸发至干。在硅胶 (60g) 上对残余物进行快速色谱。用二氯甲烷中的 2% 甲醇洗脱,产生作为白色固体的标题化合物 (0.81g,35%) NMR($CDCl_3$, 400Mhz): 1.34(t, 6H), 2.06(m, 2H), 2.20(dt, 2H), 3.50(m, 4H), 4.05(m, 2H), 4.15(m, 4H), 7.87(br 1H). MS(DEI) M^+m/z 316。LC 分析(柱:Microsorb-MV C-18,150x4.6mm;洗脱剂 30/70MeOH/0.01M $NH_4H_2PO_4$ pH 4.7;流速:1mL/min;UV 检测仪设置为 210nm;针对 $C_{13}H_{21}N_2O_5P$ 分析 Calc'd:C, 49.36 ;H, 6.69 ;N, 8.85%;发现:C, 49.476 ;H, 6.74 ;N, 8.77%。

[0132] [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸

[0133] 使用与流程 1 相同的方法来制备 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸

[0134] 流程 3 描述了通过下述三步方案制备 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -基) 烷基] 膦酸

[0135]



[0136] N-(3- 氨基丙基) 氨基乙烷膦酸二乙基酯

[0137] 向装备有磁性搅棒和氮进口的 500mL 三颈烧瓶中加入甲醇 (150mL) 和 1,3- 二氨基丙烷 (12.7g, 0.152mole, 5.0 当量) (放热反应, 20℃ 至 40℃)。对反应混合物搅拌 10 分钟, 然后在蒸汽中加入甲醇 (10mL) 中的乙烯基膦酸二乙基酯 97% (5g, 0.03mole)。室温下对混合物搅拌过夜, 然后减压下除去溶剂, 然后增加真空, 以除去任何未反应的 1,3- 二氨基丙烷, 产生作为无色油的产物 (7.08g, 98% 产率)。NMR(CDCl₃, 400Mhz) : 1.18 (t, 6H), 1.47 (t, 2H), 1.80 (br, 3H), 1.83 (dt, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.63 (dt, 2H), 2.76 (q, 2H), 3.95 (q, 4H)。

[0138] [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸二乙基酯

[0139] 向装备有磁性搅棒和氮进口的 500mL 三颈烧瓶中加入甲醇 (150mL), 并加热至 55-60℃。将 3,4- 二乙氧 -3- 环丁烯 -1,2- 二酮 (1.04g, 0.006mole) 溶于甲醇 (50mL) 中, 将溶液转移到另一漏斗中。类似地, 将 N-(3- 氨基丙基) 氨基乙烷膦酸二乙基酯 (1.46g, 0.0061mole) 溶于甲醇 (50mL), 并转移到另一漏斗中。在 5-6 小时内将两种溶液同时逐滴加入到经预热甲醇中。室温下对混合物搅拌过夜。减压下除去甲醇, 将乙酸乙酯 (50mL) 加入至残余物。冰浴中冷却后, 过滤产物, 干燥, 产生 (1.53g, 79%)。NMR(CDCl₃, 400Mhz) : 1.34 (t, 6H), 2.06 (m, 2H), 2.20 (dt, 2H), 3.50 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 7.87 (br 1H)。MS(DEI)M⁺/z 316。LC 分析 (柱 :Microsorb-MV C-18, 150x4.6mm ;洗脱剂 :30/70

MeOH/0.01M $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ pH 4.7; 流速 1mL/min; UV 检测仪设置为 210nm。

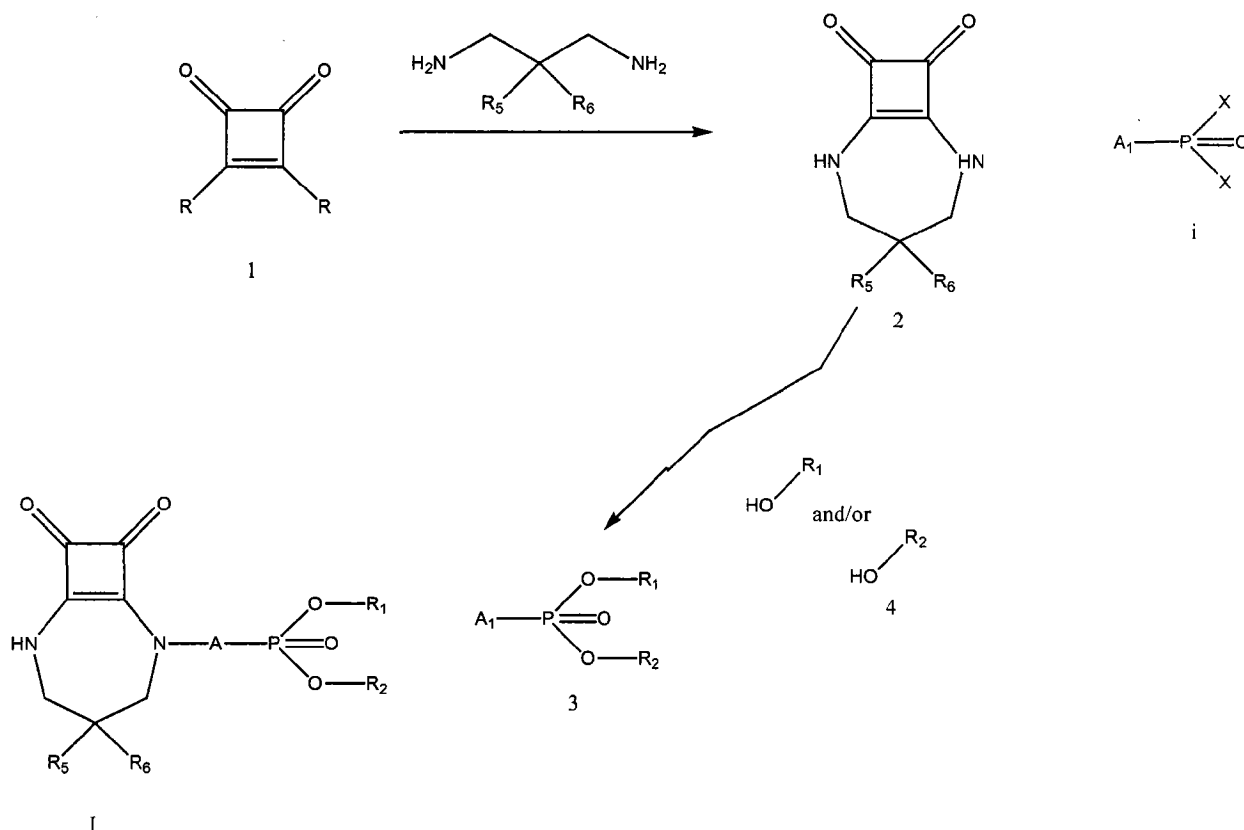
[0140] [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸

[0141] 使用与流程 1 相同的方法来制备 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 乙基] 膦酸。

[0142] 在其它一些实施方式中, 可通过流程 4 所示的方法来合成式 (I)、(II) 和 (III) 所示的 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 [2-(8,9- 二氧化 -2,6- 二氮杂双环 [5.2.0] 壬 -1(7)- 烯 -2- 基) 烷基] 膦酸的衍生物及其可药用盐。

[0143] 流程 4

[0144]



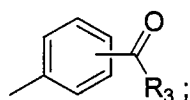
[0145] 在大约 0℃至大约 50℃下 (优选大约 20℃至大约 30℃下), 二氨基烷与二烷氧基方酸酯 (1) 在合适的质子溶剂 (例如甲醇、乙醇等) 中的反应提供了式 (2) 的二环中间产物。“合适的溶剂”表示其中胺和方酸酯都至少部分可溶并且这两者都不与其有实质性反应的溶剂。典型地, 反应时间为大约 10 小时至大约 25 小时, 更优选地, 大约 12 小时至大约 18 小时。

[0146] 在一些实施方式中, 二氨基烷是二氨基丙烷 (例如 1,3- 二氨基丙烷)。在其它一些实施方式中, R 是 C₁ 至 C₄ 烷氧基。在还一些实施方式中, 二烷氧基方酸酯是二乙氧方酸酯, 其中每个 R 是 -OEt。在一些实施方式中, R₅ 和 R₆ 都是氢。在另一些实施方式中, R₅ 和 R₆ 独立地是: 氢、烷基、羟基、烷氧基或 C₅ 至 C₇ 芳基。每个烷基、烷氧基和 C₅ 至 C₇ 芳基可任选如上文所述被取代。

[0147] 二环中间产物 (2) 的阴离子可通过在合适的非质子溶剂 (例如, N,N- 二甲基甲酰胺或四氢呋喃) 中将 (2) 与合适的碱 (例如氢化物或烷氧化物, 其包括例如甲氧化钠、叔丁氧钾、氢化钠等等) 接触来形成。然后用膦酸酯中间产物 (3) 处理阴离子, 其中优选地, A₁

是 $(\text{CH}_2)_2$, 但也可以是 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基, 优选 R_1 和 R_2 是:

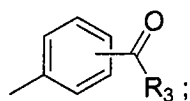
[0148]



[0149] 在环境温度下对混合物搅拌大约 10 小时至大约 25 小时, 更典型地, 大约 12 小时至大约 18 小时。使用合适的纯化技术, 例如快速色谱或高压液相色谱, 将想要的式 (I) 化合物从反应混合物分离出来。

[0150] 可通过在大约 0°C 至大约 30°C 的温度下, 在合适的非质子溶剂 (例如二氯甲烷等等) 中用膦酰基二卤化物 (i) 对式 (4) 的化合物进行烷基化, 来制备磷酸酯中间产物 (3), 其中 X 是卤化物, A_1 如上定义, R_1 和 R_2 是:

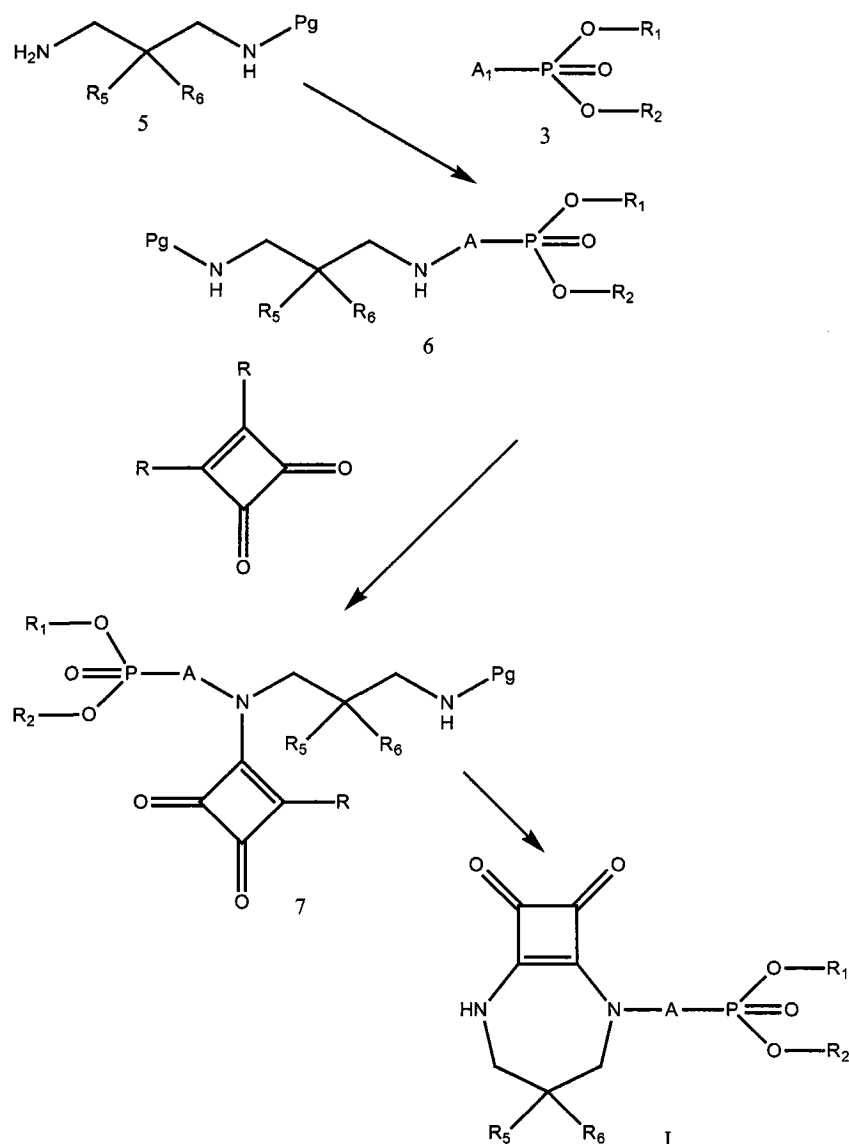
[0151]



[0152] 在一种优选的实施方式中, A_1 是 $(\text{CH}_2)_2$, X 是 Cl。反应时间为大约 10 小时至大约 25 小时, 更典型为大约 12 小时至大约 16 小时。“合适的溶剂”表示其中两种试剂都至少部分可溶并且这两者都不与其有实质性反应的溶剂。优选地, 酸清除剂 (与反应副产物酸性卤代物反应), 例如有机胺, 任选在反应中被加入到反应混合物中, 形成中间产物 (3)。有机胺典型地是仲胺或叔胺, 例如三乙基胺。

[0153] 流程 5

[0154]



[0155] 或者,可按照流程 5 所述,通过环境温度下和合适的非质子溶剂(例如四氢呋喃),将中间产物(3)(上文描述了其一种制备方法)加入到单保护的二氨基烷(5)中,来获得式(I)、(II)、(III)的化合物及其可药用盐。可使用合适的保护基团(PG)例如叔丁氧羰基,对二氨基烷进行单保护。优选在环境温度下,用合适的溶剂(例如乙腈)中的二烷氧基方酸酯(1),对得到的经二取代的二氨基烷衍生物(6)进行处理,产生经三取代的二氨基烷衍生物(7)。使用例如合适的非质子溶剂(例如二氯甲烷)中的三氟乙酸,对后者(7)去保护,之后使用例如有机碱,优选叔胺,例如三乙基胺,在合适的溶剂(例如乙腈)中完成环化。本领域技术人员将容易地知道可用于该合成中的合适保护基团。

[0156] 对其它示例性[2-(8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基)烷基]膦酸衍生物(包括2,2'-[({2-[8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基]乙基}-膦酰基)双(氧基)]二苯甲酸二乙基酯;4,4'-[({2-[8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基]乙基}-膦酰基)双(氧基)]二苯甲酸二乙基酯;双(4-乙酰基苯基){2-[8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基]乙基}膦酸酯;双(3-乙酰基苯基){2-[8,9-二氧代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基]乙基}膦酸酯;双(2-乙酰基苯基){2-[8,9-二氧

代-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基]乙基}磷酸酯)的合成在美国专利公开 No. 2006/0079679 中有所描述。

[0157] 施用 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂以获得麻醉剂节约效果

[0158] 本发明的 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合物可以以本领域技术人员已知的任何方式施用,例如,通过口服或非肠道施用,例如通过肌内、腹膜内、硬膜外、鞘内、静脉内、皮下、粘膜内(例如舌下或鼻内)、阴道、直肠或透皮施用。在本文公开的一些实施方式中,NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合物口服、粘膜内、肌内、皮下或静脉内施用。本文公开内容通过在施用吸入麻醉剂异氟烷之前或之后非肠道施用麻醉剂节约性的 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂[2-(8,9-二氧化-2,6-二氮杂双环[5.2.0]壬-1(7)-烯-2-基)烷基]磷酸来示例。

[0159] 本文公开中的组合物,包括包含式(I)、(II)、(III)的化合物及其可药用盐的组合物,以足以对哺乳动物获得麻醉剂节约效果的量施用,以降低保持麻醉所需的麻醉剂浓度(例如最低肺泡浓度或“MAC”),尤其是吸入麻醉剂的浓度(即,获得“麻醉剂节约”效果)。在本文中使用,“麻醉剂节约有效量”是待施用的麻醉剂而言能获得麻醉剂节约效果所需的化合物或其可药用盐的最小量。麻醉剂节约有效量取决于多种变量,例如使用的特定化合物、施用途径、麻醉剂性质以及被治疗的特定受试者。

[0160] 为确定待施用的化合物的麻醉剂节约有效量,兽医或医师可例如通过递增式增加剂量直到获得想要的麻醉剂节约效果,来评估给定的式(I)、(II)、(III)化合物及其可药用盐在受试者中的效果。然后可对持续的剂量方案加以改良,以获得想要的结果。例如,在静脉内(IV)剂量情况下,可在5mg/kg至20mg/kg的大致范围内,递增式增加本发明的化合物,直到获得想要的麻醉剂节约效果。可按照需要施用其它剂量,虽然本文提供的实施例显示了单次IV施用后5小时内都没有削弱的疗效。采用类似技术,可基于生物可利用性和/或疗效数据来测定其它施用途径(例如皮下、肌内或口服)的有效剂量范围。

[0161] 在另一实施方式中,本发明的组合物,包括包含式(I)、(II)、(III)的化合物及其可药用盐的组合物,可以与用于手术的多种其它药物活性试剂中的一种或多种一起施用给哺乳动物。此类药物活性试剂的例子包括止痛剂、肌肉松弛剂和安眠/离解剂、麻醉剂或其组合。这些试剂可以是一些药物类别的成员,例如苯二氮卓(例如唑拉西洋和安定)、阿片类(例如吗啡、布托啡诺和芬太尼)、 α -2肾上腺素激动剂(例如美托咪定和甲苯噻嗪)、非固醇类抗炎药(NSAID)(例如依托度酸、卡洛芬、德拉昔布、非罗考昔、替泊沙林和美洛昔康)、皮质固醇(例如氢化可的松)、巴比妥酸盐(例如戊硫代巴比妥和苯巴比妥)、通道阻断 NMDA 拮抗剂(例如克他命和替来他明)、麻醉剂包括吸入剂(例如七氟醚、氟烷)和可注射剂(例如依托咪酯、丙泊酚和沃氟沙尤)类别。这并不是对潜在可与 Perzinfotel 组合施用的药物活性试剂的完全列表。更完整的药物活性试剂列表可在 Medical Economics Co., Inc., Montvale, N. J 出版的 Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001 和 North American Compendiums; Inc., Port Huron, MI 出版的 Compendium of Veterinary Products (CVP), 10th Edition, 2007 中找到。这些试剂中每种都可根据本领域已知的治疗有效剂量和方案施用,例如, Medical Economics Co., Inc., Montvale, N. J. 出版的 Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001 中针对产品描述的那些。

[0162] 一种或多种其它药物活性试剂可以以治疗有效量与本发明的组合物(包括包含式(I)、(II)、(III)的化合物及其可药用盐的组合物)同时(例如,在相同时间分别施用,

或者在药物组合物中一起施用)和/或连续施用。

[0163] 施用其它药物活性试剂的方法可与用于本发明组合物的施用途相同或不同。例如,可通过口服或非肠道施用来施用其它药物活性试剂,例如,通过肌肉、腹膜内、硬膜外、鞘内、静脉内、皮下、粘膜内(例如舌下或鼻内)、阴道、直肠或透皮施用。优选的施用途将取决于选用的特定药物活性试剂,其推荐施用方式是本领域技术人员已知的。

[0164] 本领域技术人员将知道,施用给哺乳动物的这些其它药物活性试剂的剂量将取决于目标特定试剂和想要的施用途。因此,可按照本领域技术人员已知的那些实践,来确定其它药物活性试剂的给药剂量和施用途,例如,参考文献(例如Medical Economics Co., Inc., Montvale, N. J. 出版的Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001)中公开的那些。

[0165] 在本发明的某些实施方式中,包含式(I)、(II)和/或(III)的麻醉剂节约化合物的组合物可按照前文所述的方法与至少一种阿片类止痛剂一起施用。当与至少一种阿片类止痛剂(例如吗啡或芬太尼)一起使用时(如例如实施例2中公开的),包含式(I)、(II)和/或(III)的麻醉剂节约化合物的组合物可能具有一些有益效果,例如,协同降低疼痛感觉和/或麻醉剂节约效果。

[0166] 本发明的麻醉剂节约组合物,包括包含式(I)、(II)和/或(III)的化合物及其可药用盐的组合物,可以纯粹的状态(即,原样)施用,或者可在含有至少一种可药用载体的药物组合物中施用。因此,本发明还提供了含有药物有效量的至少一种式(I)、(II)和/或(III)的化合物及其可药用盐和至少一种可药用载体的药物组合物。优选在本发明的药物组合物中存在的化合物包括前文中作为优选描述过的式(I)、(II)和/或(III)的化合物及其可药用盐。可药用载体是与制剂中其它成分相容并且生物可接受的那些。

[0167] 可作为麻醉剂节约组合物的药物组合物可以是本领域技术人员已知的任何形式,例如液体或固体形式。成分的比例将取决于一些因素,例如式(I)、(II)和/或(III)的化合物及其可药用盐的溶解度和化学性质以及选用的施用途。按照可接受的制药过程来制备此类化合物,例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)中描述的。

[0168] 药物组合物除了含有麻醉剂节约有效量的一种或多种本文公开的化合物和可药用载体之外,还可包括本领域技术人员已知用于配制药组合物的一种或多种其它成分。

[0169] 固体药物组合物可含有本发明的一种或多种麻醉剂节约化合物和一种或多种固体载体,以及任选地,一种或多种其它添加剂,例如,调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填料、助流剂(glidants)、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂或包覆材料。合适的固体载体包括,例如,磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡或离子交换树脂或其组合。在粉末药物组合物中,载体可以是精细分散的固体,其处于与精细分散的活性成分的混合物中。在片剂中,活性成分可与合适比例的具有必要压缩性质的载体混合,以及任选地,与其它添加剂混合,并被压制为想要的形状和大小。固体药物组合物,例如粉末和片剂,优选含有可多至99%的活性成分。

[0170] 液体药物组合物可含有本发明的一种或多种麻醉剂节约化合物和一种或多种液体载体,以形成例如溶液、悬浮液、乳液、糖浆、酏剂或加压组合物。可药用的液体载体包括,例如,水、有机溶剂、可药用的油或脂肪或其组合。液体载体可含有其它合适的药物添加剂,

例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、加甜剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、颜料、粘度调控剂、稳定剂或渗透调控剂或其组合。

[0171] 适用于口服或非肠道施用的液体载体的例子包括水（优选含有添加剂，例如纤维素衍生物，例如羧甲基纤维素钠）、醇或其衍生物（包括单羟基醇或多羟基醇，例如乙二醇）或油（例如，经分级分离的椰子油或花生油）。对非肠道施用而言，载体还可以是油性酯，例如油酸乙酯或肉豆蔻酸异丙酯。用于加压组合物的液体载体可以是卤化烃或其它可药用推进剂。

[0172] 作为无菌溶液或悬浮液的液体药物组合物可非肠道施用，例如通过肌内、腹膜内、硬膜外、鞘内、静脉内或皮下注射。用于口服或透粘膜施用的药物组合物可以是液体或固体组合物形式的。

[0173] 麻醉剂节约组合物，包括药物组合物，可以是单位剂量形式，例如片剂或胶囊。采用此类形式，麻醉剂节约组合物可被细分为单位剂量，其中含有合适量的活性成分，例如，式 (I)、(II) 和 / 或 (III) 的化合物和 / 或其可药用盐。单位剂量形式可以是经包装的组合物，例如，小包粉末、小管、安瓿、预填装的注射器或含有液体的小袋。单位剂量形式可以是例如胶囊或片剂自身，或者其可以是包装形式的合适量的任何此类组合物。

[0174] 因此，本发明提供了单位剂量形式的药物组合物，其含有至少一种本发明的麻醉剂节约化合物的治疗有效的单位剂量。如本领域技术人员将知道的，优选的单位剂量将取决于例如，施用方法和被治疗的病况。例如，单位剂量可在大约 1mg 麻醉剂节约化合物 /kg 体重到大约 1g 麻醉剂节约化合物 /kg 体重的范围内，大约 2mg 麻醉剂节约化合物 /kg 体重到大约 100mg 麻醉剂节约化合物 /kg 体重的范围内，或者大约 5mg 麻醉剂节约化合物 /kg 体重到大约 20mg 麻醉剂节约化合物 /kg 体重的范围内。

[0175] 本发明还提供了用于将本发明化合物分配给接受治疗的哺乳动物的治疗包装，其中包括式 (I)、(II) 和 / 或 (III) 的化合物及其可药用盐。治疗包装可含有一个或多个本发明麻醉剂节约化合物的单位剂量和含有所述一个或多个单位剂量的容器，以及指导所述包装在哺乳动物中获得麻醉剂节约效果的施用的标签。

[0176] 麻醉剂

[0177] 典型地，用于与本文所述的 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂组合的麻醉剂是普通麻醉剂。普通麻醉剂正常施用时，将导致中枢神经系统进行性机能降低，从而患者失去知觉。在本文中使用时，短语“普通麻醉”指诱导无知觉的平衡状态，伴随丧失疼痛敏感并且全身骨骼肌松弛。这是通过施用麻醉药品诱导的，其在大手术和其它侵入性手术过程期间使用。

[0178] 在手术操作前施用普通麻醉的目的可包括：a) 阻止患者活动，松弛患者肌肉，从而防止非主动的反射性肌肉运动，这种肌肉运动可能干扰手术（即，产生肌肉松弛）；b) 防止患者在手术期间清醒（即，丧失知觉或镇静）；c) 防止患者在手术期间感受到疼痛（即，丧失敏感或止痛）；以及 d) 防止患者记住手术中的事件或讨论（即健忘）。麻醉不应将血压降低至危险程度（即，平均动脉压力 (MAP) 低于大约 60mmHg 或大约 50mm Hg)。为监测患者的“麻醉深度”或“麻醉级别”，有经验的麻醉剂监测者会选择指示患者生命力信号的生理参数（例如呼吸、血压等）和双频脑电指数 (BIS)，这是源于 EEG 数据的数字分数，其范围为无知觉时大约 30 至大约 65（手术设置中获得的）到大约 100（完全知觉）之间，以确定是否需要更多或更少的麻醉剂。

[0179] 在某些实施方式中,普通麻醉剂可以是吸入或静脉内麻醉剂。吸入麻醉剂是具有麻醉量的气体或蒸气,其包括挥发性麻醉剂氟烷、异氟烷、七氟醚和地氟烷以及气体乙烯、环丙烷、醚、氯仿、一氧化二氮和氙。吸入麻醉剂或挥发性麻醉剂是通过肺进入身体的化合物,其被血液载到身体组织中。吸入麻醉剂典型地与非挥发性静脉内麻醉剂(通过注射或静脉输注施用)组合使用。静脉内普通麻醉剂包括克他命、替来他明、戊硫代巴比妥、美索比妥、依托咪酯和丙泊酚。

[0180] 本文通过与麻醉剂异氟烷组合,示例了 Perzinfotel 的麻醉剂节约效果。应当理解,在本文公开的麻醉剂节约方法中,可满意地利用多种不同的麻醉剂化合物。例如,除异氟烷之外,本发明还包括使用通常用作麻醉剂的其它氟醚类化合物。用作麻醉剂的合适氟醚类化合物包括七氟醚(氟甲基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙醚);安氟醚((±)-2-氯-1,1,2-三氟乙基二氟甲基醚);异氟烷(1-氯-2,2,2-三氟乙基二氟甲基醚);甲氧氟烷(2,2-二氯-1,1-二氟乙基甲基醚)和地氟烷((±)-2-二氟甲基-1,2,2,2-四氟乙基醚)。还可使用其它麻醉剂,例如氟烷。

[0181] 下述专利描述了监测和/或控制向患者供应麻醉剂的方法和装置,这些专利通过引用整体并入本文。Tsutsumi et al. 的美国专利 No. 6,315,736;Ennen et al. 的美国专利 No. 6,317,627;John 的美国专利 No. 6,016,444;John 的美国专利 No. 5,699,808;Kangas et al. 的美国专利 No. 5,775,330;John 的美国专利 No. 4,557,270;Chamoun 的美国专利 No. 5,010,891;Silberstein 的美国专利 No. 4,869,264。

实施例

[0182] 参照下述非限制性实施例,将更好地理解本发明。

[0183] 实施例 1

[0184] 用作为麻醉剂节约试剂的 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel

[0185] 本实施例显示,NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 能有效降低在狗中保持麻醉所需的异氟烷的最低肺泡浓度(MAC)。

[0186] 在施用 IV 推注剂量的 Perzinfotel(配制为无菌水溶液,含有 50mg/ml 的 Perzinfotel、8.3mg/ml 的氢氧化钠(NaOH)和 0.4mg/ml 的乙二胺四乙酸(EDTA))之前和之后,针对六只狗,测定异氟烷的 MAC。麻醉被定义为对严重的有害刺激(电击)无知觉和无应答。

[0187] 表 1 显示了 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 对保持麻醉所需的异氟烷最低肺泡浓度(MAC)的影响。MAC 值被表示为呼气中的(呼气末)异氟烷的%。首先建立“基线”MAC 值,用其在后面的测定中设置每只狗的初始异氟烷剂量。为评估 Perzinfotel 的效果,首先在施用 IV 盐水后大约 1 小时测定对照 MAC,接着,在测定对照 MAC 后 IV 施用 Perzinfotel 3-5 分钟,施用 Perzinfotel 后大约 2 小时(“第一次”)和 5 小时(“第二次”)后,再测定两次 MAC。

[0188] 施用 5、10 和 20mg/kg IV 的 Perzinfotel 后,平均 MAC 值分别为 1.01、0.93 和 0.71(表 1)。这些 MAC 值显著低于对照或基线 MAC 值(平均大约 1.3%),并且互相显著不同。这些数据表明,NMDA 谷氨酸盐拮抗剂 Perzinfotel 能有效降低在狗中保持麻醉所需的异氟烷的 MAC。

[0189] 表 1

[0190] NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 对保持麻醉所需的异氟烷的最低肺泡浓度 (MAC) 的影响¹

[0191]

保持麻醉所需的异氟烷的平均最低肺泡浓度 (MAC %) (对有害刺激无应答)				
处理				
IV 盐水 (对照)	基线 (没有其它处理)			%MAC 减少 (相对盐水)
	第一次	第二次	平均	
NA ²	1.33	1.33	1.33	NA ²
IV 盐水 (对照)	IV 5 MG/KG PERZINFOTEL			%MAC 减少 (相对盐水)
	第一次	第二次	平均	
1.33	1.03	0.99	1.01	22.73
IV 盐水 (对照)	IV 10 MG/KG PERZINFOTEL			%MAC 减少 (相对盐水)
	第一次	第二次	平均	
1.32	0.93	0.93	0.93	28.62
IV 盐水 (对照)	IV 20 MG/KG PERZINFOTEL			%MAC 减少 (相对盐水)
	第一次	第二次	平均	
1.32	0.72	0.70	0.71	45.33

[0192] ¹n = 6 只狗[0193] ²NA = 不适用

[0194] 双频脑电指数 (BIS) 是对知觉 / 催眠的量度, 这从用 MAC 同时收集的脑电图数据来计算。施用 Perzinfotel 之后的 BIS 值较之基线和盐水对照没有变化或者增加。这表明, Perzinfotel 对 MAC 的作用可能是由止痛剂而非麻醉剂机制介导的, 因为 BIS 与知觉水平相关, 并且其并未减少 (用补充麻醉剂所预计的那样)。

[0195] 表 2 展示了 Perzinfotel 对双频脑电指数的影响。从表 1 所示的 MAC 测定同时收集的脑电图 (EEG) 数据来计算双频脑电指数。从恰在有害刺激前读取的 EEG 读数来计算 BIS 值。

[0196] 表 2

[0197] Perzinfotel 对双频脑电指数的影响

[0198]

平均双频脑电指数 (BIS)		
处理		
IV 盐水 (对照)	基线 (没有其它处理)	
	第一次	第二次
NA ¹	61	63
IV 盐水 (对照)	IV 5 MG/KG PERZINFOTEL	
	第一次	第二次
69	70	68
IV 盐水 (对照)	IV 10 MG/KG PERZINFOTEL	
	第一次	第二次
59	69	79
IV 盐水 (对照)	IV 20 MG/KG PERZINFOTEL	
	第一次	第二次
63	81	78

[0199] ¹ 不适用

[0200] 与 MAC 测定同时还收集了血液动力学和呼吸参数。这包括体温、呼吸速率、中位动脉压 (MAP)、心率、百分比血红蛋白氧饱和度 (SpO₂)、动脉收缩压 (SAP)、动脉舒张压 (DAP)、呼气末 (呼气) 氧浓度 (ET_O₂) 和呼气末 (呼气) 二氧化碳浓度 (ET_{CO}₂)。这些结果展示于表 3 中, 其中表明 Perzinfotel 能降低异氟烷诱导的血液动力学的机能降低。例如, 在 10 和 20mg/kg 的 Perzinfotel 的情况下, 所有血压参数 (MAP、SAP 和 DAP) 都显著不同于单独使用异氟烷的对照水平。MAP 结果特别表明, 异氟烷将血压降低到正常知觉水平下, 而加入 Perzinfotel 使得血压朝向有知觉范围有所恢复。针对心率观察到了相同的情况。

[0201] 表 3 展示了对施用 Perzinfotel (EAA-090) 和异氟烷之后血液动力学和呼吸参数的综述。血液动力学和呼吸参数是与表 1 所示的 MAC 测定同时测量的, 但有知觉的狗的数据例外。

[0202] 表 3

[0203] 施用 Perzinfotel 和异氟烷之后的平均血液动力学和呼吸参数的综述

[0204]

参数	有知觉的狗	用异氟烷麻醉的狗					
		基线（没有其它处理）		IV 盐水（对IV PERZINFOTEL			
		第一次	第二次	照）	剂量	第一次	第二次
心率（搏动/分钟）	132	101	115	111	5 mg/kg	129	113
				104	10 mg/kg	132	140
				102	20 mg/kg	134	141
MAP (mm Hg)	134	71	79	75	5 mg/kg	90	88
				80	10 mg/kg	98	96
				73	20 mg/kg	105	106
SAP (mm Hg)	未获得数据	95	105	102	5 mg/kg	116	114
				107	10 mg/kg	126	124
				97	20 mg/kg	138	139
DAP (mm Hg)	未获得数据	58	63	60	5 mg/kg	73	69
				66	10 mg/kg	82	80
				57	20 mg/kg	86	85
呼吸速率 (次呼吸/分钟)	未获得数据	12	29	12	5 mg/kg	24	27
				12	10 mg/kg	26	34
				12	20 mg/kg	29	16
SpO ₂ (%)	未获得数据	99	99	99	5 mg/kg	99	100
				99	10 mg/kg	99	100
				100	20 mg/kg	99	99
体温 (°C)	38.5	37.9	37.9	37.8	5 mg/kg	37.8	37.8
				37.9	10 mg/kg	37.9	38.0
				37.9	20 mg/kg	37.9	37.9
ETO ₂ (mm Hg)	未获得数据	93	93	95	5 mg/kg	94	94
				94	10 mg/kg	94	95
				94	20 mg/kg	95	94
ETCO ₂ (mm Hg)	未获得数据	42	37	40	5 mg/kg	32	30
				38	10 mg/kg	37	32
				39	20 mg/kg	31	30

[0205]

[0206] 实施例 2

[0207] NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 和阿片类激动剂芬酞尼之间的协作性相互作用

[0208] 本实施例描述了 NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 和阿片类激动剂芬酞尼之间的协作性相互作用。

[0209] 用于手术的新引入药品（例如麻醉剂节约试剂）与现有麻醉佐剂相容将是人们高度希望的。就此目的而言，在狗中测定麻醉剂节约效果（相对仅异氟烷的情况），其中进行三种处理：1. Perzinfotel (20mg/kg IV 推注)；2. 芬酞尼 (5 μ g/kg IV 推注接着 0.15 μ g/kg/min 的 IV 输注)；3. 芬酞尼和 Perzinfotel 的组合（剂量如 1 和 2）。本实施例中选用芬酞尼因为其是通常用于手术过程的麻醉化合物，并且美国专利 No. 7, 098, 200 公开了 Perzinfotel 和阿片类止痛剂之间的尤其有利的相互作用。

[0210] Perzinfotel、芬酞尼以及芬酞尼 : Perzinfotel (组合) 对异氟烷的最低肺泡浓度 (MAC) 的作用比较示于表 4, 其显示, 芬酞尼和 Perzinfotel 的麻醉剂节约效果是高度补足性的。这意味着, 芬酞尼 : Perzinfotel 组合的麻醉剂节约效果——66%, 大致是 Perzinfotel 和芬酞尼各自效果（分别为 39% 和 34%）之和。用异氟烷麻醉并施用芬酞尼 : Perzinfotel 组合的狗的心肺功能并没有降低到用异氟烷麻醉并单独施用芬酞尼的狗的心肺功能之下。芬酞尼 : Perzinfotel 组合的麻醉剂节约效果要比单独用芬酞尼可安全获得的效果更高。例如, 更高剂量的芬酞尼可产生胸口强直（除典型的阿片类诱导的呼吸抑制之外）、心动过缓 (bradyarrhythmia)、体温降低以及括约肌张力损失。基本方法与表 1 所示的相似（但是要注意, 用不同的 6 只狗的组来进行这些实验）。“基线”MAC 值是在开始异氟烷（无其它处理）后大约 1.4 小时（“第一次”）和 5.5 小时（“第二次”）时测定的。对照 MAC 是在施用 IV 盐水后大约 1.5 小时时测定。芬酞尼影响的 MAC 是在开始芬酞尼施用后大约 1.5 小时时测定的（初始 IV 推注, 接着恒定速率的 IV 输注）。测定芬酞尼影响的 MAC 之后 3-5 分钟, 进行 Perzinfotel (IV 推注) 施用（继续芬酞尼输注, 直到实验结束）。在施用 Perzinfotel 之后大约 1 小时（“第一次”）和 3 小时（“第二次”）时测定芬酞尼 : Perzinfotel 组合影响的 MAC。

[0211]

表 4
Perzinfotel、芬酞尼和芬酞尼:Perzinfotel（组合）对异氟烷的最低肺泡浓度（MAC）的比较作用

保持麻醉所需的异氟烷的平均最低肺泡浓度（MAC） （对有害刺激无应答）									
处理									
基线（无其它处理）		PERZINFOTEL				芬酞尼和芬酞尼:Perzinfotel			
		20 MG/KG IV PERZINFOTEL				FENTANYL = 5 µg/kg IV 推注接着 0.15 µg/kg/min IV 输注			
第一次	第二次	第一次	第二次	平均	IV 盐水（对照）	第一次	第二次	平均	FENTANYL:PERZINFOTEL = 20 mg/kg IV Perzinfotel（继续 IV 输注芬酞尼）
					IV 盐水（对照）	第一次	第二次	平均	% 减少（相对盐水）
1.38	1.44	1.41	1.42	0.87	0.87	0.87	0.87	0.48	65.9

[0212] 总而言之，在异氟烷的MAC中，施用5、10和20mg/kg的IV推注剂量的Perzinfotel产生了剂量依赖性的、麻醉剂节约降低。单剂量的Perzinfotel的效果能保持至少5小时

(给药和第二次 MAC 测定之间的最长间隔)。MAC 降低可能是止痛剂机制(与麻醉剂相反)导致的,因为同时 BIS 值保持不变或增加(朝向增加的知觉)。在另一同时测量中,体温保持不变,呼吸速率不变或增加,所有血压指数都增加,心率不变或增加(所有数据都相对于经异氟烷麻醉的狗中的载体对照)。通过将 Perzinfotel 与止痛剂芬酞尼组合产生了甚至更高的 MAC 降低。因此,Perzinfotel 与通常和吸入麻醉剂一起使用的至少一种药品高度互补,同时不会危及心肺安全。

[0213] **实施例 3**

[0214] 本研究是用六种处理的拉丁方交叉设计来进行的。每种处理分配六只狗。每只狗在研究持续期间获得所有剂量/途径的 Perzinfotel,但是,在给定时间仅施用单种处理。这些处理展示于表 5 中。

[0215] 异氟烷的基线/对照 MAC(MAC₀)是在用对照物(盐水)预处理后测定的。至少 1 周(7 天)之后,施用表 5 列出的处理之一后,再次测定 MAC。

[0216] 表 5:处理总览

[0217]

处理	给剂量率
A	20mg/kg Perzinfotel IV
B	20mg/kg Perzinfotel SQ
C	20mg/kg Perzinfotel IM
D	10mg/kg Perzinfotel IM
E	30mg/kg Perzinfotel IM
F	20mg/kg Perzinfotel IM+ 0.2mg/kg 布托啡诺 IM

[0218] 处理之后(表 5),进行普通麻醉,重复测定两次 MAC:麻醉启动后 15 分钟(MAC1)和两小时后(MAC2)。在其余处理后,以大约 7 天的间隔重复该过程。

[0219] 除 MAC 值以外,测量动脉血压、心电图(ECG)、呼吸速率、血红蛋白氧饱和度(SpO₂)、呼气末气体(氧、二氧化碳和异氟烷)以及 BIS 值。

[0220] 对照条件下,麻醉启动后大约 15 分钟和 2 小时后,对防止应答于有害(电)刺激的明显主动运动所需的异氟烷的 MAC 加以测定,其分别为 1.13 和 1.20。如表 6 所示,在所有剂量和所有施用途径(IV、IM、SC)下,Perzinfotel 都明显降低了异氟烷的 MAC。

[0221] Perzinfotel 的所有剂量和施用途径都增加了 BIS;Perzinfotel 还减少了异氟烷麻醉产生的心肺机能降低的量。布托啡诺 0.2mg/kg IM 和 Perzinfotel 20mg/kg IM 共施用,产生了最大的异氟烷 MAC 降低。该效果在实验持续期间保持。

[0222] 实施例 1-3 的数据表明,NMDA 谷氨酸盐受体拮抗剂 Perzinfotel 能针对麻醉剂异

氟烷有效获得麻醉剂节约效果。因此,当在手术过程期间施用,Perzinfotel 允许通过降低麻醉剂化合物的量产生有效麻醉。这些效果很可能是通过中枢神经系统中的止痛剂机制介导的。有效麻醉同时令遏制中枢体内平衡机制带来的并发症风险更少(例如,改进的心肺功能),代表了对手术患者的实质性益处。

[0223]

表 6
对照和 PERZINFOTEL 预处理之后，异氟烷麻醉期间的平均最低肺泡浓度（MAC）；MAC 值测定两次，第一次恰在诱导麻醉之后（第一次 MAC）以及 2 小时之后（第二次 MAC）；n=6 只狗。

		处理 ^{1,2}						
		CTRL	A	B	C	D	E	G
MAC (%)	第一次	1.13	0.65	0.75	0.70	0.75	0.63	1.12
		-	-43 %	-34 %	-38 %	-34 %	-44 %	-1 %
	第二次	1.20	0.83	0.78	0.75	0.80	0.65	0.97
		-	-31 %	-35 %	-38 %	-33 %	-46 %	-19 %

1: CTRL: 实验开始时对照（盐水）处理; PERZINFOTEL: A (20 mg/Kg IV)、B (20 mg/Kg SQ)、C (20 mg/Kg IM)、D (10 mg/Kg IM)、E (30 mg/Kg IM) 和 F (20 mg/Kg IM+布托啡诺 0.2 mg/Kg IM)。

2. G: 第一次 MAC 采用对照（盐水）处理，第二次 MAC 采用布托啡诺（0.2 mg/Kg IM）