

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580029883.8

A61K 31/403 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 8 日

[11] 公开号 CN 101014337A

[22] 申请日 2005.7.21

[21] 申请号 200580029883.8

[30] 优先权

[32] 2004.7.22 [33] US [31] 60/590,103

[86] 国际申请 PCT/US2005/025978 2005.7.21

[87] 国际公布 WO2006/012477 英 2006.2.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.6

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·A·阿布-加尔比亚

A·J·科恩 D·C·迪谢尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隋晓平

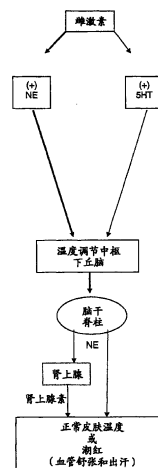
权利要求书 2 页 说明书 30 页 附图 8 页
按照条约第 19 条的修改 2 页

[54] 发明名称

治疗神经系统障碍和病症的方法

[57] 摘要

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



1. 在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的方法，其包括的步骤有：

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

其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、伴有或不伴有多动症的注意缺陷、双相性精神障碍、循环性情绪障碍、心境障碍、广泛性焦虑症、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征、惊恐症、广场恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、吉勒德拉图雷综合征、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍、多动综合征或它们的组合。

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

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

4. 权利要求 3 的方法，其中所述组合物基本不含(-)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

5. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法，其中所述组合物包含(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

6. 权利要求 3 的方法，其中所述组合物基本不含(-)-甲基苯基氮杂二环己烷或其可药用盐。

7. 前面任意一项权利要求的方法，其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状。

8. 权利要求 7 的方法，其中所述血管舒缩症状是潮红。

9. 前面任意一项权利要求的方法，其中所述个体是人。
10. 权利要求 9 的方法，其中所述人是女性。
11. 权利要求 10 的方法，其中所述女性是绝经前的女性。
12. 权利要求 10 的方法，其中所述女性是围绝经期的女性。
13. 权利要求 10 的方法，其中所述女性是绝经后的女性。
14. 权利要求 9 的方法，其中所述人是男性。
15. 权利要求 14 的方法，其中所述男性是天然、化学或手术性男性更年期的男性。
16. 权利要求 1 至 6 中任意一项的方法，其中所述神经系统障碍或病症是慢性疼痛。
17. 权利要求 16 所述的方法，其中所述神经系统障碍或病症是神经性疼痛。
18. (+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐在制备在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的药物中的用途，
其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、伴有或不伴有多动症的注意缺陷、双相性精神障碍、循环性情绪障碍、心境障碍、广泛性焦虑症、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征、惊恐症、广场恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、吉勒德拉图雷综合征、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍、多动综合征或它们的组合。
19. 组合物，该组合物包含有效量的(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐；和至少一种肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂。

治疗神经系统障碍和病症的方法

相关申请的交叉参考

本申请要求于2004年7月22日提交的申请号为60/590,103的US申请的权益，该申请的公开内容全部并入本文作为参考。

技术领域

本发明涉及外消旋的1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷，以及其用于治疗某些神经系统障碍和病症、特别是包括血管舒缩症状(VMS)和慢性疼痛的方法。

背景技术

被称为潮红和盗汗的血管舒缩症状(VMS)是最常见的与绝经有关的症状，其在天然或手术诱导的绝经后的所有女性中的发生率为60%至80%。VMS同样是中枢神经系统(CNS)对性类固醇降低的适应性响应。迄今为止，对VMS的最有效的治疗是以激素为基础的治疗，所述激素包括雌激素和/或一些孕激素。激素治疗可十分有效地缓解VMS，但是其不适用于所有的女性。公认VMS是由性类固醇水平的波动引起的并且在男性和女性中都可能破坏性的和会使人丧失能力的。潮红可持续多达30分钟并且其频率不同可以从一周几次至每天发生多次。当患者经历潮红时，其突然感到热从面部迅速扩散到胸部和后背，然后扩散到机体的其余部分。其通常伴有突然大量出汗。其有时可能一小时发生几次，并且其常常发生于夜间。在夜间发生潮红和突然出汗可能会造成睡眠缺乏。所观察到的心理和情绪症状，例如神经质、疲劳、易怒、失眠、抑郁、记忆丧失、头痛、焦虑、神经质或注意力不集中被认为是由潮红和盗汗后的睡眠缺乏引起的(Kramer

等人, In: Murphy 等人, 第3版, *Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment-Proceedings*, Paris, France: SCI: 3-7(1992))。

由于下面一些原因,对乳腺癌进行治疗的女性的潮红可能更严重:(1)许多乳腺癌的生存者使用他莫昔芬,而他莫昔芬最普遍的副作用是潮红;(2)由于化疗,对乳腺癌进行治疗的许多女性都过早经历绝经;(3)因为乳腺癌有复发的可能,所以有乳腺癌史的女性通常不能进行雌激素疗法(Loprinzi 等人, *Lancet*, 2000, 356(9247): 2059-2063)。

在停用类固醇激素(雄激素)后,男性也可能经历潮红。这在年龄相关的雄激素下降的情况(Katovich 等人, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 1990, 193(2): 129-35)以及在与前列腺癌的治疗有关的激素缺乏的极端情况(Berendsen 等人, *European Journal of Pharmacology*, 2001, 419(1): 47-54)中是真实的。这些患者中的三分之一将持续并且频繁地经历严重程度足以引起显著不适和不便的症状。

还不清楚 VMS 的精确机理,但是认为其通常表示了控制温度调节和血管舒缩活性的正常内环境稳定机理失调(Kronenberg 等人, "Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review", *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1987, 65:1312-1324)。

雌激素治疗(例如雌激素替代疗法)缓解了所说症状的事实确定了这些症状和雌激素不足之间有关联。例如,生命中的绝经阶段与许多其它急性症状有关,所述症状如上所述,并且这些症状通常对雌激素有响应。

已经表明雌激素可以刺激去甲肾上腺素(NE)和/或 5-羟色胺(5-HT)系统的活性(*J. Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1986, 236(3) 646-652)。假定雌激素调节 NE 和 5-HT 水平,从而在下丘脑的温度调节中枢中提供了内环境稳定。在维持正常皮肤温度中涉及自下丘脑的通过脑干/脊髓和皮肤的肾上腺的下行途径。已知 NE 和 5-HT 重摄取抑制剂的作用是侵害 CNS 和外周神经系统(PNS)。VMS 的病理生理学是由中枢和外周机理介导的,因此, CNS 和 PNS 之间的相互作用是 SRI/NRIs 在温度调节功能障碍的治疗中的双相作用功效的原因。实际上, VMS 中涉及生理学方面

和 CNS/PNS 可能是与治疗抑郁行为方面所用剂量相比, 建议用较低剂量来治疗 VMS 的原因(Loprinzi 等人, *Lancet*, 2000, 356:2059-2063; Stearns 等人, *JAMA*, 2003, 289:2827-2834)。用 VMS 病理生理学中的 CNS/PNS 相互作用和本文中所列的数据来支持去甲肾上腺素系统可以是治疗 VMS 的目标的主张。

虽然患有 VMS 的患者大多是用激素疗法(口服、经皮或通过植入物)来进行治疗的, 但是一些患者不能耐受雌激素治疗(Berendsen, *Maturitas*, 2000, 36(3): 155-164, Fink 等人, *Nature*, 1996, 383(6598): 306)。此外, 对于患有或者有患激素敏感性癌症(例如乳腺癌或前列腺癌)危险的女性或男性而言, 通常也不推荐进行激素代替疗法。因此, 在临床上对非激素疗法[例如氟西汀、帕罗西汀[SRI]和可乐定]进行了评估。WO9944601 公开了通过施用氟西汀来降低女性潮红的方法。已经对治疗潮红的其它选择, 包括用类固醇、 α -肾上腺素能激动剂和 β -阻滞剂进行的治疗进行了研究, 其各自取得了不同程度的成功(Waldinger 等人, *Maturitas*, 2000, 36(3): 165-168)。

已经报道了 α_2 -肾上腺素能受体在温度调节功能障碍中起作用(Freedman 等人, *Fertility & Sterility*, 2000, 74(1): 20-3)。这些受体位于突触前和突触后并且在中枢和外周神经系统中介导抑制作用。有四种不同亚型的肾上腺素能 α_2 受体, 即 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 和 α_{2D} (Mackinnon 等人, *TIPS*, 1994, 15: 119; French, *Pharmacol. Ther.*, 1995, 68: 175)。已经报道了非选择性 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂-育亨宾碱诱导了潮红以及 α_2 -肾上腺素能受体激动剂-可乐定缓解了育亨宾碱的作用(Katovich 等人, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 1990, 193(2): 129-35, Freedman 等人, *Fertility & Sterility*, 2000, 74(1): 20-3)。可乐定已经被用来治疗潮红。但是, 在使用该类治疗时伴有许多不希望的副作用, 该副作用由减轻潮红(本文中描述的以及相关领域中已知的)所必需的高剂量引起的。

考虑到温度调节复杂的多面性和在维持温度调节内环境稳定中 CNS 和 PNS 之间的相互作用, 可以发展多种以血管舒缩症状为目标的治疗和方法。本发明着重涉及一些用于治疗神经系统障碍和病症的方法和其它重要应用。

发明内容

本发明涉及外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(其均为去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRI)), 以及其用于治疗神经系统障碍或病症、特别是包括血管舒缩症状(VMS)和慢性疼痛的方法。

在一个实施方案中, 本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的方法, 其包括的步骤有:

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

其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、双相性精神障碍、循环性情绪障碍、心境障碍、广泛性焦虑症、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征(poop out syndrome)、惊恐症、广场恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍或它们的组合。

在另一个实施方案中, 本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的方法, 其包括的步骤有:

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

其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺

综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、伴有或不伴有多动症的注意缺陷、双相性精神障碍、循环性情绪障碍、心境障碍、广泛性焦虑症、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征、惊恐症、广场恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、吉勒德拉图雷综合征、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍、多动综合征或它们的组合。

附图说明

可以由下面的详细描述和形成本发明一部分的附图来更充分地理解本发明。

图 1 是雌激素对去甲肾上腺素/5-羟色胺介导的温度调节的作用的概述。

图 2 是去甲肾上腺素和 5-羟色胺以及其各自的受体(5-HT_{2a}、 α_1 和 α_2 -肾上腺素能)的相互作用的图示。

图 3 是在外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷存在下的去甲肾上腺素(NE)摄取试验、5-羟色胺(5-HT)摄取试验和多巴胺转运蛋白(hDAT)膜结合试验中摄取%与浓度函数关系的图(在实施例 1 中涉及)。

图 4、5、和 6 表示了在外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷存在下在卵巢切除术诱导的温度调节功能障碍的遥测术大鼠模型中以剂量 1(30 mg/kg, 皮下注射)施用外消旋的-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果(在实施例 2 中涉及)。

图 7 是在操作前(Pre)、基线(BL)和施用外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和溶媒后 30、60、100、180 和 300 分钟用 Dixon 非参数检验对 50% 阈值敏感性值(以克压力为单位的 50% 阈值)进行评估的图(在实施例 3 中涉及)。

图 8 是在施用外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂

二环[3.1.0]己烷、加巴喷丁和溶媒后 30、60、100、180 和 300 分钟逆转%的图(在实施例 3 中涉及)。

发明详述

本发明涉及外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也被称为比西发定)和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也被称为(1S,5R)-1-((4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷)(其均为去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRI)), 以及其用于治疗神经系统障碍和病症、特别是包括血管舒缩症状(VMS)和慢性疼痛的方法。

以下提供的定义用来帮助全面理解本说明书中所用的术语和缩略语。

除非上下文明确说明, 否则在本文和所附权利要求书中所用的单数形式包括复数含义。因此, 例如, “一种拮抗剂”的含义包括该拮抗剂的复数, 以及“一种化合物”包括一种或多种化合物以及本领域技术人员已知的其等价的含义, 等等。

说明书中的缩略语如下那样与度量单位、技术单位、性质单位或化合物单位相对应: “min”指分钟, “h”指小时, “ μ L”指微升, “mL”指毫升, “mM”指微摩尔, “M”指摩尔, “mmole”指毫摩尔, “cm”指厘米, “SEM”指平均值的标准差以及“IU”指国际单位。“ED₅₀值”指引起所观察的情况或作用减轻 50%(50%平均最大终点)的剂量。除非特别说明, 否则化合物的旋光度是以其 HCl 盐形式进行测量的。

“去甲肾上腺素转运蛋白”缩写为 NET。

“人去甲肾上腺素转运蛋白”缩写为 hNET。

“5-羟色胺转运蛋白”缩写为 SERT。

“人 5-羟色胺转运蛋白”缩写为 hSERT。

“去甲肾上腺素重摄取抑制剂”缩写为 NRI。

“选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂”缩写为 SNRI。

“5-羟色胺重摄取抑制剂”缩写为 SRI。

“选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂”缩写为 SSRI。

“去甲肾上腺素”缩写为 NE。

“5-羟色胺”缩写为 5-HT。

“皮下”缩写为 sc。

“腹膜内”缩写为 ip。

“口服”缩写为 po。

本文中所用的术语“处理”包括防止(例如预防)、治愈或减轻性处理并且本文中所用的“治疗”也包括防止、治愈和减轻性处理。

本文中所用的术语“有效量”指的是对于一定剂量和一定的时期内可有效获得治疗神经系统障碍或病症的预期结果所必需的量。对于血管舒缩症状而言，“有效量”特别是指能增加去甲肾上腺素水平以在受血管舒缩症状折磨的个体中部分或完全补偿类固醇利用度不足的化合物或化合物的组合物的量。激素水平的变化将影响本发明所需化合物的量。例如，由于激素水平高于围绝经期状态，所以绝经前状态可能需要化合物的水平较低。

应当意识到本发明组分的有效量不仅将因为所选择的特定化合物、组分或组合物、施用途径、所说组分(单独或与一种或多种组合药物联合)在个体体内引发所需响应的能力而在患者与患者间存在差异，而且还将随着以下因素而变化：被缓解的疾病状态或病症的严重程度、激素水平、个体的年龄、性别、体重、患者所处的状态以及被治疗病理学病症的严重程度、特定患者的同时用药情况或特殊饮食以及本领域技术人员认可的其它因素，适宜的剂量最终将由主治医师来考虑决定。可以对剂量方案进行调节以提供改善的治疗响应。有效量还是所说组分的治疗有效作用可以抵销其任何毒性或有害作用的量。

本发明方法中所用的化合物优选地以一定的剂量施用并且施用一定时间以便与开始进行治疗前 VMS 的数目相比降低 VMS，特别是潮红的数目。与开始治疗前 VMS 的严重程度相比，该类治疗还可以有益地降低任何 VMS、尤其是仍然经历的潮红的整体严重程度或强度分布。对于包括慢性疼痛在内的其它神经系统障碍或病症而言，将本发明方法中所用的化合物以一定剂量施用并且施用一定时间以便预防、缓解、或消除障碍或病症的症状。

例如,对于受折磨的患者而言,外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷优选地可以以约 0.1 mg/天至约 200 mg/天、更优选约 1 mg/天至约 150 mg/天、更优选约 1 mg/天至约 100 mg/天并且最优选约 1 mg/天至 50 mg/天的剂量施用一定时间,该时间足以降低和/或可以基本消除神经系统障碍或病症,例如,VMS 的数目和/或严重程度和/或慢性疼痛的持续时间和/或严重程度。

本文中所用的术语“化合物的组合物”、“化合物”、“药物”、“治疗剂”、“药理学活性剂”、“活性剂”和“药物”在本文中可以互换使用,指的是当施用于个体(人或动物)时可以通过局部和/或全身作用诱导所需的药理学和/或生理学作用的化合物或物质的组合物。

本文中所用的术语“调节”指的是增强或抑制生物学活性或过程,例如受体结合或发信号活性的功能性的能力。在发生特定事件如信号转导途径的活化时,该类增强或抑制可能是偶然性的,和/或可能仅在特定的细胞类型中表现出来。所述调节剂旨在包括任何化合物,例如抗体、小分子、肽、寡肽、多肽或蛋白,优选小分子或肽。

本文中所用的术语“抑制剂”旨在包括通过抑制、禁止、压制或降低特定的活性,如 5-羟色胺重摄取活性或去甲肾上腺素重摄取活性而对哺乳动物表现出部分、完全、竞争和/或抑制作用的任何化合物或试剂,例如,抗体、小分子、肽、寡肽、多肽或蛋白,优选小分子或肽。在某些实施方案中,该术语优选地指的是人去甲肾上腺素重摄取的抑制剂或 5-羟色胺重摄取和去甲肾上腺素重摄取的抑制剂,从而其可以减少或阻断,优选减少内源性去甲肾上腺素重摄取或 5-羟色胺重摄取和去甲肾上腺素重摄取的一些或全部生物学作用。

在本发明中,外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷可以制备为可药用盐的形式。本文中所用的术语“可药用盐”指的是由可药用的无毒

的酸制得的盐，包括无机盐和有机盐。适宜的非有机盐包括无机酸和有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羧乙基磺酸、乳酸、苹果酸、马来酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羧萘酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等的盐。特别优选的是盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸的盐，并且最优选地是盐酸盐。

本文中所述的术语“施用”指的是直接施用本发明的化合物或组合物，或者施用将在体内形成等量的活性化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

本文中所述的术语“个体”或“患者”指的是用本发明的组合物和/或方法可治疗的包括人类在内的动物。除非特定表明其性别，否则术语“个体”既包括男性又包括女性。因此，术语“患者”包括可以从神经系统障碍或病症、特别是包括血管舒缩症状和/或慢性疼痛的治疗获益的任何哺乳动物，例如人，尤其是如果所述哺乳动物是女性时，其处于绝经前期、围绝经期或绝经后期。此外，术语患者还包括包括人在内的雌性动物，并且对人而言，不仅包括已经经历过绝经的老年女性，而且还包括经历了子宫切除术的女性或者由于其它原因雌激素产生受到抑制的女性，如长期施用皮质类固醇的女性、患有库欣综合征的女性或者具有性腺发育不全的女性。总之，术语“患者”并不旨在限于雌性动物。

本文中所述的术语“血管舒缩症状”、“血管舒缩不稳定症状”和“血管舒缩失调”包括，但不局限于特别是由温度调节功能障碍引起的潮红、失眠、睡眠紊乱、心境障碍、易怒、过度出汗、盗汗、疲劳等。

本文中所述的术语“潮红”是本领域公认的术语，其指的是体温和短暂无乱，代表性地症状为皮肤突然潮红，通常伴有出汗。

本文中所述的术语“过早绝经”或“人工绝经”指的是在40岁前发生的原因不明的卵巢衰竭。其可能与吸烟、生活在高海拔处或者营养状态差有关。人工绝经可能是由卵巢切除术、化疗、骨盆辐射或损害卵巢供血的任何过程所引起的。

本文中所述的术语“绝经前”指的是绝经之前，术语“围绝经期”指的是绝经期间并且术语“绝经后”指的是绝经之后。“卵巢切除术”指的

是除去卵巢并且可以根据 Merchenthaler 等人, *Maturitas*, 1998, 30(3): 307-316 所述的方法进行。

本文中所用的术语“慢性疼痛”指的是集中的或周边的疼痛, 其在性质上可以是强烈的、局部的、尖锐的或者激烈的和/或钝性、疼痛、扩散性或烧灼性的, 并且长期存在(即持续性的), 对于本发明的目的而言, 其包括神经性疼痛和癌症疼痛。慢性疼痛包括神经性疼痛、痛觉过敏和/或异常性疼痛。

本文中所用的术语“神经性疼痛”指的是由外周或中枢神经系统中的损害或病理性改变引起的慢性疼痛。与神经性疼痛有关的病理性改变的实例包括长时间的外周或中枢神经元敏化、与神经系统抑制和/或兴奋(exhibitory)功能损害和副交感神经以及交感神经系统之间的异常相互作用有关的中枢敏化。许多临床病症可能都与神经性疼痛有关或者形成了神经性疼痛的基础, 所述病症包括例如糖尿病、切断术的创伤后疼痛、下背痛、癌症、化学损伤或毒素、其它大手术、由于创伤性损伤压迫引起的外周神经损害、营养缺乏或感染(如带状疱疹或人免疫缺陷病毒(HIV)感染)。神经性疼痛例如可能与糖尿病性神经病、外周神经病、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、腰或颈神经根病、纤维肌痛、舌咽神经痛、反射交感性营养不良、casualgia、丘脑综合征、神经根撕脱或由导致外周和/或中枢敏化的损伤引起的神经损害, 如幻肢痛、反射交感性营养不良或胸廓切开术后疼痛、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏或病毒或细菌感染如带状疱疹或 HIV 感染, 或者它们的组合。本发明化合物的用途还包括其中神经性疼痛是转移性浸润、痛性肥胖症、烧伤或与丘脑病症有关的中枢疼痛病症或它们的组合的继发病症的治疗。

本文中所用的术语“痛觉过敏”指的是其中对典型的有害刺激的敏感性增加的疼痛。

本文中所用的术语“异常性疼痛”指的是对典型的非有害刺激的敏感性增加。

本文中所用的术语“纤维肌痛”包括, 但不局限于纤维肌痛(fibromyalgia)综合征(FMS)和其它躯体型障碍, 包括与抑郁有关的 FMS、

躯体化障碍、转换性障碍、疼痛障碍、疑病症、躯体变形性精神障碍、未分化的躯体型障碍以及躯体型 NOS。FMS 和其它躯体型障碍伴有生理学症状，该生理学症状选自感知刺激的全面增强、痛觉过敏形式的疼痛知觉异常，以及它们的组合。

本文中所用的术语“慢性疲劳”是与下列生理学症状有关的病症，包括虚弱、肌痛和疼痛、过度睡眠、不适、发烧、咽喉痛、淋巴结触痛、记忆和/或精神集中力受损、失眠、障碍性睡眠、局部触痛、扩散性疼痛和疲劳，以及它们的组合。

本文中所用的术语“睡眠障碍”包括，但不局限于失眠、发作性睡眠和遗尿。

本文中所用的术语“社交恐惧症”包括，但不局限于社交焦虑障碍。

本文中所用的术语“选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征”指的是其中在产生满意响应的初期后，患者不能维持对 SSRI 治疗的满意响应的病症。

本文中所用的术语“副作用”指的是所用试剂或方法对特别是组织或器官产生的结果，如药物产生的不利作用，该结果并非通过施用所寻求的有益的结果。在例如单独使用高剂量 NRIs 或 NRI/SRI 化合物的情况中，术语“副作用”可以指的是例如呕吐、恶心、出汗和潮红之类的病症 (Janowsky 等人, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1984, 45(10 Pt 2): 3-9)。

本文中所用的短语“基本不含(-)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐”指的是包含不高于该组合物总重量约 5%重量(w/w)的 (-)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物，所说物质的含量优选为低于组合物总重量的约 2%w/w，并且更优选为低于约 1%w/w。

本文中所用的短语“基本不含(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐”指的是包含不高于该组合物总重量约 5%重量(w/w)的 (-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也被称为(1S,5R)-1-((4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷)或其可药用盐的组合物，所说物质的含量优选为低于组合物总重量的约 2%w/w，并且更优选地低于约 1%w/w。

本发明涉及外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也被称为(1R,5S)-1-((4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷,以 HCl 形式进行测量),以及其用于治疗某些神经障碍和病症的方法。认为所述的本发明代表了在治疗、缓解、抑制和/或预防神经系统障碍和病症、特别是包括血管舒缩症状和/或慢性疼痛领域中的一种重大突破。

在一个实施方案中,本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的方法,其包括的步骤有:给所述个体施用包含有效量外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物;

其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、双相性精神障碍、循环性情绪障碍、心境障碍、广泛性焦虑症、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征、惊恐症、广场恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍或它们的组合。在某些优选的实施方案中,神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性功能障碍、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、月经前焦虑障碍或它们的组合,特别是血管舒缩症状或慢性疼痛,特别是神经性疼痛,并且更特别是不包括慢性背痛的神经性疼痛。

在另一个实施方案中,本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的方法,其包括的步骤有:

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

其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、伴有或不伴有多动症的注意缺陷、双相性精神障碍、循环性情绪障碍、心境障碍、广泛性焦虑症、社交恐惧症、选择性5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征、惊恐症、广场恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、吉勒德拉图雷综合征、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍、多动综合征或它们的组合。

在某些优选的实施方案中，所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、月经前焦虑障碍或它们的组合，特别是血管舒缩症状或慢性疼痛，特别是神经性疼痛，并且更特别是不包括慢性背痛的神神经性疼痛。在某些优选的实施方案中，组合物基本不含相应的(-)-对映异构体或其可药用盐，优选为包括低于约2%w/w的相应的(-)-对映异构体或其可药用盐，并且更优选为低于约1%w/w的相应的(-)-对映异构体或其可药用盐。

在某些实施方案中，本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的方法，其包括的步骤有：

给所述个体施用包含有效量的外消旋的(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物；

其中所述神经系统障碍或病症是不包括慢性背痛的慢性疼痛，特别是不包括慢性背痛的神神经性疼痛。

因此,在一个实施方案中,本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗至少一种血管舒缩症状的方法,包括的步骤有:

给所述个体施用包含有效量外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗至少一种血管舒缩症状的方法,其包括的步骤有:

给所述个体施用包含有效量的(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-对甲基苯基氮杂二环己烷或其可药用盐的组合物,

在某些优选的实施方案中,所述组合物基本不含相应的(-)-对映异构体或其可药用盐,优选为包括低于约 2%w/w 的相应的(-)-对映异构体或其可药用盐,并且更优选为低于约 1%w/w 的相应的(-)-对映异构体或其可药用盐。

当雌激素水平低或雌激素缺乏时,NE 和 5-HT 之间的正常水平被改变,并且神经递质水平这种被改变的变化可能导致温度调节中枢的敏感性发生变化。这种改变的化学水平在温度调节中枢中被转化为热觉并且作为响应,下丘脑可能激活下行自主途径并且通过血管舒张和出汗来散热(潮红)(图 1)。因此,雌激素缺乏可能导致去甲肾上腺素活性改变。

在脑干的核周体中合成的去甲肾上腺素在下丘脑和脑干的神经末端被释放。在下丘脑中,NE 调节存在于温度调节中枢中的神经元的活性。在脑干中,NE 支配 5-羟色胺能神经元(5HT)并通过肾上腺素能 α_1 和肾上腺素能 α_2 突触后受体起作用,其刺激了 5-羟色胺能系统的活性。在响应中,5-HT 神经元还调控温度调节中枢的活性和向 NE 神经元的反馈。通过这种反馈通过 5-HT $_{2a}$ 受体起作用的 5-HT 抑制了 NE 神经元的活性。突触间隙中的去甲肾上腺素也可以被位于 NE 神经元中的 NE 转运蛋白(NET)吸收。该转运蛋白使 NE 再循环并使其可被许多神经传递所利用(图 2)。

本发明通过恢复去甲肾上腺素降低的活性,即通过抑制去甲肾上腺素的重摄取而提供了治疗 VMS、慢性疼痛和/或其它神经系统障碍的方法。可以通过(i)阻断 NE 转运蛋白的活性,(ii)用拮抗剂阻断突触前肾上腺素能

α_2 受体的活性,或(iii)用5-HT_{2a}拮抗剂阻断NE神经元上5-HT的活性来升高下丘脑或脑干中的去甲肾上腺素活性。

在另一些实施方案中,本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗慢性疼痛、特别是神经性疼痛的方法,其包括的步骤有:

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

神经性疼痛可能与例如糖尿病性神经病、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、复杂的局部疼痛综合征、腰或颈神经根病、纤维肌痛、舌咽神经痛、反射交感性营养不良、casualgia、丘脑综合征、神经根撕脱、待定的重要(MGUS)神经病的单克隆丙种球蛋白病、结节性多发性神经病、由多种原因导致的与HIV有关的神经病如由用于治疗HIV的药物导致的与HIV有关的神经病、外周神经病如具有结缔组织疾病的外周神经病、肿瘤相关性感觉神经病、家族性淀粉样多发性神经病、获得性淀粉样多发性神经病、遗传性神经病、具有肾衰竭的神经病、遗传性感觉和自主性神经病、法布里病、乳糜泻或由导致外周和/或中枢敏化的损伤引起的神经损害(如幻肢痛、反射交感性营养不良或胸廓切开术后疼痛)、癌症(包括由化疗剂或用于治疗所说疾病的其它试剂引起的神经病)、化学损伤、毒素(如砷中毒性神经病)、营养缺乏或病毒或细菌感染(如带状疱疹或与HIV有关的神经病)或它们的组合。本发明化合物的用途还包括其中神经性疼痛是转移性浸润、痛性肥胖症、烧伤或与丘脑病症有关的中枢疼痛病症的继发病症的治疗。

在一些情况中,上述神经性疼痛还可以被分类为“疼痛的小纤维神经病”(如先天性小纤维疼痛感觉神经病)或“疼痛的大纤维神经病”(如脱髓鞘神经病或轴突神经病)或它们的组合。在例如J. Mendell等人,*N. Engl. J. Med.* 2003, 348:1243-1255中对该神经病进行了更详细的描述,其在这里以其全部并入本文作为参考。

在另一些实施方案中,本发明涉及在需要该治疗的个体中治疗慢性疼痛、特别是神经性疼痛的方法,其包括的步骤有:

给所述个体施用包含有效量的(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]

己烷、(+)-对甲基苯基氮杂二环己烷或其可药用盐的组合物。

在某些优选的实施方案中,所述组合物基本不含相应的(-)-对映异构体或其可药用盐,优选为包括低于约2%w/w的相应的(-)-对映异构体或其可药用盐,并且更优选为低于约1%w/w的相应的(-)-对映异构体或其可药用盐。

在另一些优选的实施方案中,本发明涉及其中组合物还包括治疗有效量的至少一种肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂或其可药用盐的方法。在某些优选的实施方案中,去甲肾上腺素重摄取抑制剂和肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂被同时或并行施用。在某些优选的实施方案中,所述肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂对肾上腺素能 α_{2A} 受体、肾上腺素能 α_{2B} 受体、肾上腺素能 α_{2C} 受体或肾上腺素能 α_{2D} 受体有选择性。

已知肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂诱导潮红。但是,可以将肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂与NRI化合物一起施用来减轻潮红。其剂量水平需要根据施用的肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂的剂量来进行调整,以在不会改变对潮红功效的情况下阻断其副作用。本领域普通技术人员可以在不需要进行多余试验的情况下知道如何确定该剂量。

肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂的实例包括,但不局限于阿替美唑; 2-[2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙基]-4,4-二甲基-1,3-(2H,4H)-异喹啉二酮二盐酸盐(ARC 239 二盐酸盐); 2-[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氢-1-甲基-1H-异吲哚马来酸盐(马来酸 BRL 44408); BRL48962; BRL41992; SKF 104856; SKF 104078; MK912; 2-(2-乙基-2,3-二氢-2-苯并咪唑基)-4,5-二氢-1H-咪唑盐酸盐(盐酸依法克生); 2-(1,4-苯并二噁烷-2-基)-2-咪唑啉盐酸盐(盐酸咪唑克生); 2-(1-乙基-2-吡唑基)甲基-1,4-苯并二噁烷盐酸盐(盐酸咪洛克生); 17 α -羟基-20 α -育亨烷-16 β -甲酸甲酯盐酸盐(盐酸萝芙素); (8 α R,12 α S,13 α S)-5,8,8 α ,9,10,11,12,12 α ,13,13 α -十氢-3-甲氧基-12-(乙基磺酰基)-6H-异喹啉并[2,1- γ][1,6]萘啶盐酸盐(盐酸 RS 79948); 2-(2,3-二氢-2-甲氧基-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基)-4,5-二氢-1H-咪唑盐酸盐(盐酸 RX 821002); 8-[(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基)甲基]-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮(螺沙群); 17 α -羟基育亨烷-16 α -甲酸甲酯盐酸

盐(盐酸育亨宾)以及它们的组合和可药用盐。这些化合物中的一些化合物可来自 Tocris Cookson Inc., Ellisville, MO。

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

本发明包括式 I 化合物的前药。本文中所述的术语“前药”指的是在体内可以通过代谢方式(例如水解)转化成式 I 化合物的化合物。例如 Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier(1985); Widder 等人(ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press(1985); Krogsgaard-Larsen 等人(ed.). “Design and Application of Prodrugs”, *Textbook of Drug Design and Development*, chapter 5, 113-191(1991), Bundgaard 等人, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 1992, 8:1-38, Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77:285 et seq.; 以及 Higuchi 和 Stella(ed.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society(1975)中所讨论的那样,在本领域中已知存在多种形式的前药。

此外,外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷还可以以未溶剂化形式以及与可药用溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。

可以用许多本领域技术人员已知的方法来制备用于本发明方法的化合物。例如,可以用如下所述的方法或本领域技术人员可以意识到的其变通方法来合成所述化合物。在本发明化合物的制备中所用的试剂可以是商购获得的或者可以用文献中所述的标准方法来制备。预期本发明所公开的所有方法都可以在任何规模下实施,包括在毫克、克、数克、千克、数千克或商业化工业规模下实施。

正如容易理解的那样,在合成过程中,存在的官能团可以包含保护基团。保护基团本身被称为可以选择性被添加和从官能团上被除去的化学官

能团，如羟基和羧基。在化合物中存在这些基团可以使得该官能度在化合物接触的化学反应条件下存在惰性。本发明可以使用各种保护基团。本发明所用的保护基团可以是 Greene, T.W.和 Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991 中所述的基团。

外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或它们的可药用盐，例如可以如 US-A-4,131,611、US-A-4,435,419、US-B-6,204,284 和 US-B-6,372,919 中所述的那样来制备，其公开内容并入本文作为参考。

可以用本领域技术人员已知的任何方法将用于本发明方法中的(+)对映异构体从其外消旋混合物中分离出来，所述已知的方法包括高效液相色谱法(HPLC)和形成手性盐并使其结晶，或者其可以用本文中所述的方法进行制备。见，例如，US-B-6,372,912; Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.等人, *Tetrahedron*, 33:2725(1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p.268(E.L. Eliel, Ed., University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

在一些实施方案中，通过用手性多糖固定相和有机洗脱剂对相应的外消旋混合物进行拆分来获得(+)-对映异构体。多糖优选为淀粉或淀粉衍生物。可以使用手性 HPLC 柱，例如 Diacel 制造并从 Chiral Technologies, Inc., Exton, Pennsylvania 可商购的 CHIRALPAK™ AD HPLC 柱，更优选为 1 cm × 25 cm 的 CHIRALPAK™ AD HPLC 柱。优选的洗脱剂是用可混溶的极性有机溶剂对其极性进行了调节的烃溶剂。有机洗脱剂优选地包含约 95%至约 99.5%(体积/体积)的非极性烃溶剂和约 5%至约 0.5%(体积/体积)的极性有机溶剂。在优选的实施方案中，烃溶剂是己烷并且可混溶的极性有机溶剂是异丙胺。

用于本发明方法中的外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-

氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐可以以纯组合物的形式使用或者可以以包含至少一种可药用载体的组合物的形式使用。氮杂二环己烷或其可药用盐的存在水平通常为组合物总重量的约 0.1%重量至约 90%重量。氮杂二环己烷或其可药用盐的存在水平优选地为组合物总重量的至少约 1%重量。氮杂二环己烷或其可药用盐的存在水平更优选地为组合物总重量的至少约 5%重量。氮杂二环己烷或其可药用盐的存在水平更优选地为组合物总重量的至少约 10%重量。氮杂二环己烷或其可药用盐的存在水平更加优选地为组合物总重量的至少约 25%重量。

该类组合物可以根据可接受的药学方法，如在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA(1985)中所述的方法制备。可药用的载体是那些可以与制剂中的其它成分相容并且生物学可接受的载体。

本发明的化合物可以以本身的形式或者与常规的药用载体一起口服或非肠道施用。适用的固体载体包括一种或多种也可以作为矫味剂、润滑剂、增溶剂、助悬剂、填充剂、助流剂、压制助剂、粘合剂或片剂崩解剂或胶囊材料的物质。在散剂中，该载体是与分割得很细的活性成分混合的分割得很细的固体。在片剂中，将所述活性成分与适宜比例的具有所需压制性的载体进行混合并将其压制成所需的形状和大小。散剂和片剂优选地包含至多 99%的活性成分。适宜的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、糖类、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、低熔点石蜡以及离子交换树脂。

液体载体可以应用于制备溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂和酏剂。可以将本发明的活性成分溶解或混悬于可药用的液体载体如水、有机溶剂、二者的混合物或可药用的油类或脂类中。液体载体可以包含其它适宜的药用添加剂如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、助悬剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。用于口服和非肠道施用的液体载体的适宜实例包括水(特别是包含上述添加剂，例如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇类(包括单羟基醇和多羟基醇例如

二元醇)及其衍生物和油类(例如经级分的椰子油和花生油)。对于非肠道施用而言,载体还可以是油性酯如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。在用于非肠道的无菌的液体形式的组合物中使用无菌的液体载体。

为无菌溶液剂或混悬剂的液体药物组合物例如可以通过肌内、腹膜内或皮下注射施用。无菌溶液剂还可以静脉内施用。口服施用可以以液体或固体组合物的形式进行。

药物组合物优选地为单位剂型,例如片剂、胶囊、散剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂或栓剂。在该形式中,组合物可以被再分为包含适宜数量活性成分的单位剂量;单位剂型可以是包装的组合物,例如包装的散剂、小瓶、安瓿、预填充的注射器或包含液体的小药囊。单位剂型例如可以是胶囊剂或片剂本身,或者其可以是适宜数目的包装形式的任何该类组合物。

在本发明的另一个实施方案中,用于本发明方法的化合物可以与一种或多种其它药学活性剂(如用于治疗哺乳动物中存在的任何其它医学病症的那些活性剂)一起施用于哺乳动物。该类药学活性剂的实例包括缓解疼痛剂、抗血管生成剂、抗肿瘤药、抗糖尿病剂、抗感染剂或胃肠剂或它们的组合。

一种或多种其它的药学活性剂可以以治疗有效量与一种或多种本发明的化合物同时(如在相同的时间单独或者在药物组合物中一起)和/或相继给药。

术语“联合治疗”指的是施用两种或多种治疗剂或化合物来治疗本申请中所述的障碍或病症,例如潮红、出汗、与温度调节有关的病症或障碍等。该施用包括以并行的方式使用各种类型的治疗剂。在任何一种情况中,治疗方案将在治疗本文中所述病症或障碍中提供药物联合的有益作用。

施用途径可以是可有效将活性氮杂二环己烷化合物或其可药用盐转运到适宜或所需的作用部位的任何途径,如口服、鼻、肺、经皮(如被动或离子转运)或非肠道传递(如直肠、储库式、皮下、静脉内、尿道内、肌内、鼻内、眼用溶液或软膏)。此外,氮杂二环己烷或其可药用盐与其它活性成分的施用可以是并行或同时的。

用下面的实施例来进一步说明本发明，其中除非特别说明，否则所有的份数和百分比均以重量计算并且度是摄氏度。应当清楚的是，虽然这些实施例表示了本发明优选的实施方案，但是，给出这些实施例仅用于说明。从上面的讨论和这些实施例，本领域技术人员可以确定本发明的基本特征，并且可以在不脱离本发明宗旨和范围的情况下对本发明进行多种变化和修饰以使其适应多种用途和条件。

实施例

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

细胞系和试剂

将用人 hNET[15]稳定转染的 MDCK-Net6 细胞在包含高葡萄糖 DMEM(Gibco, Cat. No. 11995)、10%FBS(进行了透析和热灭活, US Bio-Technologies, Lot FBD1129HI)和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418(Gibco, Cat. No. 10131)的生长培养基中进行培养。将这些细胞以 300,000/T75 培养瓶的数量进行涂敷, 这些细胞每周分裂两次。JAR 细胞系(人胎盘绒毛膜癌)购自 ATCC(Cat. No. HTB-144)。将这些细胞在包含 RPMI 1640(Gibco, Cat. No. 72400)、10%FBS(Irvine, Cat. No. 3000)、1%丙酮酸钠(Gibco, Cat. No. 1136)和 0.25%葡萄糖的生长培养基中进行培养。将细胞以 250,000 个细胞/T75 培养瓶的数量进行涂敷并每周分裂两次。对于这些以细胞为基础的试验而言, 将这些细胞涂至 Wallac 96 孔无菌板(Perkin Elmer, Cat. No. 3983498)中。对于人多巴胺转运蛋白(hDAT)结合试验而言, 表达重组 hDAT 细胞的膜购自 Perkin Elmer(Cat. No. RBHDATM, Lot#2227)并将其保存在 -80°C 下直至进行试验。

去甲肾上腺素(NE)摄取试验

在第 1 天, 将细胞以 3,000 个细胞/孔的数量涂于生长培养基中并将其保存在细胞培养器(37°C , 5% CO_2)中。在第 2 天, 将生长培养基用 200 μL 包含 0.2 mg/mL 抗坏血酸和 10 μM 帕吉林的试验缓冲液(25 mM HEPES; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2.5 mM CaCl_2 ; 1.2 mM MgSO_4 ; 2 mg/mL 葡萄

糖(pH 7.4, 37°C))代替。使这些包含具有 200 μ L 试验缓冲液的细胞的板在 37°C 下平衡 10 分钟, 然后向其中加入化合物。在 DMSO 中制备地昔帕明的储备液(10 mM)并一式三份地将其转移到包含细胞的孔中, 使其最终的试验浓度为 1 μ M。用得自这些孔的数据来定义非特异性 NE 摄取(最小 NE 摄取)。在 DMSO 中制备试验化合物(10 mM)并根据试验范围(1 至 10,000 nM)用试验缓冲液对其进行稀释。将 25 微升试验缓冲液(最大 NE 摄取)或试验化合物一式三份地直接加入到包含细胞(于 200 μ L 试验缓冲液中)的孔中。将于具有试验化合物的试验缓冲液中的细胞在 37°C 下培养 20 分钟。为了开始 NE 摄取, 以 25 μ L 等分向各孔中加入用试验缓冲液稀释的 [³H]NE(试验终浓度为 120 nM)并将这些板培养 5 分钟(37°C)。通过将上清液从板中倾泻出来来终止该反应。将包含细胞的板用 200 μ L 试验缓冲液(37°C)洗涤两次以除去游离的放射性配体。然后, 将这些板倒转, 使其干燥 2 分钟, 然后将其复位并再风干 10 分钟。使这些细胞在 25 μ L 0.25 N NaOH 溶液(4°C)中裂解, 将其放置在一个振动台上并剧烈振摇 5 分钟。在细胞裂解后, 向各孔中加入 75 μ L 闪烁混合物并用薄膜带将这些板密封。将这些板放回到振动台上并剧烈振摇最少 10 分钟以确保有机溶液和水溶液充分分配。在 Wallac Microbeta 计数器(PerkinElmer)上对这些板进行计数以收集原始 cpm 数据。

5-羟色胺(5-HT)摄取试验

用之前文献中报道的方法, 对用 JAR 细胞系进行的 5-HT 功能性重摄取方法进行修改。在第 1 天, 将细胞以 15,000 个细胞/孔的数量涂至包含生长培养基(具有 10%FBS 的 RPMI 1640)的 96-孔板中并将其保存在细胞培养器(37°C, 5%CO₂)中。在第 2 天, 用星形孢菌素(40 nM)对这些细胞进行刺激以增加 5-HT 转运蛋白[17]的表达。在第 3 天, 在试验前 2 小时将这些细胞从细胞培养器中取出并将其放置在室温下以使生长培养基平衡至环境氧气浓度。随后, 将该生长培养基用 20 μ L 包含 0.2 mg/mL 抗坏血酸和 10 μ M 帕吉林的试验缓冲液(25 mM HEPES; 120 mM NaCl 5 mM KCl 2.5 mM CaCl₂; 1.2 mM MgSO₄; 2 mg/mL 葡萄糖(pH 7.4, 37°C))代替。在 DMSO 中制备帕罗西汀的储备液(10 mM)并一式三份地将其转移到包含细

胞的孔中,使其最终的试验浓度为 1 μM 。用得自这些孔的数据来定义非特异性 5-HT 摄取(最小 5-HT 摄取)。在 DMSO 中制备试验化合物(10 mM)并根据试验范围(1 至 1,000 nM)用试验缓冲液对其进行稀释。将 25 微升试验缓冲液(最大 5-HT 摄取)或试验化合物一式三份地直接加入到包含细胞(于 200 μL 试验缓冲液中)的孔中。将这些细胞与化合物一起培养 10 分钟(37 $^{\circ}\text{C}$)。为了开始反应,以 25 μL 的等分向各孔中加入用试验缓冲液稀释的 [^3H] 羟基色胺肌酸酐硫酸盐至 15 nM 的试验终浓度。将细胞与该反应混合物一起在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 5 分钟。通过倾泻出试验缓冲液来终止该 5-HT 摄取反应。将细胞用 200 μL 试验缓冲液(37 $^{\circ}\text{C}$)洗涤两次以除去游离的放射性配体。将这些板倒转,使其干燥 2 分钟,然后将其复位并再风干 10 分钟。随后,使这些细胞在 25 μL 0.25 N NaOH 溶液(4 $^{\circ}\text{C}$)中裂解,然后,将其放置在一个振动台上并强烈振摇 5 分钟。在细胞裂解后,向各孔中加入 75 μL 闪烁混合物,用薄膜带将这些板密封并将这些板放回到振动台上放置至少 10 分钟。在 Wallac Microbeta 计数器(PerkinElmer)上对这些板进行计数以收集原始 cpm 数据。

多巴胺转运蛋白(hDAT)膜结合试验

用结合缓冲液(50 mM Tris-HCl pH 7.4, 100 mM NaCl)将冷冻的膜样品稀释至 7.5 mL,用组织捣碎机(Polytron PT 1200C, Kinematica AG)将其匀浆,并以 75 μL 的体积将其转移到聚丙烯 96 孔板的各孔中。将 Millipore MultiScreen-FB 不透明的 96-孔板(Millipore 玻璃纤维 B, Cat. No. MAFBNOB)在室温下用用水稀释至 0.5%的聚氮丙啶(PEI; Sigma Cat. No. P-3143)封闭至少 2 小时。在聚丙烯 96-孔板(Costar General Assay Plate, Cat. No. 3359; Lid, Cat. No. 3930)中进行结合反应。以 75 μL 的体积将匀化的膜制剂转移到反应板的各孔中。在 DMSO 中制备氯苯咪唑的储备液(10 mM)并将其一式三份地转移到包含膜的孔中,使其最终的试验浓度为 10 mM。用得自这些孔的数据来定义非特异性(NSB)hDAT 结合(最小 hDAT 结合)。通过单独加入 5 μL 结合缓冲液来确定总结合。在 DMSO 中制备试验化合物(10 mM)并根据试验范围(1 至 10,000 nM)用试验缓冲液对其进行稀释。在结合反应开始之前,将匀化的膜与试验化合物一起在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下预温

育 20 分钟。通过加入 25 μL 用结合缓冲液稀释的 ^3H -WIN 35,428 来开始结合反应,所说物质是以 32 nM(Lot#2227 的 K_d 为 29.7nM)的终浓度加入的。将该反应物在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下温育 2 小时。在对该反应板进行收获前,用多头抽真空装置将 PEI 封闭液从滤板中吸出。用 Zymark Rapid Plate-96 自动移液管装置将各反应物的等分样品(各 100 μL 反应孔的 90 μL)从该反应板转移到滤板中。通过真空过滤到封闭的玻璃纤维滤器上来终止该结合反应。在 5 至 10 英寸 Hg 下对这些滤板进行抽吸,用 12 通道抽吸/洗涤系统将这些孔用 200 μL 冰冷的洗涤缓冲液(50 mM Tris-HCl, 0.9% NaCl, pH 7.4)洗涤 9 次。从滤板中取出塑料的底部支撑物并将这些板放到塑料夹持器中。向各孔中加入 100 μL 等分的闪烁液并用粘性膜将各板的顶部密封。将这些板剧烈振摇 10 至 15 分钟,然后用 Wallac Microbeta 计数器(Perkin Elmer)收集原始 cpm 数据。

结果评估

对于各实验而言,将由 Wallac Microbeta 计数器收集的 cpm 值的数据流下载到 Microsoft Excel 统计应用程序中。用 Wyeth Biometrics Department 编写的转化的双侧对数剂量反应(transformed-both-sides logistic dose response)程序来计算 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 值。该统计学程序使用得自表示最大结合(总的)或摄取(试验缓冲液)的孔的平均 cpm 值和得自表示最小结合(NSB)或摄取((1 μM 地昔帕明(hNET)、1 μM 帕罗西汀(hSERT)或 10 μM 氯苯咪唑啉)的孔的平均 cpm 值。在对数(log)刻度下完成 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 值的估算并在最大和最小结合或摄取值之间进行线性拟合。所有图中所示的数据都是通过以最大和最小结合或摄取值为基础将各数据点归一化至平均百分比来产生的。通过汇集各实验的原始数据并将所汇集的数据作为一个实验进行分析来计算得自多次试验的 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 。对于所述的所有试验而言,所有使用外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的试验都在各自的试验中进行至少两次。

外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果如图 3 所示。在下面报告了外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环

[3.1.0]己烷的结果:

外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
hNET 功能摄取 (以 nm 为单位的 EC ₅₀)	51+/-5 55.6+/-5.8 48.6+/-5.7
hSERT 功能摄取 (以 nm 为单位的 EC ₅₀)	209+/-27 215.6+/-39.6 191.9+/-31
hDAT 结合 (以 nm 为单位的 IC ₅₀)	395+/-111 429.9+/-132.6 374.3+/-71.33
外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
hNET 功能摄取 (以 nm 为单位的 EC ₅₀)	265+/-44 426+/-38.0
hNET 结合 (%I, 在 1 μM 下)	71.8
hSERT 功能摄取 (以 nm 为单位的 EC ₅₀)	736+/-158
hSERT 结合 (%I, 在 1 μM 下)	42.8
hDAT 结合 (%I, 在 1 μM 下)	26.5
hDAT 结合 (%I, 在 10 μM 下)	45 52.1
(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
hNET 功能摄取 (以 nm 为单位的 EC ₅₀)	148+/-22
hSERT 功能摄取 (以 nm 为单位的 EC ₅₀)	7352+/-896

hDAT 结合 (%I, 在 10 μ M 下)	51
---------------------------------	----

实施例 2: 遥测术模型

这种模型是对之前所报道的记录雌激素对昼夜尾部皮肤温度(TST)调节的模型(Berendsen 等人, *European Journal of Pharmacology*, 2001, 419(1): 47-54)的改进模型。在 24 小时的时期中, 经历了整个昼夜循环的大鼠在活动(黑暗)期中的 TST 下降, 在非活动(光亮)期中的 TST 升高。在卵巢切除(OVX)的大鼠中, TST 在整个 24 小时内都升高, 因此, 其丧失了在活动(黑暗)期中通常发生的 TST 降低, 因此, 用其来检查化合物恢复这种活动期中 TST 的降低的能力。将一种温度和物理活动传感器(PhysioTel TA10TA-F40, Data Sciences International)皮下植入动物的背侧肩胛区域并将温度探针的尖端从尾巴根部皮下穿过 2.5cm。在 7 天的恢复期后, 在该研究剩余的时间中连续记录 TST 读数。每隔 5 分钟用在 10 秒的取样期内获得的值来收集各动物的尾部皮肤温度。在试验前一天, 通过将在 12 小时活动(黑暗)期中记录的温度读数平均来计算各动物的平均基线 TST 值。在这些研究中, 在开始黑暗循环前大约 40 分钟对动物进行给药。

统计分析: 用计算的各动物每小时的 TST 值来对化合物在该遥测术模型中恢复 TST 的正常降低的能力进行评估, 所述每小时的 TST 值是通过将在记录时间内每隔 5 分钟获得的 12 个温度读数平均获得的。为了对遥测术模型中的 Δ TST 进行分析, 进行双因素重复测量 ANOVA。用于分析的模型是 Δ TST = GRP(组) + HR(小时) + GRP*HR + 基线。因此, 所报告的最小平方平均值是在两组都具有相同基线值的条件下的期望平均值。每小时 GRP*HR 样本的 Post-hoc 检验是每小时组间差异的 t 检验。为了保守一些, 除非 p 值 < 0.025, 否则不认为结果有显著差异。所有的分析都是用 SAS PROC MIXED(SAS, Carey, NC)进行的。

给大鼠皮下注射溶媒(2%吐温/0.5%甲基纤维素)或皮下注射 30 mg/kg 溶解于 2%吐温/0.5%甲基纤维素的试验化合物。通过对这种模型中的如下参数进行评估来测量试验化合物的作用: 作用开始、对 TST 影响的持续时间、在化合物作用持续期内 TST 的最大变化和 TST 的平均变化。

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

在卵巢切除术-诱导的温度调节功能障碍的遥测术大鼠模型中, 以剂量 1(30 mg/kg, 皮下注射)施用外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果如图 4 所示。

在卵巢切除术-诱导的温度调节功能障碍的遥测术大鼠模型中, 以剂量 1(30 mg/kg, 皮下注射)施用外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果如图 5 和图 6 以及下表所示。

外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
开始(小时)	0.5
持续时间(小时)	3.5
平均值(小时)	-3.02
均差(小时)	-4.1
活性指数(小时)	-10.6
(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
开始(小时)	0.5
持续时间(小时)	3.5
平均值(小时)	-2.99
均差(小时)	-3.26
活性指数(小时)	-2.99

实施例 3:

在神经性疼痛的脊神经结扎(SNL)模型中对外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷进行的评估

材料和方法

动物维护和研究是根据 the National Research Council 在 *Guide for the*

Care and Use of Laboratory Animals 中概括的处理和使用实验室动物的政策和方针来进行的。实验室设施得到了 the United States Department of Agriculture 的许可并且被 the American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care 特许。研究方案得到了 the Wyeth Institutional Animal Care and Use Committee 的批准并且符合 the Committee for Research and Ethical Issues of IASP(Zimmermann, 1983)的方针一致。

个体。将在抵达时重 150 至 200 g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Indianapolis, IN)单独饲养在气候受控房间中的铁丝网笼子中。进行 12 小时的光/暗循环(在 0630 时开灯), 允许其自由进食进水。

手术-脊神经结扎。以 1 L/min 的速度将大鼠用 O₂ 中的 3.5% 的氟烷麻醉并且在手术期间用 1.5% 的 O₂ 中的氟烷来维持麻醉。通过在左侧脊柱旁肌肉上切口来进行 L5 和 L6 神经的结扎。将与脊柱毗邻的左侧 L5 和 L6 脊神经分离出并用 6-0 号缝合丝线就在背根神经节末梢将其紧紧结扎。用 4-0 号缝合丝线和创伤夹将伤口逐层闭合。在手术后 7 天开始进行试验。

触觉超敏反应评估。将动物放置在被抬高的铁丝网笼子中并给其 45 至 60 分钟的时间来适应进行试验的房间。在开始手术前 0 至 3 天, 用一系列进行了校准的 von Frey 单丝(Stoelting; Wood Dale, IL)来对基线触觉敏感性进行评估。将 Von Frey 单丝以连续上升或降低的顺序应用到后爪足底中部, 根据需要, 可以尽可能地在接近响应阈值的值附近进行。用引起对该刺激产生敏锐收回响应的最小的力来表示阈值。因此, 出现收回响应时下一次刺激采用较轻微的刺激, 没有收回响应时下一次采用更强的刺激。将基线阈值 < 10 g 力的大鼠从本研究中剔除。在手术后 3 至 4 周, 对触觉敏感性重新进行评估, 将不能表现出随后的触觉超敏性(阈值 > 5 g)的动物从进一步的试验中剔除。将这些个体假随机地分成 7 个试验组, 使得各组的平均基线和手术后敏感性相似。用一种时程方法(time course procedure)对单剂量试验化合物逆转确定的超敏性的能力进行评估。在这种方法中, 将 30 mg/kg 试验化合物或溶媒腹膜内注射施用并在施用后 30、60、100、180 和 300 分钟对其敏感性重新进行评估。

将结果表示为用 Dixon 非参数检验进行了评估的 50% 阈值(以克力为

单位的 50% 阈值) 的形式。用 15 克力作为最大的力。将各触觉超敏性阈值平均, 从而得到平均响应 (± 1 SEM)。用单侧方差分析 (ANOVA) 来进行统计分析。用随后的最小显著差异分析对显著的主要作用进行分析。显著差异的判断标准是 $p < 0.05$ 。

将触觉超敏性的逆转定义为回归至触觉敏感性的基线并且可以根据下面的方程来进行计算:

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

其中 $50\% \text{ 阈值}^{\text{药物} + \text{手术后}}$ 是在神经受损个体用药后以 g 力为单位的 50% 阈值, $50\% \text{ 阈值}^{\text{手术后}}$ 是神经受损个体以 g 力为单位的 50% 阈值, 以及 $50\% \text{ 阈值}^{\text{手术前}}$ 是在神经损伤前以 g 力为单位的 50% 阈值。100% 逆转的最大作用表示在该实验条件下的个体恢复至手术前阈值平均值。

外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果如图 7 所示。如可以在图 7 中看到的那样, 外消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷显著逆转了 SNL 神经性疼痛模型中的触觉异常性疼痛。预期 (+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷也可以逆转 SNL 神经性疼痛模型中的触觉异常性疼痛。

外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、加巴喷丁和溶媒的结果如图 8 所示, 该图是在施用外消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、加巴喷丁和溶媒后 30、60、100、180 和 300 分钟逆转% 的图。

当一些范围在本文中被用于物理性质(如摩尔质量)或化学性质(如化学式)时, 本发明也包括范围的所有组合和亚组合的特定实施方案。

在本文中所引用或描述的各专利、专利申请和出版物的公开内容均以其全部并入本文作为参考。

本领域技术人员将意识到可以对本发明优选的实施方案进行多种变化

和修改，并且该类变化和修改可以在不脱离本发明宗旨的情况下作出。因此，所附的权利要求书覆盖了所有落入本发明宗旨和范围的该类等价变化。

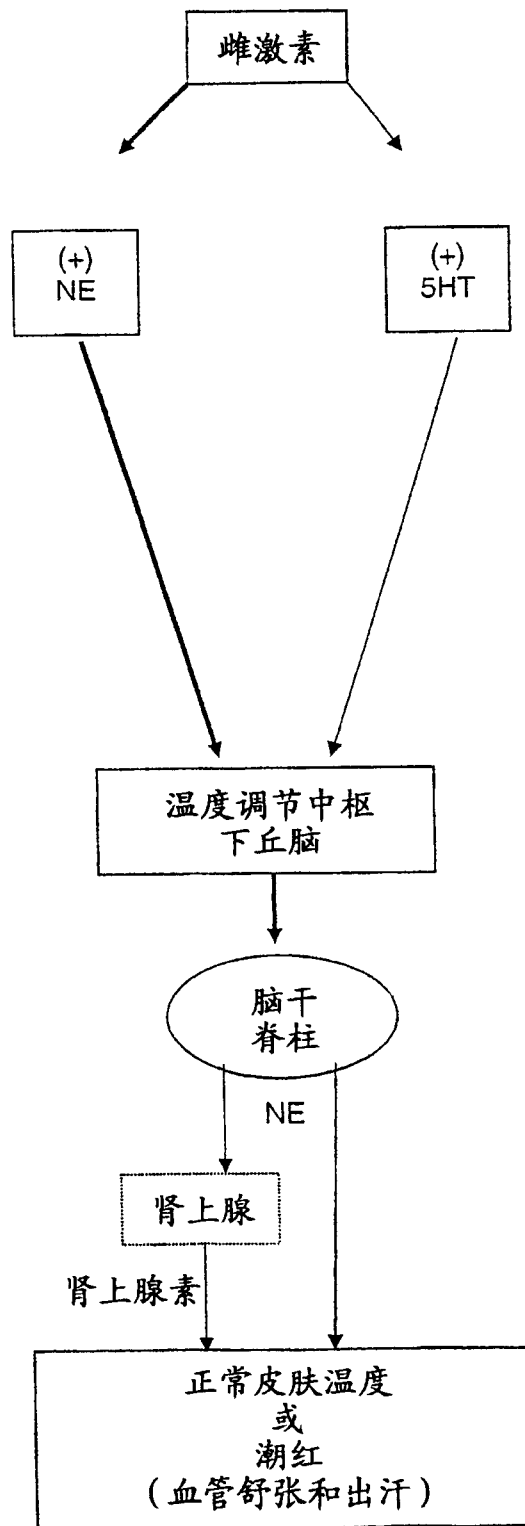


图 1

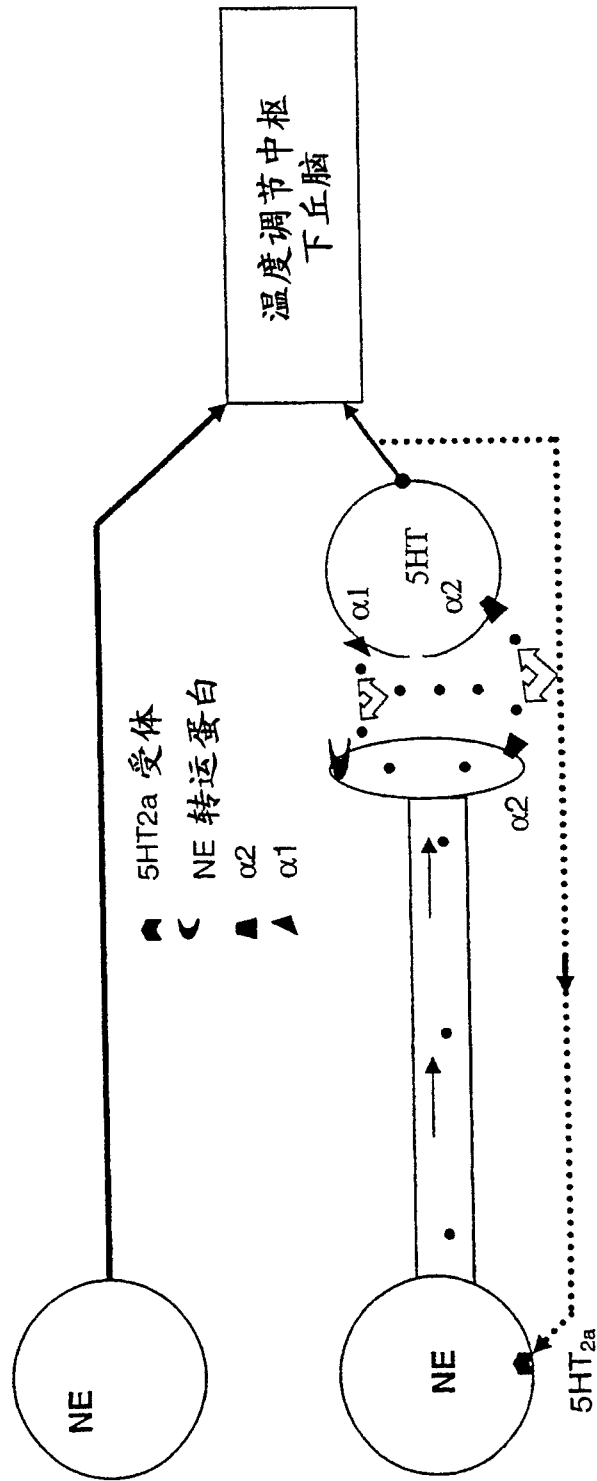


图 2

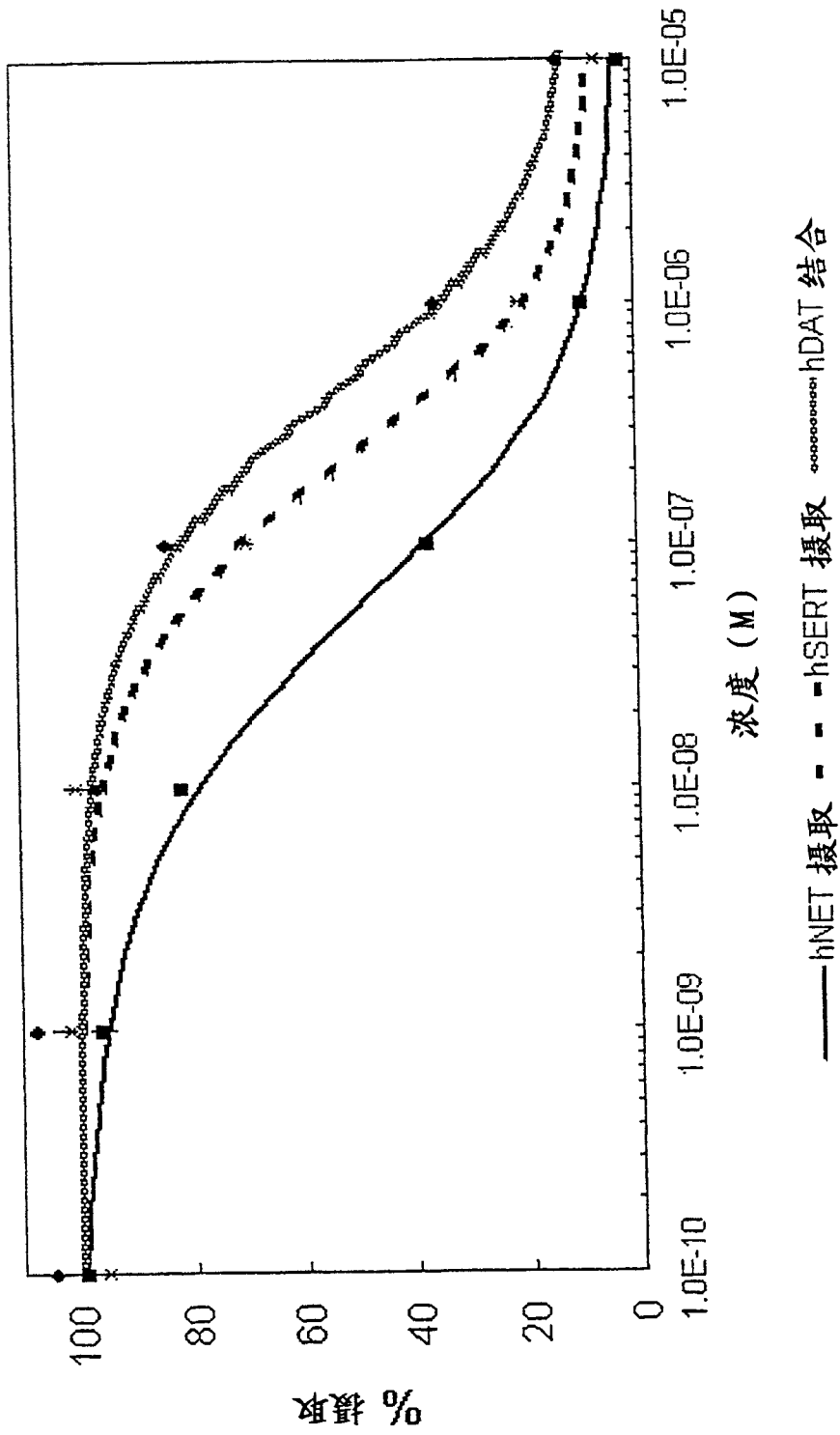


图 3



小时

图 4

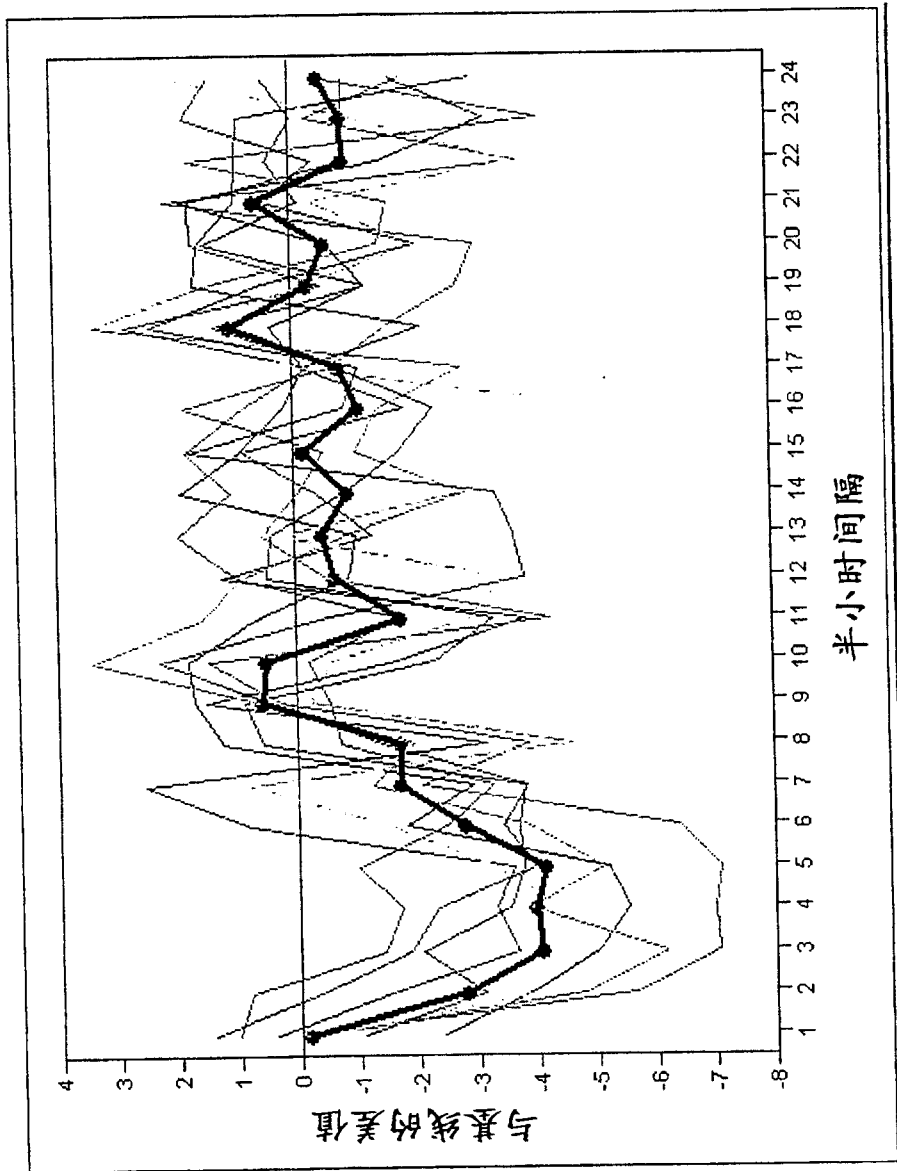


图 5

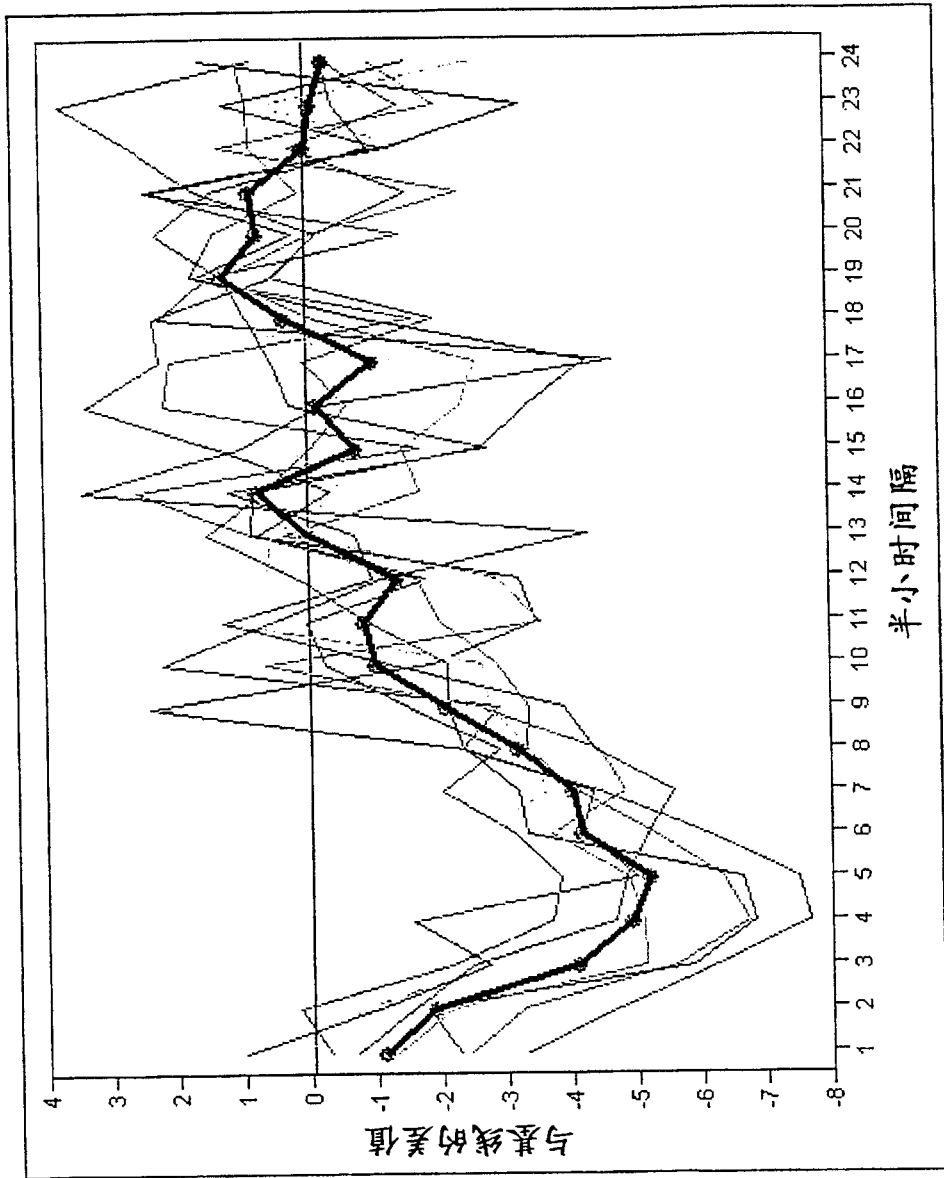


图 6

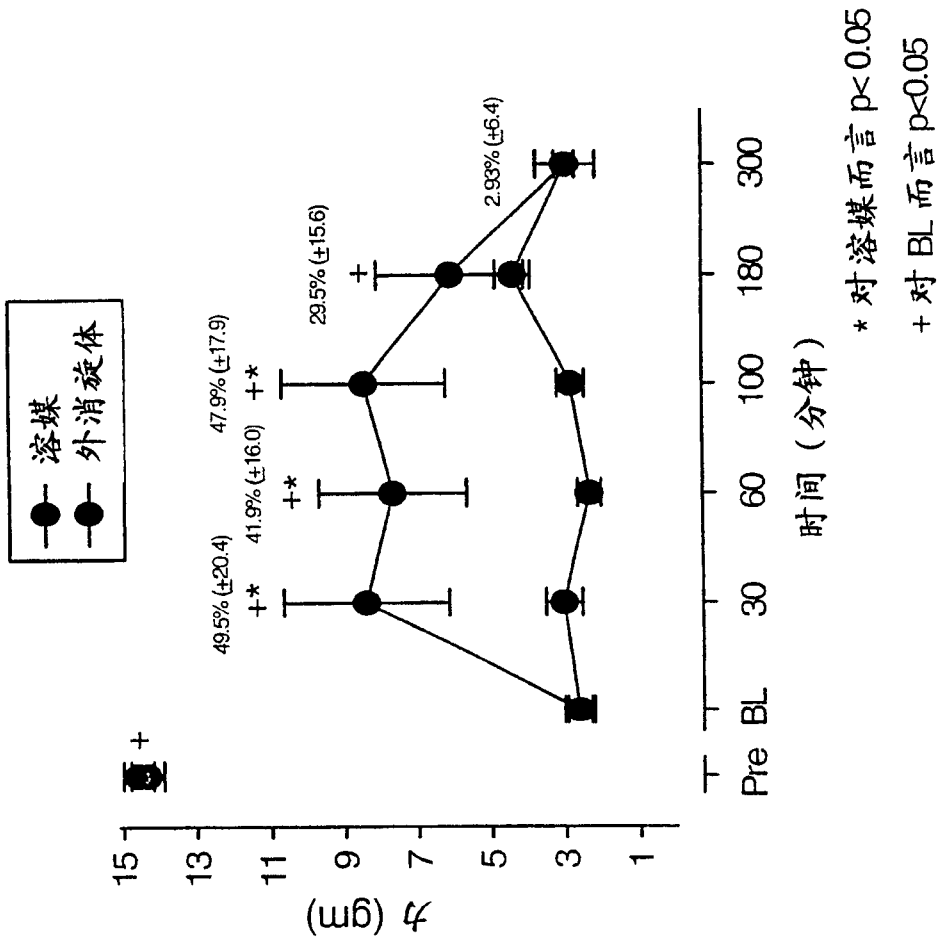


图 7

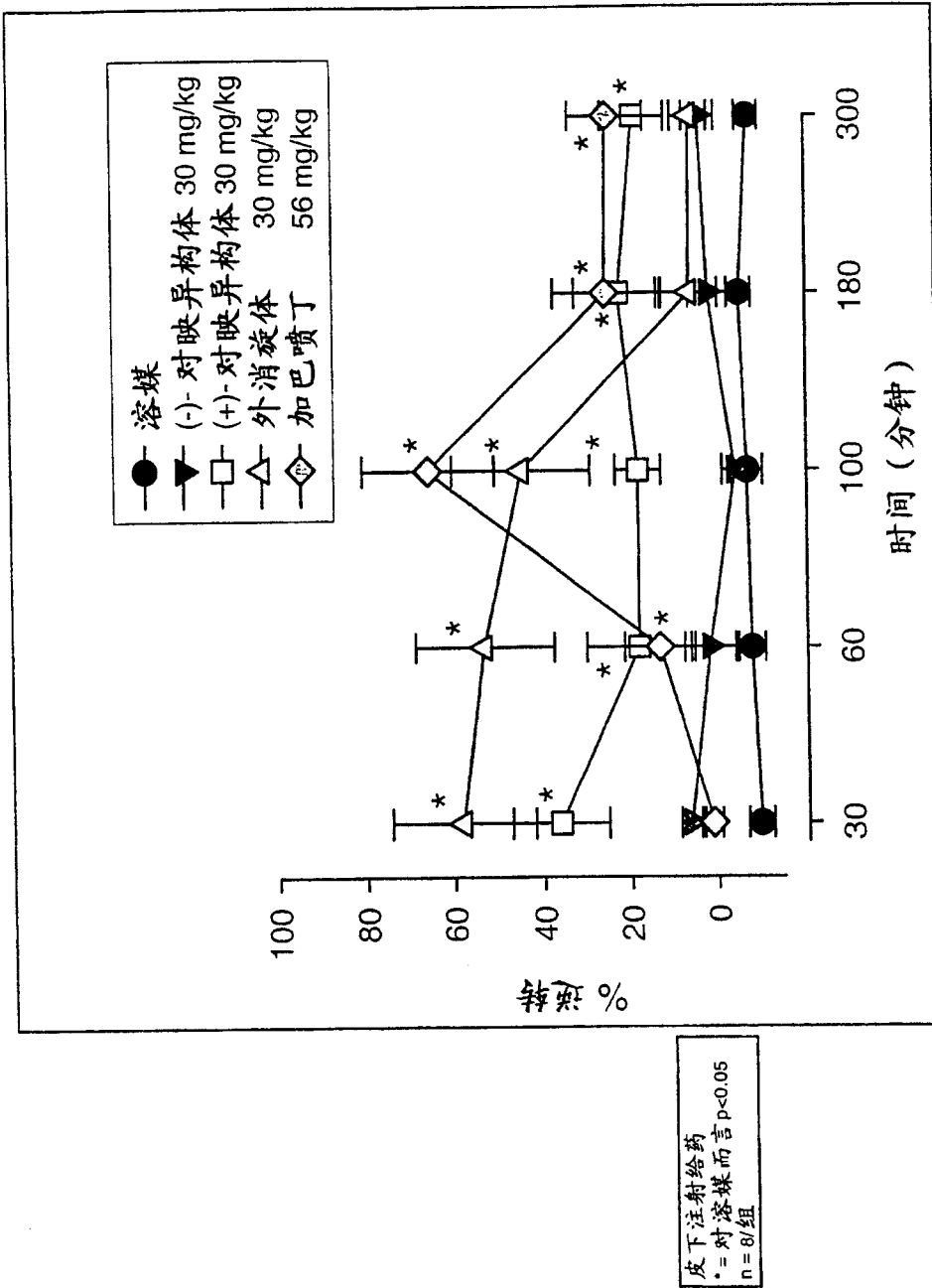


图 8

1. 在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的方法，其包括的步骤有：

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

其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、伴有或不伴有多动症的注意缺陷、选择性5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征、广场恐惧症、吉勒德拉图雷综合征、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍、多动综合征或它们的组合。

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

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

4. 权利要求3的方法，其中所述组合物基本不含(-)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

5. 权利要求1或权利要求2的方法，其中所述组合物包含(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

6. 权利要求5的方法，其中所述组合物基本不含(-)-(甲基苯基)氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

7. 前面任意一项权利要求的方法，其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状。

8. 权利要求7的方法，其中所述血管舒缩症状是潮红。

9. 前面任意一项权利要求的方法，其中所述个体是人。

10. 权利要求9的方法，其中所述人是女性。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述女性是绝经前的女性。

12. 权利要求 10 的方法, 其中所述女性是围绝经期的女性。

13. 权利要求 10 的方法, 其中所述女性是绝经后的女性。

14. 权利要求 9 的方法, 其中所述人是男性。

15. 权利要求 14 的方法, 其中所述男性是天然、化学或手术性男性更年期期的男性。

16. 权利要求 1 至 6 中任意一项的方法, 其中所述神经系统障碍或病症是慢性疼痛。

17. 权利要求 16 所述的方法, 其中所述神经系统障碍或病症是神经性疼痛。

18. (+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐在制备在需要该治疗的个体中治疗至少一种神经系统障碍或病症的药物中的用途,

其中所述神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和性欲、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年性痴呆有关的认识功能障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、遗忘症、孤独症、夏-德综合征、雷诺综合征和与其有关的疼痛、伦诺克斯综合征、与脑血管疾病有关的智力缺陷、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、伴有或不伴有多动症的注意缺陷、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲乏综合征、广场恐惧症、吉勒德拉图雷综合征、边缘人格障碍、大便失禁、意识紊乱、昏迷、言语障碍、多动综合征或它们的组合。

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