

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480009218.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 10 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100546581C

[22] 申请日 2004.4.2

[21] 申请号 200480009218.8

[30] 优先权

[32] 2003.4.4 [33] GB [31] 0307860.7

[86] 国际申请 PCT/EP2004/003518 2004.4.2

[87] 国际公布 WO2004/087161 英 2004.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.8

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 D·艾特肯 K·林根霍尔

M·施穆茨

[56] 参考文献

CN1234037A 1999.11.3

US3489836A 1970.1.13

CN1265889A 2000.9.13

US5095033A 1992.3.10

WO89/05642A1 1989.6.29

GB864536A 1961.4.6

US6191117B1 2001.2.20

CN1402637A 2003.3.12

EP0637449A1 1995.2.8

LY 300164, a novel antagonist of AMPA/kainate receptors, potentiates the anticonvulsive activity of antiepileptic drugs. Stanislaw J. CZUCZWAR. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Vol. 359. 1998

审查员 曲燕

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 2 页 说明书 10 页

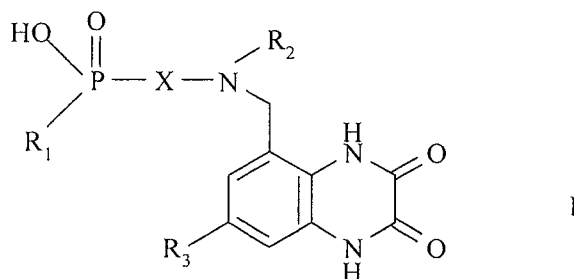
[54] 发明名称

用于治疗神经病学病症的包含抗癫痫药的组合

[57] 摘要

本发明涉及包含两种抗癫痫药的组合、包含该类组合的药物组合物、以及该类组合用于制备治疗神经病学病症，尤其是癫痫的药物的应用。

1. 一种用于同时、独立或相继应用的包含两种抗癫痫药并任选地包含至少一种可药用载体的组合产品,其中第一种抗癫痫药选自甲酰胺类物质,第二种抗癫痫药是式 I 的 AMPA 拮抗剂,



其中

R_1 是羟基或 C_{1-4} 烷基,

R_2 是氢或 C_{1-4} 烷基,

R_3 是氢、 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基或硝基, 并且

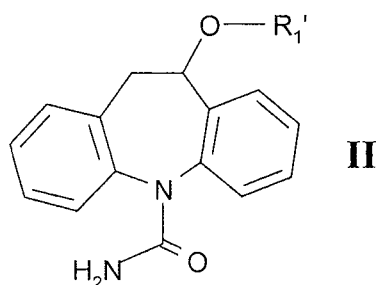
X 是 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 烷叉基、 C_{1-6} 亚烷基 C_{3-6} 亚环烷基或 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-6} 环烷叉基,

其中在各种情况中所述的抗癫痫药以游离形式或可药用盐的形式存在。

2. 如权利要求 1 所述的组合产品, 其是一种联合制剂。

3. 如权利要求 1 所述的组合产品, 其是一种药物组合物。

4. 如权利要求 1 所述的组合产品, 其中所说的甲酰胺类物质选自卡马西平、奥卡西平、10-羟基-10,11-二氢卡马西平和式 II 的化合物



其中 R_1' 表示乙酰氧基。

5. 如权利要求 1 至 4 中任意一项所述的组合产品,其中在式 I 中,
 R_1 是羟基、 R_2 是氢、 R_3 是硝基并且 X 是亚甲基。

6. 权利要求 3 所述的组合产品,其中所述的药物组合物包含抗癫痫联合治疗有效量的两种抗癫痫药以及至少一种可药用载体。

7. 如权利要求 1 至 5 中任意一项所述的组合产品用于制备治疗癫痫的药物的应用。

8. 如权利要求 7 所述的应用,其中所说的癫痫是用单一疗法难以治疗的癫痫。

9. 一种包含如权利要求 1 至 5 中任意一项所述的组合产品和指示其在癫痫的治疗中同时、独立或相继应用的说明的商业化包装。

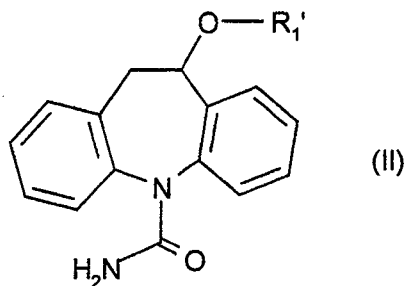
用于治疗神经病学病症的包含抗癫痫药的组合

本发明涉及适于治疗神经病学病症，特别是癫痫的组合。癫痫的特征为脑神经元的异常放电并且通常表现为各种类型的癫痫发作。20至30%的癫痫患者难以用目前的疗法进行治疗。

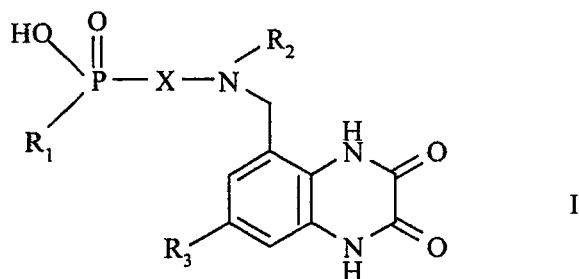
已经令人吃惊地发现，包含两种选自巴比妥类药物及其衍生物、苯并二氮杂萘类物质、甲酰胺类物质、乙内酰脲类物质、琥珀酰亚胺类物质、丙戊酸以及其它脂肪酸衍生物、AMPA拮抗剂和其它抗癫痫药的抗癫痫药的组合其作用高于被组合的抗癫痫药的加合作用。此外，还可以用这里所公开的组合来治疗仅用该组合中的一种药物进行的单一疗法难以治疗的癫痫。

因此，本发明涉及一种用于同时、独立或相继应用的组合，如联合制剂或药物组合物，其包含两种选自巴比妥类药物及其衍生物、苯并二氮杂萘类物质、甲酰胺类物质、乙内酰脲类物质、琥珀酰亚胺类物质、丙戊酸以及其它脂肪酸衍生物、AMPA拮抗剂和其它抗癫痫药的抗癫痫药和任选的至少一种可药用的载体，其中所说的活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐的形式存在。

这里所用的术语“巴比妥类药物及其衍生物”非限制性地包括苯巴比妥、戊巴比妥、甲苯比妥和扑米酮。这里所用的术语“苯并二氮杂萘类物质”非限制性地包括氯硝西洋、地西洋和劳拉西洋。这里所用的术语“甲酰胺类物质”非限制性地包括卡马西平、奥卡西平、10-羟基-10,11-二氢卡马西平和式II的化合物



其中 R_1' 表示 C_1 - C_3 烷基羰基。这里所用的术语“乙内酰脲类物质”非限制性地包括苯妥英。这里所用的术语“琥珀酰亚胺类物质”非限制性地包括乙琥珀胺、苯琥珀胺和甲琥珀胺。这里所用的术语“丙戊酸以及其它脂肪酸衍生物”非限制性地包括丙戊酸钠盐、盐酸硫加宾单水合物和氨己烯酸(vigabatrin)。这里所用的术语“其它抗癫痫药”非限制性地包括左乙拉西坦、拉莫三嗪、加巴喷丁、舒噻美、非氨酯、EP 114 347 中所公开的1,2,3-1H-三唑，特别是卢非酰胺(rufinamide) [1-(2,6-二氟-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸酰胺]和 WO99/28320 中所公开的 2-芳基-8-氧代二氢嘌呤。这里所用的术语“AMPA 拮抗剂”非限制性地包括式 I 的喹喔啉二酮氨基烷基膦酸酯



其中

R_1 是羟基或 (C_{1-4}) 烷基，

R_2 是 (C_{1-4}) 烷基，

R_3 是氢、 (C_{1-4}) 烷基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基或硝基，并且

X 是 (C_{1-6}) 亚烷基、 (C_{1-6}) 烷叉基、 (C_{1-6}) 亚烷基 (C_{3-6}) 亚环烷基或 (C_{1-6}) 亚烷基- (C_{3-6}) 环烷叉基，其中所说的基团和符号具有 WO 98/17672 中所定义的含义；CX 691、EGIS 8332 (7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间氧二杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂萘-8-腈)、GYKI 47261 (4-(8-氯-2-甲基-11H-咪唑并[1,2-c][2,3]苯并二氮杂萘-6-基)苯胺)、伊仑帕奈

(BIIR 561; N,N-二甲基-2-[2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯氧基]乙胺)、KRP 199 (7-[4-[[[(4-羧基苯基)氨基]羰基]氧基]甲基]-1H-咪唑-1-基]-3,4-二氢-3-氧代-6-(三氟甲基)-2-噻喔啉甲酸)、NS 1209 (2-[[[5-[4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基]-1,2,6,7,8,9-六氢-8-甲基-2-氧代-3H-吡咯并[3,2-h]异噻啉-3-亚基]氨基]氧基]-4-羟基丁酸单钠盐, 例如如 WO 98/14447 中所述那样制得的)、托吡酯(TOPAMAX, 2,3:4,5-二-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯, 例如如 US 535475 中所述那样制得的)和他仑帕奈((R)-7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间氧二杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂草, 例如如 EP 492485 中所述那样制得的)。

苯巴比妥例如可以以市售的形式, 例如以 LuminalTM 的商标市售的形式来进行给药。扑米酮例如可以以市售的形式, 例如以 MylepsinumTM 的商标市售的形式来进行给药。氯硝西洋例如可以以市售的形式, 例如以 AnteplepsinTM 的商标市售的形式来进行给药。地西洋例如可以以市售的形式, 例如以 Diazepam DesitinTM 的商标市售的形式来进行给药。劳拉西洋例如可以以市售的形式, 例如以 TavorTM 的商标市售的形式来进行给药。卡马西平例如可以以市售的形式, 例如以 TegretalTM 或 TegretolTM 的商标市售的形式来进行给药。奥卡西平例如可以以市售的形式, 例如以 TrileptalTM 的商标市售的形式来进行给药。奥卡西平在文献中有广泛记载[见例如 Schuetz H.等人, *Xenobiotica* (GB), 16(8), 769-778 (1986)]。在例如 US 5,753,646 中对其中 R₁'是 C₁-C₃ 烷基羰基的式 II 化合物及其可药用盐的制备进行了描述。可以如 US 3,637,661 中所公开的那样来制备 10-羟基-10,11-二氢卡马西平。10-羟基-10,11-二氢卡马西平例如可以以 US 6,316,417 中所述的形式来进行给药。苯妥英例如可以以市售的形式, 例如以 EpanutinTM 的商标市售的形式来进行给药。乙琥胺例如可以以市售的形式, 例如以 SuxinutinTM 的商标市售的形式来进行给药。甲琥胺例如可以以市售的形式, 例如以 PetinutinTM 的商标市售的形式来进行给药。丙戊酸钠盐例如可以以市售的形式, 例如以 LeptilanTM 的商标市售的形式来进行给药。盐酸硫加宾单水合物例如可以以市售的形式, 例如以 GabitrilTM 的

商标市售的形式来进行给药。氨己烯酸例如可以以市售的形式，例如以 SabrilTM 的商标市售的形式来进行给药。左乙拉西坦例如可以以市售的形式，例如以 KeppraTM 的商标市售的形式来进行给药。拉莫三嗪例如可以以市售的形式，例如以 LamictalTM 的商标市售的形式来进行给药。加巴喷丁例如可以以市售的形式，例如以 NeurontinTM 的商标市售的形式来进行给药。舒塞美例如可以以市售的形式，例如以 OspolotTM 的商标市售的形式来进行给药。非氨酯可以以市售的形式，例如以 TaloxaTM 的商标市售的形式来进行给药。托吡酯例如可以以市售的形式，例如以 TopamaxTM 的商标市售的形式来进行给药。在 EP 114 347 中所公开的 1,2,3-1H-三唑类物质可以以例如在 US 6,455,566 中所公开的形式进行给药。在 WO99/28320 中所公开的 2-芳基-8-氧代二氢嘌呤类物质可以以例如在 WO99/28320 中所述的形式来进行给药。式 I 的化合物以及其制备方法和其药物组合物是已知的，例如可以由 WO 98/17672 得知。

用代码、属名或商标名确定的活性成分的结构可得自标准纲要“默克索引(The Meerck Index)”的现行版本或得自数据库，例如 Patents International (例如 IMS World Publications)。其相关内容在这里被引入作为参考。本领域技术人员完全能够根据这些参考文献确定这些活性成分，并且同样能制造这些活性成分和用标准的体内和体外试验模型对其药理学适应征进行分析。

这里所用的术语“联合制剂”定义的尤其是一种“各部分的试剂盒”，它的意思是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立给药，或者可以使用具有特定含量的各成分的不同固定组合给药，即可以将其同时给药或在不同的时间点进行给药。该各部分的试剂盒例如可以被同时给药或按时间顺序交错给药，即在不同的时间点以相等或不等的時間间隔将该各部分的试剂盒的任何部分进行给药。所选择的时间间隔十分优选地是使得联合使用这些部分对所治疗疾病的作用高于仅使用这些活性成分中的任何一种时将会获得的作用的间隔。在该联合制剂中被给药的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以进行变化，例如为了符合被治疗患者亚群

的需要或者由于患者的年龄、性别、体重等等而具有不同需求的单个患者的需要而进行变化。优选具有至少一种有益作用，例如第一种和第二种活性成分作用的相互增强，特别是协同作用，例如高于加合作用、另外的有利作用、降低副作用、在第一种和第二种活性成分中的一种或两种的非有效剂量下获得联合治疗作用，并且尤其是第一种和第二种活性成分强烈的协同作用。

应当清楚的是，在所讨论的方法中，当提到活性成分时意味着还包括可药用的盐。如果这些活性成分具有例如至少一个碱性中心，则其可以形成酸加成盐。如果需要的话，还可以形成还存在另外的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。所说的活性成分或其可药用的盐还可以以水合物或包括用于结晶的其它溶剂的形式使用。

包含两种选自巴比妥类药物及其衍生物、苯并二氮杂革类物质、甲酰胺类物质、乙内酰脲类物质、琥珀酰亚胺类物质、丙戊酸以及其它脂肪酸衍生物、AMPA 拮抗剂和其它抗癫痫药的抗癫痫药的药物组合(其中活性成分在各种情况中可以以游离形式存在或者如果存在至少一个成盐基团的话，以可药用盐的形式存在)在下文将被称为本发明的组合。

已令人吃惊地发现，与仅使用本发明组合中所用的药学活性成分之一的单一疗法相比，将本发明的组合进行给药产生了一种有益的、尤其是协同的治疗作用，或者产生了其它令人吃惊的有益效果，例如降低了副作用。

可以用例如被称为音源性癫痫发作试验(Audiogenic Seizure Test)的临床前研究或实施例中所述的方法来证明本发明组合的药理学活性。

例如可以用临床研究来证明本发明组合的药理学活性。该类临床研究优选是用癫痫患者进行的随机双盲的临床研究。该类研究尤其是用于证明本发明组合的活性成分的协同作用。可以直接用这些研究的结果来证明其对癫痫的有益作用，或者可以通过对该研究方案进行一些本领域技术人员公知的改变来证明其有益作用。该研究特别适于将使用这些活性成分的单一疗法的作用与本发明的组合进行比较。

另一种益处是本发明的组合可以使用较低的活性成分剂量，例如该剂量不仅常常更小，而且还常常以更低的频率进行应用，或者可以用来减少副作用的发生率。这与被治疗患者的希望和要求相一致。本发明的组合特别是可用于治疗用单一疗法难以治疗的癫痫。

在本发明一个优选的实施方案中，本发明的组合包含一种甲酰胺。

在本发明另一个优选的实施方案中，本发明的组合包含一种 AMPA 拮抗剂。

十分优选的是包含作为活性成分的两种抗癫痫药的本发明的组合，其中第一种抗癫痫药选自甲酰胺类物质，尤其是卡马西平、奥卡西平、10-羟基-10,11-二氢卡马西平、其中 R_1' 表示乙酰氧基的式 II 的化合物、盐酸硫加宾单水合物、苯巴比妥、左乙拉西坦和拉莫三嗪，第二种抗癫痫药是 AMPA 拮抗剂。

本发明所用的 AMPA 拮抗剂优选是非竞争性 AMPA 拮抗剂。

在本发明一个优选的实施方案中，所用的 AMPA 拮抗剂是喹喔啉二酮氨基烷基磷酸酯类物质，特别是式 I 的化合物，例如在 US 6,080,743 中所公开的这些物质，更优选其中 R_1 是羟基、 R_2 是氢、 R_3 是硝基且 X 是亚甲基的式 I 的化合物。

在本发明的另一个实施方案中，所用的 AMPA 拮抗剂选自 CX691、EGIS8332 (7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间氧二杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂草-8-腈)、GYKI47261 (4-(8-氯-2-甲基-11H-咪唑并[1,2-c][2,3]苯并二氮杂草-6-基)苯胺)、伊仑帕奈(BIIR561; N,N-二甲基-2-[2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯氧基]乙胺)、KRP199 (7-[4-[[[(4-羧基苯基)氨基]羰基]氧基]甲基]-1H-咪唑-1-基]-3,4-二氢-3-氧代-6-(三氟甲基)-2-喹喔啉甲酸)、NS1209 (2-[[[5-[4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基]-1,2,6,7,8,9-六氢-8-甲基-2-氧代-3H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-3-亚基]氨基]氧基]-4-羟基丁酸单钠盐)、托吡酯(TOPAMAX, 2,3:4,5-二-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯)和他仑帕奈((R)-7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间氧二杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂草)。

本发明的一个目的是提供一种包含抗癫痫联合有效量的至少两种抗癫痫药或其可药用盐和至少一种可药用载体的药物组合物。在该组合物中，第一种和第二种活性成分可以以一个联合单位剂型的形式或者以两个独立单位剂型的形式被一起给药、一个接一个的给药或者被独立给药。该单位剂型也可以是一种固定组合。

本发明的药物组合物可以用本身已知的方法进行制备并且是那些适于肠道给药例如口服或直肠给药和胃肠外给药于包括人在内的哺乳动物(温血动物)的药物组合物，其仅包含治疗有效量的至少一种药理学活性成分或者还同时包含一种或多种可药用的载体，尤其是适于肠道或胃肠外应用。本发明剂型优选的给药途径是口服给药。

该新型药物组合物包含例如约10%至约100%，优选约20%至约60%的活性成分。用于肠道或胃肠外给药的联合疗法的药物制剂是例如单位剂型形式的制剂，如糖衣片、片剂、胶囊或栓剂，并且还可以是安瓿剂。如果没有特别说明，则这些制剂是用本身已知的方法进行制备的，例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、溶解或冷冻干燥法来制备的。应当意识到，各剂型中单个剂量所包含的一种或多种活性成分的单位含量本身不一定需要构成有效量，因为可以通过施用多个剂量单位来达到所必需的有有效量。

在制备用于口服剂型的组合物时，可以使用任何常规的药用介质，例如水、二醇类、油类或醇类；或在口服固体制剂例如粉剂、胶囊和片剂的情况中可使用载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。因为其易于给药，所以片剂和胶囊代表了最有利的口服剂型，在这些情况中显然使用的是固体药用载体。

此外，本发明还涉及本发明的组合用于制备治疗癫痫的药物的应用。

此外，本发明还提供了一种对患有癫痫的温血动物进行治疗的方法，其包括以抗癫痫联合治疗有效量给所说的动物施用本发明的组合并且其中所说的化合物还可以以其可药用盐的形式存在。

此外，本发明还提供了一种包含作为活性成分的本发明的组合和指示在癫痫的治疗中将其同时、独立或相继应用的说明的商业化包装。

本发明的组合的各活性成分的治疗有效量可以被同时或者以任何次序相继给药, 并且这些组分可以被独立给药或者以固定组合的形式给药。例如, 本发明的疾病的治疗方法可包括(i)将游离或可药用盐形式的第一种活性成分进行给药和(ii)将游离或可药用盐形式的第二种活性成分进行给药, 其中(i)和(ii)是以联合治疗有效量, 优选协同有效量, 例如以与这里所述数量相当的日剂量同时或以任何次序相继给药的。在治疗过程中, 本发明的组合的各活性成分可以以分开或单一组合的形式在不同时间点独立给药或者并行给药。此外, 术语给药还包括使用可以在体内转化成所说活性成分的活性成分的前体药物。因此, 本发明应被理解为包括所有该类同时或交替治疗的方案并且对术语“给药/施用”也作相应的解释。

在本发明一个优选的实施方案中, 用本发明的组合来治疗用单一疗法难以治疗的癫痫。

本发明的组合中所用的各活性成分的有效剂量可以根据所用的特定化合物或药物组合物、给药方式、所治疗病症的严重程度而变化。因此, 根据许多因素对本发明的组合的剂量方案进行选择, 所说的因素包括给药途径以及患者的肾和肝功能。普通的医师、临床医师或者兽医可以容易地确定并开出预防、逆转或阻止所说病症进程所需的单一活性成分的有效量。获得在产生功效而不产生毒性范围内的活性成分浓度的最佳精度需要以目标部位对活性成分利用度的动力学为基础的方案。这需要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

如果没有特别提及, 则当本发明的组合中所用的组合伴侣以市售的单一药物形式应用时, 其剂量和给药方式可以根据各市售药物包装页上所提供的信息来进行, 从而产生这里所述的有益作用。

苯巴比妥可以以约 1 至约 3 mg/kg 体重的总日剂量给药于成人患者和以约 3 至约 4 mg/kg 体重的总日剂量给药于儿科患者, 这些剂量被分成两个独立的单位。

扑米酮可以以 0.75 至 1.5 g 的总日剂量被给药于成人患者和至少 9 岁大的儿童。

氯硝西泮可以以约 3 至约 8mg 的总日剂量给药于成人患者和以约 0.5 至约 3mg 的总日剂量给药于儿科患者,这些剂量被分成三或四个独立单位。

地西泮可以以约 5 至约 10 mg 的总日剂量给药于成人患者和以约 5 至约 10 mg 的总日剂量给药于儿科患者。

劳拉西泮可以以约 0.044 mg/kg 体重至约 0.05 mg/kg 体重的总日剂量给药于成人患者。

卡马西平可以以约 600 至约 2000 mg 的总日剂量给药于成人患者和以约 400 至约 600 mg 的总日剂量给药于 6 岁以上的儿科患者。

奥卡西平可以以约 600 至约 2400 mg 的总日剂量给药于成人患者和以约 30 至约 46 mg/kg 体重的总日剂量给药于儿科患者。

苯妥英可以以约 100 至约 300 mg 的总日剂量给药于成人患者和以约 100 至约 200 mg 的总日剂量给药于儿科患者。

乙琥胺可以以约 15 mg/kg 体重的总日剂量给药于成人患者和以约 20 mg/kg 体重的总日剂量给药于儿科患者。

丙戊酸钠盐可以以约 20 mg/kg 体重的剂量给药于成人患者和以约 30 mg/kg 体重的总日剂量给药于儿科患者。

盐酸硫加宾单水化合物可以以约 15 至约 70 mg 的总日剂量给药于成人患者。

氯己烯酸可以以约 2 至约 3 g 的总日剂量给药于成人患者。

左乙拉西坦可以以约 1000 至约 3000 mg 的总日剂量给药于 16 岁以上的患者。

拉莫三嗪可以以约 100 至约 200 mg 的总日剂量给药于 12 岁以上的患者。

加巴喷丁可以以约 900 至约 2400 mg 的总日剂量给药于患者。

舒噻美可以以约 5 至约 10 mg/kg 体重的总日剂量给药于患者。

非氨酯可以以约 2400 至约 3600 mg 的总日剂量给药于 14 岁以上的患者。

托吡酯可以以约 250 至约 500 mg 的总日剂量给药于成人患者。

用下面的实施例对本发明进行说明，但这些实施例并不限制本发明的范围。

实施例 1: 最大电休克试验诱导的癫痫发作

可以用最大电休克试验(MES)诱导小鼠泛化的强直-阵挛性癫痫发作。简单地说，通过由颞电极通入交流电(50 Hz, 18 mA, 0.2 秒)来诱导雄性 Tif: MAGf (SPF)小鼠(19 - 25 g)后肢的癫痫发作。将化合物和卡马西平混悬于 0.5 % 甲基纤维素中以进行口服给药(所说化合物的剂量为: 3.125、6.25、12.5 和 20.0 mg/kg, 口服)。对所有化合物而言，预处理期为 1 小时。每个剂量使用十只动物。对于各试验而言，用一组作为阴性对照(安慰剂)。测定各剂量和组合组中受到保护不出现强直性后肢伸张性癫痫发作的动物数。

在 3.125 至 20.0 mg/kg 口服的剂量下(预处理期: 1 小时)，与安慰剂联用的其中 R_1 是羟基、 R_2 是氢、 R_3 是硝基并且 X 是亚甲基的式 I 化合物(化合物 1)始终如一地抑制了最多 50 % 小鼠的 MES-诱导的癫痫发作。与安慰剂联用的 7.5 至 20.0 mg/kg 口服剂量下的卡马西平对最多 80 % 的小鼠产生了保护作用。与这些剂量下的卡马西平联用的化合物 1 的剂量的抗惊厥作用高于各种可能情况中的加合作用(表 1)。

表 1

化合物1与下列物质联用:		受保护不出现癫痫发作动物的 %		
化合物	剂量	安慰剂	化合物1, 3.125 mg/kg	化合物1, 6.25 mg/kg
安慰剂	-	0 %	0 %	0 %
卡马西平	7.5 mg/kg	0 %	40 %	
	12.5 mg/kg	20 %	80 %	
卡马西平	12.5 mg/kg	60 %		90
	20.0 mg/kg	80 %		100

每个剂量十只动物。