

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480033396.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006年12月13日

[11] 公开号 CN 1878546A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.30

[21] 申请号 200480033396.4

[30] 优先权

[32] 2003.9.12 [33] US [31] 60/502,304

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002818 2004.8.30

[87] 国际公布 WO2005/025563 英 2005.3.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.12

[71] 申请人 沃纳-兰伯特公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 斯蒂芬·P·阿尼里克

卡思林·M·克拉里

道格拉斯·E·费尔特纳

威尔马·M·哈里森

理查德·J·卡沃西

阿图尔·C·潘德

小查尔斯·P·泰勒

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 13 页 说明书 62 页

[54] 发明名称

治疗抑郁症和焦虑症的包括 $\alpha - 2 \delta$ 配体和 SSRI 和/或 SNRI 的联用药物

[57] 摘要

提供了一种治疗哺乳动物包括人类的抑郁症, 以及抑郁症和并发的疾病、障碍或者病症的方法, 所述疾病、障碍或病症例如但不限于焦虑、睡眠障碍和创伤后应激性障碍。该方法包括给药于哺乳动物有效量的活性成分的联用药物, 该活性成分包括 a) $\alpha - 2 \delta$ (A2D) 配体或其前药, 或者所述 2D 配体或者所述前药的药学上可接受的盐, 以及选自以下的活性药物: b) 选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂 (SSRI) 或者其前药, 或者所述 SSRI 或者所述前药的药学上可接受的盐; c) 选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (SNRI) 或者其前药, 或者所述 NRI 或者所述前药的药学上可接受的盐, 以及 b) 和 c) 的混合物。也提供了包括治疗有效量的 (a) A2D 配体或者其前药, 或者所述 A2D 配体或者所述前药的药学上

可接受的盐; 和选自于以下的活性药物: (b) SSRI 或者其前药, 或者所述 SSRI 或者所述前药的药学上可接受的盐; (c) SNRI 或者其前药, 或者所述 SNRI 或者所述的是前药的药学上可接受的盐, 以及 (b) 和 (c) 的混合物。优选的用于治疗活性成分和药物组合物包括普加巴林、加巴喷丁、舍曲林和瑞波西汀。

1. 治疗哺乳动物包括人类的抑郁症和/或焦虑症的方法，包括给药于所述哺乳动物活性药物的联用药物，所述活性药物包括：

(a) α -2- δ (A2D) 配体或其前药、或者所述 A2D 配体或所述前药的药学上可接受的盐，

和选自于以下的活性药物：

(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或其前药，或者所述 SSRI 或所述前药的药学上可接受的盐，

(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)或其前药，或者所述 SNRI 或所述前药的药学上可接受的盐，

以及(b)和(c)的混合物，

其中上面所述的活性药物(a)、(b)和(c)以在所述联用药物中有效的量给药。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中(b)和(c)是相同的活性药物。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的抑郁症和/或焦虑症伴随至少一种其他的并发疾病、障碍或病症。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的活性药物(a)和(b)，(a)和(c)，或(a)、(b)和(c)同时或者相继地给药。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的 A2D 配体选自：加巴喷丁、普加巴林，或其前药、或者所述 A2D 配体或所述前药的药学上可接受的盐。

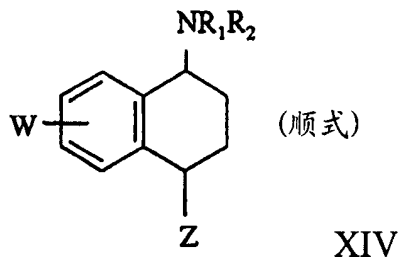
6. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的 SSRI 选自：舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、d,l-芬氟拉明、非莫西汀、伊福西汀、氟基度硫平、利托西汀、西立氯胺、达泊西汀、奈法唑酮、以及曲唑酮，或其前药，或者所述 SSRI 或所述前药的药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的 SNRI 选自：瑞波西汀、地昔帕明、马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、阿托西汀、安非他酮、米安色林，或其前药，或者所述 SNRI 或所述前药的药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 3 的方法，治疗并发焦虑的抑郁症。

9. 根据权利要求 3 的方法，治疗创伤后应激性障碍。

(b)包含有效量的选自下式的顺式异构体碱的化合物或者其前药,或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐



其中关于式 XIV

R_1 选自氢和甲基,

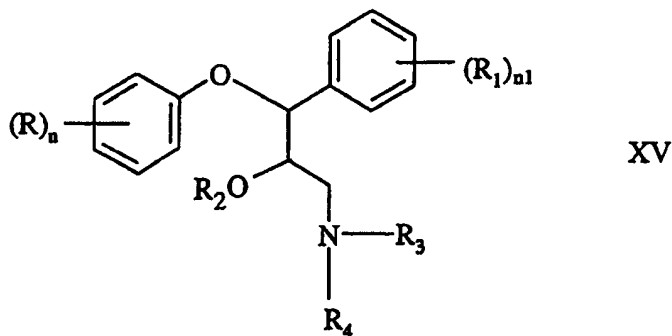
R_2 是甲基,

Z 选自 3-氯苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,4-二氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基和 3-三氟甲基-4-氯-苯基, 和 W 选自氢、氟、氯、溴、三氟甲基和 1 到 3 个碳原子的烷氧基,

并且所述的化合物是(1S)-对映异构体或者(1S)-对映异构体与相应的(1R)对映异构体的外消旋混合物。

16. 根据权利要求 1 的方法, 其中

(c)包含有效量的下式的化合物或者其前药, 或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐



其中关于式 XV:

n 和 n_1 独立地是 1、2 或 3;

每一个 R 和 R_1 基团, 可以是相同或者不同的, 是氢、卤素、卤代- C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、非取代或者被一个或者多个羟基或者 C_1-C_6 烷基

基取代的 C_1-C_6 烷基、苯基- C_1-C_6 -烷基或者是苯基- C_1-C_6 -烷氧基，其中苯基可以是非取代的或者被一个或者多个选自于 C_1-C_6 烷基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、羟基和卤代- C_1-C_6 烷基的取代基取代；

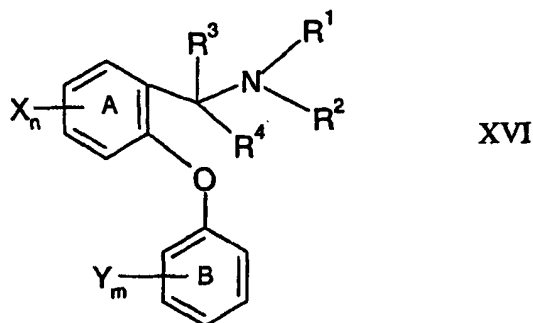
R_3 是氢、非取代的或者被一个或者多个卤素、羟基或者 C_1-C_6 烷氧基、取代的 C_1-C_6 烷基； C_2-C_4 链烯基； C_2-C_4 炔基；苯基- C_1-C_4 -烷基，其中苯基可以非取代的或者被一个或者多个 C_1-C_6 烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 烷基、羟基和 C_1-C_6 烷氧基取代；或者非取代的或者被一个或者多个 C_1-C_6 烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 烷基、羟基和 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_3-C_7 环烷基；

R_2 和 R_4 连在一起形成- CH_2-CH_2 -基，

并且所述式 IV 化合物是外消旋混合物，或者单独的对映异构体和非对映异构体或者其混合物。

17. 根据权利要求 1 的方法，其中

(c)包含有效量的下式的化合物或其药学上可接受的盐



其中苯基环 A 和苯基环 B 每一个可以独立地被萘基代替，并且其中当苯基环 A 被萘基代替时，结构 XVI 的醚氧和与 R^3 、 R^4 以及 NR^1R^2 相连的碳原子连接到萘基相邻的环碳原子上，并且所述相邻的两个环碳原子均不和所述萘基的稠合环碳原子相邻。

n 和 m 独立地选自于 1、2 和 3；

R^1 和 R^2 独立地选自于氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 链烯基和 (C_2-C_4) 炔基，或者 R^1 和 R^2 以及与它们相连的氮一起，形成四到八元的包含 1 或者 2 个杂原子的饱和环，所说杂原子包括 R^1 和 R^2 相连的氮，其中第二个杂原子，当存在时，选自于氧、氮和硫，条件是所述的环不能包含两个相邻的氧原子或者两个相邻的硫原子，并且其中所述的环可以被独立地选自于羟基和 (C_1-C_6)

烷基的 1 到 3 个取代基在可用的结合部位任选地取代;

R^3 和 R^4 独立地选自于氢和任选地被 1 到 3 个氟原子取代的(C_1-C_4)烷基, 或者 R^3 和 R^4 以及与他们连接的碳原子一起形成四到八员的饱和碳环, 并且其中所述的环可以被 1 到 3 个独立地选自于羟基和(C_1-C_6)烷基的取代基在可用的结合部位任选地取代;

或者 R^2 和 R^3 , 以及与 R^2 连接的氮和 R^3 连接的碳一起形成四到八员的包含 1 或者 2 个杂原子的饱和环, 所述杂原子包括 R^2 连接的氮, 其中的第二个杂原子, 当存在时, 选自于氧、氮、和硫, 条件是所述的环不能包含两个相邻的氧原子或者两个相邻的硫原子, 并且其中所述的环可以被独立地选自于羟基和(C_1-C_6)烷基的 1 到 3 个取代基在可用的结合部位任选地取代;

每一个 X 独立地选自于羟基、卤素、被 1 到 3 个氟原子任选地取代的(C_1-C_4)烷基、被 1 到 3 个氟原子任选取代的(C_1-C_4)烷氧基、氰基、硝基、氨基、(C_1-C_4)烷基氨基、二-[(C_1-C_4)烷基]氨基、 $NR^5(C=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $SO_2NR^5R^6$ 和 $SO_p(C_1-C_6)$ 烷基, 其中 R^5 和 R^6 独立地选自于氢和(C_1-C_6)烷基, 并且 p 是 0、1 或者 2; 和

每一个 Y 独立地选自于氢、(C_1-C_6)烷基和卤素;

条件是: (a) 不超过一个的 NR^1R^2 、 CR^3R^4 和 R^2NCR^3 能够形成环; (b) 当(i) R^3 和 R^4 都是氢时, (ii) R^1 和 R^2 独立地选自于氢和(C_1-C_4)烷基时, 和(iii)环 B 分别被 1 或者 2 个卤素基团单或者双取代时, 至少一个 X 必须不是氢。

18. 根据权利要求 17 的方法, 其中所述化合物或者盐选自以下的化合物或者它们的药学上可接受的盐:

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-氟苯甲基]-二甲基胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-三氟甲基苯甲基]-二甲基胺;

N-[4-(3, 4-二氯苯氧基)-3-二甲基氨基甲基苯基]-乙酰胺;

{1-[2-(3, 4-二氯苯氧基)苯基]-乙基}-二甲基胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-4-三氟甲基苯甲基]-二甲基胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-4-三氟甲基苯甲基]-甲胺;

[4-氯-2-(3, 4-二氯苯氧基)-苯甲基]-甲胺;

{1-[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;

{1-[2-(3, 4-二氯苯氧基)苯基]-乙基}-甲胺;

{1-[2-(4-氯苯氧基)苯基]乙基}-甲胺;
 [2-(3,4-二氯苯氧基)-5-甲氧基苯甲基]-甲胺;
 [2-(4-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;
 {1-[2-(4-氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;
 [2-(3,4-二氯苯氧基)-5-甲基苯甲基]-二甲基胺;
 [4-溴-2-(3,4-二氯苯氧基)-苯甲基]-甲胺;
 [5-溴-2-(3,4-二氯苯氧基)-苯甲基]-甲胺;
 [2-(3,4-二氯苯氧基)-4,5-二甲氧基苯甲基]-甲胺;
 [2-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲氧基苯甲基]-二甲基胺;
 4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄腈;
 [2-(3,4-二氯苯氧基)-4,5-二甲基苯甲基]-甲胺;
 3-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苄腈;
 (+)-{1-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;
 (-)-{1-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;
 [2-(3,4-二氯苯氧基)-5-三氟甲基-苯甲基]-甲胺;
 [2-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲氧基苯甲基]-甲胺;
 [2-(4-氯-3-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;
 [2-(3-氯-4-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;
 (+/-)-2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-吡咯烷;
 (-)-2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-吡咯烷;
 (+)-2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-吡咯烷; 和
 2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-N-甲基吡咯烷。

19. 根据权利要求 14 的方法, 其中(b)包含有效量的式 XIV 的化合物, 其中关于式 XIV, R_1 、 R_2 、W 和 Z 如权利要求 14 中定义的, 并且(c)包含有效量的式 XV 的化合物, 其中, 关于式 XV, n 、 n_1 、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如权利要求 15 中定义的。

20. 根据权利要求 19 的方法, 其中式 I 的化合物是 S-(+)-4-氨基-3-(2-甲基丙基)丁酸, 和式 II 的化合物是 1-(氨基甲基)环己烷基乙酸, 和式 XIV 的化合物是(1S-顺)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-N-甲基-1-萘胺, 和式 IV 的化合物是(RS)-2-[(RS- α (2-乙氧基苯氧基)苯甲基]-吗啉。

21. 根据权利要求 1 的方法, 治疗哺乳动物包括人类的抑郁症和有至少

一种并发疾病、障碍或病症的抑郁症的方法，所述疾病、障碍或病症选自：焦虑、创伤后应激性障碍和包括失眠症的睡眠障碍。

22. 根据权利要求 1 的方法，治疗抑郁症或者有一种或多种并发疾病、障碍或病症的焦虑，选自焦虑症、创伤后应激性障碍、恐怖症、强迫性神经失调(OCD)，边缘型人格障碍、睡眠障碍、精神病、癫痫发作、运动障碍、亨廷顿或者帕金森疾病的症状、痉挛状态、癫痫导致的癫痫发作、脑缺血、厌食症、眩晕发作、运动功能减退、颅损伤、老年病人中恶化的大脑功能、化学药品依赖性、早泄、后心肌梗塞、免疫反应调节、免疫系统紊乱、并发情绪和食欲紊乱的月经前期综合征(PMS)、热潮红、癌症、可能的狭窄、摄食行为的改正、嗜糖病、晚期黄体期烦躁不安症、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、以及烟草脱隐并发的症状。

23. 根据权利要求 1 的治疗以下疾病的方法：生理节律紊乱、精神药物滥用和依赖、性欲倒错、性功能障碍、应激相关的疾病和激怒显示的人格障碍、排斥敏感性、精神或者体能低下、生理节律紊乱、人格障碍包括边缘型和反社会型人格障碍、疑病症、应用精神活性药物所致精神障碍、性功能障碍、精神分裂症、和包括应激、担忧、以及精神或者体能缺乏相关的症状。

24. 根据权利要求 19 的方法，治疗哺乳动物包括人类的抑郁症和并发至少一种选自于焦虑症、创伤后应激性障碍和包括失眠症的睡眠障碍的疾病、障碍或病症的抑郁症。

25. 根据权利要求 19 的方法，治疗并发一种或者多种选自于以下的疾病、障碍或病症的抑郁症：焦虑症、创伤后应激性障碍、恐怖症、强迫性神经失调(OCD)、边缘型人格障碍、睡眠障碍、精神病、癫痫发作、运动障碍、亨廷顿或者帕金森疾病的症状、痉挛状态、癫痫导致的癫痫发作、脑缺血、厌食症、眩晕发作、运动功能减退、颅损伤、老年病人中恶化的大脑功能、化学药品依赖性、早泄、后心肌梗塞、免疫反应调节、免疫系统紊乱、并发情绪和食欲紊乱的月经前期综合征(PMS)、热潮红、癌症、可能的狭窄、摄食行为的改正、嗜糖病、晚期黄体期烦躁不安症、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、以及烟草脱隐并发的症状。

26. 根据权利要求 19 的方法，治疗生理节律紊乱、精神药物滥用和依赖、性欲倒错、性功能障碍、应激相关的疾病和激怒显示的人格障碍、排斥敏感性、精神或者体能低下、生理节律紊乱、包括边缘型和反社会型人格障碍的

人格障碍、疑病症、应用精神活性药物所致精神障碍、性功能障碍、和精神分裂症、和包括应激、担忧、以及精神或者体能缺乏相关的症状。

27. 根据权利要求 1 的方法，其中 A2D 配体是普加巴林，并且 SSRI 是舍曲林。

28. 药物组合物，包括治疗有效量的活性药物，所述活性药物包括：

(a) A2D 配体或其前药、或者所述 A2D 配体或所述前药的药学上可接受的盐，

和选自以下的活性药物：

(b) 选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或其前药，或者所述 SSRI 或所述前药的药学上可接受的盐，

(c) 选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)或其前药，或者所述 SNRI 或所述前药的药学上可接受的盐，

以及(b)和(c)的混合物。

29. 权利要求 28 的药物组合物，其中(b)和(c)是相同的活性药物。

30. 权利要求 28 的药物组合物，还包括药学上可以接受的赋形物、载体或稀释剂。

31. 权利要求 30 的药物组合物，其中所述 A2D 配体选自于加巴喷丁、普加巴林或者其前药，或者所述 A2D 配体或者所述前药的药学上可接受的盐。

32. 权利要求 31 的药物组合物，其中所述 SSRI 选自于舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、d, l-氟苯丙胺、非莫西汀、伊福西汀、氟基度硫平、利托西汀、西立氯胺、达泊西汀、奈法唑酮、曲唑酮、其前药或者所述 SSRI 或者所述前药的药学上可接受的盐。

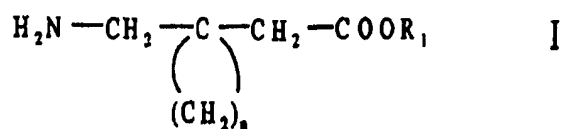
33. 权利要求 32 的药物组合物，其中所述 SNRI 选自于瑞波西汀、地昔帕明、马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、阿托西汀和安非他酮、米安色林、其前药或者所述 SNRI 或者所述前药的药学上可接受的盐。

34. 根据权利要求 28 的药物组合物，其中 A2D 配体是普加巴林并且 SSRI 是舍曲林。

35. 权利要求 29 的药物组合物，其中(a)包含

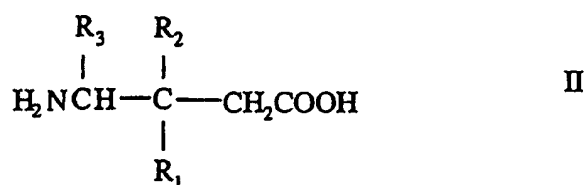
(i) 具有下式的化合物或者其前药，或者所述化合物或者所述前药的药学

上可接受的盐



其中关于式 II， R_1 是氢原子或者低级烷基，并且 n 是 4、5 或者 6，其中低级烷基是包含最多 8，优选地是最多 4 个碳原子的直链或者支链的烷基，选自于甲基、乙基、异丙基和叔丁基；或者

(ii) 具有下式的化合物或者其前药，或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐

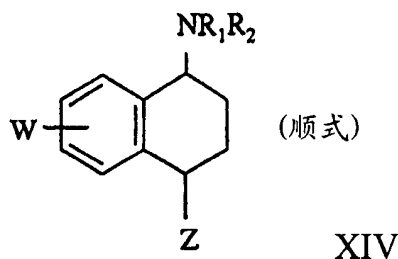


其中关于式 I， R_1 是 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷基，苯基或者具有 3 到 6 个碳原子的环烷基； R_2 是氢或者甲基； R_3 是氢、甲基或者羧基；所述式包括其外消旋体或者单独的对映异构体；或者

所述式 I 化合物和所述式 II 化合物或者所述前药，药学上可接受的盐或者相应于所述式 I 和式 II 化合物的所述前药的盐的混合物。

36. 权利要求 35 的药物组合物，其中

(b) 包含有效量的选自于下式的顺式异构体碱或者其前药，或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐

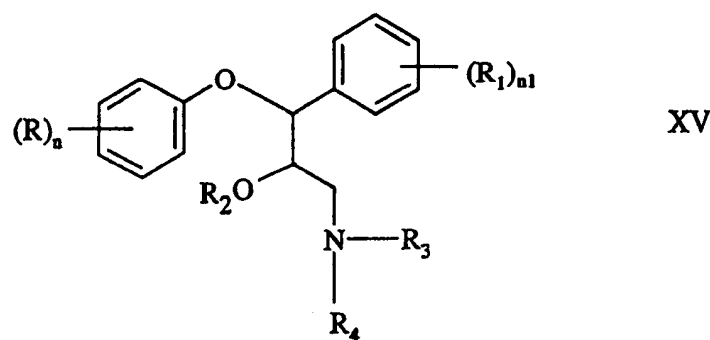


其中关于式 XIV， R_1 选自于氢和甲基， R_2 是甲基， Z 选自于 3-氯苯基、4-

氯苯基、4-甲氧基苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,4-二氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基和 3-三氟甲基-4-氯-苯基，和 W 选自于：氢、氟、氯、溴、三氟甲基和 1 到 3 个碳原子的烷氧基，并且所述的化合物是(1S)-对映异构体或者(1S)-对映异构体与相应的(1R)-对映异构体的外消旋混合物。

37. 权利要求 36 的药物组合物，其中

(c)包含有效量的具有下式的化合物或者其前药，或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐



其中关于式 X V:

n 和 n_1 独立地是 1、2 或 3;

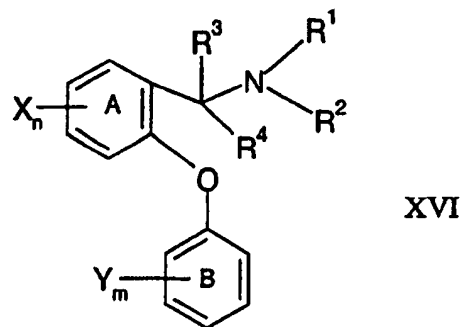
每一个 R 和 R_1 基团，可以是相同或者不同的，是氢、卤素、卤代- C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、非取代或者被一个或者多个羟基或者 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、苯基- C_1-C_6 -烷基或者苯基- C_1-C_6 -烷氧基，其中苯基是非取代的或者被一个或者多个选自于 C_1-C_6 烷基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、羟基和卤代- C_1-C_6 烷基取代;

R_3 是氢、非取代的或者被一个或者多个卤素、羟基或者 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基，苯基- C_1-C_4 -烷基，其中苯基可以是非取代的或者被一个或者多个 C_1-C_6 烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 烷基、羟基和 C_1-C_6 烷氧基取代; 或者非取代的或者被一个或者多个 C_1-C_6 烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 烷基、羟基和 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_3-C_7 环烷基;

R_2 和 R_4 连在一起形成- CH_2-CH_2 -基，并且所述式 X V 化合物是外消旋混合物或者单独的对映异构体和非对映异构体或者其混合物。

38. 权利要求 35 的药物组合物，其中

(c)包含有效量的具有下式的化合物或其药学上可接受的盐



其中苯基环 A 和苯基环 B 每一个可以独立地被萘基代替，并且其中当苯基环 A 被萘基代替时，结构 XVI 的醚氧和与 R³、R⁴ 以及 NR¹R² 相连的碳原子连接到萘基相邻的环碳原子上，并且所述相邻的两个环碳原子均不和所述萘基的稠合环碳原子相邻。

n 和 m 独立地选自于 1、2 和 3；

R¹ 和 R² 独立地选自于氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)链烯基和(C₂-C₄)炔基，或者 R¹ 和 R² 以及与它们相连的氮一起，形成四到八员的包含 1 或者 2 个杂原子的饱和环，所说杂原子包括 R¹ 和 R² 连接的氮，其中的第二个杂原子，当存在时，选自于氧、氮和硫，条件是所述的环不能包含两个相邻的氧原子或者两个相邻的硫原子，并且其中所述的环可以被 1 到 3 个独立地选自于羟基和(C₁-C₆)烷基的取代基在可用的结合部位任选地取代；

R³ 和 R⁴ 独立地选自于氢和任选地被 1 到 3 个氟原子取代的(C₁-C₄)烷基，或者 R³ 和 R⁴ 以及与它们连接的碳原子一起形成四到八员的饱和碳环，并且其中所述的环可以被 1 到 3 个独立地选自于羟基和(C₁-C₆)烷基的取代基在可用的结合部位任选地取代；

或者 R² 和 R³，以及与 R² 连接的氮和 R³ 连接的碳一起形成四到八员的包含 1 或者 2 个杂原子的饱和环，所述杂原子包括 R² 连接的氮，其中的第二个杂原子，当存在时，选自于氧、氮和硫，条件是所述的环不能包含两个相邻的氧原子或者两个相邻的硫原子，并且其中所述的环可以被 1 到 3 个独立地选自于羟基和(C₁-C₆)烷基的取代基在可用的结合部位任选地取代；

每一个 X 独立地选自于氢、卤素、被 1 到 3 个氟原子任选地取代的(C₁-C₄)烷基、被 1 到 3 个氟原子任选地取代的(C₁-C₄)烷氧基、氰基、硝基、氨基、(C₁-C₄)烷基氨基、二-[(C₁-C₄)烷基]氨基、NR⁵(C=O)(C₁-C₄)烷基、SO₂NR⁵R⁶

和 $\text{SO}_p(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基, 其中 R^5 和 R^6 独立地选自于氢和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基, 并且 p 是 0、1 或者 2; 和

每一个 Y 独立地选自于氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和卤素;

条件是: (a) NR^1R^2 、 CR^3R^4 和 R^2NCR^3 中不超过一个能够形成环; (b) 当 (i) R^3 和 R^4 都是氢时, (ii) R^1 和 R^2 独立地选自于氢和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基时, 和 (iii) 环 B 分别地被 1 或者 2 个卤素基团单或者双取代时, 至少一个 X 必须不是氢。

39. 根据权利要求 38 的药物组合物, 其中所述化合物或者盐选自于以下的化合物和它们的药学上可接受的盐:

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-氟苯甲基]-二甲基胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-三氟甲基苯甲基]-二甲基胺;

N -[4-(3, 4-二氯苯氧基)-3-二甲基氨基甲基苯基]-乙酰胺;

{1-[2-(3, 4-二氯苯氧基)苯基]-乙基}-二甲基胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-4-三氟甲基苯甲基]-二甲基胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-4-三氟甲基苯甲基]-甲胺;

[4-氯-2-(3, 4-二氯苯氧基)-苯甲基]-甲胺;

{1-[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;

{1-[2-(3, 4-二氯苯氧基)苯基]-乙基}-甲胺;

{1-[2-(4-氯苯氧基)苯基]乙基}-甲胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-甲氧基苯甲基]-甲胺;

[2-(4-氯苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;

{1-[2-(4-氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-甲基苯甲基]-二甲基胺;

[4-溴-2-(3, 4-二氯苯氧基)-苯甲基]-甲胺;

[5-溴-2-(3, 4-二氯苯氧基)-苯甲基]-甲胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-4, 5-二甲氧基苯甲基]-甲胺;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-4-甲氧基苯甲基]-二甲基胺;

4-(3, 4-二氯苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄腈;

[2-(3, 4-二氯苯氧基)-4, 5-二甲基苯甲基]-甲胺;

3-(3, 4-二氯苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苄腈;

(+)-{1-[2-(3, 4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;

(-)-{1-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-乙基}-甲胺;
[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-三氟甲基-苯甲基]-甲胺;
[2-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲氧基苯甲基]-甲胺;
[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;
[2-(3-氯-4-氟苯氧基)-5-氟苯甲基]-甲胺;
(+/-)-2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-吡咯烷;
(-)-2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-吡咯烷;
(+)-2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-吡咯烷; 和
2-[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯基]-N-甲基吡咯烷。

40. 权利要求 37 的药物组合物, 其中式 I 的化合物是 1-(氨基甲基)环己烷基乙酸和式 II 的化合物是 S-(+)-4-氨基-3-(2-甲基丙基)丁酸, 和式 XIV 的化合物是(1S-顺)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-N-甲基-1-萘胺, 和式 XV 的化合物是(RS)-2-[(RS- α -(2-乙氧基苯氧基)苯甲基]-吗啉, 或者单独的对映异构体和非对映异构体或者其混合物, 或者其前药, 或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐。

治疗抑郁症和焦虑症的包括 α -2 δ 配体和 SSRI 和/或 SNRI 的联用药物

发明领域

本发明涉及治疗包括哺乳动物，尤其是人类，患有抑郁症或者焦虑症、并发有焦虑的抑郁症、并发有焦虑的注意力不集中的过度反应症、以及其他的疾病、障碍和病症的受治疗者的方法。本方法包括给药于受治疗者治疗有效量的(a) α -2 δ (A2D)配体和(b)5-色胺重摄取抑制剂(SSRI)或者(c)去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)或者(a)、(b)和(c)的联用药物(combination)。本发明也涉及包括 α -2 δ 配体、SSRI 或 SNRI，和任选的药学上可接受的载体的药物组合物，以及包括 α -2 δ 配体、SSRI 和 SNRI 联用药物和任选的药学上可接受的载体的药物组合物。

发明背景

A2D 配体是一种药物，它的主要作用方式是在电压起闭的钙通道上的 A2D 结合部位结合。正如本领域所知的，存在于不同组织中的钙通道在调整细胞内钙离子浓度方面有重要作用，并且涉及到动物体内的几种生命过程，比如神经递质的释放、肌肉收缩、起搏点活动以及激素和其他物质的分泌。通过钙通道介导的钙内流到细胞的变化涉及到人类不同的疾病，比如中枢神经系统疾病和心血管系统疾病。例如，钙流入神经元细胞的变化可能涉及到疾病如癫痫、中风、脑损伤、阿耳茨海默氏病、多发性梗塞性痴呆、其他类型的痴呆，科尔萨科夫氏病、由于脑和脊索的病毒感染(例如，人类免疫缺陷病毒等)引起的神经病变、肌萎缩性(脊髓)侧索硬化、惊厥、癫痫发作、亨廷顿氏舞蹈病、健忘症或者氧气供应减少、毒药或其他有毒物质引起的神经系统损伤(参见例如，Goldin 等，美国专利 5,312,928)。另外，钙内流入心血管细胞的变化会涉及到疾病比如心律失常、心绞痛、对心血管系统缺氧的破坏、对心血管系统局部缺血的破坏、心肌梗塞、和充血性心力衰竭(Goldin 等，supra)。其他的与提高细胞间游离钙水平相关的病理学症状包括肌营养不良和高血压(Steinhardt 等，美国专利 5,559,004)。

A2D 配体已经被用来对许多的适应症进行描述。最熟知的 A2D 配体加巴喷丁(NEURONTIN®), 1-(氨基甲基)-环己基乙酸, 在包括 US4024175 专利家族的专利文献中首次被描述。这个化合物被批准用以治疗癫痫和神经性疼痛。

另一个 A2D 配体, 普加巴林, (S)-(+)-4-氨基-3-(2-甲基丙基)丁酸, 在欧洲专利申请公开号 EP641330 中被描述为在癫痫的治疗中有用的抗惊厥治疗剂, 在 EP0934061 中被描述为治疗疼痛。

加巴喷丁和普加巴林是指出的在 A2D 部位结合的药物的具体例子。他们在 A2D 部位的相互作用是与神经递质从受刺激的神经组织中释放的减少相关联的。这两种药物都是耐受性很好的抗惊厥药物, 也已经公开作为抗焦虑剂是有用的(参见例如, D. J. Wustrow, "Case History of Gabapentin and Pregabalin", in program material "The 5th Residential School on Medicinal Chemistry" held at Drew University, Madison, NJ, June 11-15, 2001)。

许多类型的抑郁症、心理、行为以及神经的病症起源于用一些单胺类神经递质传递信号的脑回路中的紊乱。例如, 单胺类神经递质包括 5-羟色胺(5-HT), 去甲肾上腺素(去甲肾上腺素), 和多巴胺。

这些神经递质从神经元的末梢跨过小间隙(即, 突触间隙)并结合到另一个神经元表面的受体分子上。这种结合引起细胞内的变化, 这种变化触发或者激活突出后神经元中的反应或者变化。失活作用主要被神经递质输送(即, 重摄取)回突出前神经元引起。

选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI's)通过抑制 5-羟色胺被传入神经元重摄取起作用。在本领域内熟知的 SSRI, 包括但不限于舍曲林(Zoloft®)、舍曲林代谢产物去甲基舍曲林、氟西汀(Prozac®)、诺氟西汀(氟西汀去甲基代谢产物)、氟伏沙明(Luvox®)、帕罗西汀(Seroxat®、Paxil®)和它的可选的制剂, Paxil-CR®、西酞普兰(Celexa®)、西酞普兰代谢产物去甲西酞普兰、依他普仑(Lexapro®)、d,l-氟苯丙胺(Pondimin®)、非莫西汀、伊福西汀、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀、西立氯胺、达泊西汀、奈法唑酮(Serxone®)、以及曲唑酮(Desyrel®)。

选择性的去甲肾上腺素或者去甲肾上腺素吸收抑制剂(SNRI's)通过增加去甲肾上腺素水平减轻抑郁症。在本领域内熟知的 SNRI's 包括但不限于瑞波西汀(Edronax®)、和所有瑞波西汀的对映异构体, 比如, (R/R, S/S, R/S,

S/R)、地昔帕明(Norpramin®)、马普替林(Ludiomil®)、洛非帕明(Gamanil®)、米氮平(Remeron®)、羟丙替林、非唑拉明、阿托西汀和安非他酮(Wellbutrin®)、安非他酮代谢产物羟基安非他酮、诺米芬辛(Merital®)、维路沙嗪(Vivalan®)、或米安色林(Bolvidon®)。

即能抑制 5-羟色胺又能抑制去甲肾上腺素的药物包括文拉法辛(Errexor®)、文拉法辛代谢产物 O-去甲基文拉法辛、氯丙米嗪(Anafranil®)、氯丙米嗪代谢产物去甲基氯丙米嗪、度洛西汀(Cymbalta®)、米那普仑和丙米嗪(Tofranil®或 Janimine®)。

Howard 在欧洲专利申请 EP 1 254 668 A2 中揭示了治疗抑郁症和焦虑症的另外一种方法,与 GABA-A α 2/3 激动剂结合使用新的二芳基醚衍生物显示出了 5-羟色胺重摄取抑制剂活性。

美国专利 4,536,518 号揭示 4-苯基-1,2,3,4-四氢-1-萘胺的一些顺式异构体衍生物,包括舍曲林,用作为抗抑郁剂,并且通过阻止 5-羟色胺的重摄取起作用。美国专利 6,197,819 号涉及新的 γ 氨基丁酸类似物,包括普加巴林,其治疗多种中枢神经系统疾病比如癫痫、亨廷顿舞蹈症、脑缺血、和帕金森病、以及抑郁症、焦虑和精神病是有用的。

美国专利 4,024,175 号涉及一些环状的 γ -氨基酸衍生物,包括加巴喷丁,其治疗多种大脑的疾病比如癫痫,眩晕,运动功能减退和颅损伤是有用的。美国专利 4,229,449 号揭示出(RS)-2-[(RS- α (2-乙氧基苯氧基)苯甲基-吗啉和它的药学上可接受的盐(瑞波西汀);制备方法在美国专利 5,068,433 号和美国专利 5,391,735 号中说明。

本申请中引用到的所有专利和出版物的内容,都以全文引入作为参考。

发明概述

本发明涉及治疗包括哺乳动物,尤其是人类,患有抑郁或者并发一种或更多疾病、障碍或病症的焦虑,或者患有创伤后应激性障碍(stress disorder)的受治疗者的方法,包含给药予受治疗者治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或者(c)去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)或者(a)、(b)和(c)的联用药物(combination)。所述方法中,(a)和,(b)或(c),或者(a)和(b)和(c)可以用或者相继或者同时的方式给药。所述方法中,(b)和(c)可以是相同的活性药物。所述的与抑郁并发的疾病、障碍或病症,包括但不限于

于焦虑症和睡眠障碍，包括失眠、孤独或者结合的症状。

本发明也涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素(去甲肾上腺素)重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物治疗患有抑郁症的包括哺乳动物，尤其是人类的受治疗者的方法。在所述的方法中，(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药。在所述的方法中，(b)和(c)可以是相同的活性药物。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：广泛性焦虑症、严重的抑郁症、精神抑郁症、月经前焦虑症、并发有焦虑的抑郁症、创伤后应激性障碍症、恐怖症、特异恐怖、强迫性神经失调(OCD)、边缘型人格障碍、睡眠障碍包括失眠症、精神病、癫痫发作、运动障碍、亨廷顿或者帕金森疾病的症状、痉挛状态、癫痫导致的癫痫发作抑郁症、脑缺血、厌食症、眩晕发作、运动功能减退、颅损伤、老年病人恶化的大脑功能、化学药品依赖性、早泄、并发情绪和食欲紊乱的月经前期综合征(PMS)、热潮红、癌症、后心肌梗塞、免疫反应调节、免疫系统紊乱、可能的狭窄(potential stenosis)、摄食行为的改正(modification)、嗜糖病(carbohydrate cravings)、晚期黄体期烦躁不安症、有或无 comorbid 焦虑的注意力不集中的过度反应症(ADHD)、以及烟草脱瘾并发的症状。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：生理节律紊乱、精神药物滥用和依赖、精神分裂症、性欲倒错、性功能障碍、以及应激相关的疾病和由于激怒显示的人格障碍、排斥敏感性(rejection sensitivity)、精神(mental)或者体能低下、生理节律紊乱、人格障碍包括边缘型和反社会型人格障碍、疑病症(hypochondriasis)、晚期黄体期烦躁不安症、应用精神活性物质所致精神障碍、性功能障碍、和精神分裂症、

和包括应激、担忧、以及精神(mental)或者体能缺乏相关的症状。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：躯体形障碍、躯体化障碍、转换障碍、身体变形性精神障碍；青光眼、或者高眼压、老年性痴呆和其他形式的记忆缺陷、神经变性疾病、肌萎缩性侧索硬化、小脑机能障碍、由主动脉交叉钳夹引起的脊髓损伤的病理生理学的谷氨酸神经毒性、与外伤相关的神经系统损伤，尤其是脊柱、头颅或者颅脊的损伤、线粒体的疾病，包括基-塞综合征、MERRF 综合症、MELAS 综合症和利伯氏病，和脑血管疾病。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：包括涉及痴呆的神经-AIDs、认知障碍、肌病、眼睛的疾病以及所有与 HIV-1 病毒相关的神经系统综合症、用 ACE 抑制剂维持的病人中观察到的咳嗽、良性体位性眩晕、炎症性疾病、与使用使用可卡因或者其他精神性运动兴奋剂的后遗症相关的生理症状、不论是急性还是慢性的、单纯的还是复发的所有不同形式的躁狂，以及双极性精神障碍。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：苯基环己哌啶(PCP)瘾、酒精瘾、可卡因瘾、尼古丁瘾、药物诱导的、电休克诱导的、光诱导的、苦扁桃诱导的以及音源性的癫痫发作、围产期的窒息、阿耳茨海默病、防止循环性情感发作包括循环性情感的感情疾病、显示应激性躁狂、注意力分散，和缺乏判断、双极性精神抑郁、以及防止双

极性精神障碍发作的人易患的双极性精神障碍。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：包括震颤、焦虑的乙醇戒断综合症效应、具有或没有 comorbid 焦虑的注意力不集中的过度反应症(ADHD)、惊厥、中风、局部缺血(为了阻止神经元损伤)、肥胖症的急性和慢性的治疗、局部开始的癫痫发作、和初级的全身的强直阵挛性的癫痫发作。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：焦虑症比如有或没有广场恐怖的恐怖症、没有恐怖症病史的广场恐怖症、动物和其他的恐怖症、包括全面和非全面亚型的社会恐怖症、强迫性神经失调、急性的应激症、普遍的或者物质诱导的焦虑症、神经机能病、惊厥和抑郁或者双极性精神障碍、例如单次发作或者重复发作的严重的抑郁性障碍、精神忧郁症、双极 I 和双极 II 躁狂症以及循环情感性障碍。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：心脏疾病比如心肌梗塞、心绞痛、中风、肺栓塞、短暂性缺血发作、深部静脉血栓形成、冠状动脉介入手术后的血栓形成的再次闭合(心脏手术或者血管手术)、周围血管血栓形成、X 综合症、心衰竭以及其中至少一个冠状动脉狭窄的疾病。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，

或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：睡眠性呼吸暂停、抑郁症、季节性的情感障碍和精神抑郁症、回避型人格障碍、社会恐怖；记忆障碍包括痴呆、遗忘症和年龄相关的记忆缺陷；进食行为障碍，包括神经性厌食症、神经性贫食症，肥胖症、精神安定剂诱发的帕金森综合症和迟发性运动障碍、内分泌障碍比如高泌乳素血症、血管痉挛(尤其是在脑血管系统中)、和哮喘。

另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有选自于以下的一种或多种疾病、障碍或病症：动脉粥样硬化、口吃、慢性疲劳、酗酒、食欲障碍、体重减轻、广场恐怖、遗忘症、吸烟停止、尼古丁戒断综合症、情绪低落和/或月经前综合症相关的嗜糖病、心境紊乱、食欲紊乱或尼古丁戒断相关的促成复发的紊乱、月经前的焦虑症、拔毛癖、抗抑郁药停药后的症状、攻击性/间断爆发性、强迫性赌博、强迫性花费、性强迫、精神活性物质使用障碍、精神症状如忧虑、生气、排斥敏感性、和精神或者体能缺乏、精神药物滥用症，强迫性精神障碍、促同化激素的滥用以及孤独或者复合形的或者与抑郁并发的老年痴呆。在另一方面，本发明涉及用治疗有效量的(a)A2D 配体和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)，或其联用药物，治疗包括哺乳动物尤其是人类受治疗者的方法，其中(a)，和(b)或(c)可以以或者相继或者同时的方式给药，或者其中的(b)和(c)可以是相同的活性药物，所述受治疗者患有抑郁症和/或焦虑症。

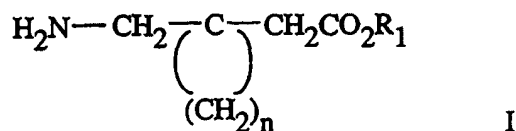
在另一方面，本发明涉及药物组合物，包含治疗有效量的(a)A2D 配体或其前药、或者所述 A2D 配体或所述前药的药学上可接受的盐，和(b)选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或其前药，或者所述 SSRI 或所述前药的药学上可接受的盐；或(c)选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)或其前药，或者所述 SNRI 或所述前药的药学上可接受的盐；或者(a)、(b)和(c)的联用药物，以及任选地，药学上可接受的赋形剂、载体或者稀释剂。在该药物

组合物中(b)和(c)可以是相同的活性药物。该药物组合物可以以协同的方式起作用。

本发明的方法和药物组合物优选的 A2D 配体是加巴喷丁和普加巴林或者其任何前药或者所述 A2D 配体或者所述前药的任何药学上可接受的盐。其他本领域内所知的 A2D 配体也可以在本发明的方法和药物组合物中使用。用于本发明的方法和药物组合物的 SSRI, 包括舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、d, l-氟苯丙胺、非莫西汀、伊福西汀、氟基度硫平、利托西汀、或者其任何前药或所述 SSRI 或所述前药的任何药学上可接受的盐。优选地, SSRI 是舍曲林。

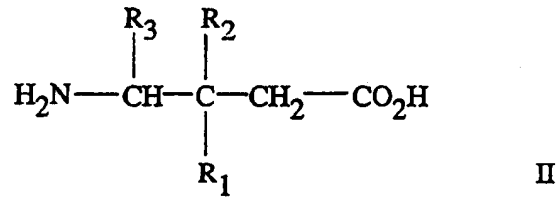
用于本发明方法和药物组合物的 SNRI 包括瑞波西汀、地昔帕明、马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、阿托西汀和安非他酮, 或者其任何前药或所述 SNRI 或所述前药的任何药学上可接受的盐。优选地, SNRI 是瑞波西汀。

本发明方法优选的实施方案使用的 A2D 配体是式 I 的环状氨基酸化合物和其药学上可接受的盐,



其中 R_1 是氢或低级烷基, 并且 n 是从 4 到 6 的整数。特别优选的实施方案使用式 I 的化合物, 其中 R_1 为氢并且 n 是 5, 这种化合物是 1-(氨基甲基)-环己烷基乙酸(cyclohexanacetic acid), 通常称为加巴喷丁。其他优选的 A2D 配体, 或者其药学上可接受的盐是式 I 的化合物, 其中环是被取代的, 比如被烷基如甲基或乙基取代。典型的这类化合物包括 1-(氨基甲基-3 甲基环己基)-乙酸、(1-氨基甲基-3-甲基环戊基)乙酸, 和(1-氨基甲基-3, 4-二甲基环戊基)乙酸。

在另一个优选的实施方案中, 本发明的方法使用式 II 的 A2D 配体或者其药学上可接受的盐,



其中： R_1 是 1 到 6 个碳原子的没有被取代的直链或支链的烷基，没有被取代的苯基，或者没有被取代的 3 到 6 个碳原子的环烷基； R_2 是氢或者甲基； R_3 是氢、甲基或者羧基。

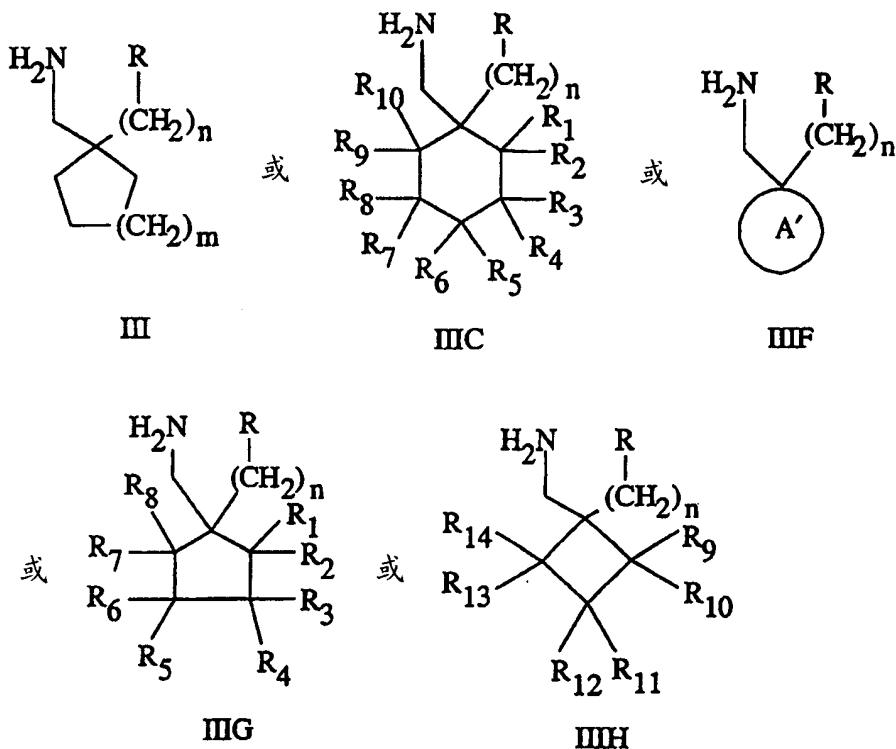
式 II 化合物的非对映体和对映体可以在本发明的方法中使用。

本发明方法特别优选的实施方案使用式 II 的化合物，其中 R_2 和 R_3 都是氢，并且 R_1 是 $-(\text{CH}_2)_{0-2-i} \text{C}_4\text{H}_9$ ，是 (R)、(S)、或者 (R, S) 异构体。

本发明方法的一个更优选的实施方案使用式 II 的化合物，命名为 3-氨基甲基-5-甲基-己酸，或者尤其 (S)-3-(氨基甲基)-5-甲基己酸，现在通常称为普加巴林。普加巴林也被称作 "CI-1008" 和 "S-(+)-3-IBG."

本发明方法的另一个优选的实施方案使用式 II 的化合物，命名为 3-(1-氨基乙基)-5-甲基庚酸或者 3-(1-氨基乙基)-5-甲基己酸。

本发明方法另一个优选的实施方案使用的 A2D 配体是式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 化合物或者其药学上可接受的盐，



其中:

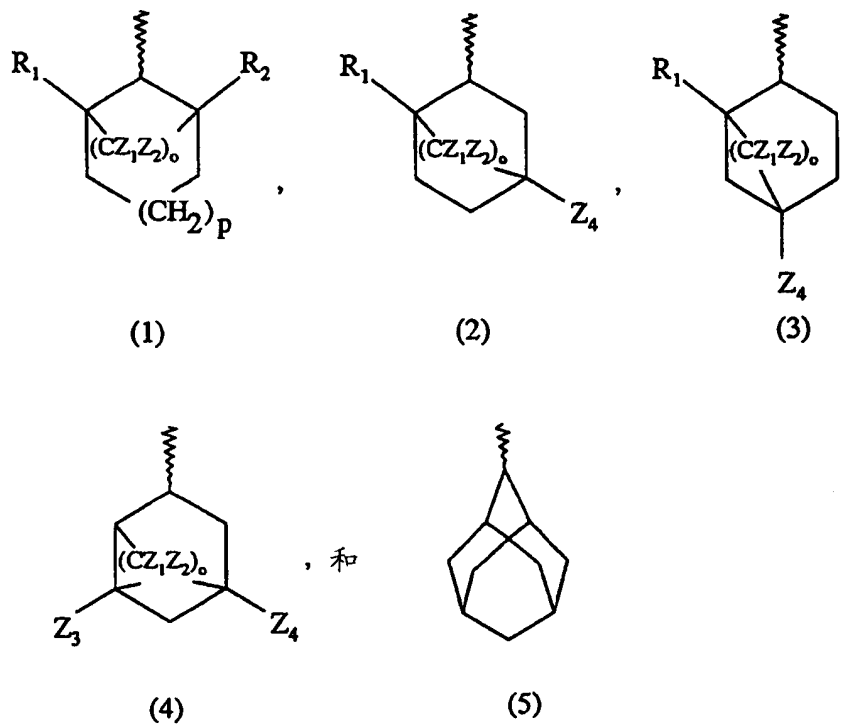
n 是从 0 到 2 的整数;

m 是从 0 到 3 的整数;

R 是磺酰胺(sulfonamide)、酰胺、磷酸、杂环、磺酸、或者异羟肟酸;
条件是当 m 是 2 并且 n 是 1 时 R 不能是磺酸。

R_1 到 R_{14} 各自独立地选自于氢或者直链或者支链的 1 到 6 个碳原子的烷基, 非取代的或者取代的苄基或者苯基, 其取代基选自于卤素、烷基、烷氧基、羟基、羰基、烷氧羰基、三氟甲基、和硝基;

A' 选自于以下的桥环



其中

⋈ 是连接点;

Z_1 到 Z_4 各自独立地选自于氢、甲基;

o 是从 1 到 4 的整数;

p 是从 0 到 2 的整数。

本发明方法的另一个优选的实施方案使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物选自于:

(1-氨基甲基-环己基甲基)-膦酸;
(1R-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环己基甲基)-膦酸;
(反)(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(1R-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(1S-顺)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(1S-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(1R-顺)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(1 α , 3 α , 4 α)(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(1 α , 3 β , 4 β)(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(R)(1-氨基甲基-3,3-二甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(S)(1-氨基甲基-3,3-二甲基-环戊基甲基)-膦酸;
(1-氨基甲基-3,3-二甲基-环丁基甲基)-膦酸;
2-(1-氨基甲基-环己基)-N-羟基-乙酰胺;
(1S-反)2-(1-氨基甲基-3-甲基-环己基)-N-羟基-乙酰胺;
(反)2-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(1S-顺)2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(1R-反)2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(1R-顺)2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(1S-反)2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(1 α , 3 α , 4 α)2-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(1 α , 3 β , 4 β)2-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(S)2-(1-氨基甲基-3,3-二甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
(R)2-(1-氨基甲基-3,3-二甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;
2-(1-氨基甲基-3,3-二甲基-环丁基)-N-羟基-乙酰胺;
N-[2-(1-氨基甲基-环己基)-乙基]-甲磺酰胺;
(1S-顺)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环己基)-乙基]-甲磺酰胺;
(反)N-[2-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
(1S-顺)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
(1R-反)-N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
(1R-顺)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
(1S-顺)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;

- (1 α , 3 α , 4 α)N-[2-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
 (1 α , 3 β , 4 β)N-[2-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
 (S)N-[2-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
 (R)N-[2-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;
 N-[2-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环丁基)-乙基]-甲磺酰胺;
 (1S-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (反)3-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (1S-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (1R-反)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (1R-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (1S-反)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (1 α , 3 α , 4 α)3-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (1 α , 3 β , 4 β)3-1(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (S)3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (R)3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环丁基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (1S-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (反)3-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (1S-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (1R-反)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (1R-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (1S-反)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (1 α , 3 α , 4 α)3-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (1 α , 3 β , 4 β)3-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (S)3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 (R)3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;

3-(1-氨基甲基-3,3-二甲基-环丁基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环己基]-甲胺;
 (1S-顺)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环己基]-甲胺;
 (反)C-[3, 4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (1S-顺)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (1R-反)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (1R-顺)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (1S-反)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (1 α , 3 α , 4 α)C-[3, 4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (1 α , 3 β , 4 β)C-[3, 4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (S)C-[3, 3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (R)C-[3, 3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 C-[3, 3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-环丁基]-甲胺;
 N-[2-(1-氨基甲基-环己基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (1S-顺)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环己基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (反)N-[2-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (1R-顺)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (1S-反)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (1S-顺)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (1R-反)N-[2-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (1 α , 3 α , 4 α)N-[2-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (1 α , 3 β , 4 β)N-[2-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (S)N-[2-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 (R)N-[2-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 N-[2-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环丁基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (1S-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (反)3-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;

- (1R-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- (1S-反)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- (1S-顺)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- (1R-反)3-(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- (1 α , 3 α , 4 α)3-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- (1 α , 3 β , 4 β)3-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- (S)3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- (R)3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- 3-(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环丁基甲基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;
- C-[1-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环己基]-甲胺;
- (1S-顺)C-[3-甲基-1-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环己基]-甲胺;
- (反)C-[3, 4-二甲基-1-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (1S-顺)C-[3-甲基-1-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (1R-反)C-[3-甲基-1-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (1R-顺)C-[3-甲基-1-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (1S-反)C-[3-甲基-1-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-二甲基-1-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (1 α , 3 β , 4 β)C-[3, 4-二甲基-1-(2-氧代-2, 3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (S)C-[3,3-二甲基-1-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
- (R)C-[3,3-二甲基-1-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-

环戊基]-甲胺;

C-[3,3-二甲基-1-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 1, 2,3, 5]噁嗪二唑-4-基甲基)-环丁基]-甲胺;

(1-氨基甲基-环己基)-甲磺酰胺;

(1R-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环己基)-甲磺酰胺;

(反)(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(1S-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(1R-顺)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(1R-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(1S-顺)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(1 α , 3 β , 4 β)(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(1 α , 3 α , 4 α)(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(R)(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(S)(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-甲磺酰胺;

(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环丁基)-甲磺酰胺;

(1-氨基甲基-环己基)-甲磺酸;

(1R-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环己基)-甲磺酸;

(反)(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-甲磺酸;

(1S-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酸;

(1S-顺)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酸;

(1R-反)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酸;

(1R-顺)(1-氨基甲基-3-甲基-环戊基)-甲磺酸;

(1 α , 3 β , 4 β)(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-甲磺酸;

(1 α , 3 α , 4 α)(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-甲磺酸;

(R)(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-甲磺酸;

(S)(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环戊基)-甲磺酸;

(1-氨基甲基-3, 3-二甲基-环丁基)-甲磺酸;

(1-氨基甲基-环戊基甲基)-膦酸;

2-(1-氨基甲基-环戊基)-N-羟基-乙酰胺;

N-[2-(1-氨基甲基-环戊基)-乙基]-甲磺酰胺;

3-(1-氨基甲基-环戊基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;

3-(1-氨基甲基-环戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮;
 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 N-[2-(1-氨基甲基-环戊基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 3-(1-氨基甲基-环戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
 C-[1-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-环戊基]-甲胺;
 (1-氨基甲基-环戊基)-甲磺酰胺;
 (1-氨基甲基-环戊基)-甲磺酸;
 (9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬(non)-9-基甲基)-膦酸;
 2-(9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基)-N-羟基-乙酰胺;
 N-[2-(9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基)-乙基]-甲磺酰胺;
 3-(9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
 3-(9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮;
 C-[9-(1H-四唑-5-基甲基)-双环[3.3.1]壬-9-基]-甲胺;
 N-[2-(9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 3-(9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
 C-[9-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-双环[3.3.1]壬-9-基]-甲胺;
 (9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基)-甲磺酰胺;
 (9-氨基甲基-双环[3.3.1]壬-9-基)-甲磺酸;
 (2-氨基甲基-金刚烷(adamantan)-2-基甲基)-膦酸;
 2-(2-氨基甲基-金刚烷-2-基)-N-羟基-乙酰胺;
 N-[2-(2-氨基甲基-金刚烷-2-基)-乙基]-甲磺酰胺;
 3-(2-氨基甲基-金刚烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
 3-(2-氨基甲基-金刚烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮;
 C-[2-(1H-四唑-5-基甲基)-金刚烷-2-基]-甲胺;
 N-[2-(2-氨基甲基-金刚烷-2-基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 3-(2-氨基甲基-金刚烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
 C-[2-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 [1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-金刚烷-2-基]-甲胺;
 (2-氨基甲基-金刚烷-2-基)-甲磺酰胺;
 (2-氨基甲基-金刚烷-2-基)-甲磺酸;

(1-氨基甲基-环庚基甲基)-膦酸;
 2-(1-氨基甲基-环庚基)-N-羟基-乙酰胺;
 N-[2-(1-氨基甲基-环庚基)-乙基]-甲磺酰胺;
 3-(1-氨基甲基-环庚基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮;
 N-[2-(1-氨基甲基-环庚基)-乙基]-C, C, C-三氟-甲磺酰胺;
 C-[1-(2-氧代-2, 3-二氢-214-[1,2,3,5]噁塞二唑-4-基甲基)-环庚基]-甲胺;
 (1-氨基甲基-环庚基)-甲磺酰胺; 和
 (1-氨基甲基-环庚基)-甲磺酸。

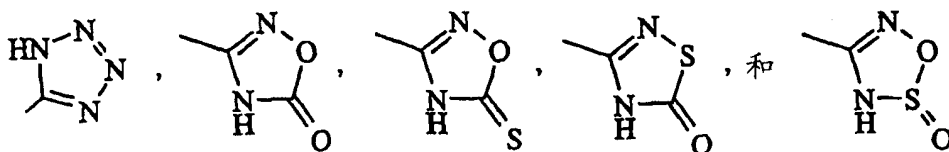
本发明方法另一项优选的实施方案使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG、IIIH 的化合物, 其中优选的化合物是其中的 R 选自于-NHSO₂R¹⁵ 或者-SO₂NHR¹⁵ 的磺酰胺的化合物, 其中 R¹⁵ 是直链或者支链的烷基和者三氟甲基。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物, 其中特别优选的是 N-[2-(1-氨基甲基-环己基)-乙基]-甲磺酰胺。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物, 其中另外优选的化合物是 R 为膦酸, -PO₃H₂ 的化合物。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物, 其中特别优选的是(1-氨基甲基-环己基甲基)-膦酸和(2-氨基甲基-4-甲基-戊基)-膦酸。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物, 其中另外优选的化合物是 R 为选自于以下的杂环的化合物:

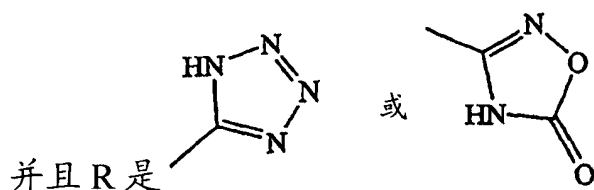


本发明方法另一项优选的实施方案使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物, 其中特别优选的是 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)环己基]-甲胺 和 4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺。

本发明方法一项特别优选的实施方案使用式 III 的化合物, 其中:

m 是从 0 到 2 的整数;

p 是整数 2;



还更优选的是本发明方法的实施方案使用命名为 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮, 或者其药学上可接受盐的式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物。

还更优选的是本发明方法的实施方案使用命名为 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮盐酸盐的式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物。

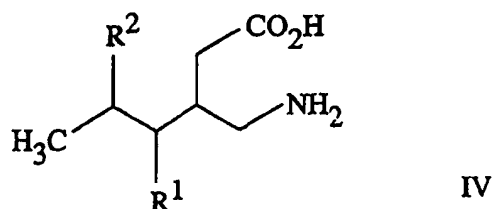
同样优选的是本发明方法的实施方案使用命名为 3-(1-氨基甲基-环庚基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮, 或者其药学上可接受盐的式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物。

同样更优选的是本发明方法的实施方案使用命名为 3-(1-氨基甲基-环庚基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮盐酸盐的式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物。

同样优选的是本发明方法的实施方案使用命名为 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺, 或者其药学上可接受盐的式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物。

同样更优选的是本发明方法的实施方案使用命名为 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺的式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或者 IIIH 的化合物。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 IV 化合物的 A2D 配体或者其药学上可接受的盐



其中: R^1 是氢、1 到 6 个碳原子的直链或者支链的烷基或者苯基; R^2 是 1 到 8 个碳原子的直链或者支链的烷基、2 到 8 个碳原子的直链或者支链的链烯基、3 到 7 个碳原子的环烷基、1 到 6 个碳原子的烷氧基、-烷基环烷基、-

烷基烷氧基、-烷基 OH、-烷基苯基、-烷基苯氧基、苯基或取代的苯基；并且当 R²是甲基时，R¹是1到6个碳原子的直链或者支链的烷基或苯基。

优选的是本发明方法的实施方案使用式 IV 的化合物，其中 R¹是氢，并且 R²是烷基。

本发明方法的另一项优选的实施方案使用式 IV 的化合物，其中 R¹是甲基，并且 R²是烷基。

本发明方法还有的另一项优选的实施方案使用式 IV 的化合物，其中 R¹是甲基，R²是甲基或者乙基。

特别优选的是本发明方法的实施方案使用选自于以下的式 IV 的化合物：

- 3-氨基甲基-5-甲基庚酸；
- 3-氨基甲基-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基甲基-5-甲基-壬酸；
- 3-氨基甲基-5-甲基-癸酸；
- 3-氨基甲基-5-甲基-十一酸；
- 3-氨基甲基-5-甲基-十二酸；
- 3-氨基甲基-5-甲基-十三酸；
- 3-氨基甲基-5-环丙基-己酸；
- 3-氨基甲基-5-环丁基-己酸；
- 3-氨基甲基-5-环戊基-己酸；
- 3-氨基甲基-5-环己基-己酸；
- 3-氨基甲基-5-三氟甲基-己酸；
- 3-氨基甲基-5-苯基-己酸；
- 3-氨基甲基-5-(2-氟苯基)-己酸；
- 3-氨基甲基-5-(3-氟苯基)-己酸；
- 3-氨基甲基-5-(4-氟苯基)-己酸；
- 3-氨基甲基-5-(2-甲氧基苯基)-己酸；
- 3-氨基甲基-5-(3-甲氧基苯基)-己酸；
- 3-氨基甲基-5-(4-甲氧基苯基)-己酸； 和
- 3-氨基甲基-5-(苯基甲基)-己酸。

本发明方法的另一项特别优选的实施方案使用选自于以下的式 IV 的化

合物:

(3R, 4S)-3-氨基甲基-4,5-二甲基-己酸;
3-氨基甲基-4,5-二甲基-己酸;
(3R, 4S)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸 MP;
(3S,4S)-3-氨基甲基-4,5-二甲基-己酸;
(3R, 4R)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸 MP;
3-氨基甲基-4-异丙基-己酸;
3-氨基甲基-4-异丙基-庚酸;
3-氨基甲基-4-异丙基-辛酸;
3-氨基甲基-4-异丙基-壬酸;
3-氨基甲基-4-异丙基-癸酸; 和
3-氨基甲基-4-苯基-5-甲基-己酸。

本发明方法的另一项优选的实施方案使用选自于以下式 IV 的化合物:

(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-乙氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-丙氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-异丙氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-叔-丁氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-氟甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氟-乙氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3, 3,3-三氟-丙氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-苯氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-氯-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-氯-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氯-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-氟-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-氟-苯氧基)-己酸
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氟-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-甲氧基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-己酸;

(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-硝基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-硝基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-硝基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-羟基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-乙氧基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-丙氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-异丙氧基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-叔-丁氧基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-氟甲氧基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯氧基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(4-硝基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3-硝基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(2-硝基-苯氧基)-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-苄氧基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-羟基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸;

(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-乙氧基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-丙氧基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-异丙氧基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-叔-丁氧基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-苄氧基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯氧基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(4-硝基-苯氧基)-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3-硝基-苯氧基)-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(2-硝基-苯氧基)-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氯-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氯-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸;

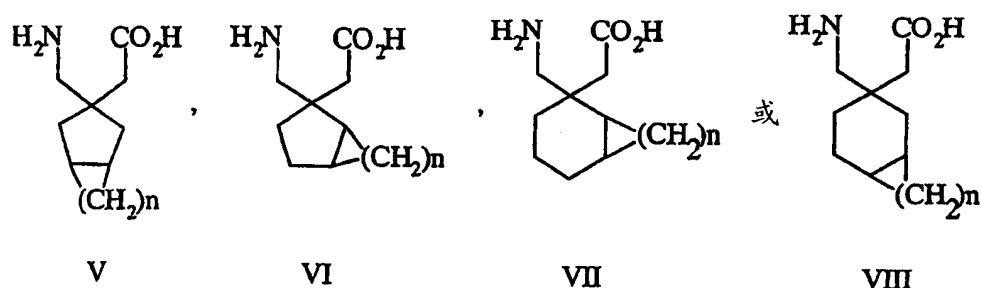
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-7-烯酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-8-烯酸;
(E)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;
(Z)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;
(Z)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;
(E)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;
(E)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;
(Z)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;
(Z)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸-7-烯酸;
(E)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸-7-烯酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5, 6,6-三甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5, 6-二甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环丙基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环丁基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环戊基-己酸; 和
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环己基-己酸。

本发明方法还有的另一个实施方案使用选自于以下的式 IV 的化合物:

(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸;

(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-十一酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-十二酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-5, 9-二甲基-癸酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 7-二甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-5,8-二甲基-壬酸;
(3S,SR)-3-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-氟-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-8-氟-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-9-氟-5-甲基-壬酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7, 7, 7-三氟-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基甲基-8, 8, 8-三氟-5-甲基-辛酸;
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-8-苯基-辛酸;
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯基-己酸; 和
(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸。

另一个实施方案使用的 A2D 配体是式 V、VI、VII、或者 VIII 的化合物或者其药学上可接受的盐,



其中 n 是从 1 到 4 的整数，其中有立构中心，每一个立构中心可以独立地是 R 或者 S。

本发明方法的一项优选的实施方案使用式 V、VI、VII、或者 VIII 的化合物，其中 n 是从 2 到 4 的整数。

本发明方法的另一项优选的实施方案使用式 V 的化合物。

本发明方法还更优选的实施方案使用选自于以下的式 V、VI、VII、或者 VIII 的化合物：

(1 α , 6 α , 8 β)(2-氨基甲基-八氢-茚(inden)-2-基)-乙酸；

(2-氨基甲基-八氢-茚-2-基)-乙酸；

(2-氨基甲基-八氢-并环戊二烯(pentalen)-2-基)-乙酸；

(2-氨基甲基-八氢-并环戊二烯-2-基)-乙酸；

(3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

(3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；和

(2-氨基甲基-八氢-茚-2-基)-乙酸；

本发明方法还有的另一项更优选的实施方案使用选自于以下的式 V、VI、VII、或者 VIII 的化合物：

(1 α , 5 β)(3-氨基甲基-双环[3.1.0]己-3-基)-乙酸，

(1 α , 5 β)(3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，

(1 α , 5 β)(2-氨基甲基-八氢-并环戊二烯-2-基)-乙酸，

(1 α , 6 β)(2-氨基甲基-八氢-茚-2-基)-乙酸，

(1 α , 7 β)(2-氨基甲基-十氢-甘菊环(azulen)-2-基)-乙酸，

(1 α , 5 β)(3-氨基甲基-双环[3.1.0]己-3-基)-乙酸，

(1 α , 5 β)(3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，

(1 α , 5 β)(2-氨基甲基-八氢-并环戊二烯-2-基)-乙酸，

(1 α ,6 β)(2-氨基甲基-八氢-茛-2-基)-乙酸,
 (1 α ,7 β)(2-氨基甲基-十氢-甘菊环-2-基)-乙酸,
 (1 α ,3 α ,5 α)(3-氨基甲基-双环[3.1.0]己-3-基)-乙酸,
 (1 α ,3 α ,5 α)(2-氨基甲基-八氢-并环戊二烯-2-基)-乙酸,
 (1 α ,6 α ,8 α)(2-氨基甲基-八氢-茛-2-基)-乙酸,
 (1 α ,7 α ,9 α)(2-氨基甲基-十氢-甘菊环-2-基)-乙酸,
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-氨基甲基-双环[3.2.0]己-3-基)-乙酸,
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸,
 (1 α ,3 β ,5 α)(2-氨基甲基-八氢-并环戊二烯-2-基)-乙酸,
 (1 α ,6 α ,8 β)(2-氨基甲基-八氢-茛-2-基)-乙酸,
 (1 α ,7 α ,9 β)(2-氨基甲基-十氢-甘菊环-2-基)-乙酸,
 ((1R,3R,6R)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1R,3S,6R)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1S,3S,6S)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1S,3R,6S)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1R,3R,6S)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((1R,3S,6S)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((1S,3S,6R)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((1S,3R,6R)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((3 α R,5R,7 α S)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((3 α S,5S,7 α S)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((3 α S,5R,7 α R)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((3 α S,5R,7 α R)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((2R,4 α S,8 α R)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2R,4 α R,8 α S)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2R,4 α S,9 α R)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯(benzocyclohepten)-2-基)-
 乙酸,
 ((2S,4 α S,9 α R)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯-2-基)-乙酸,
 ((2S,4 α R,9 α S)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯-2-基)-乙酸,

((2R, 4 α S, 9 α S)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯-2-基)-乙酸,
 ((1R, 3R, 6S)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1R, 3S,6S)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1S, 3S,6R)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1S, 3R,6R)-3-氨基甲基-双环[4.1.0]庚-3-基)-乙酸,
 ((1R, 3R, 6R)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((1R, 3S,6R)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((1S, 3S, 6S)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((1S, 3R, 6S)-3-氨基甲基-双环[4.2.0]辛-3-基)-乙酸,
 ((3 α R, 5R, 7 α R)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((3 α R, 5S, 7 α R)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((3 α S, 5S, 7 α S)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((3 α S, 5R, 7 α S)-5-氨基甲基-八氢-茛-5-基)-乙酸,
 ((2R, 4 α R, 8 α R)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2S, 4 α S, 8 α R)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2S, 4 α R, 8 α S)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2R,4 α S,8 α S)-2-氨基甲基-十氢-萘-2-基)-乙酸,
 ((2R, 4 α R, 9 α R)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯-2-基)-乙酸,
 ((2S, 4 α R, 9 α R)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯-2-基)-乙酸,
 ((2S, 4 α S, 9 α S)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯-2-基)-乙酸,和
 ((2R, 4 α S, 9 α S)-2-氨基甲基-十氢-苯并环庚烯-2-基)-乙酸。

本发明方法更优选的实施方案使用式 V、VI、VII、或者 VIII 的 A2D 配体, 它是(1 α , 3 α , 5 α) (3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸, 或者其药理学上可接受的盐。

本发明方法还更优选的实施方案使用式 V、VI、VII、或者 VIII 的 A2D 配体, 它是(1 α , 3 α , 5 α) (3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸盐酸盐。

本发明方法另一项优选的实施方案是那些其中的 A2D 配体是使用选自以下的化合物或者其药理学上可接受的盐:

3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;
 (S, S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸;
 (R, S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;

(S, R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;

(3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸;

(3-氨基甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸, 其中环丁基环对甲胺基团是反式的; 和

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺。

这些化合物可以照以下或者以下专利公开所述制备: PCT 专利申请 WO99/21824, 1999 年 5 月 6 日公开、PCT 专利申请 WO00/76958, 2000 年 12 月 21 日公开、或者 PCT 专利申请 WO01/28978, 2001 年 4 月 26 日公开。这些申请以其全文引入文中作为参考。

本发明方法一项更优选的实施方案使用化合物 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮的盐酸盐。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 I 的环状氨基酸。这些在美国专利 4,024,175 号和美国专利 4,087,544 号中说明, 两者均以它们的全文引入作为参考。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 II 的 A2D 配体, 并且这些化合物在美国专利 5,563,175 号中说明, 该专利以全文引入作为参考。

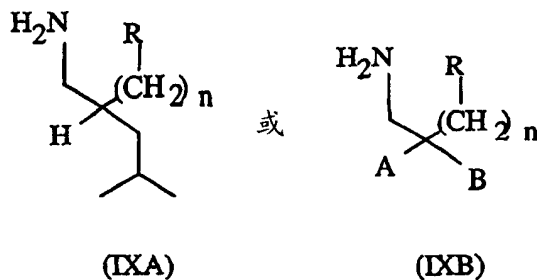
本发明方法另一项优选的实施方案使用式 III, III C, III F, III G, 或者 III H 的 A2D 配体。这些化合在 PCT 专利申请 WO 99/31075 号中说明, 该专利以全文引入作为参考。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式 IV 的 A2D 配体。这些配体在 PCT 专利申请 WO 00/76958 号中说明, 该专利以全文引入作为参考。

本发明方法使用的其他优选的 A2D 配体是式(IXA)和(IXB)的化合物, 它们在 PCT 专利申请 WO 99/31074 号中说明, 该专利以全文引入作为参考。

作为全文被引入作为参考的 PCT 专利申请 WO 01/28978 号, 说明本发明优选的实施方案中可以使用的其他优选的 A2D 配体。这些化合物可以是式 V, VI, VII, 和 VIII 的化合物。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式(IXA)或者(IXB)化合物的 A2D 配体, 或者其药学上可接受的盐,



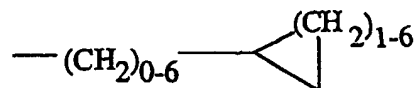
其中:

n 是 0 到 2 的整数;

R 是磺酰胺、酰胺、膦酸、杂环、磺酸或者异羟肟酸;

A 是氢或者甲基; 并且

B 是



1 到 11 个碳原子的直链或者支链的烷基, 或者 $-(CH_2)_{1-4}-Y-(CH_2)_{0-4}$ -苯基, 其中 Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'_3$, 其中的 R'_3 是从 1 到 6 个碳原子的烷基、3 到 8 个碳原子的环烷基、苄基或者苯基, 其中苄基或者苯基可以是非取代的或者被 1 到 3 个各自独立地选自于以下的取代基取代的: 烷基、烷氧基、卤素、羟基、羧基、烷氧羰基、三氟甲基、和硝基。

本发明方法的一项更优选的实施方案使用式 (IXA) 或 (IXB) 化合物的 A2D 配体, 其中 R 选自于 $-NH-SO_2R^{15}$ 和 $-SO_2NHR^{15}$ 的磺酰胺, 其中 R^{15} 是直链或者支链的烷基或者三氟甲基。

本发明方法的一项特别优选的实施方案使用选自于以下的式 (IXA) 或者 (IXB) 的化合物:

4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺;

3-(2-氨基甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-硫酮, HCl;

(2-氨基甲基-4-甲基-戊基)-膦酸;

3-(3-氨基-2-环戊基-丙基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮;

3-(3-氨基-2-环戊基-丙基)-4H-[1, 2, 4]噻二唑-5-酮;

2-环戊基-3-(2-氧代-2, 3-二氢-2, 4-二氮杂[1, 2, 3, 5]噻二唑-4-基)-丙胺;

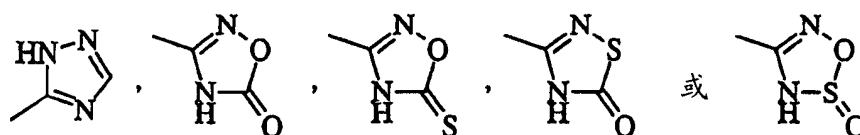
3-(3-氨基-2-环丁基-丙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;

3-(3-氨基-2-环丁基-丙基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮; 和

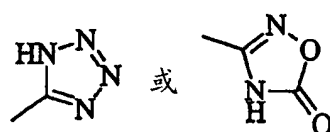
2-环丁基-3-(2-氧代-2,3-二氢-2- λ^4 -[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-丙胺。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式(IXA)或者(IXB)的化合物, 其中 R 是磷酸, $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 。

本发明方法另一项优选的实施方案使用式(IXA)或者(IXB)的化合物, 其中 R 是



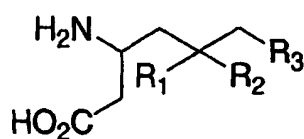
更优选的是本发明方法的一个实施方案使用式(IXA)或者(IXB)的化合物, 其中 R 是



还更优选的是本发明方法的一个实施方案使用的式(IXA)或者(IXB)的化合物是 3-(2-氨基甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,3,4]噁二唑-5-酮, 或者其药学上可接受的盐。

还更优选的是本发明方法的一个实施方案使用的式(IXA)或者(IXB)的化合物是 3-(2-氨基甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮盐酸盐。

在本发明方法的优选实施方案中可以被使用的其他 A2D 配体在 2003 年 3 月 7 日申请的美国专利申请系列号 10/401,060 中说明。那些 A2D 配体是如下所述的式 X, XA, XB, XI, XIA, XIB 和 XB-1 的化合物。具有式 X 的化合物



X

其中:

R_1 是氢或者(C₁-C₃)的烷基, 任选地被从 1 到 5 个的氟原子取代;

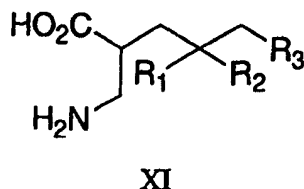
R_2 是氢或者(C₁-C₃)的烷基, 任选地被从 1 到 5 个的氟原子取代;

R_3 是(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、苯基-(C₁-C₃)烷基、吡啶基、吡啶基-(C₁-C₃)烷基、苯基-N(H)-、或者吡啶基-N(H)-, 其中每一个前述的烷基部分可以任选地被 1 到 5 个氟原子取代, 优选地被 0 到 3 个氟原子取代, 并且其中所述苯基和吡啶基和所述苯基-(C₁-C₃)烷基和所述吡啶基-(C₁-C₃)烷基中的苯基和吡啶基部分分别可以任选地被 1 到 3 个取代基, 优选地用 0 到 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自于氯、氟、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷基氨基、任选地被 1 到 3 个的氟原子取代的(C₁-C₃)烷基、以及任选地被 1 到 3 个氟原子取代的(C₁-C₃)烷氧基;

条件是当 R_1 是氢时, R_2 不是氢;

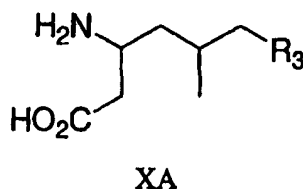
以及所述化合物的药学上可接受的盐。

具有式 XI 的化合物



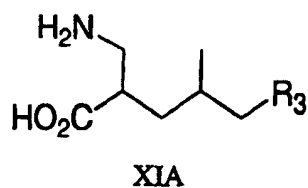
其中 R_1 、 R_2 以及 R_3 如上面定义的, 以及所述化合物药学上可接受的盐。

具有式 XA 的化合物



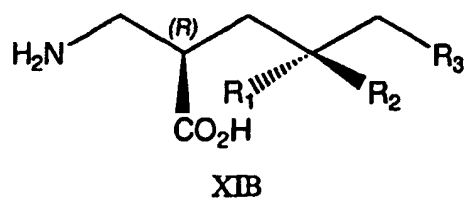
其中 R_3 如上面定义的, 以及所述化合物药学上可接受的盐。

具有式 XIA 的化合物



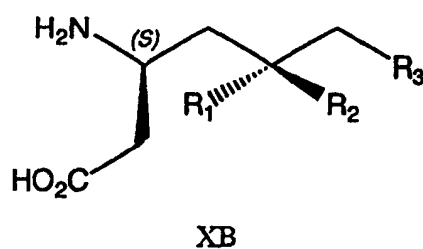
其中 R₃ 如上面定义的，以及所述化合物药学上可接受的盐。

具有式 XIB 的化合物



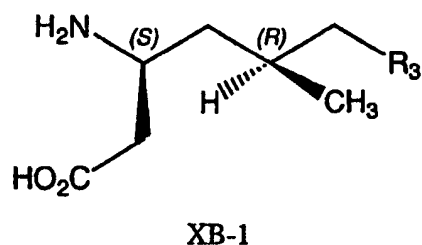
其中 R₁、R₂ 以及 R₃ 如上面定义的。

具有式 XB 的化合物



其中 R₁、R₂ 以及 R₃ 如上面定义的。

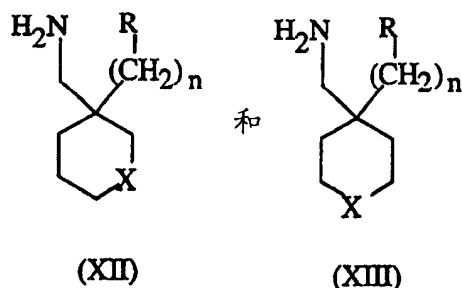
具有式 XB-1 的化合物



其中 R₃ 如上面定义的。

在本发明方法优选实施方案中可以使用的其它 A2D 配体在 PCT 专利申请 WO 99/31057 号中说明，该专利申请以其全文被引入文中作为参考。这些

A2D 配体是式(XII)和(XIII)的化合物或者其药学上可接受的盐,



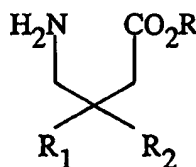
其中:

n 是从 0 到 2 的整数;

R 是磺酰胺、酰胺、膦酸、杂环、磺酸、或者异羟肟酸; 并且

X 是 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 或者 NR'₁, 其中的 R'₁ 是氢、直链或者支链的 1 到 6 个碳原子的烷基、苄基、-C(O)R'₂ 其中 R'₂ 是直链或者支链的 1 到 6 个碳原子的烷基、苄基或者苯基、或者 -CO₂R'₃ 其中 R'₃ 是 1 到 6 个碳原子的直链或者支链的烷基、或者苄基, 其中的苄基或者苯基可以是非取代的或者被从卤素、三氟甲基和硝基中选出的 1 到 3 个取代基取代的。

在本发明方法优选实施方案中可以使用的其它 A2D 配体在 PCT 专利申请 WO 98/17627 号中说明, 该专利申请以其全文被引入文中作为参考。这些 A2D 配体是下式的化合物或者其药学上可接受的盐

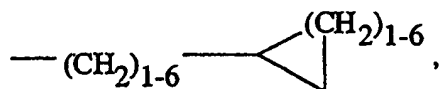


其中:

R 是氢或者低级烷基;

R₁ 是氢或者低级烷基;

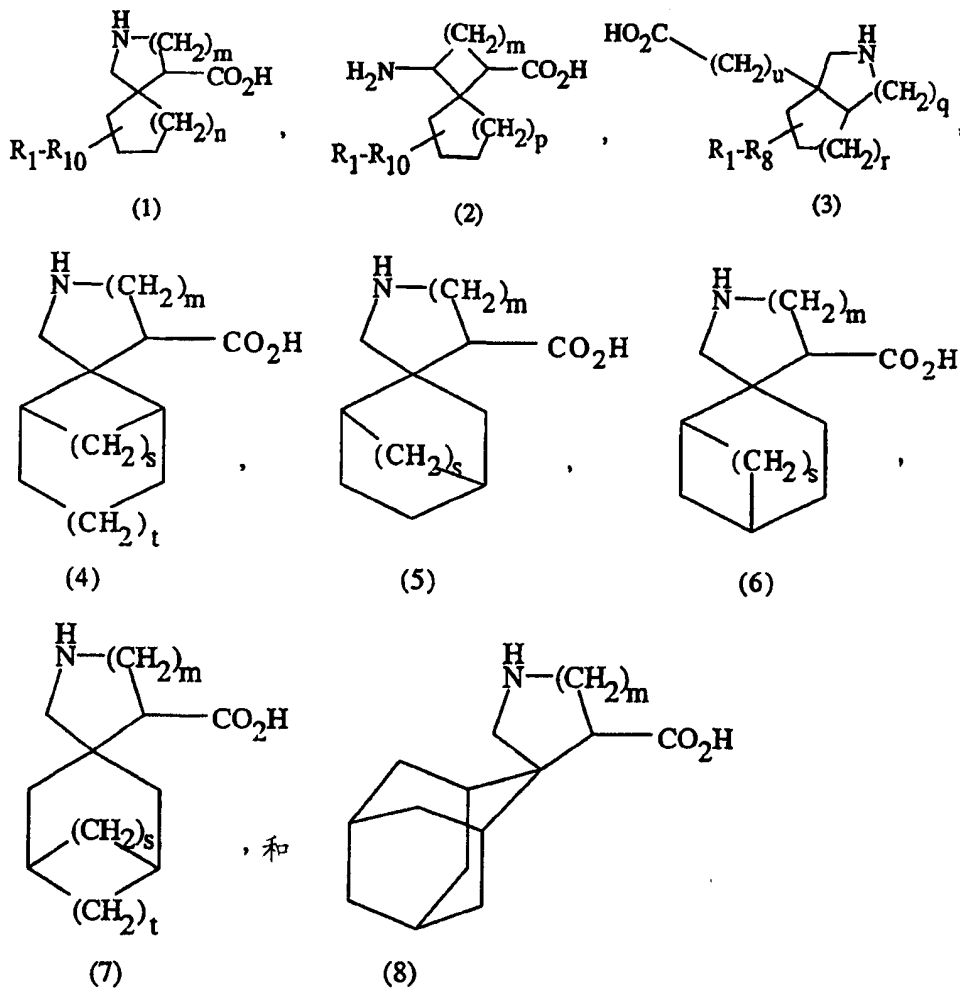
R₂ 是



7 到 11 个碳原子的直链或者支链的烷基, 或者 -(CH₂)₍₁₋₄₎-X-(CH₂)₍₀₋₄₎-苯

基, 其中 X 是 -O-, -S-, -NR₃-, 其中 R₃ 是 1 到 6 个碳原子的烷基、3 到 8 个碳原子的环烷基、苄基或者苯基; 其中苯基和苄基可以是非取代的或者是被各自独立地选自于烷基、烷氧基、卤素、羟基、羧基、烷氧羰基、三氟甲基、氨基和硝基中选出的 1 到 3 个取代基取代的。

本发明方法优选实施方案中可以使用的其它 A2D 配体在 PCT 专利申请 WO 99/61424 号中说明, 该专利以其全文被引入文中作为参考。这些 A2D 配体是式(1),(2),(3),(4),(5),(6),(7), 和(8)的化合物, 和这些化合物药学上可接受的盐,



其中:

R₁ 到 R₁₀ 各自独立地选自于氢、或者从 1 到 6 个碳原子的直链或者支链的烷基、苄基、或者苯基;

m 是从 0 到 3 的整数;

n 是 1 到 2 的整数;
o 是 0 到 3 的整数;
p 是 1 到 2 的整数;
q 是 0 到 2 的整数;
r 是 1 到 2 的整数;
s 是 1 到 3 的整数;
t 是 0 到 2 的整数; 并且
u 是 0 到 1 的整数。

所有上面参考的美国专利以及 WO 公开均以它们的全文引入文中作为参考。

应理解的是, 当描述本发明方法的实施方案时, 术语"使用"、"利用"、和"采用"是可以相互替换的。

术语"低级烷基"表示从 1 到 6 个碳原子的直链或者支链的烷基, 并且包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基, 等等。

术语"烷基"是从 1 到 8 个碳原子的直链或者支链的基团, 除非另外说明, 包括但不限于甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、丁基、2-丁基、叔丁基、和辛基。烷基可以是非取代的或者被羟基或者 1 到 3 个氟原子取代的。优选的基团是甲基和乙基。

术语"链烯基"是从 2 到 8 个碳原子的包含 1 或 2 或 3 个双键的直链或者支链的基团, 包括但不限于乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丙烯-3-基、1-己烯-3-基、和庚-1, 3-二烯-7-基。链烯基可以是非取代的或者被 1 到 3 个氟原子取代的。

术语"环烷基"表示从 3 到 7 个碳原子的环状基团, 包括但不限于环丙基、环丁基、和环庚基。

苄基和苯基可以非取代的或者被 1 到 3 个独立地选自于卤素尤其是氟、烷氧基、烷基、和 NH_2 的基团取代的。

"卤素"包括氟、氯、溴和碘。

术语"烷氧基"表示基团-O-烷基, 其中烷基如上面定义的。

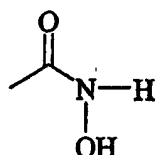
磺酰胺是那些式- $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 或者- $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 的化合物, 其中 R^{15} 是从 1 到 6 个碳原子的直链或者支链的烷基, 或者三氟甲基。

酰胺是式-NHCOR¹²的化合物，其中 R¹²是从 1 到 6 个碳原子的直链或者支链的烷基、苄基以及苯基。

磷酸是-PO₃H₂。

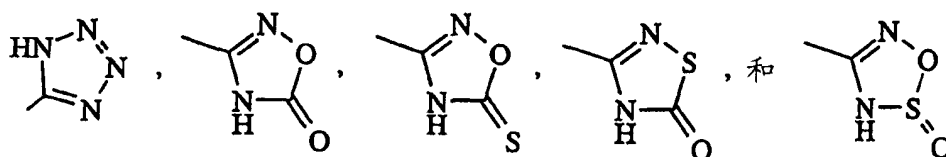
磺酸是-SO₃H。

异羟肟酸是



杂环是 1 到 2 个的环基团，单环的环有 4 到 7 个环原子并且双环的环有 7 到 12 个环原子，含有选自于 O、N 和 S 的 1 到 6 个杂原子。

优选的杂环是



术语"烷基"是从 1 到 11 个碳原子的直链或者支链的基团，除了那些其他地方另外指明的以外，包括但不限于甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、丁基、2-丁基、叔丁基、戊基、己基、和正己基、庚基、辛基、壬基、癸基、和十一烷基。

环烷基除非另有说明是 3 到 8 个碳原子的并且是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

苄基和苯基可以是非取代的或者被选自于羟基、羧基、烷氧羰基、卤素、CF₃、硝基、烷基和烷氧基的 1 到 3 个取代基取代的。优选的是氟和氯。

烷氧羰基是-COO 烷基，其中烷基是如上面定义的。优选的是甲氧羰基和乙氧羰基。

本发明使用的优选 A2D 配体的例子是以下的专利文献中公开的一般的或者具体的那些化合物：U. S. 4,024, 175，尤其加巴喷丁；EP641330，尤其普加巴林；U.S.5,563,175，WO9733858，WO9733859，WO9931057，

WO9931074, WO9729101, WO02085839, 尤其[(1R, SR, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸; WO9931075, 尤其 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮和 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺; WO9921824, 尤其(3S, 4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸; WO0190052, WO0128978, 尤其(1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸; EP0641330, WO9817627, WO0076958, WP03/082807A2, 尤其(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸, 和(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸; EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 和 WO0228881; 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

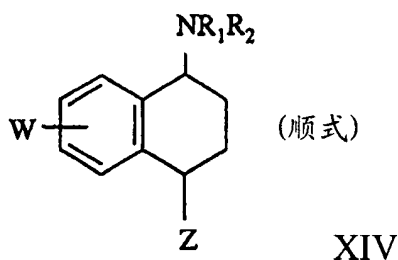
本发明最优的 A2D 配体包括: 加巴喷丁、普加巴林、[(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮和 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S, 4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸、(1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸和(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸。

对本发明的方法和药物组合物有用的 SSRI, 包括但不限于舍曲林(Zoloft®)、舍曲林代谢产物去甲基舍曲林、氟西汀(Prozac®), 去甲氟西汀(氟西汀去甲基代谢产物)、氟伏沙明(Luvox®), 帕罗西汀(Seroxato®, Paxil®)和它的选择性的制剂 Paxil-CR®, 西酞普兰(Celexa®)、西酞普兰代谢产物去甲基西酞普兰、依它普仑(Lexapro®), d,l-氟苯丙胺(Pondimin®)、非莫西汀、伊福西汀、氟基度硫平、利托西汀、西立氯胺、达泊西汀、奈法唑酮(Serxone®)、以及曲唑酮(Desyrel®)、或者其任何前药, 或者所述 SSRI 或者所述前药的任何药学上可接受的盐。优选 SSRI 是舍曲林。

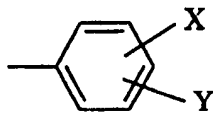
对本发明的方法和药物组合物有用的 SNRI 包括但不限于瑞波西汀(Edronax®)和所有瑞波西汀的对映异构体, 例如(R/R,S/S,R/S,S/R)、地昔帕明(Norpramin®)、马普替林(Ludiomil®)、洛非帕明(Gamanil®)、米氮平(Remeron®)、羟丙替林、非唑拉明、阿托西汀和安非他酮(Wellbutrin®)、安非他酮代谢物羟基安非他酮、氨苯甲异喹(Merital®), 维路沙嗪(Vivalan®)、或者米安色林(Bolvidon®)或者其任何前药, 或者所述 SNRI 或者所述前药的任何药学上可接受的盐。优选地, SNRI 是瑞波西汀。

抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取的药物包括文拉法辛(Effexor®)、文拉法辛代谢物 O-去甲基文拉法辛、氯丙咪嗪(Anafranil®), 氯丙咪嗪代谢物去甲基氯丙咪嗪、度洛西汀(Cymbalta®), 米那普仑和米帕明(Tofranil® 或者 Janimine®)。

对本发明的方法和药物组合物有用的其他 SSRI 包括下式的顺式异构体化合物

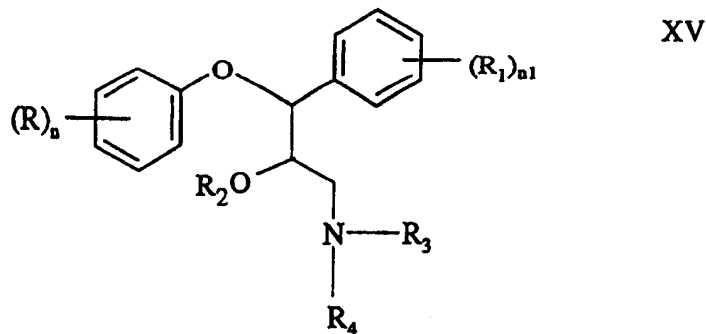


其中, 关于式 XIV, R_1 选自于氢和 1 到 3 个碳原子的正烷基, R_2 是 1 到 3 个碳原子的正烷基, Z 是



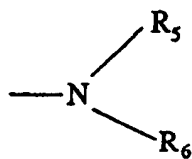
X 和 Y 各自选自: 氢、氟、氯、溴、三氟甲基、1 到 3 个碳原子的烷氧基和氰基, 其中 X 和 Y 至少一个不是氢, 并且 W 选自: 氢、氟、氯、溴、三氟甲基、1 到 3 个碳原子的烷氧基, 并且其中的术语"顺式异构的"指 NR_1R_2 和 Z 基团在环己烯环的相应方位, 并且所述化合物或者是(1S)-对映异构体或者是(1S)-对映异构体和相应的(1R)-对映异构体的消旋混合物, 或者其前药, 或者是所述化合物和其前药的药学上可接受的盐。

对本发明的方法和药物组合物有用的其他 SNRI 包括下式的外消旋化合物和旋光异构体,



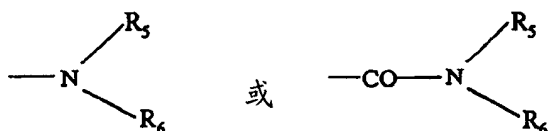
优选相应上面式 XV 的 SNRI 的取代的丙醇胺和吗啉衍生物，其中 n 和 n_1 独立地是 1、2 或 3；

每一个 R 和 R_1 基团，可以是相同或者不同的，是氢、卤素、卤代- C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的芳基- C_1 - C_6 烷基、任选地取代的芳基- C_1 - C_6 烷氧基、 $-NO_2$ ；



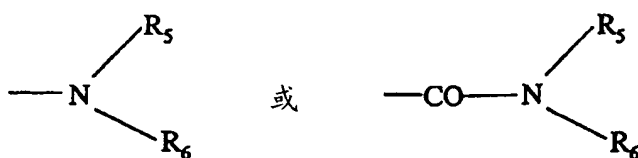
其中 R_5 和 R_6 独立地是氢或者 C_1 - C_6 的烷基；或者两个相邻的 R 基团或者两个相邻的 R_1 基团一起形成 $-O-CH_2-O-$ 基； R_2 是氢、任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基，或者芳基- C_1 - C_6 烷基；每一个 R_3 和 R_4 基团，可以是相同或者不同的，是氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、任选地取代的芳基- C_2 - C_4 烷基，任选地取代的 C_3 - C_7 环烷基，或者 R_3 和 R_4 及与它们连接的氮原子形成五原子或者六原子的饱和或者不饱和的、任选取代的杂单环基，任选地包含属于 O、S 和 N 类的其他杂原子；或者 R_2 和 R_4 连接在一起，形成 $-CH_2-CH_2-$ 基。本发明也包括具有式(XV)的化合物的药学上可接受的盐，以及所有可能的异构体和它们的混合物，具有药理学的代谢物，比如有式(XV)的化合物的抗抑郁药、活性物和代谢前体。烷基、链烯基、炔基和烷氧基团可以是直链或者支链的。

当一个或者多个 R 和 R_1 基团是被取代的 C_1 - C_6 的烷基时，优选的是被一个或者多个选自于下列的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基：羟基、 C_1 - C_6 的烷氧基，



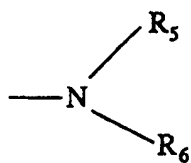
其中的 R₅ 和 R₆ 是如上面定义的。芳基优选地是苯基。

当一个或者多个 R₃ 和 R₄ 基团是被取代的 C₁-C₆ 的烷基时，优选地是被一个或者多个选自于下列的取代基取代的 C₁-C₆ 烷基：卤素、羟基、C₁-C₆ 的烷氧基，



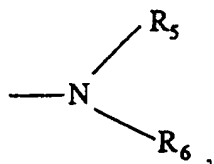
其中 R₅ 和 R₆ 是如上面定义的。相同的取代基可以存在于取代的 C₁-C₁₂ 烷基上。

取代的芳基-C₁-C₆ 烷基、芳基-C₁-C₄ 烷基和芳基-C₁-C₆ 烷氧基优选地是芳基-C₁-C₆ 烷基、芳基-C₁-C₄ 烷基和芳基-C₁-C₆ 烷氧基，其中的芳基被一个或者多个下列基团取代：C₁-C₆ 烷基、卤素、卤代-C₁-C₆ 烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基和



其中 R₅ 和 R₆ 是如上面定义的。

取代的 C₃-C₇ 环烷基是被一个或多个优选地选自于下列的基团取代的 C₃-C₇ 环烷基：C₁-C₆ 烷基、卤素、卤代-C₁-C₆-烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基和



其中的 R₅ 和 R₆ 是如上面定义的。

C₁-C₆ 烷基优选地是甲基、乙基或者异丙基。

C_1 - C_{12} 烷基优选地是甲基、乙基、异丙基或者辛基。

C_2 - C_4 链烯基优选地是乙烯基或者烯丙基。

C_2 - C_4 炔基优选地是炔丙基。

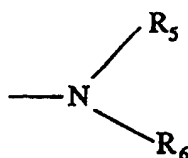
卤代- C_1 - C_6 烷基优选地是三卤代- C_1 - C_6 烷基，特别的是三氟甲基。

C_1 - C_6 烷氧基优选地是甲氧基或者乙氧基。

芳基- C_1 - C_6 烷基或者芳基- C_1 - C_4 烷基优选地是苄基或者苯乙基。

芳基- C_1 - C_6 烷氧基优选地是苯甲氧基。

在下列基团中



R_5 和 R_6 独立地优选地是氢或者 C_1 - C_3 烷基，特别是甲基、乙基或者异丙基。

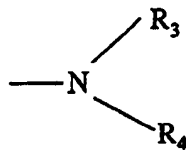
C_3 - C_7 环烷基优选地是环丙基、环戊基或者环己基。

当 R_3 和 R_4 和它们连接的氮原子形成取代的杂单环基时，该取代基优选地是 C_1 - C_6 烷基，或者芳基，特别的是甲基或者苯基；优选的杂单环基是吗啉代、哌啶子基、N-吡咯烷基、N-甲基-哌嗪基和 N-苯基-哌嗪基。

当两个相邻的 R 基团或者两个相邻的 R_1 基团形成 $-O-CH_2-O-$ 基团时，优选地是 3,4-亚甲二氧基。

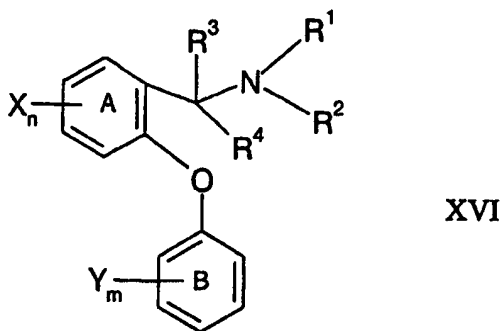
由于存在至少两个不对称碳原子，每一个式(XV)的化合物至少两个不同的非对映异构体可能存在，从其中至少可以获得四个不同的对应异构体：单独的非对映异构体和他们的混合物以及单独的对映异构体包含在本发明的实施方案中。化合物(XV)的药学上可接受的盐的例子即是与无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸的盐，以及与有机酸，如柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、反丁烯二酸、苹果酸、马来酸、和扁桃酸的盐。

根据本发明优选的化合物(XV)的盐是其中的



基团与上面提到的一种酸优选盐酸成盐的盐。

用于本发明的方法和药物组合物的其他化合物包括即是选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂又是去甲肾上腺素/多巴胺重摄取抑制剂(SRI/DRI)的化合物，并且是下式的化合物及其药学上可接受的盐



XVI

其中苯基环 A 和苯基环 B 可以各自独立地被萘基替代，并且其中当苯基环 A 被萘基替代时，结构 XVI 的醚氧和与 R³、R⁴以及 NR¹R²相连的碳原子是连到萘基相邻的环碳原子上的，并且所述相邻的两个环碳原子均不和所述萘基的稠合环碳原子相邻。

n 和 m 独立地选自于 1、2 和 3；

R¹ 和 R² 独立地选自于氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)链烯基和(C₂-C₄)炔基，或者 R¹ 和 R² 以及与它们相连的氮一起，形成四到八员的包含 1 或者 2 个杂原子的饱和环，所说杂原子包括 R¹ 和 R² 相连的氮，其中的第二个杂原子，当存在时，选自于氧、氮和硫，条件是所述的环不能包含两个相邻的氧原子或者两个相邻的硫原子，并且其中所述的环可以被独立地选自于羟基和(C₁-C₆)烷基的 1 到 3 个取代基在可用的(available)结合部位任选地取代；

R³ 和 R⁴ 独立地选自于氢和任选地被 1 到 3 个氟原子取代的(C₁-C₄)烷基，或者 R³ 和 R⁴ 以及与它们连接的碳原子一起形成四到八员的饱和碳环，并且其中所述的环可以被 1 到 3 个独立地选自于羟基和(C₁-C₆)烷基的取代基在可用的结合部位任选地取代；

或者 R² 和 R³ 以及与 R² 连接的氮和 R³ 连接的碳一起形成四到八员的包

含 1 或者 2 个杂原子的饱和环, 所述杂原子包括 R^2 连接的氮, 其中的第二个杂原子, 当存在时, 选自于氧、氮、和硫, 条件是所述的环不能包含两个相邻的氧原子或者两个相邻的硫原子, 并且其中所述的环可以被独立地选自于羟基和 (C_1-C_6) 烷基的 1 到 3 个取代基在可用的结合部位任选地取代;

每一个 X 独立地选自于氢、卤素(比如氯、氟、溴或者碘)、被 1 到 3 个氟原子任选地取代的 (C_1-C_4) 烷基、被 1 到 3 个氟原子任选地取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 (C_1-C_4) 烷基氨基、二- $[(C_1-C_4)$ 烷基]氨基、 $NR^5(C=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $SO_2NR^5R^6$ 和 $SO_p(C_1-C_6)$ 烷基, 其中 R^5 和 R^6 独立地选自于氢和 (C_1-C_6) 烷基, 并且 p 是 0、1 或者 2; 并且

每一个 Y 独立地选自于氢、 (C_1-C_6) 烷基和卤素;

条件是: (a) 不超过一个的 NR^1R^2 、 CR^3R^4 和 R^2NCR^3 能够形成环; (b) 当(i) R^3 和 R^4 都是氢, (ii) R^1 和 R^2 独立地选自于氢和 (C_1-C_4) 烷基, 和(iii)环 B 分别地被 1 或者 2 个卤素基团单或者双取代时, 至少有一个 X 必须不是氢。根据式 XVI 的化合物在 WO 00/50380 中说明。

在另一方面, 本发明涉及治疗受治疗者, 包括哺乳动物, 尤其是人类的方法, 所述受治疗者患有抑郁症、或者并发有焦虑的抑郁症、或者并发有包括失眠症的睡眠障碍的抑郁症、或者并发有焦虑的和包括失眠症的睡眠障碍的抑郁症、或者外伤后的应激障碍, 包含给药于受治疗者有效治疗量的:

(a) A2D 配体, 是(i)式 I 的化合物, 其中关于式 I, R_1 、 R_2 和 R_3 是如上面定义的, 并且包括其外消旋化合物或者单独的对映异构体, 或者其前药, 或者所述化合物或者所述其前药的药学上可接受的盐; 或者(ii)式 II 的化合物, 其中关于式 II, R_1 和 n 是如上面定义的, 或者其前药, 或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐; 或其混合物; 和

(b) SSRI, 是 III 的化合物, 其中关于式 III, R_1 、 R_2 、X、Y 和 Z 是如上面定义的, 并且所述化合物或者是(1S)-对映异构体或者是(1S)-对映异构体和相对应的(1R)-对映异构体的消旋混合物, 或者其前药, 或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐, 所述化合物(a)和(b)被以或者相继或者同时的方式给药, 或者

(c) SNRI, 是 IV 的化合物, 其中关于式 IV, R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 是如上面定义的, 并且包括其外消旋化合物或者单独的对映异构体和非对映异构体, 或者其前药, 或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受

的盐，所述化合物(a)和(c)被以或者相继或者同时的方式给药，或者
(d) (a)与(b)和(c)的联用药物。

在另一方面，本发明涉及在治疗受治疗者中有效的药物组合物，受治疗者包括哺乳动物，尤其是人类，所述受治疗者患有抑郁症特别是与一个或多个前述的疾病、障碍或病症并发的抑郁症，所述的药物组合物包括治疗有效量的：

(a) A2D 配体，是：(i)式 I 的化合物，其中关于式 I， R_1 、 R_2 和 R_3 是如上面定义的，并且包括其外消旋化合物或者单独的对映异构体，或者其前药，或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐；或者(ii)式 II 的化合物，其中关于式 II， R_1 和 n 是如上面定义的，或者其前药，或者其和所述前药的药学上可接受的盐；或者其混合物；和

(b) SSRI，是式 XIV 的化合物，其中关于式 XIV， R_1 、 R_2 、X、Y 和 Z 是如上面定义的，并且所述化合物是或者(1S)-对映异构体或者(1S)-对映异构体和相应的(1R)-对映异构体的外消旋混合物，或者其前药，或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐；或者，

(c) SNRI，是式 XV 的化合物，其中关于式 XV， R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 是如上面定义的，并且包括其外消旋化合物或者其单独的对映异构体和非对映异构体，或者其前药，或者所述化合物或者所述前药的药学上可接受的盐；或者

(d) (a)与(b)和(c)的联用药物，和

任选地，药学上可接受的赋形物、载体或稀释剂。

文中使用的术语“治疗”，是指逆转、减轻、发展抑制、或者预防该术语应用到的疾病或者病症，或者预防那些病症或者疾病的一个或者多个症状。文中使用的术语“治疗”，指上面刚定义的治疗作用。

本组合发明的化合物可以以非溶剂化形式和溶剂化形式，包括水合的形式存在。一般，包括水合形式在内，可以包括同位素替代(例如，D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO)的溶剂化形式，是与非溶剂化形式等同的并且被包含在本发明的范围内。

本发明一些化合物具有一个或多个手性中心并且每一个手性中心可以以 R 或者 S 构型存在。本发明包括所有的对映异构体和差向异构体的形式及其适当的混合物。分离非对映异构体或者顺式和反式的异构体可以通过常

规的技术，比如通过分级结晶、色谱或者 H.P.L.C.分离本发明化合物的立体异构混合物或者其适当的盐或者衍生物实现。

本发明的许多 A2D 配体是氨基酸。由于氨基酸是两性的，药理学上相容的盐可以是合适的非毒性的无机或者有机的酸或者碱的盐。适合的酸加成盐是醋酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、羟苄基苯甲酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、磷酸氢盐、羟乙基磺酸盐、D-和 L-乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐, 2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐(orotate)、棕榈酸盐(palmoate), 磷酸盐、糖质酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、D-和 L-酒石酸盐、以及甲苯磺酸盐。适合的碱盐是从形成非毒性盐的碱形成的，例子是钠、钾、铝、钙、镁、锌、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、精氨酸、甘氨酸、氨丁三醇、苺星、赖氨酸、葡甲胺和二乙胺盐。有季铵离子的盐可以用比如四甲基铵离子制备。本发明的化合物也可以两性离子形式形成。此外，由于本发明的许多 SSRI, SNRI, 和双重 (dual) 可接受的抑制剂是胺并且许多 A2D 配体有酸官能团 (functionality), 本发明另一方面包含含有 2 组分盐的形式，尤其以 1:1 组合。适当组合的盐的形式是加巴喷丁和西地那非 1:1 组合。

本发明的氨基酸化合物的适合的盐是盐酸盐。适合的盐的综述参见 Stahl 和 Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany(2002)。

包合物也在本发明的范围内，与前面提到的溶剂化物相反，药物-宿主包络络合物内的药物和宿主以非-化学计量存在。对这类络合物的综述，参见 J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288 by Haleblan(August 1975)。

在下文中本发明化合物的所有参考文献包括其盐和溶剂化物和本发明化合物的包合物及其盐的参考文献。

本发明化合物的多晶形物也包含在本发明化合物范围内。

本发明的上述化合物的前药包含在本发明的范围内。化学改性药物、前药应与母体有不同的药代动力学分布，促使更易于透过粘膜上皮吸收，更好的盐剂型(formulation)和/或溶解性，提高了系统稳定性(例如，增加血浆半衰期)，这些化学改性型式可以是

(1) 可以被例如酯酶或者脂酶分解的酯或者酰胺的衍生物。对于酯的衍生物，该酯是通过已知的方法从药物分子的羧酸基团衍生的。对于酰胺的衍生物，酰胺可以通过已知的方法从药物分子的羧酸基团或者胺基团衍生的。

(2) 可以通过特异的或者非特异的蛋白酶识别的肽。肽可以通过已知的方法与药物分子的胺或者羧酸基团，由形成酰胺键与药物分子偶合。

(3) 通过细胞膜对前药形式或者修饰的前药形式的选择在作用部位蓄积的衍生物。

(4) 从 1 到 3 的任何组合。

氨基酰基-乙醇酸酯和氨基酰基乳酸酯被认为是氨基酸的前药(Wermuth C. G., Chemistry and Industry, 1980: 433-435)。氨基酸的羧基可以通过已知的方法酯化。前药和软药是本领域已知的(Palomino E., Drugs of the Future, 1990; 15(4): 361-368)。最后的两篇引用文件在这里引入作为参考。

发明详述

本说明书中公开的 A2D 配体是通过本领域技术人员熟知的方法制备的。具体地，文中引用的专利，专利申请和出版物，每一篇被引入文中作为参考，例如，可以用在根据本发明的联用药物、药物组合物，方法和试剂盒中的 A2D 配体，和关于制备那些 A2D 配体方法：U.S.4,024,175(具体地，加巴喷丁)和 U. S. 6,028, 214(具体地，普加巴林)。

本说明书中公开的 SSRI's 是通过本领域技术人员熟知的方法制备的。具体地，下面的专利，专利申请和出版物，每一篇被引入文中作为参考，例如，可以用在本发明的联用药物、药物组合物，方法和试剂盒中的 SSRI's，和关于制备那些 SSRI's 的方法：U.S.4,536,518(具体地，舍曲林)；U.S. 4,943,590[RE 34,712], U. S. 4,650,884(具体地，西酞普兰)；U. S. 3,198,834(具体地 d, l-氟苯丙胺)；U. S. 3,912,743, 4,571,424(具体地，非莫西汀)；U. S. 4,314,081, 4,626,549(具体地，氟西汀)；U. S. 4,085,225(具体地，氟西汀)；U.S. 3,912,743, 4,007,196(具体地，帕罗西汀)。伊福西汀、氟基度硫平和利托西汀是技术人员知道的并且可以通过本领域已知的方法制备。

本说明书中公开的 SNRI's 是通过本领域技术人员熟知的方法制备的。具体地，下面的专利，专利申请和出版物，每一个被引入文中作为参考，例如可以用在本发明的联用药物、药物组合物，方法和试剂盒中的 SSRI's，和

关于制备这些 SSRI's 的方法: U.S. 4,229,449, 5,068,433, 5,391,735(具体地, 瑞波西汀); BP 908,788, 980,231, U.S. 3,454,554(具体地, 地昔帕明); U.S. 3,399,201(具体地, 马普替林); BP 1,177,525, U.S. 3,637,660(具体地, 洛非帕明); U.S. 4,062,843(具体地, 米氮平); U.S. 4,314,081, 4,018,895, 4,194,009(具体地, 阿托西汀); 和 U. S. 3,819,706, 3, 885,046(具体地, 安非他酮)。羟丙替林和非唑拉明是本领域技术人员已知的, 并且可以通过本领域已知的方法制备。在文中公开的 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂是通过本领域熟知的方法制备的。具体地, 下面的专利, 专利申请和出版物, 每一篇被引入文中作为参考, 例如可以用在本发明的联用药物、药物组合物, 方法和试剂盒中的抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取的化合物, 和关于制备这些化合物的方法: 文拉法辛(Effexor®), 文拉法辛代谢物 O-去甲基文拉法辛, 氯丙咪嗪(Anafranil®), 氯丙咪嗪代谢物去甲基氯丙咪嗪, 度洛西汀(Cymbalta®), 米那普仑, 和米帕明(Tofranil®; 或者 Janimine®)。

对本发明的式 XIV 的化合物, 合适的实施方案是对映异构体顺-(1S)-N-甲基-4-(3, 4-二氯苯基)-1, 2,3, 4-四氢-1-萘胺(nanphthalenamine)和它的药学上可接受的酸加成盐。式 XIV 化合物优选种类包括所述化合物的(1S)-对映异构体及(1S)-和(1R)-对映异构体的外消旋混合物。这类化合物在下文中称为本发明的 A 类化合物。

A 类化合物中一类合适的化合物包括下列化合物, 其中 R_1 是氢或者甲基、 R_2 是甲基和 Z 选自于: 3-氯苯基、4-氯苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基-苯基、3,4-二氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基和 3-三氟甲基-4-氯-苯基。

A 类化合物中一类合适的化合物包括下列化合物, 其中 R_1 是氢或者甲基、 R_2 是甲基、W 是氢和 Z 选自于: 3,4-二氯苯基、3-三氟甲基-苯基、4-氯苯基、4-溴苯基和 3-三氟甲基-4-氯-苯基。

特别有价值的是以下的化合物, 以其或者(1S)-对映异构体或者(1S)(1R)外消旋体的形式存在, 和它们的药学上可接受的酸加成盐:

顺-N-甲基-4-(3, 4-二氯苯基)-1, 2,3,4-四氢-1-萘胺;

顺-N-甲基-4-(4-溴苯基)-1, 2,3,4-四氢-1-萘胺;

顺-N-甲基-4-(4-氯苯基)-1, 2,3,4-四氢-1-萘胺;

顺-N-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2,3,4-四氢-1-萘胺;

顺-N-甲基-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺;
 顺-N,N-二甲基-4-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺;
 顺-N,N-二甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺; 和
 顺-N-甲基-4-(4-氯苯基)-7-氯-1,2,3,4-四氢-1-萘胺。

同样有意义的是顺-N-甲基-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺的 (1R)-对映异构体。

本发明的式 XIV 化合物可以是与本领域已知的有机和无机酸的药学上可接受盐的形式, 或者前药或者所述前药的药学上可接受盐的形式。

对本发明的式 XV 化合物, 合适的实施方案是 2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]吗啉)的外消旋物、对映异构体或者非对映异构体。本发明的式 XV 合适的实施方案可以是与本领域已知的有机和无机酸或者碱的药学上可接受盐的形式, 或者前药或者所述前药的药学上可接受盐的形式。

本发明优选的化合物是有式(XV)的化合物, 其中 n 和 n_1 独立地是 1 或者 2; 每一个基团 R 和 R_1 独立地是氢、甲氧基、乙氧基、氯、三氟甲基或者两个相邻的 R 基团形成-O-CH₂-O-基; R_2 是氢或者甲基; R_3 和 R_4 基团其中一个是氢, 并且另一个是甲基, 以及其药学上可接受的盐。本发明特别优选的化合物是有式(XV)的化合物, 其中 n 和 n_1 独立地是 1 或者 2; 每个 R 和 R_1 基团独立地是氢、甲氧基、乙氧基、氯、三氟甲基或者两个相邻的 R 基团形成-O-CH₂-O-基; R_2 和 R_4 一起形成-CH₂-CH₂-基, R_3 是氢、甲基和者异丙基, 以及其药学上可接受的盐。

本发明优选化合物的例子是:

2-(α -苯氧基-苄基)-吗啉;
 2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(3-甲氧基-苯氧基)-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(4-甲氧基-苯氧基)-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(4-氯-苯氧基)-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(3,4-亚甲二氧基-苯氧基)-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-2-甲氧基-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-2-甲氧基-苄甲基]-吗啉;
 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-4-乙氧基-苄甲基]-吗啉;

2-[α -(4-氯-苯氧基)-4-乙氧基-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-4-乙氧基-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-2-氯-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-2-氯-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-3-氯-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-3-氯-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-4-氯-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-4-氯-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-4-三氟甲基-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(4-乙氧基-苯氧基)-4-三氟甲基-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-3,4-二氯-苯甲基]-吗啉;
2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-3,4-二氯-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-3-氯-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-3-氯-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-4-氯-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-4-氯-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-4-三氟甲基-苯甲基]-吗啉;
4-甲基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-4-三氟甲基-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-3-氯-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-3-氯-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-4-氯-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-4-氯-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-甲氧基-苯氧基)-4-三氟甲基-苯甲基]-吗啉;
4-异丙基-2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-4-三氟甲基-苯甲基]-吗啉;
N-甲基-2-羟基-3-苯氧基-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-苯基-丙胺;

N-甲基-2-羟基-3-(4-氯-苯基)-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(3,4-亚甲二氧基-苯氧基)-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(2-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(2-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(3-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(3-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(4-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-羟基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-苯氧基-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(4-氯-苯基)-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(3,4-亚甲二氧基-苯氧基)-3-苯基-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-苯氧基-3-(2-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(2-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(2-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(3-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(3-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(4-氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙胺;
N-甲基-2-甲氧基-3-(2-乙氧基-苯氧基)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙胺;

以及它们的与本领域已知的有机酸和无机酸的药学上可接受的盐,或者以前药的形式或者以所述前药的药学上可接受盐的形式。

特别优选的 SSRI 和 A2D 联用药物是舍曲林和选自于以下的 A2D 配

体：加巴喷丁，普加巴林，[(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸，3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮和 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺，(3S,4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸，(1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸，(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸，(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸，(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸，和双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，和其药学上可接受盐或者溶剂化物。舍曲林盐酸盐是优选的盐。

作为本发明的一种可选择的或者另一方面，提供一种联用药物 (combination)，尤其起协同作用的联用药物，包括加巴喷丁和/或普加巴林和舍曲林或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

作为本发明的一种可选择的或者另一方面，提供一种联用药物特别是起协同作用的联用药物，包含普加巴林和舍曲林或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

作为本发明更优选的方面，联用药物选自：

加巴喷丁和舍曲林；

加巴喷丁和氟西汀；

加巴喷丁和帕罗西汀；

加巴喷丁和西酞普兰；

加巴喷丁和安非他酮；

加巴喷丁和文拉法辛；

加巴喷丁和瑞波西汀；

普加巴林和舍曲林；

普加巴林和氟西汀；

普加巴林和帕罗西汀；

普加巴林和西酞普兰；

普加巴林和安非他酮；

普加巴林和文拉法辛；

普加巴林和瑞波西汀；

普加巴林和(S, S)-瑞波西汀。

[(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸和舍曲林；

[(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸和氟西汀；

[(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸和帕罗西汀;
 [(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸和西酞普兰;
 [(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸和安非他酮;
 [(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸和文拉法辛;
 (1 α ,3 α ,5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸和舍曲林;
 (1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸和氟西汀;
 (1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸和帕罗西汀;
 (1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸和西酞普兰;
 (1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸和安非他酮;
 (1 α , 3 α , 5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸和文拉法辛;
 (3S,4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸和舍曲林;
 (3S,4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸和氟西汀;
 (3S,4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸和帕罗西汀;
 (3S, 4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸和西酞普兰;
 (3S,4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸和安非他酮; 和
 (3S,4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸和文拉法辛;
 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明的式 I、II、III 和 IV 的化合物可以是单独的或者与本领域已知的药学上可接受的载体和辅料配制的组合物，并且在 U.S. 6,197,819, U.S. 4,024,175, U. S. 4,536,518 和 U. S. 4,229,449 中教导，它们的公开被引入本说明书中作为参考，并且如本说明书中公开的以多种剂型给药。这些剂型可以根据本领域已知的方法与 U.S. 6,197,819, U.S. 4,024,175, U.S. 4,536,518 和 U.S. 4,229,449 中公开的方法任选地改进，其包括有效量选自以下的化合物：(a)本发明的式 I 或者式 II 的化合物，或者其混合物，联用的(b)有效量的本发明的式 XIV 化合物或者(c)有效量的本发明的式 XV 的化合物，或者(a)，(b)和(c)的联用药物，因此形成单元剂型。

尽管前述的单元剂型提供了方便，根据本发明的方法，包含(a)式 I 或者式 II 的化合物或者其混合物的药物制剂，可以与包含至少一种式 XIV 的化合物的药物制剂(b)，或者包含至少一种式 XV 的化合物的药物制剂(c)，以同时或者相继的方式联合给药；或者(a)可以与(b)和(c)以同时或者相继的方式给药。

A2D 配体、SSRI's 和 SNRI's 的剂量水平是本领域熟知的。任何有效量的 A2D 配体可以与有效量的 SSRI 或者 SNRI 或者 SSRI 和 SNRI 的联合以同时或者相继的方式通过本领域已知的方式给药。

例如，包含本发明式 I 化合物的药物制剂的剂量水平如下：活性化合物在制剂的单位剂量中的量可以从每天约 1mg 到约 300mg/kg(毫克每千克)变化或调整，基于平均 70kg 病人。每日剂量范围约 1mg 到约 50mg/kg 是优选的。然而，剂量可以是根据病人的需要、受治疗病症的严重性和所用的化合物变化的。对特殊情况合适剂量的确定是在本领域的技术人员知识范围内。

包含本发明式 II 化合物的药物制剂单剂量水平的例子是肠胃外给药约 5 到约 50mg，和肠内(enterally)给药约 20 到 200mg。

包含本发明式 XIV 化合物的药物制剂通常给药剂量水平的实例是每天每公斤体重约 0.3 mg 到约 10mg，尽管需要根据治疗的受治疗者的状况和所选择给药的具体途径发生变化。

在一些实例中，低于前述范围下限剂量水平可以是超过适当量的，而在另外的情况中更大的剂量可以使用，条件是那些较高的剂量水平首先被分成几份小剂量，在一天内给药。

包含本发明式 XV 化合物的药物制剂，适合于对成人口服给药的通常给药物制剂的剂量水平的实例，优选的是约 5 到约 30mg 用作一次剂量(pro dose)，一天约 2 到约 4 次。

根据本发明的方法，活性成分的联用药物包括(a)A2D 配体，包含任何式 I 或者式 II 化合物或者其混合物，(b)SSRI，包含任何式 XIV 的化合物，或者(c)SNRI，包含任何式 XV 的化合物，或者(a)、(b)和(c)联用药物，当用于受治疗者的治疗时，优选的是抑郁的受治疗者，并且最优选的受治疗者患有抑郁和焦虑、抑郁和睡眠障碍或者抑郁、焦虑和睡眠障碍的综合症，或者外伤后的精神紧张性障碍，可以以包含(a)和(b)或(c)，或者(a)和(b)和(c)的分开部分给药，或者以包含(a)和(b)或(a)和(c)或(a)，(b)和(c)的单元剂型给药。无论如何，活性成分(a)，(b)和(c)可以或者单独给药，或者通过任何所引用的参考文献中指出的途径，与药学上可接受的载体组合给药，并且这样的给药可以通过单和多剂量实现。

更具体地，根据本发明的方法，当没有使用 SSRI(b)或者 SNRI(c)时，

A2D 配体(a)的有效剂量水平范围可以从约 5%到约 100%。另外,当所述的 SSRI(b)或者 SNRI(c)或者单独与 A2D 配体结合使用,或者与 A2D 配体结合在一起使用时,其有效剂量水平范围可以是没有使用 A2D 配体时有效剂量水平的约 5%到约 100%。

根据本领域通常已知的和实践的方法,当联合使用时,(a)A2D 配体,包括任何式 I 或者 II 的化合物,或者其混合物,(b)SSRI,包括任何式 XIV 的化合物,和(c)SNRI,包括任何式 XV 的化合物,其剂量水平可以调整到获得最佳有效剂量水平。

本发明的药物组合物和方法中使用的药学活性剂可以经口地、肠胃外地或者局部地,单独或者与药学上可接受的载体或者稀释剂组合给药,并且这样的给药可以通过单剂量或者多剂量完成。更特别地,本发明的治疗药物可以通过许多不同剂型给药,即它们可以与各种药学上可接受的惰性载体组合以片剂、胶囊、锭剂、含片(troches)、硬糖果(hard candies)、粉剂、喷雾剂、乳膏、药膏(salves)、栓剂、胶冻剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏、含水混悬液、注射液、酞剂、糖浆剂等形式给药。这些载体包括固体的稀释剂或充填剂、无菌含水介质和各种非毒性的有机溶剂等。而且,经口的药物组合物可以是适当的增甜或/和调味。通常,本发明治疗有效量的化合物在这些剂型中存在的浓度水平范围从约 5.0 重量%到约 70 重量%。

对于口服给药,片剂包含各种赋形剂如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙和甘氨酸,可以与各种崩解剂如淀粉(优选玉米、土豆或者马铃薯淀粉)、海藻酸和某些复合硅酸盐一起使用,与制粒粘合剂如聚维酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶一起使用。另外,润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石粉为压片目的经常是很有用的。同类型的固体组合物可用作胶囊中的充填剂;优选的相关原料也包括乳糖或乳糖,以即高分子量的聚乙二醇。当口服给药需要含水混悬液和/或者酞剂时,活性成分可以与各种增甜剂或调味剂、着色剂或者染料,并且如果需要,还有乳化剂和/或助悬剂,与稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和其多种类似的组合一起结合使用。

对于胃肠外给药,可以使用本发明的药物活性剂在芝麻油或者花生油或者丙二醇水溶液中的溶液。如果必需,水溶液应是合适地缓冲(优选 pH 大于 8),并且液体稀释剂首先进行等渗。这些水溶液适于静脉内注射。这些油溶液适于关节内、肌肉内、皮下注射。所有这些溶液在无菌条件下的制备,通

过本领域技术人员熟知的标准制药技术是容易完成的。

另外，根据本发明局部地给药活性剂也是可能的，可以通过符合标准制药实践的乳膏、胶冻剂、凝胶剂、糊剂、贴剂、洗剂等实现。

本发明方法和组合物的抗抑郁和焦虑作用可以通过以下的实验，用标准规程来评估每一种活性成分单独和联合的作用：

大鼠 Vogel Water-lick Vogel Conflict 实验用于检测抗焦虑样的活性。对每一个实验，首次用于实验的大鼠被随机的分组。所有的大鼠在其试验第一天前断水 24 小时。在第一天，大鼠被置于试验房内并且允许通过装在试验房外的水瓶饮水管饮约 5ml 水。饮水期后立即将大鼠送回其笼子内。没有满足饮水条件的大鼠从进一步试验中排除，并且也不用在结果内。所有大鼠之后被断绝水和食物 24 小时。在试验的第二天，给予每一只大鼠适当的处理并送回试验房内，允许饮水 10 分钟。靠近饮水管的是一个带有光束检测器的光学舔舐计数器，记录在有效饮水期的舔舐次数。

正常的大鼠在第二天会进行约 1000 次舔舐。然而，在试验条件下，每 10 次舔舐，大鼠通过饮水管受到一次轻微的振动，这使饮水行为抑制到正常水平的 10%。推知产生了冲突或者焦虑的状况。由此，通过低数量的饮水反映了焦虑。与同时进行的对照比较明显增加被抑制的饮水的化合物推测具有类似抗焦虑的性质。标准样品苯并二氮杂革抗焦虑剂在本试验中是活性的。

用大鼠强制游泳试验来检测类似抗抑郁药活性。对每一个试验，初次试验大鼠被随机地分组。在第一天大鼠被放入水箱中 15 分钟，之后它被移出并且弄干。水箱在空气/水界面中央有一个金属丝网轮。大鼠最初试图通过游泳逃离水箱，并发生指向轮子的活动。轮子的转数显示活动数量。在下次试验那天，可以是紧接的一天或者直到五天以后，大鼠被放回水箱中。通常大鼠在第二天不再试图逃离而是漂在水面上。这反映在相对低数量的轮子转动。通过轮子转数的测量，抗焦虑剂增加了第二天游泳时间的总量。药物可以或者剧烈(acutely)或者重复地给予。

药物组合物实施例

在以下的实施例中，术语‘活性化合物’或者‘活性成分’指根据本发明的 A2D 配体和 SSRI, SNRI, SSRI/SNRI, 或者其混合物和/或药学上可接受的盐或者溶剂化物适合的联合或者单独成分。

(i) 片剂组合物

下面的组合物 A 和 B 可以通过将成分(a)到(c)和(a)到(d)用聚维酮溶液湿法制粒，之后另加入硬脂酸镁，压片制得。

组合物 A

	mg/片	mg/片
(a)活性成分	250	250
(b)乳糖 B. P.	210	26
(c)淀粉羟乙酸钠	20	12
(d)聚维酮 B. P	15	9
(e)硬脂酸镁	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

组合物 B

	mg/片	mg/片
(a)活性成分	250	250
(b)乳糖	150	150
(c)微晶纤维素(Avicel) PH 101	60	26
(d)淀粉羟乙酸钠	20	12
(e)聚维酮 B. P	15	9
(f)硬脂酸镁	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

组合物 C

	mg/片
活性成分	100
乳糖	200
淀粉	50
聚维酮	5
硬脂酸镁	<u>4</u>
	359

下面的组合物 D 和 E 可以通过对混合的成分直接压片制备。在制剂 E 中使用的乳糖为直接压片型。

组合物 D

	mg/片
活性成分	250
硬脂酸镁	4
预胶化淀粉 NF15	<u>146</u>
	400

组合物 E

	mg/片
活性成分	250
硬脂酸镁	5
乳糖	145
微晶纤维素	<u>100</u>
	500

组合物 F(控释组合物)

	mg/片
(a)活性成分	500
(b)羟丙基甲基纤维素 (Methocel K4M Premium)	112
(c)乳糖 B.P.	53
(d)聚维酮 B.P.C.	28
(e)硬脂酸镁	<u>7</u>
	700

上述组合物可以通过成分(a)到(c)用聚维酮溶液湿法制粒,之后加入硬脂酸镁并压片而制备。

组合物 G(肠溶衣片)

组合物 C 的肠溶衣片剂可以通过用 25mg/片的肠溶聚合物比如醋酸邻苯

二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、或者甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物(Eudragit L)对片剂包衣制备。除 Eudragit L 外, 这些聚合物还应当包括 10%(以使用聚合物的重量计)的增塑剂, 以防止在使用或者储藏期间的膜破裂。适合的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯、枸橼酸三丁酯和甘油三醋酸酯。

组合物 H(肠溶衣控释片)

组合物 F 的肠溶衣片可以通过用 50mg/片的肠溶聚合物比如醋酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、或者甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物(Eudragit L)对片剂包衣制备。除 Eudragit L 外, 这些聚合物还应当包括 10%(以使用聚合物的重量计)的增塑剂, 以防止在使用或者储藏期间的膜破裂。适合的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯、枸橼酸三丁酯和甘油三醋酸酯。

(ii) 胶囊组合物

组合物 A

胶囊可以通过将上述组合物 D 的成分混合, 然后用得到的混合物充填两部分的硬明胶胶囊制备。组合物 B (下文的) 可以用相似的方法制备。

组合物 B

	mg/胶囊
(a)活性成分	250
(b)乳糖 B. P.	143
(c)淀粉羟乙酸钠	25
(d)硬脂酸镁	<u>2</u>
	420

组合物 C

	mg/胶囊
(a)活性成分	250
(b)聚乙二醇(Macrogol) 4000 BP	<u>350</u>
	600

胶囊可以通过将聚乙二醇 4000 BP 熔化，向熔融物分散入活性成分，然后充填入两部分的硬明胶胶囊制备。

组合物 D

	mg/胶囊
活性成分	250
卵磷脂	100
花生油(Arachis Oil)	<u>100</u>
	450

胶囊可以通过将活性成分分散入卵磷脂和花生油中，然后通过分散充填入软的弹性的明胶胶囊中制备。

组合物 E(控释胶囊)

	mg/胶囊
(a)活性成分	250
(b)维晶纤维素	125
(c)乳糖 BP	125
(d)乙基纤维素	<u>13</u>
	513

控释胶囊制剂可以通过用挤压机挤压混合的成分(a)到(c)，然后球化并且干燥挤出物。干的小丸用释放控制膜(d)包衣并且充填入两部分的硬明胶胶囊中制备。

组合物 F(肠溶胶囊)

	mg/胶囊
(a)活性成分	250
(b)微晶纤维素	125
(c)乳糖 BP	125
(d)醋酸邻苯二甲酸纤维素	50

(e)邻苯二甲酸二乙酯	<u>5</u>
	555

肠溶胶囊组合物可以通过用挤压机挤压混合的成分(a)到(c),然后球化并且干燥挤出物,干的小丸用包含增塑剂(e)的肠溶膜(d)包衣,充填到两部分的硬明胶胶囊中制备。

组合物 G(肠溶衣控释胶囊)

组合物E的肠溶胶囊可以通过用50mg/胶囊的肠溶聚合物比如醋酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、或者甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物(Eudragit L)包衣该控释丸制备。除Eudragit L以外,这些聚合物还应当包括10%(以使用聚合物的重量计)的增塑剂,以防止在使用或者储藏期间的膜破裂。适合的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯、枸橼酸三丁酯和甘油三醋酸酯。

(iii) 静脉注射组合物

活性成分 0.200g

无菌、无热原的磷酸盐缓冲溶液(pH 9.0)至 10ml

将活性成分溶解到 35-40℃的大部分缓冲溶液中,然后补充到需要的体积,用无菌微孔滤膜过滤到用无菌密封材料密封的 10ml 的玻璃瓶中(1型)。

(iv) 肌肉注射组合物

活性成分 0.20 g

苯甲醇 0.10 g

Glycofurol 75 1.45 g

注射用水 适量 至 3.00ml

将活性成分溶解到 glycofurol 中。然后加入苯甲醇并使溶解,加水至 3ml。混合物用无菌微孔滤膜过滤并密封入无菌的 3ml 玻璃瓶中(1型)。

(v)糖浆(syrup)组合物

活性成分	0.25g
山梨醇溶液	1.50g
甘油	1.00g
苯甲酸钠	0.005g
香料	0.0125ml
纯净水 适量	至 5.0ml

将苯甲酸钠溶解到一部分纯净水中，加入山梨醇溶液。加入活性成分并使溶解。所得溶液与甘油混合，然后用纯净水补充至需要的体积。

(vi)栓剂组合物

	mg/栓
活性成分	250
硬脂肪(fat), BP(Witepsol H15-Dynamit NoBel)	<u>1770</u>
	2020

在最高 45℃ 装有蒸汽夹套的锅内溶解五分之一的 Witepsol H15。活性成分通过 2001m 筛筛分，然后在用装有截割头(cutting head)的 Silverson 搅拌情况下加入到熔化的基质中，直到达到匀滑(smooth)分散。保持混合物在 45℃，将其余的 WitepsolH15 加入到搅拌的混悬液中以使其均匀混合。之后整个混悬液在持续搅拌下通过 2501m 不锈钢筛，使冷却到 40℃。在温度 38-40℃，混合物以 2.02g 等分部分装入合适的塑料模中，将栓剂冷却到室温。

(vii)阴道栓(pessary)组合物

	mg/栓
活性成分(631m)	250
无水葡萄糖(dextrose)	380
马铃薯淀粉	363
硬脂酸镁	<u>7</u>
	1000

将上述的成分直接混合，通过将所得混合物直接压制而制备阴道栓。

(viii) 透皮组合物

活性成分	200mg
乙醇 USP	0.1ml
羟乙基纤维素	

活性成分和乙醇 USP 用羟乙基纤维素凝胶化，装入具有 10cm² 表面积的透皮装置。