

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/27

A61P 25/18 A61P 25/24



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02808716. X

[43] 公开日 2004年6月9日

[11] 公开号 CN 1503666A

[22] 申请日 2002.2.21 [21] 申请号 02808716. X

[30] 优先权

[32] 2001. 2. 27 [33] US [31] 60/271,680

[32] 2002. 2. 21 [33] US [31] 10/081,606

[86] 国际申请 PCT/US2002/005425 2002. 2. 21

[87] 国际公布 WO02/067924 英 2002. 9. 6

[85] 进入国家阶段日期 2003. 10. 23

[71] 申请人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 C·R·普拉塔-萨拉曼 赵柏羽

R·E·特伊曼 崔溶文 R·戈顿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

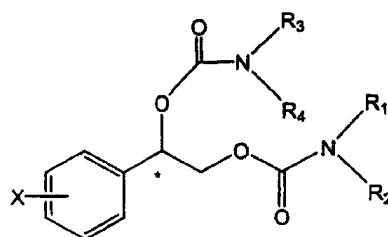
代理人 马崇德

权利要求书3页 说明书15页

[54] 发明名称 用于预防或治疗双相性精神障碍的  
氨基甲酸酯化合物

[57] 摘要

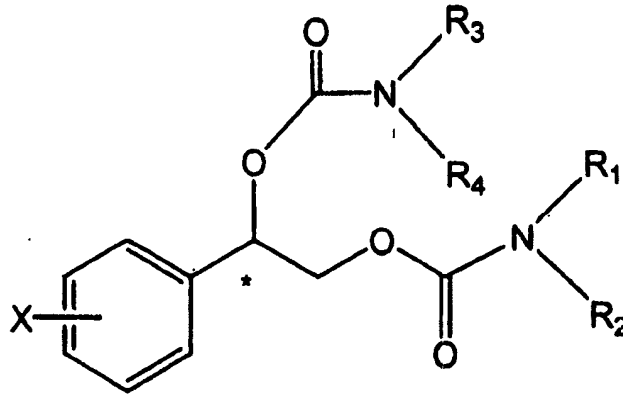
本发明涉及预防或治疗双相性精神障碍的方法,该方法包括给予其需要患者治疗有效量的式(I)的对映异构体或主要含有式(I)的一种对映异构体的对映异构体混合物;其中苯基在X位置被1至5个选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代;R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>独立选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;其中C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基任选被苯基取代(其中苯基任选被独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、氨基、硝基和氰基的取代基取代)。



(I)

ISSN 1008-4274

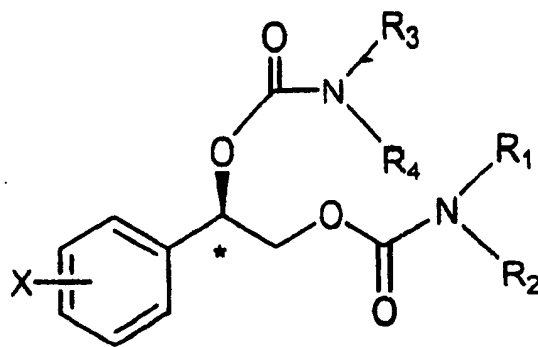
1. 一种预防或治疗双相性精神障碍的方法，该方法包括给予其需要患者治疗有效量的下式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物：



式(I)

其中

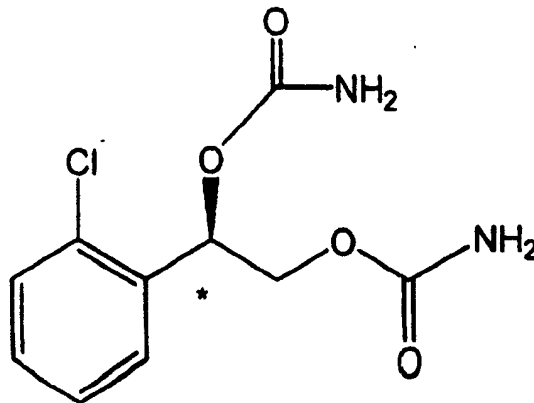
- 苯基在 X 位置被 1 至 5 个选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代；
- 10 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立选自氢和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；其中 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基任选被苯基取代(其中苯基任选被独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、氨基、硝基和氰基的取代基取代)。
2. 权利要求 1 的方法，其中 X 为氯。
3. 权利要求 1 的方法，其中 X 在苯环的邻位取代。
- 15 4. 权利要求 1 的方法，其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 为氢。
5. 权利要求 1 的方法，其中式(I)对映异构体为式(Ia)对映异构体：



式(Ia)

其中

- 苯基在 X 位置被 1 至 5 个选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代；
- 5  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  独立选自氢和  $C_1$ - $C_4$  烷基；其中  $C_1$ - $C_4$  烷基任选被苯基取代(其中苯基任选被独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、氨基、硝基和氰基的取代基取代)。
6. 权利要求 5 的方法，其中 X 为氯。
7. 权利要求 5 的方法，其中 X 在苯环的邻位取代。
- 10 8. 权利要求 5 的方法，其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  为氢。
9. 权利要求 5 的方法，其中主要含有的式(Ia)对映异构体达到约 90%或 90%以上。
10. 权利要求 5 的方法，其中主要含有的式(Ia)对映异构体达到约 98%或 98%以上。
- 15 11. 权利要求 1 的方法，其中式(I)对映异构体为式(Ib)对映异构体：



式(Ib)。

12. 权利要求 11 的方法，其中主要含有的式(Ib)对映异构体达到约 90%或 90%以上。

13. 权利要求 11 的方法，其中主要含有的式(Ib)对映异构体达到约 98%或 98%以上。

5        14. 权利要求 1 的方法，其中双相性精神障碍选自 I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍、躁郁循环性精神障碍、快速循环性双相性精神障碍、超日循环性双相性精神障碍、双相性抑郁症、急性躁狂、躁狂、混合型躁狂、轻度躁狂或双相性精神障碍性发作。

10        15. 权利要求 1 的方法，其中所述治疗有效量为约 0.01 mg/Kg/剂至约 100 mg/Kg/剂。

16. 权利要求 1 的方法，其中所述方法为减缓或延迟双相性精神障碍发展的方法，该方法包括给予其需要患者治疗有效量的式(I)对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物。

15        17. 权利要求 16 的方法，其中所述治疗有效量为约 0.01 mg/Kg/剂至约 100 mg/Kg/剂。

## 用于预防或治疗双相性精神障碍的氨基甲酸酯化合物

5

### 相关申请的交叉引用

本申请要求 2001 年 2 月 27 日申请的临时申请 60/271,680 的权益，将其通过引用结合到本文。

### 发明领域

10

本发明涉及使用氨基甲酸酯化合物预防或治疗双相性精神障碍的方法。更具体地讲，本发明涉及使用卤化 2-苯基-1,2-乙二醇二氨基甲酸酯的对映异构体或主要含一种对映异构体的对映异构体混合物预防或治疗双相性精神障碍的方法。

15

### 发明背景

双相性精神障碍为进行性精神病(F. Goodwin 和 K. R. Jamison, Manic- Depressive Illness, Oxford University Press, New York, 1990)。双相性精神障碍以情绪发生反复变化为特征。该病发作时可能表现出以下症状：躁狂、轻度躁狂(比躁狂症状略轻)、抑郁或者躁狂和抑郁的组合(Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, 2000 年 3 月)。双相性精神障碍 I 型的特征具有更多的躁狂或混合型情绪症状，而双相性精神障碍 II 型的区别是主要表现为抑郁症状但是也可表现为自发轻度躁狂症状(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第 4 版, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994; Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, 2000 年 3 月; Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, *J.*

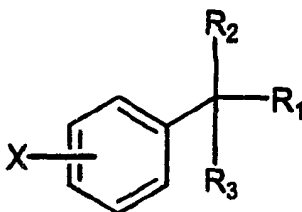
*Affect. Disord.*, 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30)。急性躁狂以情绪高涨或易激怒为特征, 至少有三到四种典型躁狂征兆和症状(例如反常的情绪高涨或易激怒、夸大或异常自负、睡眠减少、思维奔逸、注意力分散) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994)。轻度躁狂以周期性的情绪轻微高涨、想法非常自信以及精力和活动增加为特征, 但是没有躁狂发作的相关损害(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994)。快速循环性双相性精神障碍定义为抑郁和躁狂/兴奋的交替发作(Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, *J. Affect. Disord.*, 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30)。躁郁循环性精神障碍是一种较轻的双相性精神障碍, 以亚抑郁症和轻狂躁症短周期频繁发作为特征(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994)。

双相性精神障碍的反复发作被假定是由于电生理性/神经生理性点燃而导致(F. Goodwin 和 K.R. Jamison, *Manic-Depressive Illness*, Oxford University Press, New York, pp 405-407, 1990; Ghaemi S. N., Boiman E.E., Goodwin F.K., Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder, *Biol. Psychiatry*, 1999, 45 (2), 137-44; Stoll A.L., Severus W.E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes, *Harv. Rev. Psychiatry*, 1996, 4 (2), 77-89; Goldberg J.F., Harrow M., Kindling in bipolar disorders: a longitudinal follow-up study, *Biol. Psychiatry*, 1994, 1; 35 (1), 70-2)。

情绪稳定剂用于治疗双相性精神障碍(Sadock B.J., Sadock B.A., Post R.M. Treatment of bipolar disorders, *Comprehensive Textbook of*

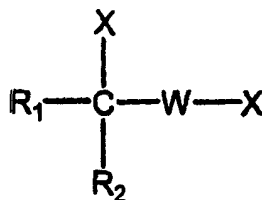
*Psychiatry*, 2000, vol. 1, 1385-1430)。已有的情绪稳定剂具有抗点燃作用(Stoll A.L., Severus W.E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes, *Harv. Rev. Psychiatry*, 1996, 4 (2), 77-89)。具有抗点燃作用的抗惊厥药和抗癫痫药是用于治疗双相性精神障碍的重要的替代及辅助药物(Post R.M., Denicoff K.D., Frye M.A., Dunn R.T., Leverich G.S., Osuch E., Speer A., A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century, *Neuropsychobiology*, 1998, 38 (3), 152-66 ; Janowsky D.S., New Treatments of bipolar disorder, *Curr. Psychiatry Rep.*, 1999, 1 (2), 111-113), 包括用于快速循环双相性精神障碍(Shelton M.D., Calabrese J.R., Current Concepts in Rapid Cycling Bipolar Disorder, *Curr. Psychiatry Rep.*, 2000, 2 (4), 310-315)以及治疗和预防急性躁狂症(Lennkh C., Simhandl C., Current aspects of valproate in bipolar disorder, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 15 (1), 1-11; Tohen M., Grundy S., Management of acute mania, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60 (Suppl 5) 31-4; Muller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F.A., Giedke H., Walden J., Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study , European Valproate Mania Study Group , *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 20 (2), 195-203; Sachs G.S., Printz D.J., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P., The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000, *Postgrad. Med.*, 2000, Spec No: 1-104)。

25           Bossinger 等在美国专利 3,265,728(通过引用结合到本文)中介绍了用于治疗中枢神经系统的下式结构的取代的苯基烷基氨基甲酸酯, 它具有镇定、镇静以及放松肌肉的特性:

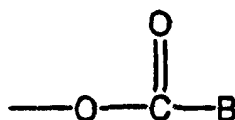


其中  $R_1$  为氨基甲酰氧基或烷基氨基甲酰氧基，其中烷基含有 1 至 3 个碳原子； $R_2$  为氢、羟基、烷基或 1-2 个碳的羟烷基； $R_3$  为氢或 1-2 个碳的烷基；X 可以为卤素、甲基、甲氧基、苯基、硝基或氨基。

- 5            Bossinger 等在美国专利 3,313,692(通过引用结合到本文)中介绍了用氨基甲酸酯诱导镇静和肌肉放松的方法，该方法通过给予下式化合物：



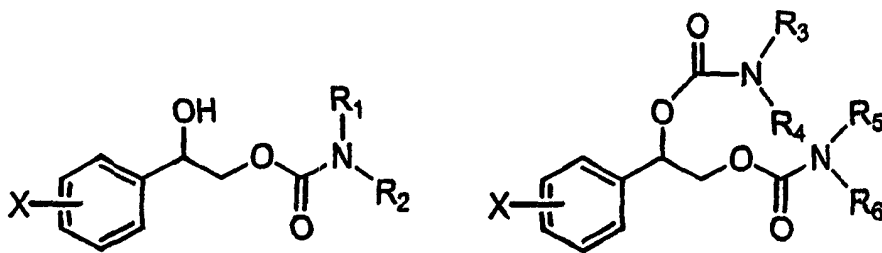
- 10            其中 W 为少于 4 个碳原子的脂肪族基团； $R_1$  为芳族基团； $R_2$  为氢或少于 4 个碳原子的烷基；X 为氢、羟基、其中烷基少于 4 个碳原子的烷氧基或者为以下基团：



其中 B 为包括杂环基、脲基和胍基的有机胺基以及  $-N(R_3)_2$ ，其中  $R_3$  为氢或少于 4 个碳原子的烷基。

- 15            Choi 等在美国专利 6,103,759(通过引用结合到本文)中介绍了旋光纯形式的卤代 2-苯基-1,2-乙二醇二氨基甲酸酯及二氨基甲酸酯，它们有效用于治疗 and 预防中枢神经系统病症(包括抽搐、癫痫、中风和肌肉痉挛)并可用于治疗中枢神经系统疾病(尤其用作抗惊厥药、抗癫痫药、神经保护药以及中枢作用性肌肉弛缓药)，其结构式如下：



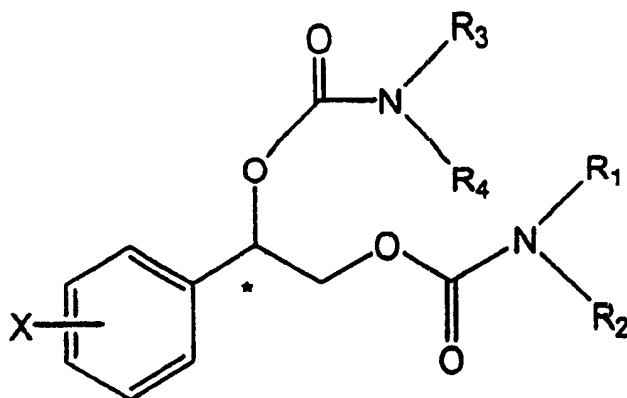


其中主要含一种对映异构体；其中苯环在 X 被选自氟、氯、溴或碘的 1-5 个卤素原子取代； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自选自氢和任选被苯基取代的 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，其中苯基被选自氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基和氰基的取代基取代。介绍了上式化合物的纯对映异构体形式和对映异构体混合物，其中在混合物中主要含一种对映异构体；优选主要的一种对映异构体达到约 90% 或 90% 以上；最优选约 98% 或 98% 以上。

先前还没有关于将式(I)的卤代 2-苯基-1,2-乙二醇二氨基甲酸酯对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物用于预防或治疗双相性精神障碍的介绍。最新的临床前研究揭示了以前未被认知的药理学特性，这种特性显示式(I)对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物可用于预防或治疗双相性精神障碍。因此，本发明的目的是公开一种使用式(I)对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物预防或治疗双相性精神障碍的方法。

### 发明概述

本发明涉及预防或治疗双相性精神障碍的方法，该方法包括给予其需要患者治疗有效量的下式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物：



式(I)

其中

- 苯基在 X 位置被 1 至 5 个选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代；  
 5  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  独立选自氢和  $C_1$ - $C_4$  烷基；其中  $C_1$ - $C_4$  烷基任  
 选被苯基取代(其中苯基任选被独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷  
 氧基、氨基、硝基和氰基的取代基取代)。

- 本发明实施方案包括一种预防或治疗双相性精神障碍的方法，  
 该方法包括给予其需要患者治疗有效量的包含式(I)的对映异构体或  
 10 主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物以及药学上可接  
 受的载体的药用组合物。

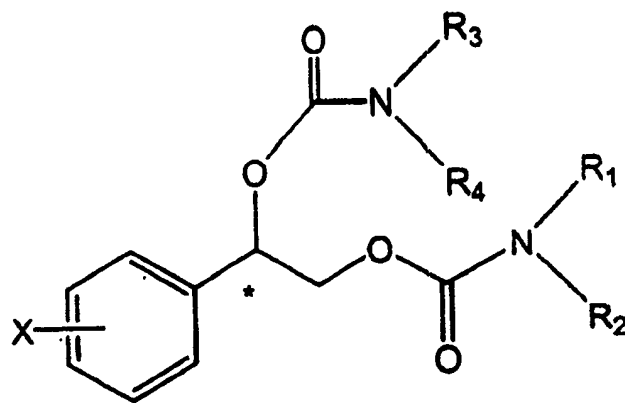
所述方法的实施方案包括使用式(I)的对映异构体或主要含有一  
 种式(I)对映异构体的对映异构体混合物制备用于预防或治疗其需要  
 患者双相性精神障碍的药物。

- 15 所述方法的实施方案包括使用式(I)的对映异构体混合物，其中  
 主要的一种式(I)对映异构体达到约 90%或 90%以上。所述方法的实  
 施方案还包括使用式(I)的对映异构体混合物，其中主要的一种式(I)  
 对映异构体达到约 98%或 98%以上。

20

### 发明详述

本发明涉及一种预防或治疗双相性精神障碍的方法，该方法包  
 括给予其需要患者治疗有效量的下式(I)的对映异构体或主要含有一  
 种式(I)对映异构体的对映异构体混合物：



式(I)

其中

- 苯基在 X 位置被 1 至 5 个选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代；
- 5  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  独立选自氢和  $C_1$ - $C_4$  烷基；其中  $C_1$ - $C_4$  烷基任  
选被苯基取代(其中苯基任选被独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷  
氧基、氨基、硝基和氰基的取代基取代)。

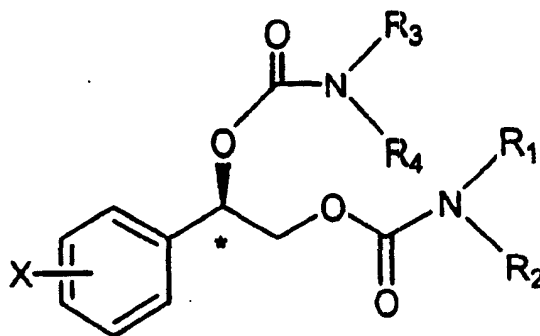
- 本发明一个实施方案包括减缓或延迟双相性精神障碍发展的方  
法，该方法包括给予其需要患者治疗有效量的式(I)的对映异构体或  
10 主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物。

本方法包括使用式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异  
构体的对映异构体混合物，其中 X 为氯；优选 X 在苯环的邻位取代。

本方法还包括使用式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映  
异构体的对映异构体混合物，其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  优选氢。

- 15 对于主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物，优选  
主要的一种式(I)对映异构体达到约 90%或 90%以上。更优选主要的  
一种式(I)对映异构体达到约 98%或 98%以上。

本方法的一个实施方案包括使用式(Ia)的对映异构体或主要含有  
式(Ia)的一种对映异构体的对映异构体混合物：



式(Ia)

其中

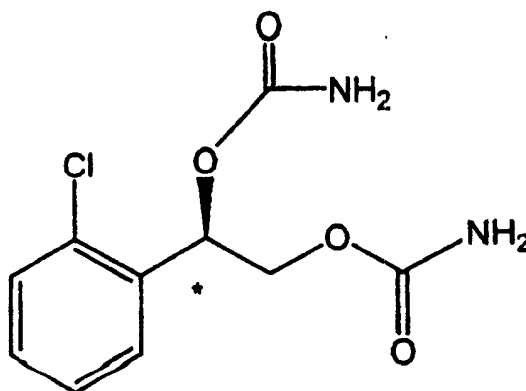
- 苯基在 X 位置被 1 至 5 个选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代；  
 5  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  独立选自氢和  $C_1$ - $C_4$  烷基；其中  $C_1$ - $C_4$  烷基任  
 选被苯基取代(其中苯基任选被独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷  
 氧基、氨基、硝基和氰基的取代基取代)。

本方法包括使用式(Ia)的对映异构体或主要含有式(Ia)的一种对  
 映异构体的对映异构体混合物，其中 X 为氯；优选 X 在苯环的邻位  
 10 取代。

本方法还包括使用式(Ia)的对映异构体或主要含有式(Ia)的一种  
 对映异构体的对映异构体混合物，其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  优选氢。

对于主要含有式(Ia)的一种对映异构体的对映异构体混合物，优  
 选主要的式(Ia)对映异构体达到约 90%或 90%以上。更优选主要的式  
 15 (Ia)对映异构体达到约 98%或 98%以上。

本方法的一个实施方案包括预防或治疗双相性精神障碍的方  
 法，该方法包括给予其需要患者治疗有效量的式(Ib)的对映异构体或  
 主要含有式(Ib)的一种对映异构体的对映异构体混合物：



式(Ib)

对于主要含有式(Ib)的一种对映异构体的对映异构体混合物，优选主要的式(Ib)对映异构体达到约 90%或 90%以上。更优选主要的式(Ib)对映异构体达到约 98%或 98%以上。

本发明一个实施方案还包括减缓或延迟双相性精神障碍的发展的方法，该方法包括给予其需要患者治疗有效量的式(Ib)的对映异构体。

本发明使用的化合物可能存在其它结晶形式，而这样的形式已经包括在本发明内。

对于本领域技术人员而言，本发明化合物以其对映异构体及对映异构体混合物形式存在是显而易见的。选自式(I)、式(Ia)和式(Ib)的氨基甲酸酯对映异构体在苄基位置含有一个不对称手性碳原子，它是与苯环相邻的脂肪族碳(在结构式中用星号表示)。

本发明化合物可以按前面引用的 Bossinger 的'728 号专利(通过引用结合到本文)、Bossinger 的'692 号专利(通过引用结合到本文)和 Choi 的'759 号专利(通过引用结合到本文)中介绍的方法制备。

对某个分子中特定位置上的任何取代基或变量的定义独立于它们在该分子中其它位置的定义。本领域普通技术人员能够选择本发明化合物的取代基以及取代方式，以便获得化学稳定并且很容易用本领域已知技术和本文阐述的方法合成的化合物。

本发明涉及一种预防或治疗其需要患者双相性精神障碍的方

法。双相性精神障碍包括但不限于 I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍、躁郁循环性精神障碍、快速循环性双相性精神障碍、超日循环性双相性精神障碍、双相性抑郁症、急性躁狂、躁狂、混合型躁狂、轻度躁狂或双相性精神障碍性发作。

5            本发明方法的一个实例包括以药用组合物给予患者治疗有效量的式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物，所述组合物中包含式(I)的对映异构体或主要为式(I)的一种对映异构体的对映异构体混合物以及药学上可接受的载体。本发明方法还包括使用式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物制备预防或治疗双相性精神障碍的药物。

10           本发明方法的另一个实例包括给予患者治疗有效量的式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物或其药用组合物以及一种或多种可用于预防或治疗双相性精神障碍的药物。

15           式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物或其药用组合物可以通过任何常规的给药途径用药，包括但不限于口服、肺部、腹膜内(ip)、静脉内(iv)、肌内(im)、皮下(sc)、透皮、口腔含化、经鼻、舌下、眼部、直肠以及阴道用药。另外，对神经系统直接给药的方式可以包括但不限于使用或不使用泵装置

20           通过颅内或脊柱内探针或导管经脑内、心室内、脑室内、鞘内、脑池内、脊柱内或近脊髓给药。对本领域熟练技术人员显而易见的是任何能产生本文所述疗效的给药剂量或给药频率都适用于本发明。

             式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物或其药用组合物的治疗有效量可以为约 0.01mg/Kg/剂至约

25           100 mg/Kg/剂。优选的治疗有效量可以为约 0.01mg/Kg/剂至约 25mg/Kg/剂。更优选的治疗有效量可以为约 0.01mg/Kg/剂至约 10mg/Kg/剂。最优选的治疗有效量可以为约 0.01mg/Kg/剂至约 5mg/Kg/剂。因此，例如对于平均体重 70 公斤的患者而言，上述的

每剂量单位(如片剂、胶囊剂、散剂、注射液、栓剂、一茶匙量等)所含治疗有效量的活性成分可以为约 1 毫克/天至约 7000 毫克/天。

然而, 剂量可以根据患者的需要(包括与所治疗的特定患者相关的因素, 包括患者的年龄、体重和饮食、制剂浓度、疾病状态的发展和给药方式与时间)以及使用的具体式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物或其药用组合物而变化。

本领域熟练技术人员可以很容易确定最佳给药剂量, 这使得需要调整剂量达到适当的治疗水平。可以每天给药也可以后周期性给药。优选口服或胃肠外给予用于预防或治疗双相性精神障碍的式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物或其药用组合物。

依照本发明方法, 上述式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物或其药用组合物可以在疗程的不同时间单独给药, 也可以以分开的组合物或单一的组合物形式同时给药。式(I)的对映异构体或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物或其药用组合物可以方便地以每日一剂给药, 也可以将总日剂量连续给药或者以每日两次、三次或四次的分剂量给药。所以应当理解本发明已包括所有这样的同时或交替治疗的方法和方案, 因此术语“给药”应据此进行解释。

本文所用术语“患者”是指成为治疗、观察或试验对象的动物, 优选哺乳动物, 最优选人类。

本文所用术语“治疗有效量”是指活性化合物或药物在组织系统、动物或人体引起研究者、兽医、医生或其他临床医生所寻找的生物学或医学反应的剂量, 所述反应包括减缓所治疗疾病或病症的症状。

本文所用术语“组合物”是指包括含有特定量特定成分的产品, 以及由各种特定成分以特定量组合而直接或间接产生的任何产品。

为了制备本发明药用组合物, 将活性成分式(I)的对映异构体或

主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物与药用载体按照常规药理学混合技术紧密混合, 其中载体可以根据给药途径(例如口服或胃肠外用)所要剂型而采用各种不同的形式。合适的药理学上可接受的载体在本领域众所周知。部分药理学上可接受的载体的说明可以参见 American Pharmaceutical Association 和 Pharmaceutical Society of Great Britain 出版的 The Handbook of Pharmaceutical Excipients。

已有大量的出版物介绍配制药用组合物的方法, 例如 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 经修订增补的第二版, 第 1-3 卷; 主编 Lieberman 等; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第 1-2 卷, 主编 Avis 等; Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第 1-2 卷, 主编 Lieberman 等; Marcel Dekker, Inc 出版。

优选药用组合物为单位剂型如片剂、丸剂、胶囊剂、囊片、胶囊锭(gelcap)、锭剂、颗粒剂、散剂、无菌胃肠外溶液剂或混悬剂、计量的气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器或栓剂, 通过口服、鼻内、舌下、眼内、透皮、胃肠外、直肠、阴道、吸入或吹入的方式给药。或者, 组合物可以为适合每星期或每月给药一次的剂型, 还可以为适合肌内注射的制剂。

在制备口服的固体剂型如片剂、丸剂、胶囊剂、囊片、胶囊锭、锭剂、颗粒剂或散剂(每种都包括立即释放、定时释放和缓释的制剂)的药用组合物时, 合适的载体和添加剂包括但不限于稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、助流剂、崩解剂等。如果需要, 片剂按照标准技术进行糖包衣、明胶包衣、薄膜包衣或肠包衣。

对于制备固体剂型, 可将主要活性成分与药用载体(例如常规制备片剂的成分如稀释剂、粘合剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂和助流剂)混合。可咀嚼的固体剂型中可以加入甜味剂和调味剂来改善口服剂型的适口性。另外, 为了药物易于识别或美观, 固体剂型中可以添加或应用着色剂和包衣。将这些载体与药用活性物质



一起配制以提供具有治疗学释放特征的药用活性物质的准确且适当的剂量。

5 在制备口服、局部和胃肠外给药的液体剂型药用组合物时，可使用任何常见的药学介质或赋形剂。由此，对于液体单位剂型，例如混悬剂(即胶体、乳剂和分散体)和溶液剂，可以使用合适的载体和添加剂，包括但不限于药学上可接受的润湿剂、分散剂、絮凝剂、增稠剂、pH 调节剂(即缓冲剂)、渗透剂、着色剂、调味剂、香味剂、防腐剂(即用于抑制微生物生长等)和液体赋形剂。不是每种液体剂型都需要上面列出的所有成分。可以加入本发明的新组合物用于口服  
10 或注射给药的液体形式包括但不限于水溶液、经适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液以及含食用油(如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的调味乳液，也包括酞剂和类似药用溶媒。

### 生物学试验实施例

15 用于预防或治疗双相性精神障碍的式(I)的对映异构体(或主要含有一种式(I)对映异构体的对映异构体混合物)的活性用以下试验实施例评价，这些实施例是用于示例性说明本发明而非对本发明的限制。

#### **点燃海马的大鼠模型**

20 点燃海马的大鼠模型中(Lothman E W 等, *Epilepsy Res.*, 1988, 2 (6) 367-79), 在成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠外科植入双极性电极。对癫痫发作进行如下评价评分: (1) 口和面部的动作; (2) 以上症状加上点头; (3) 以上症状加上前肢阵挛; (4) 以上症状加上后腿站立; (5) 以上症状加上跌落。

25

#### **点燃海马大鼠模型的试验结果**

##### 实施例 1

腹膜内给予式(Ib)对映异构体，发现在点燃海马的大鼠(n = 2)中以 300 mg/kg 的无毒性剂量给药 4 小时内，式(Ib)对映异构体能有效

抗阶段 5 癫痫发作的表达。

如表 1 所示，式(Ib)对映异构体在点燃海马的大鼠模型中对阶段 5 癫痫发作表达影响具有剂量依赖性。

5

表 1

时间 (hr)	癫痫发作评分 平均值	后放阈值 (mA)	后放持续时间 (sec)
对照	5	95	68
0.25	2.5	105	44
1	1.5	>200	50
2	1.5	>200	53
4	2.5	200	111

### 实施例 2

10 腹膜内给予式(Ib)对映异构体，发现在点燃海马的大鼠(每个测试组  $n = 8$ )中以 50 mg/kg 的无毒性剂量给药约 3 小时内，式(Ib)对映异构体对降低后放阈值以及后放持续时间具有时间依赖性。

15 如表 2 所示，各组中受保护大鼠数量(保护作用%)、在各剂量水平全部大鼠的癫痫发作评分平均降低(癫痫发作评分平均值)以及后放持续时间与给予前对照相比，各试验结果具有统计学显著性 ( $p < 0.05$ )。在剂量范围 50-200 mg/kg，癫痫发作评分从 5 减小至 3 或更小的  $ED_{50}$  计算值为 112 mg/kg，95%置信区间为 67.9 至 189.8 mg/kg。

表 2

剂量(mg/kg)	n	保护作用%	癫痫发作评分 平均值	后放持续时间 (sec)
50	8	12.50%	3.75	75.88
100	8	33.33%	3	53.17
200	8	87.50%	1.63	42

式(Ib)对映异构体在海马点燃的大鼠模型具有有效的抗点燃作用。

- 5 虽然前述说明书公开了本发明的原理并提供了说明性实施例，但是应当理解的是实施本发明包括所有常规变化、改动和/或改进方法，它们都属于以下权利要求书及其等同内容范畴。