



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111840300 A

(43)申请公布日 2020.10.30

(21)申请号 202010341297.3

A61P 25/24(2006.01)

(22)申请日 2020.04.26

A61P 29/00(2006.01)

(30)优先权数据

16/395,499 2019.04.26 US

(71)申请人 香港城市大学

地址 中国香港九龙达之路83号

(72)发明人 贺菊方 张绪 冯鹤敏 张鸽

徐声辉 侯舒容

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限

公司 11283

代理人 乔雪微 刘依云

(51)Int.Cl.

A61K 31/5513(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

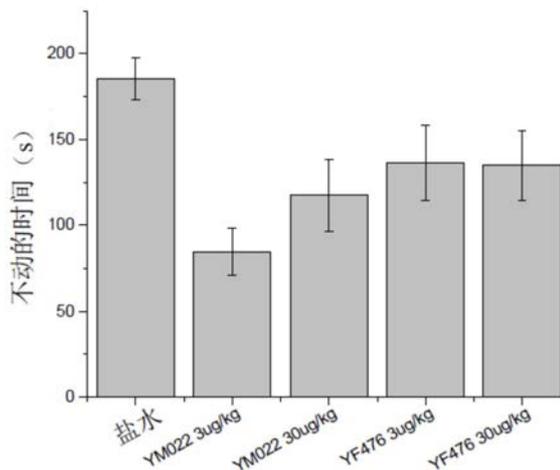
权利要求书9页 说明书12页 附图3页

(54)发明名称

治疗与神经损伤相关的精神障碍和疼痛的药物组合物和用途

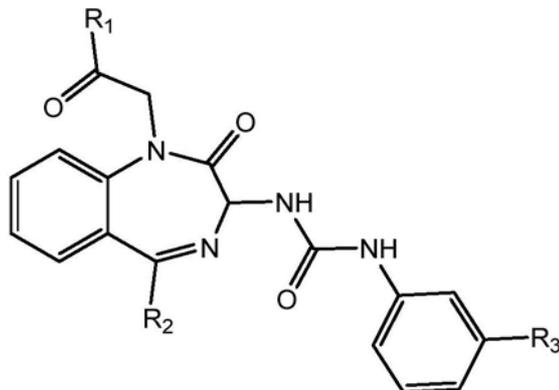
(57)摘要

胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗精神障碍或与神经损伤有关的疼痛的药物中的用途。药物组合物,该药物组合物包含胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐作为活性成分、一种或多种抗抑郁化合物,和药学上可接受的赋形剂。



1. 胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗精神障碍的药物中的用途。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构:



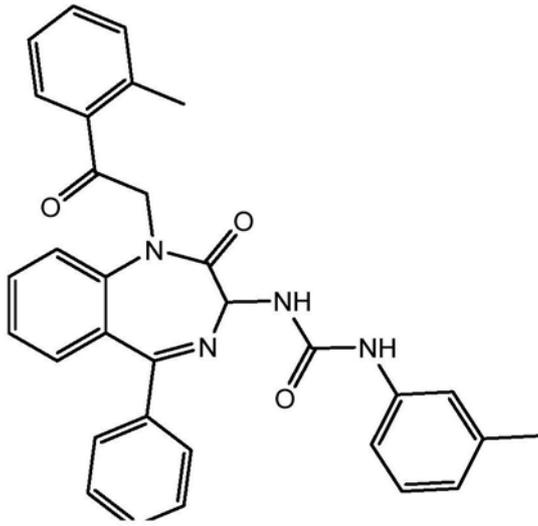
式 (Ia)

其中R₁和R₂独立地是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₅烷基、取代或未取代的芳基,或杂芳基;和

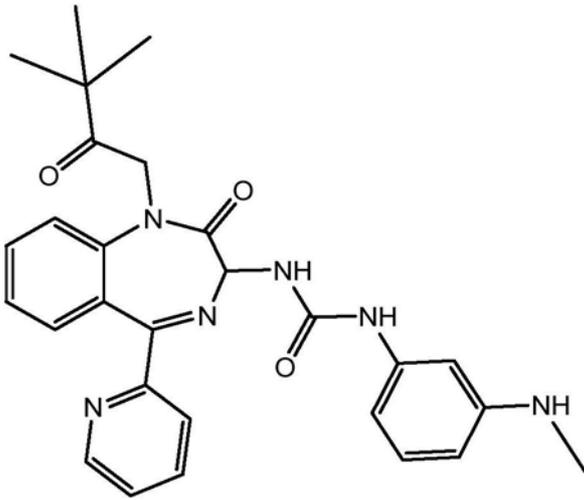
R₃是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₃烷基,或C₁至C₃烷基氨基。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构,且R₁为直链或支链的C₁至C₄烷基,或取代或未取代的芳基;R₂为取代或未取代的芳基,或杂芳基;以及R₃为甲基、乙基、甲基氨基或乙基氨基。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(IIa)或式(IIIa)的结构:

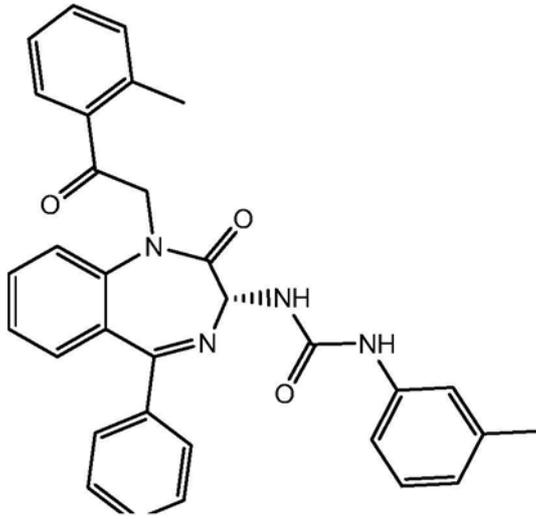


式 (IIa)

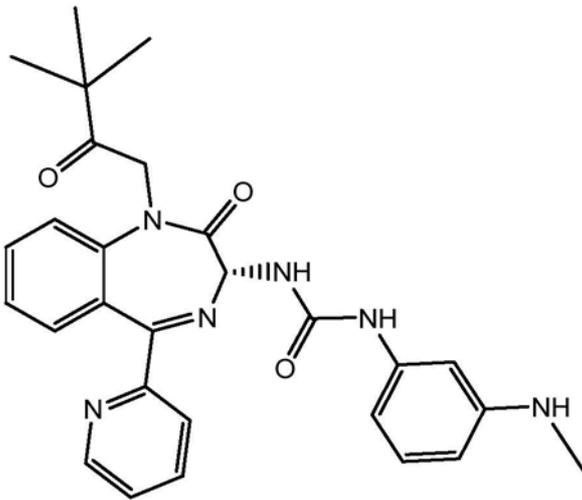


式 (IIIa)。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(IIb)或式(IIIb)的结构:



式 (IIb)



式 (IIIb)。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述精神障碍是抑郁症。

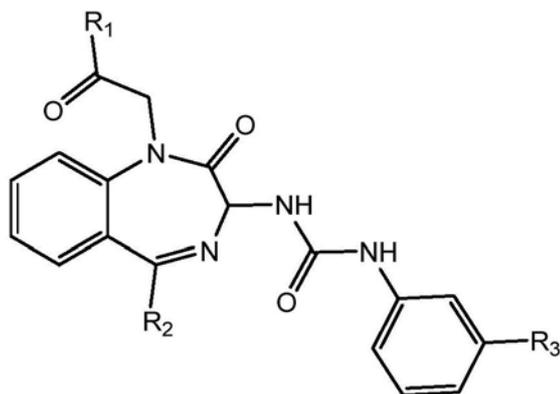
7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂与一种或多种抗抑郁化合物组合施用至所述受试者。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述抗抑郁化合物选自由下述组成的组:西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、司来吉兰、异卡波肼、反苯环丙胺、阿米替林、阿莫沙平、地昔帕明、多塞平、丙咪嗪、去甲替林、普罗替林、三甲丙咪嗪、马普替林、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平、安非他酮、文拉法辛、度洛西汀和去甲文拉法辛。

9. 根据权利要求7所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐制成经由注射施用的药物。

10. 胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与神经损伤有关的疼痛的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构:



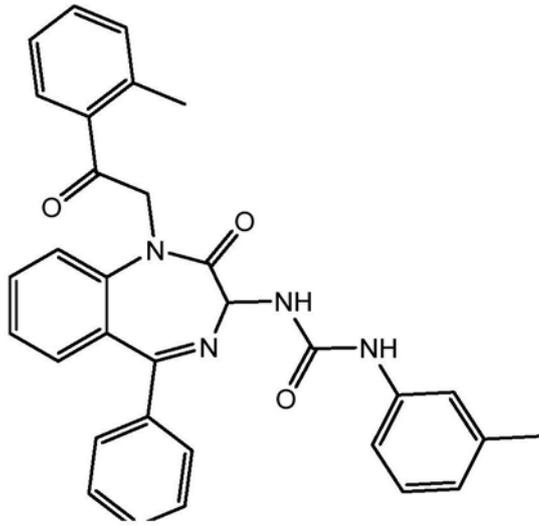
式 (Ia)

其中R₁和R₂独立地是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₅烷基、取代或未取代的芳基,或杂芳基;和

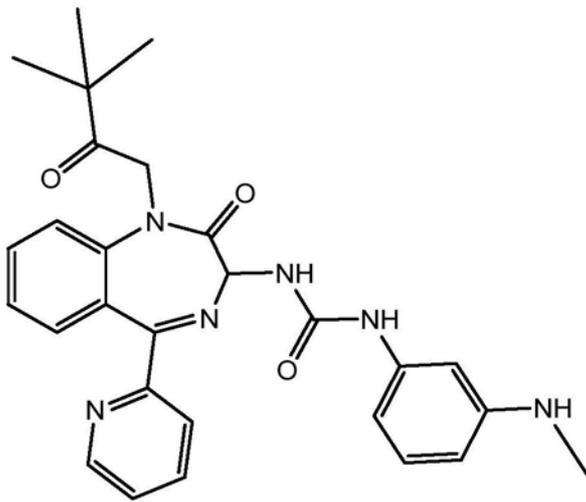
R₃是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₃烷基,或C₁至C₃烷基氨基。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构,且R₁为直链或支链的C₁至C₄烷基,或取代或未取代的芳基;R₂为取代或未取代的芳基,或杂芳基;以及R₃为甲基、乙基、甲基氨基或乙基氨基。

13. 根据权利要求10所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(IIa)或式(IIIa)的结构:

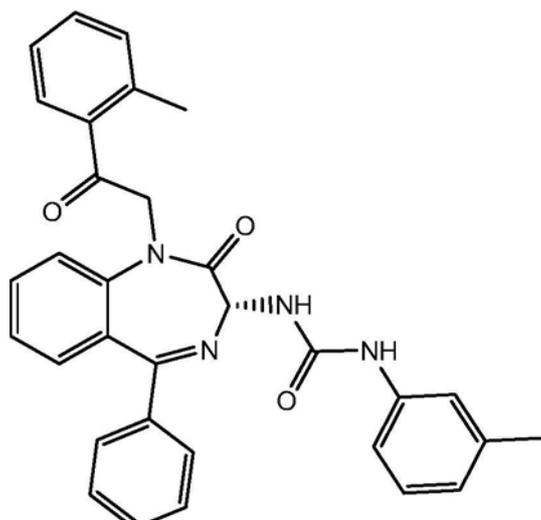


式 (IIa)

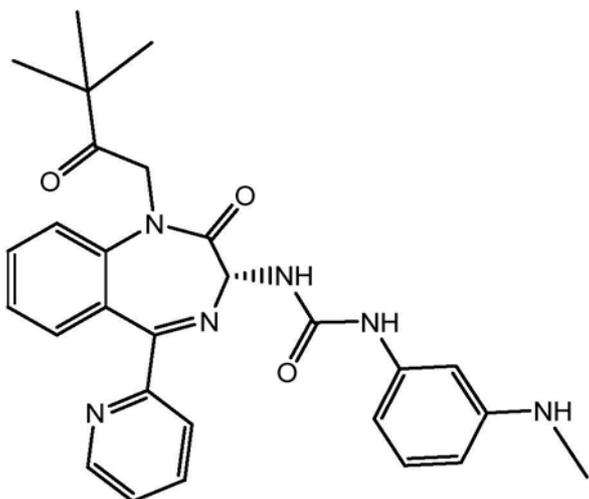


式 (IIIa)。

14. 根据权利要求10所述的用途,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(IIb)或式(IIIb)的结构:



式 (IIb)

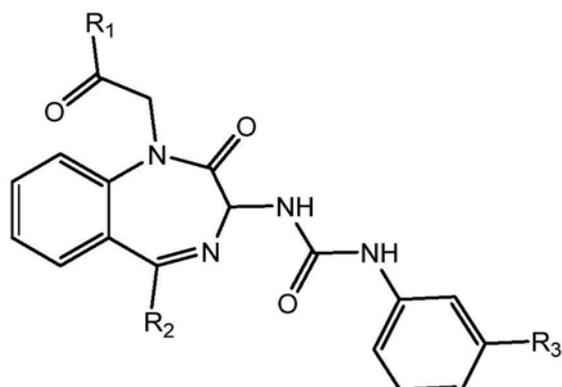


式 (IIIb)。

15. 根据权利要求10所述的用途,其中所述与神经损伤有关的疼痛是慢性疼痛。

16. 一种药物组合物,包含作为活性成分的胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐、一种或多种抗抑郁剂化合物,和任选地药学上可接受的赋形剂。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构:



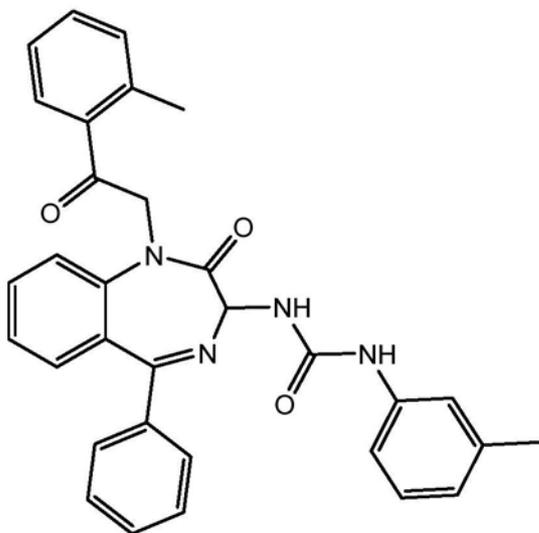
式 (Ia)

其中R₁和R₂独立地是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₅烷基、取代或未取代的芳基,或杂芳基;和

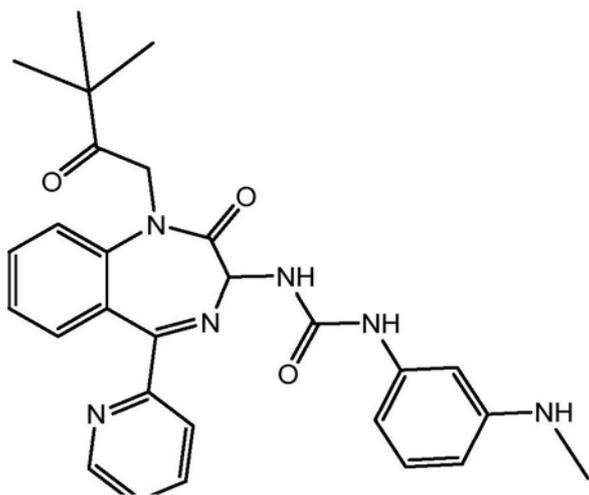
R₃是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₃烷基,或C₁至C₃烷基氨基。

18. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构,且R₁为直链或支链的C₁至C₄烷基,或取代或未取代的芳基;R₂为取代或未取代的芳基,或杂芳基;以及R₃为甲基、乙基、甲基氨基或乙基氨基。

19. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式(IIa)或式(IIIa)的结构:

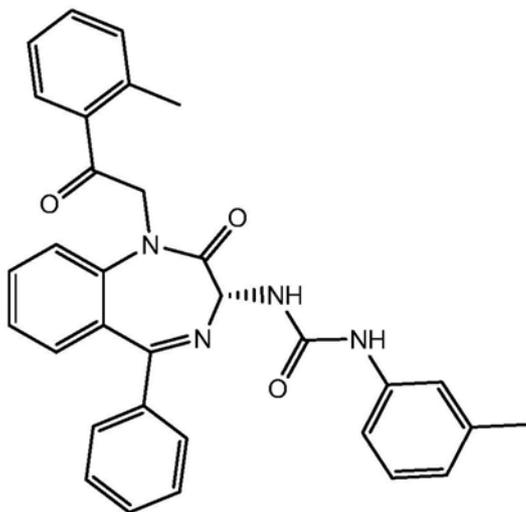


式 (IIa)

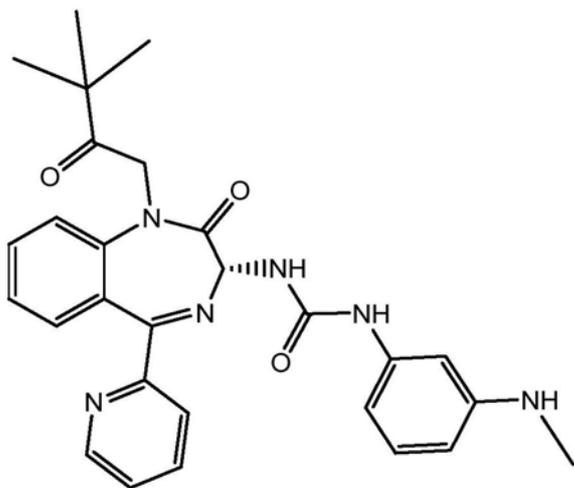


式 (IIIa)。

20. 根据权利要求16所述的药物组合物, 其中所述胆囊收缩素-2受体拮抗剂具有式 (IIb) 或式 (IIIb) 的结构:



式 (IIb)



式 (IIIb)。

21. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述抗抑郁化合物选自由下述组成的组:西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、司来吉兰、异卡波肼、反苯环丙胺、阿米替林、阿莫沙平、地昔帕明、多塞平、丙咪嗪、去甲替林、普罗替林、三甲丙咪嗪、马普替林、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平、安非他酮、文拉法辛、度洛西汀和去甲文拉法辛。

治疗与神经损伤相关的精神障碍和疼痛的药物组合物和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及特定地但不唯一地,通过向受试者施用胆囊收缩素 (CCK) 受体拮抗剂来治疗受试者的精神障碍,特别是抑郁症的方法。本发明还涉及通过向受试者施用胆囊收缩素 (CCK) 受体拮抗剂来治疗受试者的与神经损伤相关的疼痛的方法。本发明还涉及用于所述方法的药物组合物和胆囊收缩素 (CCK) 受体拮抗剂在制备用于治疗精神障碍或与神经损伤相关的疼痛的药物中的用途。

[0002] 背景

[0003] 精神障碍包括多种神经性精神障碍。抑郁症是一种精神障碍,其指的是以缺乏积极效果为特征的精神健康问题,例如在日常的追求中失去兴趣和享受,丧失通常会享受的乐趣和体验。抑郁症的特征还可能在于情绪低落以及一系列相关的情绪、认知、身体上和行为上的症状。全世界有4-10%的人一生中可能会经历重度抑郁症,且约2.5-5%的人可能会遇到持续性抑郁症(低度慢性抑郁症状),其中数值因地理差异和评估方法的差异而有不同(Waraich等人,2004年)。

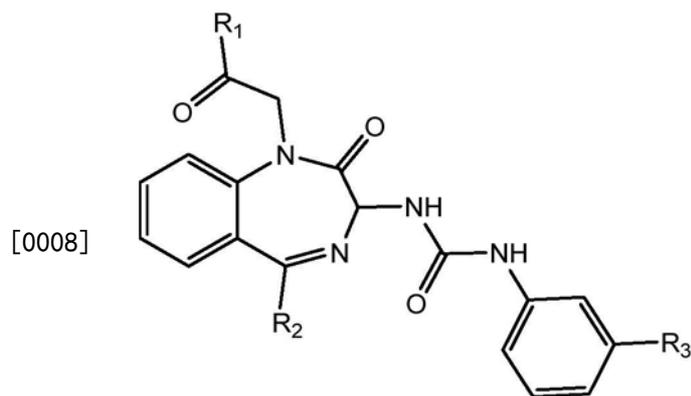
[0004] 当前市场上可获得的抗抑郁药可分为选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、三环抗抑郁药、非典型抗抑郁药以及选择性五羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),且SSRI最常见且被广泛使用。但是使用SSRI可造成一些常见副作用包括恶心、震颤、神经质、失眠和性问题。因此,仍强烈需要新且有效的方法来治疗诸如抑郁症的精神障碍。

发明内容

[0005] 在本发明中,发明人出乎意料地发现胆囊收缩素-2(cholecystokinin-2,CCK2)受体拮抗剂可用于治疗与神经损伤有关的精神障碍和疼痛。与如Neuroscience Letter, 1981, 24(2):175-180中所述的激活CCK受体的已知机理相反,本发明发现对CCK2受体的抑制作用可以有效治疗抑郁症的主要和次要病征并减轻疼痛。

[0006] 在第一方面,本发明提供了胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗精神障碍的药物中的用途。

[0007] 根据本发明的CCK2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构,包括其任何药学上可接受的盐:

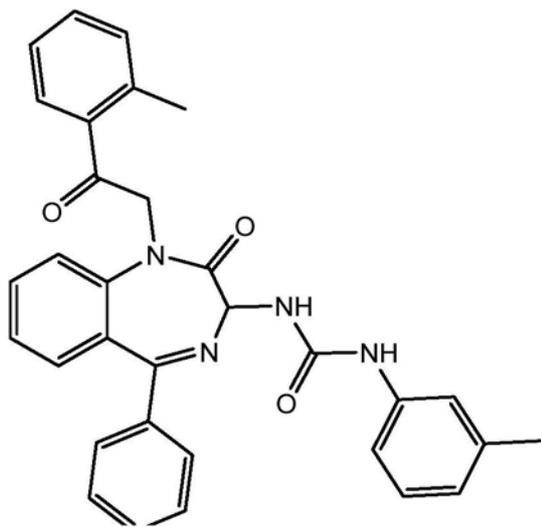


式 (Ia)

[0009] 其中R₁和R₂独立地是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₅烷基、取代或未取代的芳基,或杂芳基;且R₃是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₃烷基,或C₁至C₃烷基氨基。

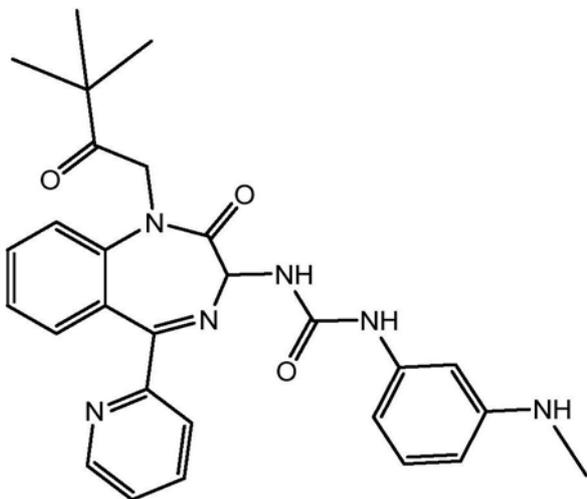
[0010] 具体地,CCK2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构,且R₁为直链或支链的C₁至C₄烷基,或取代或未取代的芳基;R₂为取代或未取代的芳基,或杂芳基;以及R₃为甲基、乙基、甲基氨基或乙基氨基。

[0011] 优选地,CCK2受体拮抗剂具有式(IIa)或式(IIIa)的结构:



式 (IIa)

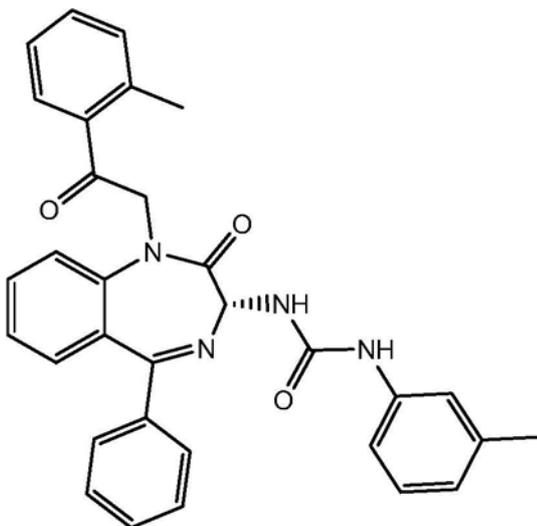
[0012]



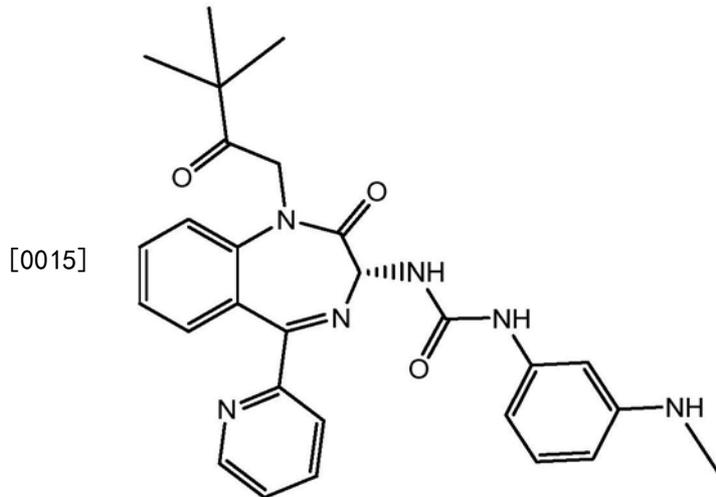
式 (IIIa)。

[0013] 更优选地, CCK2受体拮抗剂具有式 (IIb) 或式 (IIIb) 的结构:

[0014]



式 (IIb)



式 (IIIb)。

[0016] 在一个实施方式中, CCK2受体拮抗剂与一种或多种抗抑郁化合物组合被施用至受试者。具体地, 该抗抑郁化合物选自由下述组成的组: 西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、帕罗西汀(paroxetine)、氟西汀(flouxetine)、舍曲林(sertraline)、司来吉兰(selegiline)、异卡波肼(isocarboxazid)、反苯环丙胺(tranlycypromine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、三甲丙咪嗪(trimipramine)、马普替林(maprotiline)、曲唑酮(trazodone)、奈法唑酮(nefazodone)、米氮平(mirtazapine)、安非他酮(bupropion)、文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)和去甲文拉法辛(desvenlafaxine)。

[0017] 在一个实施方式中, 将CCK2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐制成经由注射施用的药物。

[0018] 在第二方面, 本发明提供了胆囊收缩素-2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与神经损伤有关的疼痛的药物中的用途。具体地, 该疼痛是慢性疼痛。

[0019] 在第三方面, 本发明涉及一种药物组合物, 该药物组合物包含作为活性成分的如上所述的CCK2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐和一种或多种抗抑郁化合物的药物组合物。优选地, 该抗抑郁化合物选自由下述组成的组: 西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、司来吉兰、异卡波肼、反苯环丙胺、阿米替林、阿莫沙平、地昔帕明、多塞平、丙咪嗪、去甲替林、普罗替林、三甲丙咪嗪、马普替林、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平、安非他酮、文拉法辛、度洛西汀和去甲文拉法辛。

[0020] 具体地, 发明人发现苯二氮卓类化合物, 即式 (IIb) 和式 (IIIb) 的化合物 (分别称为YM022和YF476) 可以选择性地抑制CCK2受体。这两种化合物通常用于治疗 and/或预防胃和十二指肠溃疡、胃炎、反流性食道炎、佐林格-埃利森综合征(Zollinger-Ellison syndrome)、骨质疏松症、神经内分泌肿瘤和消化系统肿瘤, 但不用于精神障碍, 尤其是抑郁症或疼痛。本发明的实验结果表明, YM022和YF476可以有效治疗抑郁症的主要和次要病征/形式并减轻疼痛。

[0021] 另外,发现这些化合物在体内具有长的半衰期,提供抗抑郁和镇痛作用。特别地,这些化合物的单次皮下施用能够在长达8周的时间内产生体内高循环浓度的化合物,而目前临床上需要的抗抑郁药每天至少需要服用一次以达到相似的目的。因此,认为这些化合物可有效地治疗精神障碍和疼痛,并可进一步用于治疗难治性抑郁症和难治性疼痛的药物的开发中。

[0022] 本领域技术人员将理解,本文描述的发明除了具体描述的之外还可以进行变化和修改。本发明包括所有这样的变化和修改。本发明还包括说明书中单独或共同提及或指示的所有步骤和特征,以及这些步骤或特征的任何和所有组合。

[0023] 通过考虑以下详细描述和附图,本发明的其他特征和方面将变得明显。

附图说明

[0024] 图1A是条形图,显示了坐骨神经分支选择性损伤(Spared nerve injury,SNI)SNI手术后40天(即YM022和YF476停药10天后),式(IIb)化合物或式(IIIb)化合物(分别称为YM022和YF476,0.3 μ g/kg)治疗对SNI小鼠的悬尾实验的不动的时间(秒)的影响(以平均值 \pm SEM表示)。在假手术组中,手术找到但不切断坐骨神经(腓肠神经、腓总神经、胫神经)。

[0025] 图1B是条形图,显示了在SNI手术后40天(即YM022或YF476停药后10天),化合物YM022或YF476(0.3 μ g/kg)治疗对SNI小鼠体重(克)的影响(以平均值 \pm SEM表示)。

[0026] 图2是线形图,显示了在手术前一天(第-1天)、注射化合物YM022或YF476后当天(第1天)、7天后(第7天)或8天后(第8天),在VonFrey纤维丝试验中用化合物YM022或YF476治疗对SNI小鼠机械阈值(克)的影响。

[0027] 图3A是条形图,显示了用盐水、化合物YF476(3 μ g/kg或30 μ g/kg)或化合物YM022(3 μ g/kg或30 μ g/kg)治疗的小鼠在急性悬尾试验中的不动的时间(以平均值 \pm SEM表示)。

[0028] 图3B是条形图,显示了用盐水、化合物YF476(30 μ g/kg)或化合物YM022(30 μ g/kg)治疗的小鼠在急性强迫游泳试验中的不动的时间(以平均值 \pm SEM表示)。

具体实施方式

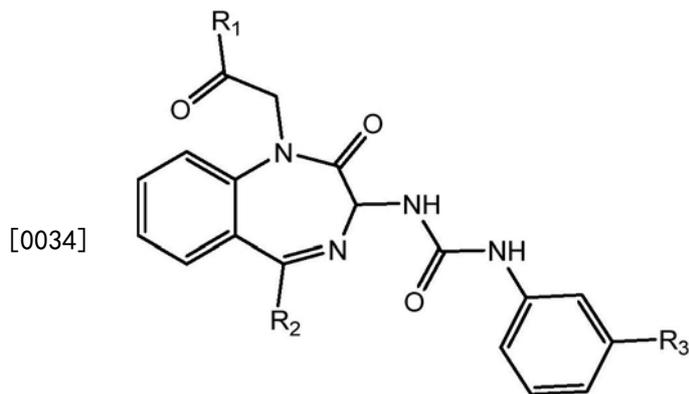
[0029] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术术语均具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的含义。

[0030] 正如本文中使用的,“包括”意指包括以下要素,但不排除其他要素。“由...组成”意指材料仅由其组成,即由相应的要素形成。正如本文中使用的,除非上下文另外明确指出,形式“一”,“一个”和“该”旨在包括单数和复数形式。

[0031] 在第一方面,本发明提供了一种治疗罹患精神障碍的受试者的方法。该方法包括对受试者施用有效量的胆囊收缩素-2(CCK2)受体拮抗剂的步骤。本文所用的术语“CCK受体拮抗剂”通常是指胆囊收缩素CCK的受体位点的特定类型的受体拮抗剂。在本领域中,已知受体有两种亚型,即CCK1受体和CCK2受体(也称为CCK A受体和CCK B受体)。CCK受体拮抗剂由其每种受体亚型的选择性定义,即CCK1受体拮抗剂和CCK2受体拮抗剂。

[0032] 本发明的CCK2受体拮抗剂可以是修饰的肽分子或非肽分子。

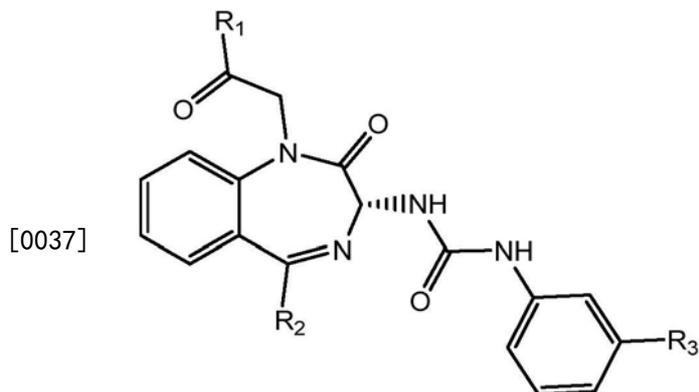
[0033] 在一个实施方式中,CCK2受体拮抗剂具有式(Ia)的结构:



式 (Ia)

[0035] 其中R₁和R₂独立地是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₅烷基、取代或未取代的芳基,或杂芳基;且R₃是氢原子、取代或未取代的直链或支链的C₁至C₃烷基,或C₁至C₃烷基氨基。

[0036] 已经发现具有下式 (Ia) 或优选下式 (Ib) 的CCK2受体拮抗剂尤其适合于治疗精神障碍。

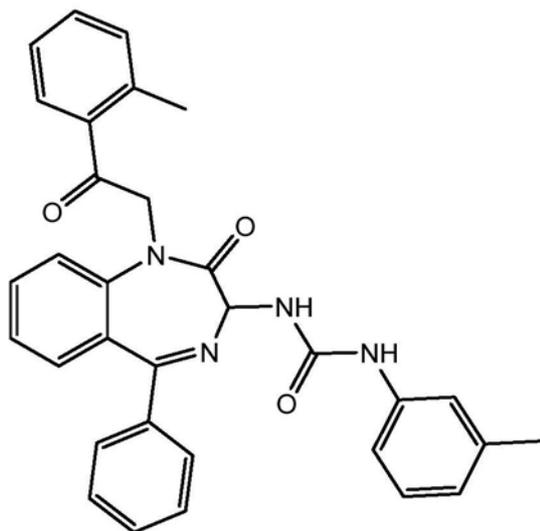


式 (Ib)

[0038] 其中R₁、R₂和R₃如上定义。

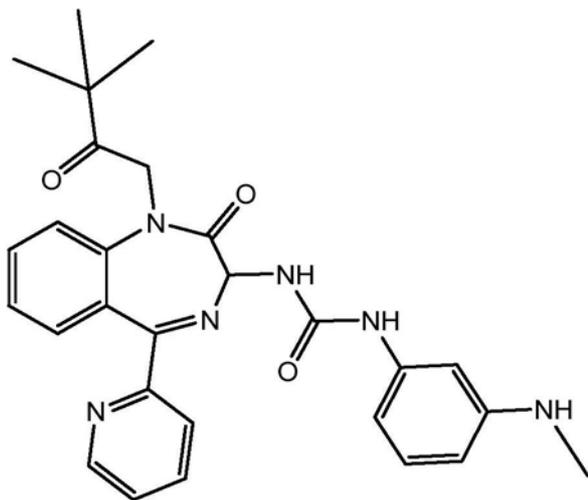
[0039] 具体地,R₁是直链或支链的C₁-C₄烷基,诸如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基,或未取代的芳基,诸如苯基,或取代的芳基,诸如甲苯基、二甲苯基、萘基、卤代苯基、硫代苯基或氨基苯基。R₂是上述取代或未取代的芳基,或诸如吡啶基、嘧啶基、噻吩基、咪唑基-吡啶基或吡唑基的杂芳基。R₃是甲基、乙基、甲基氨基或乙基氨基。

[0040] 在优选的实施方式中,CCK2受体拮抗剂具有式 (IIa) 或式 (IIIa) 的结构:



[0041]

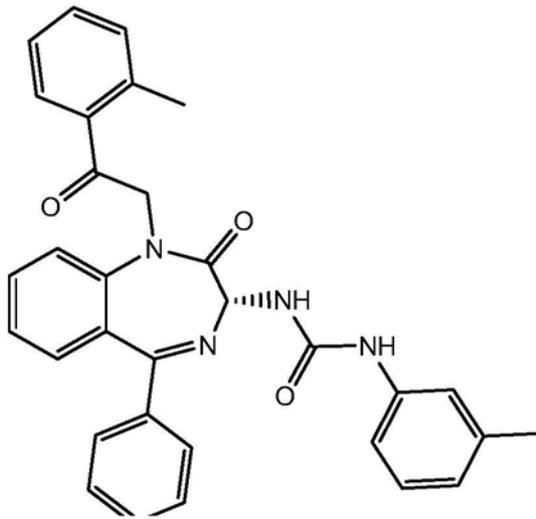
式 (IIa)



式 (IIIa)

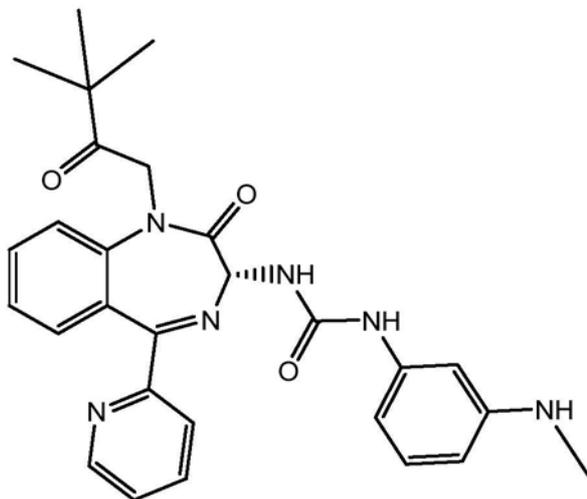
[0042] 包括其任何药学上可接受的盐,其溶剂化物或无水物,并且包括其任何立体异构体、非对映异构体、对映异构体或外消旋体。

[0043] 具体地,CCK2受体拮抗剂具有式(IIb)或式(IIIb)的结构。



式 (IIb)

[0044]



式 (IIIb)

[0045] 包括其任何药学上可接受的盐,其溶剂化物或无水物。式 (IIb) 的化合物称为 YM022, 而式 (IIIb) 的化合物称为 YF476。这些化合物可以根据合适的方法制备或获得。

[0046] YM022对CCK1受体的 IC_{50} 为63nM, 而对CCK2受体的 IC_{50} 为0.07nM。YF476对CCK1受体的 IC_{50} 为0.5 μ M, 而对CCK2受体的 IC_{50} 为0.11nM。YM022和YF476对CCK1和CCK2受体具有拮抗作用, 并选择性地抑制CCK2受体。本发明的CCK2受体拮抗剂表现出稳定和延长的药理学作用。有利地, 本发明的CCK2受体拮抗剂在体内具有延长的半衰期, 并且可用作精神障碍的有效且长效的治疗。

[0047] 在可选择的实施方式中, CCK2受体拮抗剂可以是选自由以下组成的组的分子: 丙谷酰胺 (proglumide)、CI-988、CI-1015、L-365260、L-369293、RP-69758、LY-255910、LY288513、PD-135158、PD-145942及其衍生物。

[0048] 本发明还考虑了本发明的CCK2受体拮抗剂的任何药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、无水物以及对映异构体及其混合物、立体异构形式、外消旋体、非对映异构体及其混合物。

[0049] 术语“溶剂化物”是指由溶质即CCK2受体拮抗剂与溶剂形成的化学计量可变的复

合物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物。如本领域所理解的,正如本文中使用的,术语“无水物”是指不含结合水的任何化合物。合适的药学上可接受的盐是那些适合施用于受试者,特别是哺乳动物如人,并且能够以足够的纯度制备并用于制备药物组合物的盐。术语立体异构体、非对映异构体、对映异构体和外消旋体是技术人员已知的。

[0050] “治疗”精神障碍尤其包括对精神障碍的任何治疗,包括抑制、改善或缓解症状,降低症状的发生率或阻止由于精神障碍而直接或间接表现出的症状的发展。治疗精神障碍还可以包括预防精神障碍的发作和/或发展。

[0051] 术语“精神障碍”是指其中受试者罹患情感、认知、身体上和/或行为上的症状的单一、组合或广度的神经性精神障碍。本文中的术语“精神障碍”并不期望暗示“身体的”和“精神的”障碍之间的区别,而是被认为涵盖了这些障碍的全部范围。在本领域中,存在各种精神障碍,包括但不限于神经发育障碍、精神障碍、躁郁症(bipolar disorder)和相关障碍、焦虑症、与创伤和应激相关的障碍、情绪障碍或抑郁症。精神障碍可包括不止一种神经性精神障碍。在优选的实施方式中,精神障碍是抑郁性障碍。在最优选的实施方式中,精神障碍是抑郁症。

[0052] 如本文所讨论的,抑郁症是指广泛的精神健康问题,其对受试者的感觉、思想或行为产生负面影响,并且其特征可以在于沮丧的情绪或悲伤的感觉,或者失去曾经享受过的活动和体验中的兴趣和享受。症状可能包括情绪低落、失去兴趣、食欲变化(包括体重减轻或体重增加)、睡眠方式改变、精力不足或疲劳加剧、注意力不集中或无法做出决定或无目的的体育活动增加中的一种或多种。本文所述的抑郁症合并了各种类型的抑郁症,包括但不限于重度抑郁症、心境障碍、非典型性抑郁症、产后抑郁症。

[0053] 在本文的一个实施方式中,向受试者施用CCK2受体拮抗剂可以对受试者的抑郁性障碍产生缓解作用,特别是在受试者中产生持久的稳定缓解抑郁症的效果。

[0054] 术语“有效量”通常表示足以产生治疗上期望的结果的量,其中结果的确切性质取决于所治疗的具体病症。本发明的CCK2受体拮抗剂可以以有效量包含在组合物,特别是药物组合物中,有效量即适合于治疗或预防受试者(特别是哺乳动物)的抑郁症的量。

[0055] 受试者可以是人或动物,特别是受试者是哺乳动物,优选是人。因此,受试者优选是罹患精神障碍,特别是抑郁症的人。该受试者还可以包括对常规抗抑郁药具有抗性的人,即该受试者可以罹患难治的抑郁症。

[0056] 本发明的CCK2受体拮抗剂的有效量可以取决于受试者的种类、体重、年龄和个体状况,并且可以通过标准方法诸如实验动物来确定。在受试者是小鼠的实施方式中,有效量优选为约0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg或500mg/kg。CCK2受体拮抗剂的有效量可以通过在限定的时间段内受试者的抑郁症状的严重程度的减轻或发生率的降低来指示。

[0057] 技术人员可以知道基于易感因素,根据本发明确定受试者是否需要精神障碍治疗或抑郁症治疗。术语“易感因素”是指使受试者易患疾病或病症,即本公开中的精神障碍或抑郁的因素或状况。精神障碍尤其是抑郁症的易感因素可以包括但不限于家庭遗传因素;睡眠障碍,诸如慢性睡眠问题;慢性病,例如慢性疼痛、关节炎、帕金森氏病、多发性硬化症、癌症等,可能与更高的抑郁症发生率有关;药物滥用或某些药物治疗;或社会因素,例如虐待或缺乏社会支持。

[0058] 在实施方式中,本发明的CCK2受体拮抗剂可以与有效量的一种或多种抗抑郁化合物组合施用。术语“抗抑郁化合物”包括通常施用于对当前抗抑郁药物疗法无耐药性的受试者的药物,即已知用于治疗抑郁症的化合物。

[0059] 具体地,该抗抑郁化合物选自由下述组成的组:西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、司来吉兰、异卡波肼、反苯环丙胺、阿米替林、阿莫沙平、地昔帕明、多塞平、丙咪嗪、去甲替林、普罗替林、三甲丙咪嗪、马普替林、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平、安非他酮、文拉法辛、度洛西汀和去甲文拉法辛。

[0060] 抗抑郁化合物可以在CCK2受体拮抗剂之前、之后或同时施用,特别是在与CCK2受体拮抗剂之前或同时施用,进一步优选与CCK2受体拮抗剂同时施用。

[0061] 根据本发明的CCK2受体拮抗剂可以通过口服、注射、直肠、局部、肠胃外、经皮或吸入途径施用至受试者。在受试者是小鼠的实施方式中,CCK2受体拮抗剂通过注射施用至受试者。术语注射包括腹膜内、静脉内、肌内、皮下和皮内施用。在优选的实施方式中,通过注射,优选静脉内或皮下注射,将CCK2受体拮抗剂施用至受试者。在该实施方式中,CCK2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐制成经由注射施用的药物。

[0062] 在口服施用的情况下,除了提及的赋形剂外,片剂还可以含有诸如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二钙的添加剂以及各种添加剂,诸如淀粉,优选马铃薯淀粉、明胶以及类似物。诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石的润滑剂可另外用于压片。在水性悬浮剂的情况下,除上述助剂外,还可将各种增香剂或着色剂加入到活性化合物中。

[0063] 在第二方面,本发明提供了一种治疗罹患与神经损伤有关的疼痛的受试者的方法。该方法包括对受试者施用有效量的如上所述的CCK2受体拮抗剂的步骤。

[0064] 有利地,本发明的CCK2受体拮抗剂在体内具有长的半衰期,并且可以作为有效且长效的治疗方法用于治疗与神经损伤相关的疼痛。

[0065] 疼痛是与组织损伤(实际或潜在的损伤)相关的令人不愉快的感觉和情感体验,或用这种组织损伤来描述。“治疗”与神经损伤有关的疼痛包括减轻或缓解由神经损伤引起的疼痛的严重程度、发生率或持续性。疼痛可能是指急性疼痛、慢性疼痛或操作性疼痛。“急性疼痛”是指由于特定原因(伤害、感染、炎症等)而引起的突然疼痛,这种疼痛持续有限的时间段,而“慢性疼痛”通常与长期无法治愈或顽固的医疗状况或疾病有关。“术后疼痛”是指由医疗、牙科手术或其他手术/操作引起的疼痛,其中该手术/操作可以是安排的或与急性创伤相关。

[0066] 在本文的一个实施方式中,向受试者施用CCK2受体拮抗剂可以减轻与神经损伤有关的疼痛。在优选的实施方式中,疼痛是慢性疼痛。

[0067] 在受试者是小鼠的实施方式中,用于减轻疼痛的CCK2受体拮抗剂的有效量优选为约0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg、或500mg/kg。用于该方法的CCK2受体拮抗剂的有效量可以通过在限定的时间内受试者的疼痛症状的严重程度的减轻或发生率的降低来指示。可理解的是,有效量可以取决于受试者的种类、体重、年龄和个体状况,并且可以通过标准程序来确定。

[0068] 在另一个实施方式中,CCK受体拮抗剂可以用于治疗本质上难治的慢性疼痛,即传统用于治疗慢性疼痛的方案无法起作用的疼痛。

[0069] 本发明的CCK2受体拮抗剂可以与有效量的一种或多种镇痛化合物组合施用。术语

“镇痛化合物”包括通常施用于对当前的镇痛药物疗法没有耐药性的受试者的药物,即已知用于治疗疼痛的化合物。

[0070] 在示例性的实施方式中,镇痛化合物可以选自由下述组成的组:扑热息痛(paracetamol)、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、地西洋(diazepam)、塞来昔布(celecoxib)、度洛西汀(duloxetine)、可待因(codeine)、芬太尼(fentanyl)、羟考酮(oxycodone)、美沙酮(methadone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、二氟尼柳(diflunisal)、氢可酮(hydrocodone)、对乙酰氨基酚(acetaminophen)和吲哚美辛(indomethacin)。

[0071] 在示例性的实施方式中,CCK2受体拮抗剂可以硬膜外注射的形式单独或与一种或多种镇痛化合物组合施用至受试者以治疗慢性疼痛。

[0072] 在另一方面,本发明涉及一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的如上所述的CCK2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐、一种或多种如上所述的抗抑郁化合物,以及任选地药学上可接受的赋形剂。

[0073] 在另一方面,本发明涉及一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的如上所述的CCK2受体拮抗剂或其药学上可接受的盐、一种或多种如上所述的镇痛化合物,以及任选地药学上可接受的赋形剂。

[0074] “药学上可接受的赋形剂”可以包括药学上可接受的载体、稀释剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、盐、缓冲剂、包衣剂和抗氧化剂。用于配制药物组合物的合适的赋形剂和技术是本领域技术人员已知的。

[0075] 因此,本发明还涉及如上所述的CCK2受体拮抗剂在治疗精神障碍,特别是抑郁症中的用途,以及如上所述的CCK2受体拮抗剂在制备用于治疗精神障碍,特别是抑郁症的药物中的用途。

[0076] 本发明进一步涉及如上所述的CCK2受体拮抗剂在治疗与神经损伤相关的疼痛,特别是慢性疼痛中的用途,以及如上所述的CCK2受体拮抗剂在制备用于治疗与神经损伤相关的疼痛的药物中的用途。

[0077] 基于以上所述,应当理解,本发明的CCK2受体拮抗剂可用于治疗同时罹患精神障碍例如抑郁症和疼痛例如与神经损伤相关的慢性疼痛的受试者。

[0078] 有利地,如上所述的CCK2受体拮抗剂的单次施用可产生长达8周的高循环浓度的CCK2受体拮抗剂,从而提供有效且稳定而持久的药理作用。

[0079] 如下所述的实验进一步支持了根据本发明的CCK2受体拮抗剂的抗抑郁作用和镇痛特性。

[0080] 实施例

[0081] 实施例1

[0082] 在小鼠坐骨神经分支选择性损伤(SNI)模型中研究了式(IIb)化合物(称为YM022)和式(IIIb)化合物(称为YF476)的抗抑郁和镇痛效果。SNI模型是部分去神经支配模型,其中受损伤的神经在保留性腓肠神经的周围区域产生持续的疼痛超敏反应,其中坐骨神经分支选择性损伤可引起类似抑郁的行为。在实验中,通过悬尾实验并监测体重来评估抑郁症状样行为。通过测量对von Frey纤维丝机械刺激的敏感性来测试对疼痛的反应。

[0083] 方法

[0084] 对于SNI手术,通过腹膜内注射氯胺酮(100mg/kg)和甲苯噻嗪(15mg/kg)麻醉小鼠。清洁并切开左大腿外侧表面的皮肤,然后用无菌剪刀露出坐骨神经的三个分支:即腓肠神经、腓总神经和胫神经。腓总神经和胫神经在分叉点用非吸收性6-0丝线缝合,而腓肠神经未触及。用镊子夹住缝合线下面的神经,并在镊子的上方和下方切割。在假手术组中,这些神经被解剖但未被切断。在手术结束时,在不同的层用缝合线缝合肌肉和皮肤层。

[0085] SNI手术(第0天)后,小鼠分别用30ng/kg的式(IIb)化合物(称为YM022)和式IIIb化合物(称为YF476)治疗24天(第7天-第30天)。测量小鼠的体重(图1B),并在第40天进行悬尾试验(图1A)以评估抑郁状态。在悬尾实验中,每只小鼠的尾巴悬挂起来,并用胶带固定在悬挂杆上6分钟。盲测者观察实验视频并记录不动的时间。

[0086] 如图1A所示,与对照SNI-盐水和假手术组-盐水(Sham-盐水)相比,用YM022和YF476治疗具有显著效果并且缩短了不动的时间(以秒计)。与SNI盐水相比,用YM022和YF476治疗增加了体重(图1B)。即使在停止施用药物10天后,YM022和YF476的抗抑郁作用仍然很明显(图1A和图1B)。

[0087] 在手术前1天(第-1天)或在第1天、第7天(药物注射后)、第8天(药物注射后)使用Von Frey纤维丝测试来评估小鼠对机械刺激的敏感性。对于Von Frey纤维丝测定,将小鼠分别置于塑料室中,并在测试前适应15分钟。Von Frey纤维丝最初用1.0g纤维丝刺激动物左爪外侧三分之一,但随后按0.008到8.0g呈对数递增纤维的硬度。通过突然的爪子缩回、突然的畏缩和突然的舔爪子举动来确定阳性反应,表明小鼠感觉到疼痛。在五次刺激中有三次或以上的反应被视为阳性反应,并记录阈值水平(图2)。从图2中可以明显看出镇痛效果,其中使用YM022和YF476进行治疗导致在第8天达到较高的机械阈值。

[0088] 实施例2

[0089] 在另一项急性悬尾实验中,在测试前30分钟向小鼠腹膜内注射YM022(3 μ g/kg或30 μ g/kg)、YF476(3 μ g/kg或30 μ g/kg)或盐水。然后如上所述进行悬尾实验。如图3A所示,与盐水组相比,YM022和YF476组均具有较少的不动的时间,表明YM022和YF476具有抗抑郁型作用。

[0090] 实施例3

[0091] 在强制游泳测试中,小鼠被迫在无法逃脱的狭窄的圆筒中游泳。使用装有水(22 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C)至10cm深度的有机玻璃圆筒(直径13厘米且高24厘米)。在测试前30分钟,给小鼠腹膜内注射YM022(30 μ g/kg),YF476(30 μ g/kg)或盐水。将动物放置在圆筒中后,测量5分钟测试期间的不动的时间。如图3A和3B所示,与盐水组相比,YM022和YF476组均具有较少的不动时间,进一步证实了YM022和YF476的抗抑郁型作用。

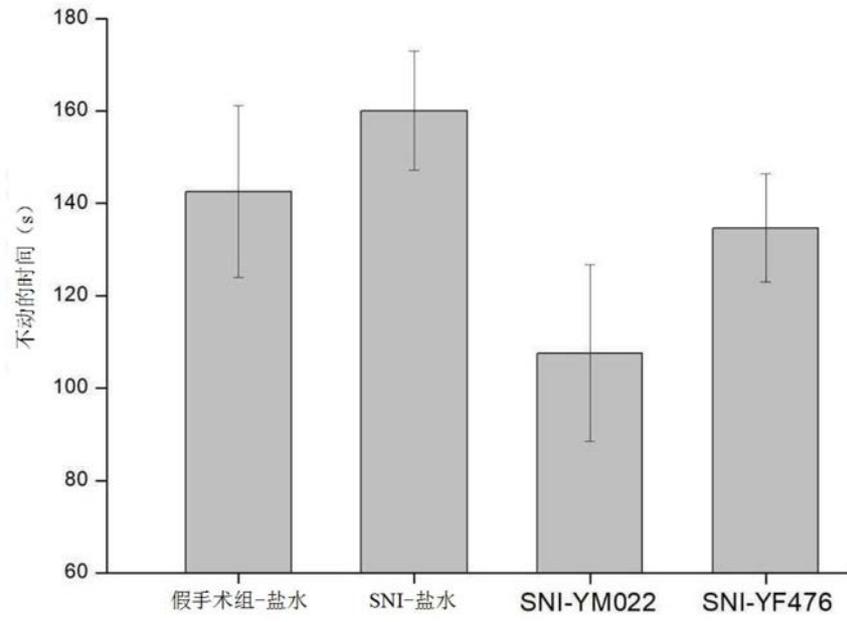


图1A

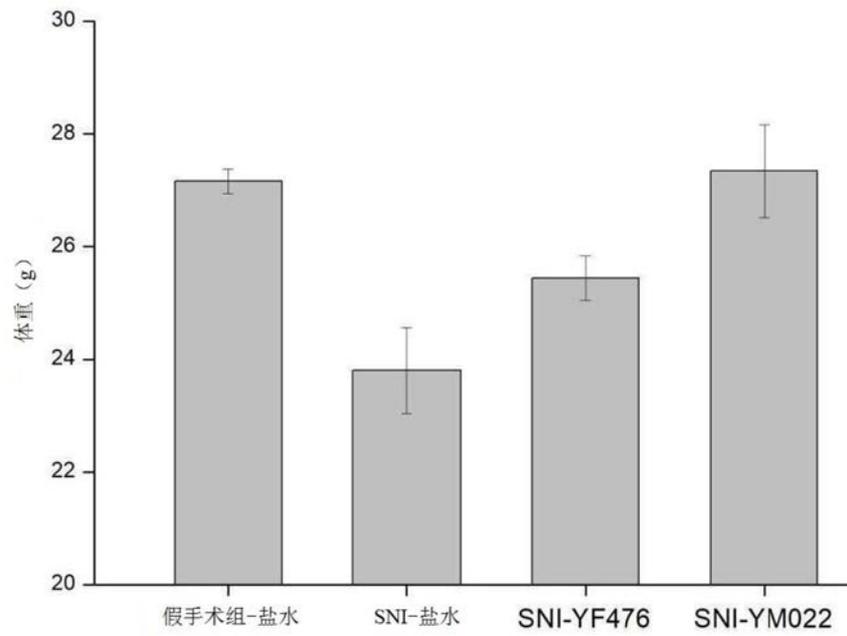


图1B

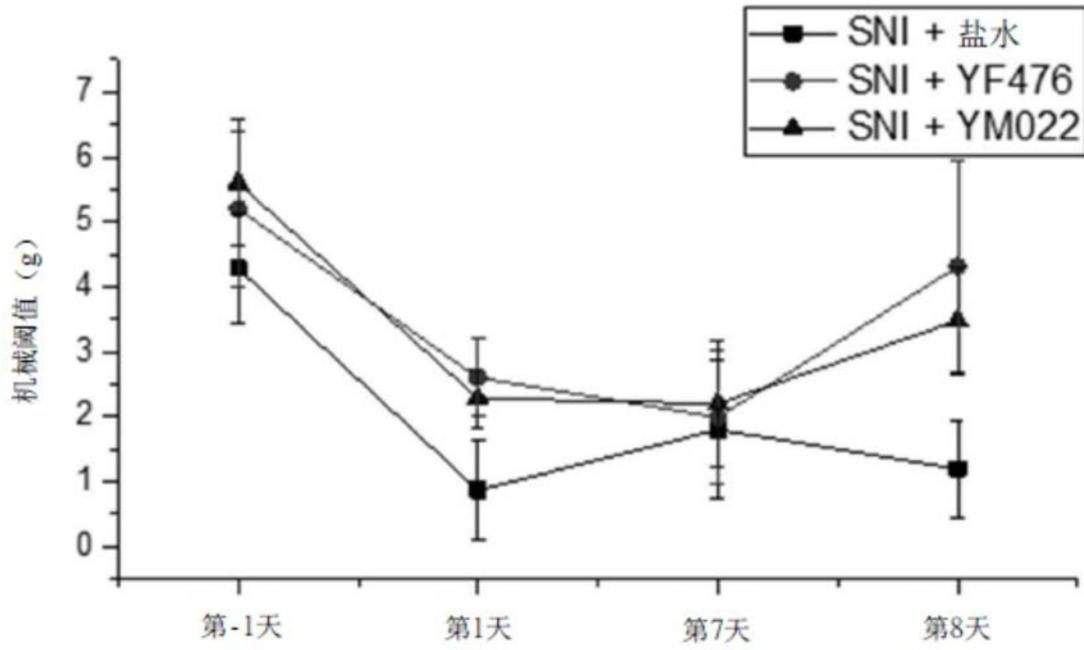


图2

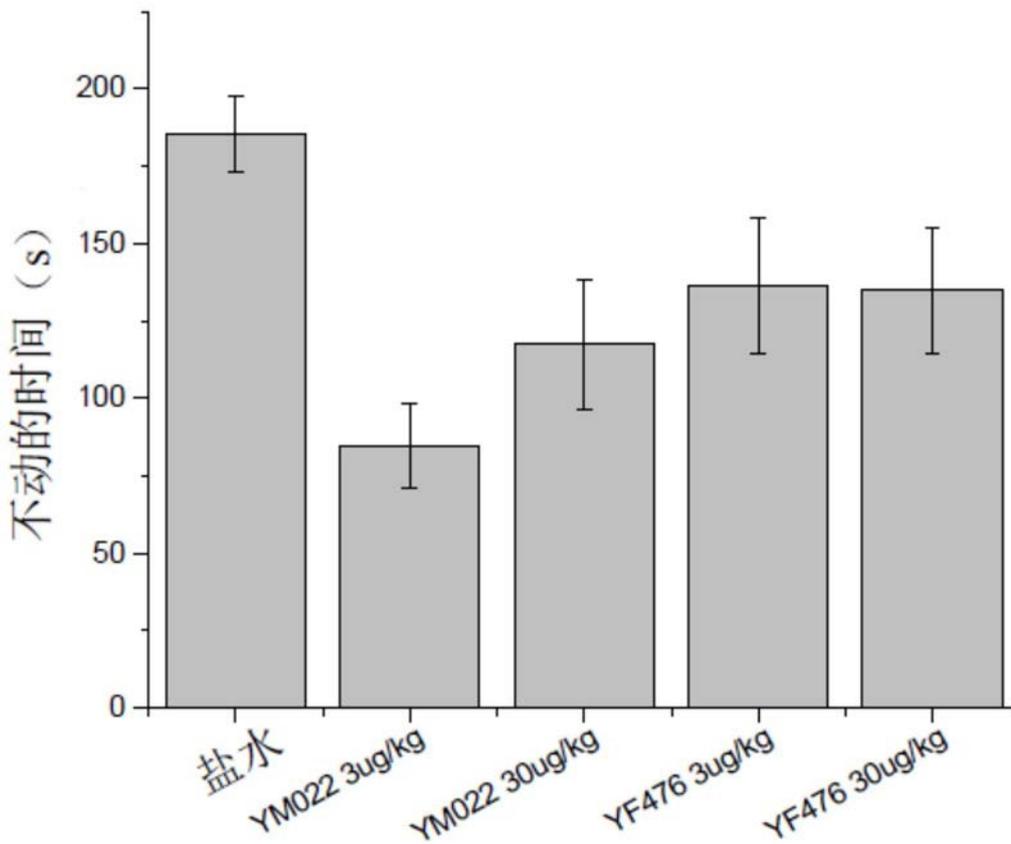


图3A

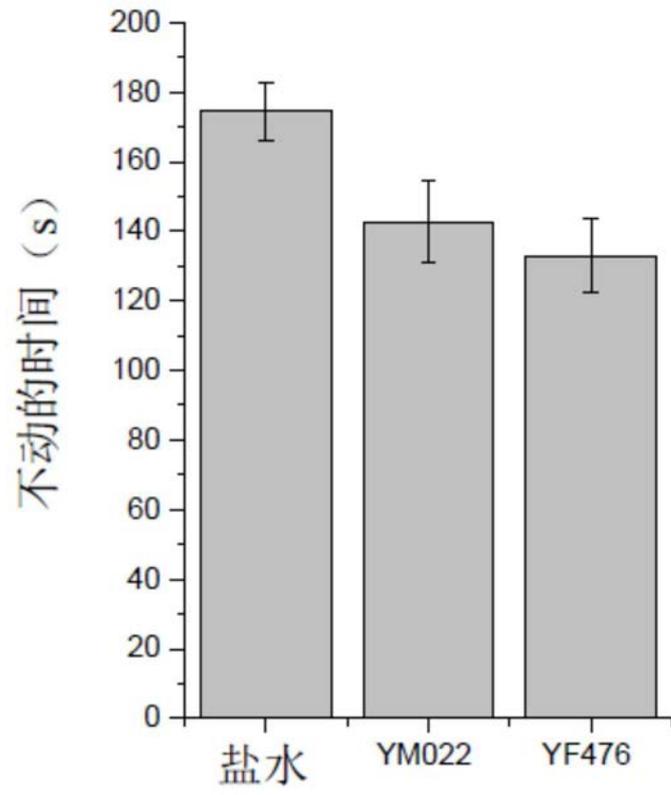


图3B