



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101815519 A

(43) 申请公布日 2010.08.25

(21) 申请号 200880106256.3

A61K 31/4965(2006.01)

(22) 申请日 2008.08.04

(30) 优先权数据

60/953,694 2007.08.03 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/072066 2008.08.04

(87) PCT申请的公布数据

W02009/020897 EN 2009.02.12

(71) 申请人 吉瑞工厂

地址 匈牙利布达佩斯

(72) 发明人 N·阿德哈姆 G·萨莫里斯基

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 陈昕

(51) Int. Cl.

A61K 31/497(2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 27 页 附图 7 页

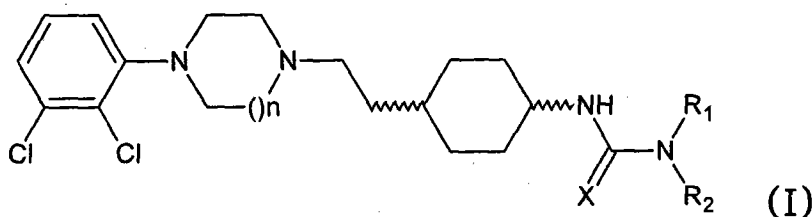
(54) 发明名称

包含多巴胺受体配体的药物组合物和使用多巴胺受体配体的治疗方法

(57) 摘要

本发明涉及包含多巴胺受体配体和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的药物组合物和使用多巴胺受体配体和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的联合给药治疗例如精神分裂症、严重抑郁症和双相抑郁症等疾病的方法。本发明还涉及使用多巴胺受体配体治疗抑郁症的方法。

1. 药物组合物, 包含选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和式 (I) 的化合物及其药学可接受的盐和溶剂合物:



其中

R_1 和 R_2 各自独立地是氢, 烷基, 烯基, 芳基, 环烷基或芳酰基,
或 R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环;

X 是 O 或 S; 且

n 是 1 或 2。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中式 (I) 的化合物是反式 -4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺或其药学可接受的盐。

3. 权利要求 2 的组合物, 其中式 (I) 的化合物是反式 -4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸盐。

4. 权利要求 1 的组合物, 其中所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂选自西酞普兰, 依他普仑, 氟西汀, 氟伏沙明, 帕罗西汀, 舍曲林及其药学可接受的盐和溶剂合物。

5. 权利要求 4 的组合物, 其中所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是依他普仑或其药学可接受的盐。

6. 权利要求 5 的组合物, 其中所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是草酸依他普仑。

7. 权利要求 5 的组合物, 其中所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是氢溴酸依他普仑。

8. 权利要求 3 的组合物, 其中所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是依他普仑或其药学可接受的盐。

9. 权利要求 8 的组合物, 其中所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是草酸依他普仑。

10. 权利要求 8 的组合物, 其中所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是氢溴酸依他普仑。

11. 治疗中枢神经系统障碍的方法, 包括对此需要的患者给予治疗有效量的权利要求 1-10 任一项的组合物。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述障碍是心境障碍。

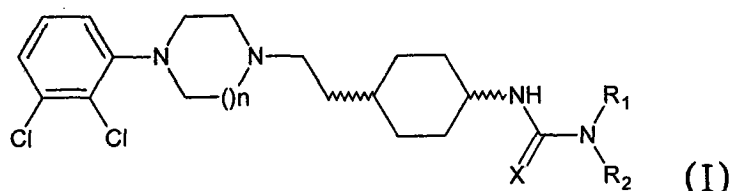
13. 权利要求 12 的方法, 其中所述心境障碍是严重抑郁症。

14. 权利要求 11 的方法, 其中所述障碍是治疗抗性严重抑郁症。

15. 权利要求 11 的方法, 其中所述障碍是双相抑郁症。

16. 权利要求 11 的方法, 其中所述障碍是精神分裂症。

17. 治疗有此需要的患者的中枢神经系统障碍的方法, 包括对该患者给予治疗有效量的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和式 (I) 的化合物及其药学可接受的盐和溶剂合物:



其中

R_1 和 R_2 各自独立地是氢, 烷基, 烯基, 芳基, 环烷基或芳酰基,
或 R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环;

X 是 O 或 S; 且

n 是 1 或 2。

18. 权利要求 17 的方法, 其中式 (I) 的化合物是反式 -4- {2- [4- (2,3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基} - N, N- 二甲基氨基甲酰基 - 环己胺或其药学可接受的盐。

19. 权利要求 18 的方法, 其中式 (I) 的化合物是反式 -4- {2- [4- (2,3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基} - N, N- 二甲基氨基甲酰基 - 环己胺盐酸盐。

20. 权利要求 17 的方法, 其中所述选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂选自西酞普兰, 依他普仑, 氟西汀, 氟伏沙明, 帕罗西汀, 舍曲林及其药学可接受的盐和溶剂合物。

21. 权利要求 20 的方法, 其中所述选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂是依他普仑或其药学可接受的盐。

22. 权利要求 21 的方法, 其中所述选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂是草酸依他普仑。

23. 权利要求 21 的方法, 其中所述选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂是氢溴酸依他普仑。

24. 权利要求 19 的方法, 其中所述选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂是依他普仑或其药学可接受的盐。

25. 权利要求 19 的方法, 其中所述选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂是草酸依他普仑。

26. 权利要求 19 的方法, 其中所述选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂是氢溴酸依他普仑。

27. 权利要求 17-26 任一项的方法其中所述障碍是心境障碍。

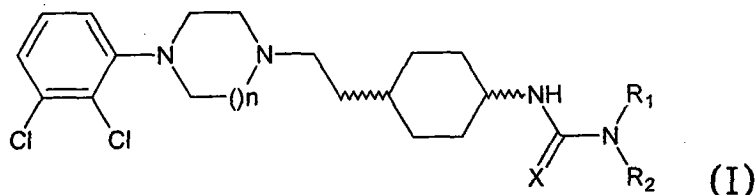
28. 权利要求 27 的方法其中所述心境障碍是严重抑郁症。

29. 权利要求 17-26 任一项的方法, 其中所述障碍是治疗抗性严重抑郁症。

30. 权利要求 17-26 任一项的方法, 其中所述障碍是双相抑郁症。

31. 权利要求 17-26 任一项的方法, 其中所述障碍是精神分裂症。

32. 治疗抑郁症的方法, 包括对有此需要的患者给予有效量的式 (I) 的化合物和 / 或其几何异构体和 / 或立体异构体和 / 或非对映体和 / 或盐和 / 或水合物和 / 或溶剂合物和 / 或多晶型物:



其中

R_1 和 R_2 各自独立地是氢, 烷基, 烯基, 芳基, 环烷基或芳酰基,
或 R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环;

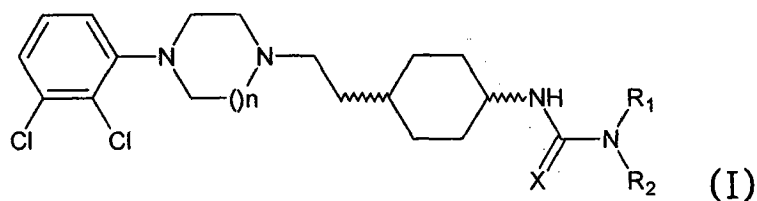
X 是 O 或 S；

n 是 1 或 2。

33. 权利要求 32 的方法,其中式 (I) 的化合物是反式 -4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺或其药学可接受的盐。

34. 权利要求 33 的方法,其中式 (I) 的化合物是反式 -4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸盐。

35. 治疗有效量的式 (I) 的化合物和 / 或其几何异构体和 / 或立体异构体和 / 或非对映体和 / 或盐和 / 或水合物和 / 或溶剂合物和 / 或多晶型物在制备用于治疗抑郁症的药物中的应用,



其中

R_1 和 R_2 各自独立地是氢,烷基,烯基,芳基,环烷基或芳酰基,
或 R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环;

X 是 O 或 S;

n 是 1 或 2。

包含多巴胺受体配体的药物组合物和使用多巴胺受体配体的治疗方法

[0001] 本申请请求 2007 年 8 月 3 日提交的美国临时申请号 US60/953,694 的利益,将该文献的全部内容引入本文作参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及使用多巴胺受体配体治疗抑郁症的方法。本发明还涉及包含多巴胺受体配体和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的药物组合物和使用多巴胺受体配体和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的联合给药治疗例如精神分裂症、严重抑郁症和双相抑郁症等疾病的方法。

背景技术

[0003] 精神分裂症是终生残疾性精神障碍,据报道的全世界发生率约 1%,包括 320 万美国人(例如,参见 Mueser 和 McGurk, *Lancet*, 363, 2063-72, 2004)。该障碍通常在青春期或年轻的成人期过程中表现出来;主要症状分成三类:阳性症状,例如妄想和幻觉,阴性症状,例如无法驾驶和回避社交,和认知症状,例如注意力和记忆问题。这些导致社交和职业功能障碍,不可避免地对家庭 and 广泛社会中受侵害个体的场所具有显著影响。除精神症状外,具有精神分裂症的患者还比一般人群处于更大的医学并存病的风险中。

[0004] 目前的指导方针推荐非典型抗精神病药物,包括利培酮,奥氮平,喹硫平,齐拉西酮和阿立哌唑作为治疗精神分裂症的一线治疗药物。这些药物一致性的特征在于其双向作用模式:除拮抗多巴胺 D₂ 受体外,它们还是 5-羟色胺 5-HT_{2A} 受体的有效抑制剂。

[0005] 尽管相对于传统的精神安定药进行了改进,但是非典型抗精神病药物在有效控制疾病方面仍然存在缺陷。特别地,这些药物与副作用的高发生率相关(例如在高剂量下的锥体外系症状 [EPS],镇静,心血管作用,例如 QTc 延长,血液学改变,对性功能的作用,体重增长,代谢异常)。此外,治疗抵抗性仍然保持较高水平,其中 10-30% 的患者对目前可利用的抗精神病药物几乎没有或没有响应,且至多还有 30% 的患者仅具有部分治疗响应(例如,参见 Lehman 等, *Am. J. Psychiatry*, 161(2 Suppl), 1-56, 2004)。这导致通常的临床实践试验性地使用高剂量的非典型抗精神病药物的多种药物疗法和使用其它精神治疗药物强化(例如,参见 Zink 等, *Eur. Psychiatry*, 19 :56-58, 2004 ;Stahl 和 Grady, *Curr. Med. Chem.* , 11, 313-27, 2004)。

[0006] 双相情感障碍是一种复杂的慢性病,它导致明显的心境不稳和不寻常的精神和行为转换,最终导致功能缺损;它与显著的发病率和死亡率相关。其自身表现为从幸福愉快感和兴奋性到抑郁和精神运动性阻抑的情绪和精神改变 (Goodwin 和 Jamison, 1990 (Goodwin FK, Jamison KR. In :*Manic-depressive illness*. New York :Oxford University Press, 642-647, 1990), 并且与显著的发病率和死亡率相关。在这种人群中的自杀率是所有精神病中最高的 (Müller-Oerlinghausen 等, *Lancet*, 359(9302), 241-7, 2002)。在各期中治疗双相情感障碍,其中各期呈现出其自身的一系列对治疗医生的挑战。双极躁狂占精神病紧急

发作的七分之一。急性躁狂和混合型发作通常与严重的行为、身体、功能和认知障碍相关，它们可以具有重要的个人和社会后果。

[0007] 目前可利用各种药理学活性剂控制急性躁狂，包括情绪稳定剂，抗惊厥药和抗精神病药。近年来，已经批准非典型抗精神病药物（例如奥氮平，利培酮，喹硫平，齐拉西酮，阿立哌唑）用于治疗双相情感障碍中的躁狂。与常用活性剂相比，非典型抗精神病药物的副作用特性更有利。然而，非典型抗精神病药物与代谢副作用的风险增加相关，包括体重增长，血脂异常，葡糖耐受不良和 II 型糖尿病。因这种风险增加，所以 FDA 要求对所有非典型抗精神病药物警示性标记糖尿病。其它副作用通常与双相情感障碍患者中急性躁狂的目前可利用的治疗选择相关，所述双相情感障碍患者中的急性躁狂包括颤抖，精神运动缓慢，认知损害，激动加剧，肾毒性，甲状腺功能改变和性功能障碍。

[0008] 因此，尽管药理学治疗双相情感障碍有了显著发展，但是目前可利用的疗法仍然无法满足治疗需求，且仅低百分比的患者持续得益于治疗 (Sachs, J. Clin. Psychopharmacol., 23(3 Suppl 1), S2-8, 2003)。大量百分比的患者无法对这些治疗选项作出完全响应并且持续经历低于最低限度的症状，且甚至复发。这些缺陷限制了它们的可应用性和效果或导致患者不配合治疗。

[0009] 心境障碍中的严重抑郁症是最常见的之一，影响 1/5 人的寿命。世界卫生组织估计抑郁症目前是由残疾导致的寿命减少的第四位最重要的世界性原因，并且到 2020 年会成为第二位最重要的原因（例如，参见 Science, 288, 39-40, 2000）。严重抑郁症是明显侵害个体生活质量的严重精神障碍。不同于正常的居丧或偶然发作的“沮丧”，MDD 导致漫长期限的忧郁和绝望并且可能剥夺患者乐于活动或以前可享受的人际关系的能力。在某些情况中，抑郁症发作看起来因明显的疼痛情况引起，但 MDD 还可以在无具体应激源的情况下发生。研究表明抑郁症的最初发作可能是对具体刺激物的反应，但后期发作更可能在没有触发情况下逐渐开始。患有严重抑郁的人发现与职业相关的责任和其它这类任务作为行使父母职责的负累，并且必须做出巨大努力。心理效率和记忆受影响，甚至导致简单的工作成为无聊和愤怒。性快乐减少；许多具有 MDD 的人变得孤独和避免任何类型的社交活动。甚至享受美餐或健康夜间睡眠的能力频繁缺失；许多患抑郁症的人报道长期全身不适感（广泛的不舒适或不安）。就某些情况而言，疼痛和患有伴随的 MDD 变得如此的无法忍受，以致自杀被视为唯一的选择；MDD 在任何精神障碍中具有最高的死亡率。

[0010] 患有严重抑郁症的个体病症有时是因个体还患有焦虑症这一事实而并发。因此，除其抑郁症的疾病征状外，患者还可以表现出过度的或不受控制的烦恼、易怒、紧张感、恐惧、烦乱不安和失眠的征兆，难以集中和躯体多处主诉，例如疼痛和痛，颤搐，僵硬，肌阵挛性反射，耳鸣，视力模糊，热和冷潮红等，所有这些征状均添加到个体的社会和职业损害中。

[0011] 药物治疗抑郁症通常是不足的，其中许多患者典型地未达到病症消退，甚至在治疗几个月之后也是如此。此外，存在高复发率——实现消退的约 85% 的患者出现严重抑郁再次发作。最终，许多目前可利用的抗抑郁药与副作用相关，这些副作用导致患者停止服用药物，从而濒临复发（进一步）抑郁症和其它疾病的危险。

[0012] 因此，对许多患者而言，许多当今的药物既不完全安全，也不完全可耐受。因此，对治疗病症例如精神分裂症、抑郁症、严重抑郁症、急性躁狂和双相情感障碍的新制剂和新方法存在现存的和持续的需求，这种药物对广泛的患者有效（特别是对于治疗抵抗性患者），

它们是安全的和更可耐受的,或补偿现存药物的功效。

发明内容

[0013] 在一个方面中,本发明涉及通过给予多巴胺受体配体治疗抑郁症的方法。在一个实施方案中,本发明涉及通过给予反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺或其药学可接受的盐治疗抑郁症的方法。

[0014] 在另一个方面中,本发明涉及包含多巴胺受体配体和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的药物组合物。在一个实施方案中,披露了包含反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺或其药学可接受的盐和依他普仑或其药学可接受的盐的药物组合物。在其它实施方案中,披露了通过给予多巴胺受体配体和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的组合来治疗例如精神分裂症,严重抑郁症和双相抑郁症等疾病的方法。

附图说明

[0015] 图1表示使用赋形剂和丙咪嗪长期治疗对对照组(空心符号)和受到慢性轻度应激的动物(实心符号)中1%蔗糖溶液消耗的效果。

[0016] 图2表示使用赋形剂和盐酸cariprazine长期治疗对对照组(空心符号)和受到慢性轻度应激的动物(实心符号)中1%蔗糖溶液消耗的效果。

[0017] 图3表示使用赋形剂和草酸依他普仑长期治疗对对照组(空心符号)和受到慢性轻度应激的动物(实心符号)中1%蔗糖溶液消耗的效果。

[0018] 图4表示使用赋形剂,草酸依他普仑和盐酸cariprazine长期治疗对对照组(空心符号)和受到慢性轻度应激的动物(实心符号)中1%蔗糖溶液消耗的效果。

[0019] 图5表示使用单独给予的赋形剂,草酸依他普仑和盐酸cariprazine或盐酸cariprazine与草酸依他普仑的联合给药长期治疗对受到慢性轻度应激的动物中1%蔗糖溶液消耗的效果。

[0020] 图6表示使用单独给予的赋形剂,草酸依他普仑和盐酸cariprazine或盐酸cariprazine与草酸依他普仑的联合给药长期治疗对受到慢性轻度应激的动物中1%蔗糖溶液消耗的效果。

[0021] 图7表示使用单独的盐酸cariprazine,单独的草酸依他普仑或盐酸cariprazine与草酸依他普仑的联合给药长期治疗对受到慢性轻度应激的动物中1%蔗糖溶液消耗的效果。

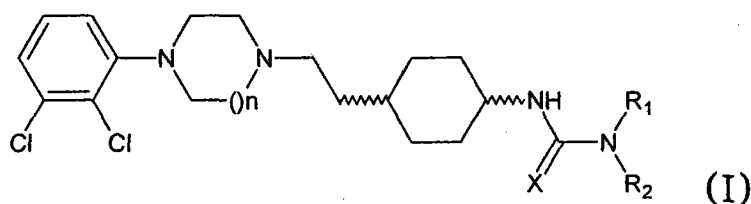
具体实施方式

[0022] 在一个方面中,本发明涉及通过给予多巴胺受体配体治疗抑郁症的方法。

[0023] 在另一个方面中,本发明涉及包含选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和多巴胺受体配体(例如多巴胺D₂/D₃受体配体)的药物组合物。

[0024] 在一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和式(I)的化合物:

[0025]



[0026] 其中

[0027] R_1 和 R_2 各自独立地是氢, 烷基, 烯基, 芳基, 环烷基或芳酰基,

[0028] 或 R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环;

[0029] X 是 O 或 S;

[0030] n 是 1 或 2;

[0031] 和 / 或其几何异构体和 / 或立体异构体和 / 或非对映体和 / 或盐和 / 或水合物和 / 或溶剂合物和 / 或多晶型物。

[0032] 在某些实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示烷基时, 烷基部分是取代或未取代的饱和烃基, 其可以是直链或支链的并且包含约 1-约 6 个碳原子 (例如 1-4 个碳原子), 且任选被一个或多个 C_{1-6} 烷氧羰基, 芳基 (例如苯基) 或 $(C_{1-6}$ 烷氧羰基)- C_{1-6} 烷基或其组合取代。

[0033] 在其它实施方案中, R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环, 其可以是饱和或不饱和的任选取代的单环或双环, 该环可以进一步包含选自 O, N 或 S 的杂原子。例如, 所述杂环可以是吡咯烷、哌嗪、哌啶或吗啉。

[0034] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示烯基时, 烯基部分可以具有 2-7 个碳原子和 1-3 个双键。

[0035] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示芳基时, 芳基部分可以选自任选取代的单-, 双-或三环芳基, 例如, 但不限于, 苯基, 萘基, 氟壬基, 或蒽醌基 (例如苯基或萘基)。所述芳基部分可以被一个或多个 C_{1-6} 烷氧基, 三氟- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, C_{1-6} 烷酰基, 芳基, C_{1-6} 烷硫基, 卤素, 氰基或其组合取代。

[0036] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示环烷基时, 环烷基部分可以选自任选取代的单-, 双-或三环环烷基, 例如环己基或金刚烷基。

[0037] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示芳酰基时, 其中的芳基部分如上述所定义, 例如苯基。

[0038] 式 (I) 化合物的合成披露在例如美国专利公开号 US2006/0229297 中。式 (I) 的化合物是口服活性的和极为有效的多巴胺 D_3/D_2 受体拮抗剂, 它们对 D_3 受体的结合效力明显高于对 D_2 受体。其对 D_3 受体的拮抗高于对 D_2 受体的拮抗约一个数量级, 认为这能抵抗由 D_2 受体拮抗剂产生的某些锥体外系副作用。除其对多巴胺 D_3 比对 D_2 的亲合力增加外, 式 (I) 的化合物还在其它受体位点例如 5-HT_{2C}、组胺 H_1 和肾上腺素能受体位点上具有低效力, 这提示了对于副作用例如 EPSs 和体重增长的效力较低。

[0039] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物是反式 -4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺 (INN: cariprazine) 或其药学可接受的盐。例如, 式 (I) 的化合物是反式 -4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸盐 (盐酸 cariprazine)。

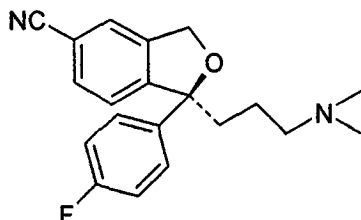
[0040] 在典型的实施方案中, 本发明涉及包含选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和

cariprazine 或其药学可接受的盐的药物组合物（例如包含选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和盐酸 cariprazine 的药物组合物）。

[0041] 可以使用的合适的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂包括，但不限于，西酞普兰，依他普仑，氟西汀，氟伏沙明，帕罗西汀，舍曲林及其药学可接受的盐和溶剂合物（例如水合物）。

[0042] 依他普仑是西酞普兰的 S-对映体且具有如下结构：

[0043]



[0044] 制备依他普仑的方法披露在，例如，美国专利号 34,712 和 6,566,540 和国际公开号 WO 03/000672, WO 03/006449, WO 03/051861 和 WO 2004/083197 中。

[0045] 国际公开号 WO 01/03694 和 WO 02/087566 中披露了依他普仑在治疗各种精神障碍中的应用，所述精神障碍包括严重抑郁症，广泛性焦虑障碍，社交焦虑症，创伤后精神紧张性障碍，惊恐发作，急性应激障碍，进食障碍（例如食欲亢进，厌食症和肥胖），恐怖症，心境恶劣，经前期综合征，认知障碍，冲动控制障碍，注意力缺陷伴多动障碍和药物滥用。国际公开号 WO 02/087566 还披露了依他普仑在治疗难以对使用常规 SSRI 初步治疗起反应的患者中的应用，特别是治疗具有严重抑郁症的难以对使用常规 SSRI 初步治疗起反应的患者。草酸依他普仑目前在美国作为 Lexapro[®] 销售，它用于治疗严重抑郁症和广泛焦虑症。Lexapro[®] 以 5、10 和 20mg 依他普仑速释片（作为草酸盐）和 5mg/mL 口服溶液得到。

[0046] 在另一个实施方案中，本发明涉及包含式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐和依他普仑或其药学可接受的盐（例如草酸依他普仑，氢溴酸依他普仑）的药物组合物。

[0047] 在另一个实施方案中，本发明涉及包含 cariprazine 或其药学可接受的盐和依他普仑或其药学可接受的盐的药物组合物。

[0048] 在另一个实施方案中，本发明涉及包含盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑的药物组合物。

[0049] 在另一个实施方案中，本发明涉及包含盐酸 cariprazine 和氢溴酸依他普仑的药物组合物。

[0050] 药学可接受的盐包括通过使作为碱起作用的主要化合物与无机酸或有机酸反应生成的那些盐，例如，与盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、水杨酸、扁桃酸和碳酸的盐。药学可接受的盐还包括作为酸起作用的主要化合物与适当碱反应形成的盐，例如钠、钾、钙、镁、铵和胆碱盐。本领域技术人员进一步公认可以通过使化合物与适当的无机酸或有机酸经任意许多已知方法反应来制备酸加成盐。或者，可以通过使本发明化合物与适当的碱经各种已知方法反应来制备碱金属和碱土金属盐。

[0051] 下面是可以通过与无机酸或有机酸反应得到的酸式盐的其它实例：乙酸盐，己二酸盐，藻酸盐，柠檬酸盐，天冬氨酸盐，苯甲酸盐，苯磺酸盐，硫酸氢盐，丁酸盐，樟脑酸盐，二

葡糖酸盐,环戊烷丙酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,富马酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳酸盐,马来酸盐,甲磺酸盐,烟酸盐,2-萘磺酸盐,草酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐、新戊酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,甲苯磺酸盐,甲磺酸盐和十一酸盐。

[0052] 例如,药学可接受的盐可以是盐酸盐、氢溴酸盐或草酸盐。

[0053] 用于本发明的某些化合物可以以不同多晶型存在。正如本领域公知的,多态现象是化合物作为一种以上不同结晶或“多晶型”种类结晶的能力。这种多晶型物的应用属于本发明的范围。

[0054] 用于本发明的某些化合物可以以不同溶剂合物形式存在。当在结晶过程中溶剂分子被掺入化合物分子的晶格结构时也形成本发明化合物的溶剂合物。例如,合适的溶剂合物包括水合物,例如一水合物,二水合物,倍半水合物和半水合物。这种溶剂合物的应用属于本发明的范围。

[0055] 本领域技术人员公认式 I 的化合物可以以不同互变体和几何异构体形式存在。所有这些化合物,包括顺式异构体、反式异构体、非对映体混合物、外消旋物、对映体、基本上纯和纯对映体的非外消旋混合物属于本发明的范围。基本上纯的对映体含有不超过 5% w/w 的相应的相对对映体,例如不超过 2%,例如不超过 1%。

[0056] 可以根据常规方法,例如通过使用旋光酸或碱形成非对映体盐或形成共价非对映体来拆分外消旋混合物,由此得到光学异构体。适当的酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。可以将非对映体混合物基于其物理和/或化学差异、通过本领域技术人员公知的方法分离成其各自的非对映体,所述本领域技术人员公知的方法例如通过色谱法或分级结晶。然后使旋光碱或酸从分离的非对映体盐中释放。分离光学异构体的不同方法包括使用手性色谱法(例如手性 HPLC 柱),其中使用或不使用通常的衍生,进行最佳选择以最大程度地分离对映体。合适的手性 HPLC 柱由 Diacel, 例如 Chiracel OD 和 Chiracel OJ 等制造,均可常规地选择。使用或不使用衍生而来的酶分离物也是有用的。式 I 的旋光化合物同样可以通过在不导致外消旋化的反应条件下在手性合成方法中使用旋光原料得到。

[0057] 此外,本领域技术人员公认式 I 的化合物可以以不同富含的同位素形式使用,例如富含 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 和/或 ^{14}C 。在一个具体的实施方案中,化合物被氘化。可以根据美国专利 US 5,846,514 和 6,334,997 中所述的方法制备这种氘化形式。如美国专利 US 5,846,514 和 6,334,997 中所述,氘化可以改善药物功效并且增加其作用期限。

[0058] 可以使用各种方法合成氘代化合物,例如下列文献中所述的方法:Dean, Dennis C.;Editor.Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000;6(10)] (2000),110pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS;Kabalka, George W.;Varma, Rajender S.The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN:TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN1990:20527 CAPLUS;和 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN:JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN1981:476229 CAPLUS。

[0059] 剂型

[0060] 大量标准参考文献可以利用,它们描述了制备各种适合于给予本发明化合物的制剂的方法,例如,在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(最新版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(Lieberman, Lachman, 和 Schwartz, 编辑)最新版, Marcel Dekker, Inc. 出版, 和 Remington's Pharmaceutical Sciences(Arthur Osol, 编辑), 1553-1593(最新版)中。

[0061] 给药方式和剂型与用于指定治疗应用所需的和有效的化合物或组合物的治疗用量紧密相关。

[0062] 合适的剂型包括但不限于口服、直肠、舌下、粘膜、鼻部、眼部、皮下、肌内、静脉内、透皮、脊柱、鞘内、关节内、动脉内、蛛网膜下、支气管、淋巴管和尿道内给药和用于全身递送活性成分的其他剂型。优选适合于口服给药的制剂。

[0063] 为了制备这种药物剂型,典型地将活性成分与药用载体根据常规制药混合技术混合。所述载体可以采用各种形式,这取决于给药所需的制剂形式。

[0064] 在制备口服剂型的组合物中,可以使用任意的常用的药用介质。因此,就液体口服制剂而言,例如混悬液、酏剂和溶液,其合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等。就固体口服制剂而言,例如粉末、胶囊和片剂,其合适的载体和添加剂包括淀粉、糖类、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊因其易于给药而代表了最有利的口服单位剂型。如果需要,可以通过标准技术给片剂包糖衣或包肠溶衣。

[0065] 就胃肠外制剂而言,载体通常包括无菌水,不过可以包括其它成分,例如,用于辅助溶解或防腐的成分。还可以制备可注射溶液,在这种情况下可以使用适当的稳定剂。

[0066] 在某些应用中,有利的是使用“载体化”形式的活性剂,例如通过将活性剂包囊在脂质体中或其它胶囊用材料的介质中,或通过固定活性剂,例如通过在适当的生物分子上共价键合、螯合或结合配位,所述生物分子例如选自蛋白质、脂蛋白、糖蛋白和多糖类。

[0067] 本发明使用适合于口服给药的制剂的治疗方法可以作为离散单位提供,例如胶囊、扁囊剂、片剂或锭剂,它们各包含预定量的作为粉末或颗粒的活性成分。任选可以使用在含水液体或非水液体中的混悬液,例如糖浆剂、酏剂、乳剂或顿服剂。

[0068] 可以通过任选使用一种或多种辅助成分压制或模制或湿法制粒而制备片剂。可以通过在合适的机器中压制自由流动形式,例如粉末或颗粒形式的活性化合物来制备压制片,所述粉末或颗粒任选与例如粘合剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或放电剂混合。可以通过在合适的机器中模制制备由粉状活性化合物与适当载体的混合物组成的模制片。

[0069] 可以通过将活性化合物加入到浓糖、例如蔗糖的水溶液中,再向其中加入任意辅助成分来制备糖浆剂。这种辅助成分可以包括矫味剂、合适的防腐剂、延缓糖结晶的试剂和增加任意其它成分溶解度的试剂,例如多元醇,例如甘油或山梨醇。

[0070] 适合于胃肠外给药的制剂通常包括活性化合物的无菌水制剂,其优选与接受者血液等渗(例如生理盐水溶液)。这种制剂可以包括助悬剂和增稠剂和为使化合物靶向至血液成分或一种或多种器官而设计的脂质体或其它微粒系统。可以将制剂制成单位剂量或多剂量形式。

[0071] 胃肠外给药可以包括全身递送或直接递送至 CNS 的任意合适的形式。给药可以是

例如静脉内、动脉内、鞘内、肌内、皮下、肌内、腹部内（例如腹膜内）等，并且可以通过输注泵（体外或植入）或任意其它适合于所需给药方式的适当形式进行。

[0072] 鼻部和其它粘膜喷雾剂（例如可吸入形式）可以包括活性化合物与防腐剂和等渗剂的纯水溶液。优选将这种制剂调节至 pH 和与鼻部或其它粘膜相容的等渗状态。或者，它们可以是悬浮于气体载体中的固体细粉形式。可以通过任意合适的方式或方法，例如通过喷雾器、雾化器、计量剂量吸入器等递送这种制剂。

[0073] 可以将直肠给药用制剂制成含有适当载体的栓剂，所述载体例如可可脂，氢化油脂或氢化脂肪酸。

[0074] 可以通过将活性剂掺入触变或凝胶状载体例如纤维素介质，例如甲基纤维素或羟乙基纤维素制备透皮制剂，然后将得到的制剂包装在适合安全接触穿戴者皮肤表皮的透皮装置中。

[0075] 除上述成分外，本发明制剂还可以进一步包括一种或多种辅助成分，其选自稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等。

[0076] 本发明的制剂可以具有速释、持续释放、缓释或本领域技术人员公知的任意其它释放特性。

[0077] 通常以如下组合的每日剂量方案给予组合物中存在的活性成分（对成年患者而言）：例如，约 0.1mg- 约 500mg，例如约 1mg-400mg，例如约 10mg- 约 250mg 的口服剂量；或约 0.1mg- 约 100mg，例如约 0.1mg- 约 50mg，例如约 1- 约 25mg 的静脉内、皮下或肌内剂量。

[0078] 在某些实施方案中，所述药物组合物包括约 0.05mg，约 0.1mg，约 0.2mg，约 0.25mg，约 0.3mg，约 0.4mg，约 0.5mg，约 0.75mg，约 1mg，约 1.5mg，约 2mg，约 2.5mg，约 3mg，约 3.5mg，约 4mg，约 4.5mg，约 5mg，约 5.5mg，约 6mg，约 6.5mg，约 7mg，约 7.5mg，约 8mg，约 8.5mg，约 9mg，约 9.5mg，约 10mg，约 10.5mg，约 11mg，约 11.5mg，约 12.0mg，约 12.5mg，约 13.0mg，约 13.5mg，约 14.0mg，约 14.5mg 或约 15.0mg 式 I 的化合物或其药学可接受的盐（例如盐酸 cariprazine）。

[0079] 例如，所述药物组合物包括约 0.1mg，约 0.25mg，约 0.5mg，约 1mg，约 1.5mg，约 2mg，约 2.5mg，约 3mg，约 5mg，约 6mg，约 7.5mg，约 9mg，约 12.5mg 或约 15.0mg 式 I 的化合物或其药学可接受的盐（例如盐酸 cariprazine）。

[0080] 在其它实施方案中，式 I 的化合物或其药学可接受的盐在组合物中的存在量在任意两者下述剂量之间的范围（例如约 0.1mg- 约 15mg，约 0.5mg- 约 12.5mg，约 1.5mg- 约 6mg，约 6mg- 约 12.5mg）。

[0081] 在另一个实施方案中，所述药物组合物包括约 1mg，约 1.5mg，约 2.0mg，约 2.5mg，约 4mg，约 5mg，约 10mg，约 15mg，约 20mg，约 25mg，约 30mg 的依他普仑或其药学可接受的盐（例如草酸依他普仑，氢溴酸依他普仑）。

[0082] 在另一个实施方案中，所述药物组合物包括约 4mg，约 8mg，约 12mg，约 16mg，约 24mg 或约 28mg 的依他普仑或其药学可接受的盐（例如草酸依他普仑，氢溴酸依他普仑）。

[0083] 在其它实施方案中，以如下每日剂量给予式 (I) 的化合物：约 0.01mg/kg- 约 10mg/kg，例如约 0.1mg/kg- 约 1mg/kg（例如约 0.03mg/kg，约 0.065mg/kg，约 0.1mg/kg，约 0.25mg/kg，约 0.3mg/kg 或约 1mg/kg），并且以如下每日剂量给予 SSRI：约 0.01mg/kg- 约

10mg/kg, 例如约 0.1mg/kg- 约 5mg/kg (例如约 0.1mg/kg, 约 0.5mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3.9mg/kg 或约 5mg/kg)。

[0084] 可以配制包含草酸依他普仑和盐酸 cariprazine 的单位剂型, 使得草酸依他普仑和盐酸 cariprazine 彼此不接触。

[0085] 可以将所需剂量作为在全天内适当时间间隔给予的一次或多次每日亚剂量给予, 或者, 例如以单剂量在早晨或晚上给药。例如, 可以将每日剂量分成一、二、三或四次分开的日剂量。

[0086] 治疗期限可以是数十年, 数年, 数月, 数周或数天, 只要有益性持续。

[0087] 可以同时给予式 (I) 的化合物和 SSRI (作为分开的剂型或合并的剂型) 或可以在给予 SSRI 之前或之后给予式 (I) 的化合物。

[0088] 治疗方法

[0089] 本发明的另一个方面涉及治疗可通过巴胺受体配体 (例如多巴胺 D₂/D₃ 受体配体) 和 / 或 SSRI 缓解的病症的方法。

[0090] 在一个实施方案中, 本发明涉及治疗中枢神经系统 (CNS) 障碍的方法, 通过给予治疗有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (例如依他普仑或其药学可接受的盐, 例如草酸依他普仑) 来进行。

[0091] 可以治疗的 CNS 障碍的实例包括, 但不限于, 严重抑郁症, 双相抑郁症, 广泛性焦虑症, 社交焦虑症, 创伤后精神紧张性障碍, 惊恐发作, 急性应激障碍, 进食障碍 (例如食欲亢进, 食欲减退和肥胖), 恐怖症, 心境恶劣, 经前期综合征, 经前情绪障碍, 认知障碍, 冲动控制障碍, 注意力缺陷伴多动障碍和药物滥用。所述联合给药还可以有效治疗难以对用常规 SSRI 初步治疗起响应的患者, 特别是有效治疗患有严重抑郁症且难以对用常规 SSRI 初步治疗起响应 (“治疗抗性严重抑郁症”) 的患者。所述联合给药可以进一步治疗或减轻有此需要的患者的自杀念头和改善中风后的无残疾存活。在其它实施方案中, CNS 障碍是严重抑郁症 (例如治疗抗性严重抑郁症) 或双相抑郁症。

[0092] 另一个实施方案是治疗患有治疗抗性抑郁症的患者的方法, 通过给予有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (例如依他普仑或其药学可接受的盐, 例如草酸依他普仑) 来进行。

[0093] 另一个实施方案是治疗患有治疗抗性严重抑郁症的患者的方法, 通过给予有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (例如依他普仑或其药学可接受的盐, 例如草酸依他普仑) 来进行。

[0094] 在另一个实施方案中, 本发明提供了给予 SSRI (例如依他普仑) 后减少治疗效力下降的方法, 包括共同给予所述 SSRI 和式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐。该方法优选通过对哺乳动物, 最优选人共同给予 SSRI 和式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐来实施。

[0095] 式 (I) 的化合物是多巴胺 D₂/D₃ 受体配体。在其它实施方案中, 本发明提供了治疗需要调控多巴胺 D₃ 和 / 或 D₂ 受体的病症的方法, 通过给予有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (例如依他普仑或其药学可接受的盐, 例如草酸依他普仑) 来进行。

[0096] 多巴胺能神经递质系统的功能障碍分别涉及几种神经精神性和神经变性疾病的病理学, 例如精神分裂症、药物滥用和帕金森病。多巴胺的作用通过至少 5 种不同的多巴胺

受体介导,这些受体属于 D_1 -(D_1 , D_5) 或 D_2 -(D_2 , D_3 , D_4) 家族。已经证实 D_3 受体在大脑多巴胺能系统中具有特征性分布。即,在某些缘结构,例如伏核和科雷加岛中发现高密度。因此,优先靶向 D_3 受体可能是更具选择性地调控多巴胺能功能和由此在几种异常情况中成功进行治疗干预的富有希望的方法,所述异常情况例如为精神分裂症、情绪或认知功能障碍和成瘾(例如,参见 Sokoloff, P. 等 :Nature, 1990, 347, 146 ;Schwartz, J. C. , 等 :Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295 ;Levant, B. :Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), 成瘾(例如,参见 Pilla, C. 等 :Nature 1999, 400, 371) 和帕金森病(例如,参见 Levant, B. 等 :CNS Drugs 1999, 12, 391) 或疼痛(例如,参见 Levant, B. 等 :Neurosci. Lett. 2001, 303, 9)。

[0097] 多巴胺 D_2 受体广泛分布于脑中并且已知涉及大量生理功能和病理状态。 D_2 拮抗剂广泛作为例如抗精神病药的药物使用。然而,还众所周知 D_2 受体的显著拮抗作用导致不想要的副作用,例如锥体外运动症状、精神运动镇静作用或认识障碍。这些副作用严重地限制了 D_2 拮抗剂化合物的治疗应用(Wong A. H. C. 等 :Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269。)

[0098] 在另一个方面中,本发明提供了治疗需要优先调控多巴胺 D_3 和 / 或 D_2 受体的病症的方法,所述病症例如为精神病(例如精神分裂症,情感分裂型精神症),伴随精神分裂症的认知损害,轻度至中度认知缺陷,痴呆,与痴呆相关的精神病状态,精神性抑郁,躁狂,急性躁狂,偏执型精神障碍和妄想症,运动障碍,例如帕金森病,神经安定药诱发的帕金森综合症,迟发性运动障碍、进食障碍(例如贪食症),注意力缺陷障碍,儿童多动症,抑郁症,焦虑,性功能障碍,睡眠障碍,呕吐,侵犯,孤独症和药物滥用,该方法包括给予有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐(例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(例如依他普仑或其药学可接受的盐,例如草酸依他普仑)。

[0099] 典型治疗方法包括治疗精神分裂症,情感分裂型精神症,伴随精神分裂症的认知损害,轻度至中度认知缺陷,痴呆,与痴呆相关的精神病状态,精神病性抑郁症,躁狂,偏执型精神障碍和妄想症,运动障碍,例如帕金森病,神经安定药诱发的帕金森综合症,抑郁症,焦虑,药物滥用(例如可卡因滥用)。

[0100] 上述两种受体作用的特定组合使得 D_3 拮抗作用(例如认知增强作用、抑制锥体外运动症状、对药物滥用的抑制作用)和 D_2 拮抗作用(例如抗精神病作用)的有益效果同时表现出来。此外,相同的组合令人意外地导致抵偿了 D_2 拮抗作用的不利特征(例如锥体外症状、精神运动镇静作用、认识障碍)。

[0101] 典型实施方案是治疗患有精神分裂症的患者的方法,通过给予有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐(例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(例如依他普仑或其药学可接受的盐,例如草酸依他普仑)来进行。

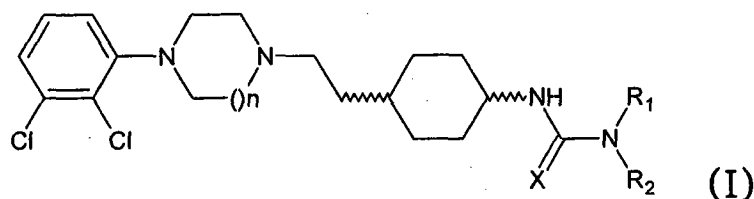
[0102] 另一种典型实施方案是治疗患有躁狂(例如急性躁狂)的患者的方法,通过给予有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐(例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(例如依他普仑或其药学可接受的盐,例如草酸依他普仑)来进行。

[0103] 另一种典型实施方案是治疗患有双相抑郁症的患者的方法,通过给予有效量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐(例如盐酸 cariprazine) 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(例如依他普仑或其药学可接受的盐,例如草酸依他普仑)来进行。

[0104] 根据另一个方面,本发明涉及治疗抑郁症的方法,包括对此需要的患者给予有

效量的式 (I) 的化合物：

[0105]



[0106] 其中

[0107] R_1 和 R_2 各自独立地是氢, 烷基, 烯基, 芳基, 环烷基或芳酰基,

[0108] 或 R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环；

[0109] X 是 O 或 S；

[0110] n 是 1 或 2；

[0111] 和 / 或其几何异构体和 / 或立体异构体和 / 或非对映体和 / 或盐和 / 或水合物和 / 或溶剂合物和 / 或多晶型物。

[0112] 在某些实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示烷基时, 烷基部分是取代或未取代的饱和烃基, 其可以是直链或支链的并且包含约 1-约 6 个碳原子 (例如 1-4 个碳原子), 且任选被一个或多个 C_{1-6} 烷氧羰基, 芳基 (例如苯基) 或 (C_{1-6} 烷氧羰基)- C_{1-6} 烷基或其组合取代。

[0113] 在其它实施方案中, R_1 和 R_2 与相邻的氮原子一起形成杂环, 它可以是饱和或不饱和的任选取代的单环或双环, 该环可以进一步包含选自 O, N 或 S 的杂原子。例如, 所述杂环可以是吡咯烷、哌嗪、哌啶或吗啉。

[0114] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示烯基时, 烯基部分可以具有 2-7 个碳原子和 1-3 个双键。

[0115] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示芳基时, 芳基部分可以选自任选取代的单-, 双-或三环芳基, 例如, 但不限于, 苯基, 萘基, 氟壬基, 或蒽醌基 (例如苯基或萘基)。所述芳基部分可以被一个或多个 C_{1-6} 烷氧基, 三氟- C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, C_{1-6} 烷酰基, 芳基, C_{1-6} 烷硫基, 卤素, 氰基或其组合取代。

[0116] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示环烷基时, 环烷基部分可以选自任选取代的单-, 双-或三环环烷基, 例如环己基或金刚烷基。

[0117] 在其它实施方案中, 当 R_1 和 / 或 R_2 表示芳酰基时, 其中的芳基部分如上述所定义, 例如为苯基。

[0118] 在一个实施方案中, 用于治疗抑郁症的式 (I) 的化合物是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N, N-二甲基氨基甲酰基-环己胺 (INN: cariprazine) 或其药学可接受的盐。例如, 式 (I) 的化合物是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N, N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸盐 (盐酸 cariprazine)。

[0119] 在一个典型的实施方案中, 本发明涉及治疗抑郁症的方法, 包括对有此需要的患者给予有效量的反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N, N-二甲基氨基甲酰基-环己胺或其药学可接受的盐, 例如反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N, N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸盐。

[0120] 在某些实施方案中, 所述抑郁症是严重抑郁症。

[0121] 在其它实施方案中, 所述抑郁症是治疗抗性抑郁症。

[0122] 为了治疗抑郁症,通常以如下每日剂量方案给予式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) (就成年患者而言):例如,约 0.1mg- 约 500mg,例如约 1mg- 约 400mg,例如约 10mg- 约 250mg 的口服剂量;或约 0.1mg- 约 100mg,例如约 0.1mg- 约 50mg,例如约 1- 约 25mg 的静脉内、皮下或肌内剂量。

[0123] 在某些实施方案中,为治疗抑郁症所给予的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) 的量是约 0.05mg,约 0.1mg,约 0.2mg,约 0.25mg,约 0.3mg,约 0.4mg,约 0.5mg,约 0.75mg,约 1mg,约 1.5mg,约 2mg,约 2.5mg,约 3mg,约 3.5mg,约 4mg,约 4.5mg,约 5mg,约 5.5mg,约 6mg,约 6.5mg,约 7mg,约 7.5mg,约 8mg,约 8.5mg,约 9mg,约 9.5mg,约 10mg,约 10.5mg,约 11mg,约 11.5mg,约 12.0mg,约 12.5mg,约 13.0mg,约 13.5mg,约 14.0mg,约 14.5mg 或约 15.0mg。例如,为治疗抑郁症所给予的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) 的量是约 0.1mg,约 0.25mg,约 0.5mg,约 1mg,约 1.5mg,约 2mg,约 2.5mg,约 3mg,约 5mg,约 6mg,约 7.5mg,约 9mg,约 12.5mg 或约 15.0mg。

[0124] 在其它实施方案中,为治疗抑郁症所给予的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐 (例如盐酸 cariprazine) 的量在任意两者这些剂量之间的范围 (例如约 0.1mg- 约 15mg,约 0.5mg- 约 12.5mg,约 1.5mg- 约 6mg,约 6mg- 约 12.5mg)。

[0125] 在其它实施方案中,为治疗抑郁症所给予的式 (I) 化合物的每日剂量是约 0.01mg/kg- 约 10mg/kg,例如约 0.1mg/kg- 约 1mg/kg (例如约 0.03mg/kg,约 0.065mg/kg,约 0.1mg/kg,约 0.25mg/kg,约 0.3mg/kg 或约 1mg/kg)。

[0126] 定义

[0127] 本文所用的术语“依他普仑”包括 1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(对-氟苯基)-5-异苯并呋喃腈 (phthalan carbonitrile), 优选包含低于 3, 2, 1, 0.5 或 0.2% 重量的其 R-对映体 (基于 100% 总重量的 1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(对-氟苯基)-5-异苯并呋喃腈), 即, 具有 97, 98, 99, 99.5 或 99.8% (按重量计) 对映体纯度的 S-西酞普兰。依他普仑的优选的药学可接受的盐包括, 但不限于, 草酸依他普仑和氢溴酸依他普仑。术语“依他普仑”还包括依他普仑及其药学可接受的盐的多晶型物、水合物、溶剂合物和非晶型。草酸依他普仑和氢溴酸依他普仑的晶体, 例如如国际公开号 WO 03/011278 和美国专利申请公开号 US2004/0167209, 2005/019653 和 2005/0197388 中所述的那些。

[0128] 术语“药学可接受的”意指对动物或人的体内应用而言是生物学或药理学相容性的, 且优选意指得到联邦或州政府管理部门批准或列在美国药典或其它公认药典中用于动物且尤其是用于人的形式。

[0129] 本文所用的术语“精神分裂症”意指包括精神障碍组, 其特征在于思维和感知障碍, 且包括精神分裂症 (和所有其亚型; 妄想, 紧张型精神分裂症, 分裂的, 后遗症, 分化不良型的) 和其它精神障碍 (作为 Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 第 4 版, Washington, D. C (1994) : American Psychiatric Association 或 The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva (1992) : World Health Organization 认可的), 例如精神分裂症样疾病和情感分裂性精神病、短时精神障碍等。

[0130] 在临床评价中, 精神分裂症通常标记为: “阳性症状”, 例如幻觉 (尤其是幻听, 通常作为声音经历), 分裂性思维过程和妄想; 以及“阴性症状”, 包括情感冷淡、失语症、缺乏

情感反应和兴趣缺失。

[0131] 本文所用的术语“精神分裂症阴性症状”意旨一类精神分裂症症状,其可以被视为反映出功能性定向思维或活动的“丧失”。精神分裂症阴性症状是本领域众所周知的,包括情感冷淡(其特征在于例如不动的和/或反应迟钝的面部表情、眼睛接触困难和身体语言减少)、失语症(“言语贫乏”或短暂、简明和/或空洞的答复)、缺乏情感反应(其特征在于开始和进行目标导向活动的的能力下降或不存在)、兴趣缺失(失去兴趣或快乐)、社会孤立(社交动力和关系减少)、冷漠和本领域技术人员公知的其它阴性症状。可以使用本领域公知的方法评价精神分裂症的阴性症状,包括,但不限于,简明精神病评定量表(BPRS)以及阳性和阴性症状量表(PANSS)。BPRS和PANSS具有可以用于测量阴性症状的亚标度或因素。可以设计其它标度以找到具体的阴性症状:例如阴性症状评定量表(SANS),阴性症状评价(NSA)和缺陷型精神分裂症诊断量表(SDS)。BPRS和PANSS的亚标度还可以用于评价阳性症状,不过,用于具体评价阳性症状的方法也可以利用(例如阳性症状评定量表或SAPS)。

[0132] 本文所用的术语“与精神分裂症相关的认知缺陷”意旨精神分裂症患者的认知缺陷。精神分裂症中的认知损害是该病的核心特征(即并非治疗或临床症状的结果)。认知缺陷包括,但不限于注意力/警觉、工作记忆、言语学习和记忆力、视觉空间记忆力、推理/问题解决和社交认知的缺乏。存在大量用于测量精神分裂症中的认知缺陷的神经心理学测验,例如威斯康辛卡片分类测验(WCST)。

[0133] 术语“治疗(treat)”、“疗法(treatment)”和“处理(treating)”意旨一种或多种下列情况:

[0134] (a) 缓解或减轻受试者的至少一种疾病症状,包括,例如过敏性和炎性疾病,例如哮喘和COPD;

[0135] (b) 缓解或减少受试者经历的疾病表现的强度和/或期限,包括,但不限于,对指定刺激物(例如压力、组织损伤、低温等)响应的那些;

[0136] (c) 阻止、延缓发作(即,在疾病临床表现前的期间)和/或降低疾病发展或恶化风险。

[0137] 本文所用的术语“心境障碍”包括DSM-IV-TR中指定的心境障碍,包括,但不限于,抑郁性疾病,例如严重抑郁症。

[0138] 患有“治疗抗性抑郁”的患者包括(1)难以对连续给予6周最短期限的标准剂量(即,显著优于双盲研究中的安慰剂)抗抑郁药(例如SSRIs)有响应的患者和(2)难以对连续给予12周最短期限的标准剂量的抗抑郁药(例如SSRI)(单一疗法)有响应的患者。用于确定患者的抑郁症是否对抗抑郁药存在治疗抗性的一种标准在于,到6,8或12周试验结束时是否达到临床整体印象-改善(CGI-I)评分是1(非常显著的改善)或2(显著改善)。CGI-I评分等级定义在Guy, W. (ed.):ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised, DHEW Pub. No. (ADM) 76-338, Rockville, MD, National Institute of Mental Health, 1976中。

[0139] “有效量”意旨当对患者给药以治疗状态、疾病或病症时足以影响这种治疗的本发明组合物的用量。“有效量”会根据活性成分、所治疗的疾病或病症及其严重性和所治疗哺乳动物的年龄、体重、身体状况和反应性的不同而改变。根据本发明的一个实施方案,包含式(I)的化合物(例如盐酸cariprazine)和SSRI(例如草酸依他普仑)的组合物的有效

量是有效治疗中枢神经系统疾病的用量,所述中枢神经系统疾病例如为精神分裂症,严重抑郁症,治疗抗性严重抑郁症,双相抑郁症,广泛性焦虑症,社交焦虑症,创伤后精神紧张性障碍或惊恐发作。

[0140] 给予治疗化合物是疾病或障碍的有效治疗方案的受试者或患者优选是人,但可以是任意动物,包括就试验或筛选或活性实验而言的实验室动物。因此,正如本领域技术人员可以容易理解的,本发明的方法、化合物和组合物特别适合于给予任意动物,特别是哺乳动物,包括,但绝不限于人,家养动物,例如猫或犬科动物,农场动物,例如但不限于牛,马,山羊,绵羊和猪科动物,野生动物(无论是野生的还是动物园中的),研究动物,例如小鼠,大鼠,家兔,山羊,绵羊,猪,狗,猫等,鸟类,例如鸡,火鸡,鸣鸟等,即,用于兽医应用。

[0141] 术语“约”或“近似”意旨对于本领域技术人员测定的具体数值来说在可接受误差范围内,这部分取决于如何测定或确定所述数值,即,限制测定系统。例如,“约”可以意旨本领域中每次实践在 1 或 1 以上标准偏差范围内。或者,“约”就组合物而言可以意旨至多 $\pm 20\%$, 优选至多 $\pm 10\%$, 更优选至多 $\pm 5\%$ 的范围。

[0142] 实施例

[0143] 下列实施例仅示例本发明,但不应被视为以任何方式限制本发明的范围,因为本发明包括的许多变化形式和等效方案对本领域技术人员而言在阅读本说明书时显而易见。

[0144] 实施例 1:在自由活动的大鼠额皮质中乙酰胆碱、多巴胺和 5-羟色胺的双向探针微量透析分析

[0145] 进行双向探针微量透析研究,以测定口服给予单独的和与草酸依他普仑(皮下给予)组合的盐酸 cariprazine 对自由活动的大鼠额皮质中乙酰胆碱、(ACh)、多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)细胞外浓度的作用。

[0146] 动物和环境

[0147] 对雄性 Sprague Dawley 大鼠(250-350g 体重;Charles River,UK)进行实验。使动物以每组 6 只饲养在 12h/12h 光照/黑暗循环(在 07.30h 时光照),环境温度 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $55 \pm 20\%$ 湿度中。可随意进食和饮水。在研究前使动物适应这些条件至少 5 天。

[0148] 手术

[0149] 用通过麻醉装置(St Bernard Medical Services,UK)递送的在 $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ (每次 1 升/min)混合物中的异氟烷(5%诱发,2%维持)麻醉大鼠。以脑功能区定位方式将具有 2mm 暴露的聚芳醚砜(PAES)膜顶端(CMA)的同心微量透析探针植入双侧前额皮质(坐标:AP: +3.2mm;L:相对于冠矢点 $\pm 2.5\text{mm}$;V:相对于头盖骨表面 -4.0mm;取自 Paxinos 和 Watson 的立体定位图(Paxinos G, Watson C., The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 第 2 版, London: Academic Press, 1986)。将上中切牙点棒设定在低于耳间线 3.3mm,使得冠矢点与人字点之间的头盖骨表面是水平的。每个探针的坐标与冠矢点的距离相同,除了一个探针的侧面测量点置于中线左侧,而另一个置于中线右侧。从每只大鼠的同侧测定样品(例如左侧探针用于测定 ACh,而右侧探针用于测定 DA 和 5-HT)。再制做头盖骨螺丝(不锈钢)的其它钻孔并且使用牙粘固粉固定探针。

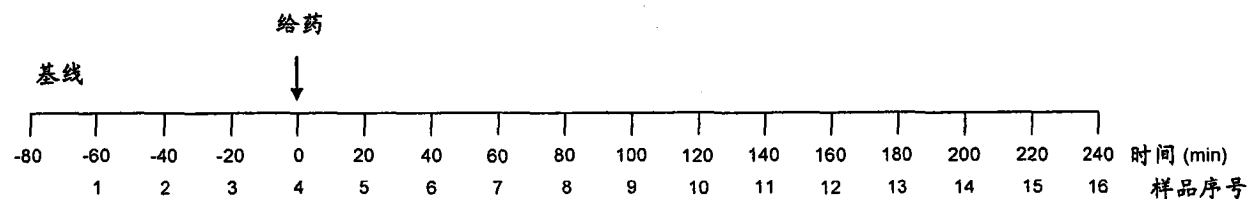
[0150] 在手术后,使动物各自饲养在圆形室(450mm 内径尺寸,320mm 壁高),其中微量透析探针与液体旋转体和平衡臂连接,以便无限制运动。允许大鼠至少 16h 的恢复期,可以随意取食和饮水。在此过程中,以 $1.2 \mu\text{l}/\text{min}$ 的流速连续给探针灌注具有如下电解质组成的

人工脑脊髓液 (aCSF ;Harvard Apparatus,UK) (按 mM 计) :钠 150 ;钾 3.0 ;镁 0.8 ;钙 1.4 ;磷酸盐 1.0 ;氯化物 155.0。此外,测定 ACh 水平的探针的 aCSF 灌注液包含新斯的明 (1 μ M),即防止这些样品中 ACh 分解的胆碱酯酶抑制剂。

[0151] 微量透析和给药

[0152] 在手术后当天进行本实验。从给药前 80min 开始每隔 20min 采集一次透析液样品,直到给药后 240min 为止 (从每一探针中总计采集 16 份样品 ;4 份给药前和 12 份给药后)。将样品采集入包含 5.0 μ l 0.1M 高氯酸的埃彭道夫管 (仅用于测定 DA 和 5-HT 的样品),以防止神经递质氧化。使用液氮即刻速冻 ACh 样品,另外,将 DA/5-HT 样品贮存在干冰上。在本实验完成后,将全部样品贮存在 -80 $^{\circ}$ C 下至分析为止。在实验后当周的剩余期限内进行第一组样品的 DA 和 5-HT 的 HPLC 分析和第二组样品的 ACh 的 HPLC 分析。

[0153]



[0154] 与通过皮下注射 (给药体积 1ml/kg 体重) 给予的草酸依他普仑 (1.0mg/kg) 或赋形剂 (盐水) 一起,通过口服途径,使用管饲法 (po),以 2ml/kg 体重的给药体积给予盐酸 cariprazine (0.03, 0.1 和 0.3mg/kg) 或赋形剂 (1% 甲基纤维素)。

[0155] 多巴胺和 5-HT 分析

[0156] 在相同透析样品中对 DA 和 5-HT 的检测和随后的定量涉及使用结合电化学检测的反相离子对 HPLC。简言之,该方法使用填充了 ODS2, 3 μ m 颗粒 (150 \times 2.1mm 内径 ;Capital HPLC, UK) 的 Spherisil 反相柱。Gynkotek 溶剂输送泵用于以 0.2ml/min 的流速循环流动相 (10.5mM 乙酸钠, 0.27mM EDTA, 2.5mM 1- 辛磺酸, 18% 甲醇, 0.18% 冰醋酸, pH 5.5), Jour X-Act 在线脱气装置用于除去空气。通过 SparkHolland Triathlon 自动进样器将样品 (20 μ l) 注射在柱上,其中将冷却槽设定在 4 $^{\circ}$ C。使用 Antec Intro 电化学检测器,应用高密度玻璃碳工作电极 (+0.70V) 的 Antec VT-03 池合并 Ag/AgCl 参比电极。使用 Turbochrom 数据采集系统 (Perkin-Elmer) 整合电极信号。通过溶于等量去离子水和 0.1M 高氯酸的混合物 (以防止氧化) 制备 DA 和 5-HT 的储备溶液 (1.0mM),并且贮存在 4 $^{\circ}$ C 下。通过在 aCSF 中稀释而每天制备工作溶液。

[0157] 乙酰胆碱分析

[0158] 透析样品中 ACh 的检测和随后的定量涉及使用结合了电化学检测器的 Unijet 微孔 ACh/Ch 试剂盒 (BASi)。在该方法中,将 ACh 在分析柱 (1mm \times 530mm, 5 μ m ODS) 上分离,并且通过固定在后置柱 IMER (1mm \times 50mm, 10 μ m AChE-ChOx) 上的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和胆碱氧化酶 (ChOx) 的作用将其转化成过氧化氢 (H₂O₂)。在酶修饰的玻璃碳电极表面上还原得到的 H₂O₂。高浓度胆碱 (Ch) 有时可能干扰 ACh 定量,但是在包含固定的 ChOx 和过氧化氢酶的分析柱 (1mm \times 50mm, 10 μ m ChOx/ 过氧化氢酶) 前添加前置柱 IMER,除去了存在于样品中的任何胆碱,此后进行色谱分离。Gynkotek 溶剂输送泵用于以 0.12ml/min 的流速循环流动相 (在去离子水中的 50mM 正磷酸, 1% ProClin 试剂 (BASi), pH 8.5), 并且 Jour X-Act

线上脱气装置用于除去空气。通过 SparkHolland Triathlon 自动进样器将样品 (20 μ l) 注射到柱上,其中将冷却槽设定在 4°C。使用 Antec Intro 电化学检测器,应用高密度玻璃碳工作电极 (-0.1V) 的 Antec VT-03 池合并 Ag/AgCl 参比电极。使用 Turbochrom 数据采集系统 (Perkin-Elmer) 整合电极信号。通过溶于标准稀释液制备 ACh (1.0mM) 储备溶液,并且贮存在 4°C 下。通过在标准稀释液中稀释来每天制备工作溶液。

[0159] 组织学

[0160] 在实验结束时,处死大鼠并且快速摘除其脑,贮存在 10% v/v 甲醛盐水溶液中最少 5 天。在振动切片机上切下切片 (100 μ m) 并且参照立体定位图 (Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 第 2 版, London: Academic Press, 1986) 使探针位置显影并且局部固定。仅从动物报道数据,其中探针膜正确地位于额皮质内。

[0161] 药物和试剂

[0162] 将盐酸 cariprazine 贮存在室温下。在配制过程中使用 1.09 的因数并且所有药物剂量均意旨游离碱。在每一实验天的给药 30min 内通过添加 1% 甲基纤维素和在温水中适度搅拌来制备新鲜的药物储备溶液 (0.1635mg/ml)。通过稀释该储备溶液制备其它药物溶液。

[0163] 将草酸依他普仑贮存在室温下。在配制过程中使用 1.28 的因数并且所有药物剂量均为游离碱。在每一实验天的给药 30min 内通过添加盐水和在温水中适度搅拌制备新鲜的药物溶液 (1.28mg/ml)。通过滴加 1M NaOH (pH 范围 6.8-7.6) 缓冲该溶液。

[0164] 用于 HPLC 分析的全部试剂均具有 HPLC 级。EDTA, 甲醇, 1-辛磺酸, 高氯酸, 冰醋酸, 乙酸钠, 正磷酸, 10% 甲醛盐水溶液和甲基纤维素获自 Fisher Scientific (UK)。盐酸多巴胺和 5-羟色胺肌酸酐硫酸盐购自 Sigma Chemical Company (UK), 氯乙酰胆碱购自 BASi (UK)。

[0165] 统计分析

[0166] 在全部实验中,将给药前和给药后的数据进行 log 转化并且求出 4 个给药前数值的平均值,得到基础值。将结果进行反向转化。因此,对基线处的治疗组间差异调整平均值。因偶然出现的色谱问题,所以并非每份分析样品均得到数据。因此,实际的 n 值在每一时间点时均可变。在每一治疗后的时间点,使用协变量分析 (ANCOVA) 方式,其中将 (log) 基线作为协变量,将治疗作为因数。通过 Williams' 检验将每一剂量的盐酸 cariprazine 和盐水与 1% 甲基纤维素和盐水进行比较。通过 Williams' 检验将每一剂量的盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑与 1% 甲基纤维素和草酸依他普仑进行比较。通过多次 t 检验将每一剂量的盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑与相同剂量的盐酸 cariprazine 和盐水进行比较。在初步分析中,计算学生化残差。如果学生化残差的数量级大于 3,则从分析中排除该样品。

[0167] 单独给予盐酸 cariprazine (0.03, 0.1 和 0.3mg/kg, po) 对额皮质中 DA 的流量没有显著影响。草酸依他普仑 (1.0mg/kg, sc) 对基础 DA 水平没有影响。

[0168] 与相应的赋形剂 - 治疗对照组相比,盐酸 cariprazine (0.03 和 0.1mg/kg, po) 和草酸依他普仑 (1.0mg/kg, sc) 的联合给药对 DA 水平没有影响。与盐酸 cariprazine + 盐水 - 治疗的对照组相比,盐酸 cariprazine (0.3mg/kg, po) + 草酸依他普仑在给药后 80 和 200min 时导致 DA 流量少量但是明显的下降 (分别为 -33% 和 -40%)。

[0169] 单独给予盐酸 cariprazine (0.03, 0.1 和 0.3mg/kg, po) 对额皮质中 5-HT 的流

量没有显著影响。草酸依他普仑 (1.0mg/kg, sc) 对基础 5-HT 水平没有影响。与盐酸 cariprazine+ 盐水 - 治疗的对照组相比, 盐酸 cariprazine (0.03mg/kg, po)+ 草酸依他普仑在给药后 120min 时导致 5-HT 流量小量但是明显的下降 (-33%)。与盐酸 cariprazine+ 盐水 - 治疗的对照组相比, 盐酸 cariprazine (0.1mg/kg, po)+ 草酸依他普仑在给药后 60min 时导致 5-HT 流量明显增加 (106%)。与盐酸 cariprazine+ 盐水 - 治疗的对照组相比, 盐酸 cariprazine (0.3mg/kg, po)+ 草酸依他普仑在给药后 200 和 240min 时导致 5-HT 流量小量、但是明显的下降 (分别为 -32% 和 -48%)。

[0170] 单独给予盐酸 cariprazine (0.03, 0.1 和 0.3mg/kg, po) 对额皮质内 ACh 流量没有显著影响。与赋形剂 + 盐水 - 治疗的对照组相比, 草酸依他普仑 (1.0mg/kg, sc) 在给药后 100 和 240min 时导致基础 ACh 水平明显下降 (分别为 -55% 和 -56%)。

[0171] 与相应赋形剂 - 治疗的对照组相比, 盐酸 cariprazine (0.03, 0.1 和 0.3mg/kg, po) 与草酸依他普仑 (1.0mg/kg, sc) 的联合给药对 ACh 水平没有影响。

[0172] 盐酸 cariprazine 在 0.03, 0.1 和 0.3mg/kg po 下对大鼠额皮质中 DA、5-HT 和 ACh 的细胞外水平没有影响。草酸依他普仑 (1.0mg/kg sc) 对这些神经递质几乎没有或没有影响, 除了在 2 个时间点的 ACh 水平稍微下降。

[0173] 以组合方式给予盐酸 cariprazine 和依他普仑对大鼠额皮质中的 DA、5-HT 和 ACh 细胞外水平几乎没有或没有影响。

[0174] 实施例 2 : 慢性轻度应激抑郁症模型中的盐酸 cariprazine

[0175] 本研究评价了盐酸 cariprazine 在慢性轻度应激 (CMS) 抑郁症模型中的抗抑郁作用。还与三环类抗抑郁化合物丙咪嗪的效力进行比较。

[0176] 使雄性 Wistar 大鼠适应实验室和饲养条件 3 周, 然后采用消耗 1% 蔗糖溶液再经过 5 周, 此后分入对照组和应激组。

[0177] 将慢性应激施加于指定的组 7 周。使用下列应激物: 缺乏食物和 / 或水, 笼倾斜 (向后 45 度), 间歇照明, 配对饲养, 受污染的笼子 (锯屑床中有 250mL 自来水), 频闪照明 (每分钟闪 150 次), 无应激。所有应激物均为 10-14 小时期限并且分别和连续施加, 每周一次或两次, 在白天和晚上进行。

[0178] 在对全部动物 (即, 对照组和应激组) 进行的整个实验过程中, 每周一次在 1- 小时试验中测定蔗糖溶液消耗量。在试验前进行 14 小时禁食和禁水。基于最初 2 周应激后的蔗糖摄取量, 应激和对照组动物接受长期 (5 周) 的每日一次的赋形剂 (1% 甲基纤维素, 1mL/kg)、盐酸 cariprazine (0.0625, 0.25 或 1.0mg/kg) 或作为参比治疗的丙咪嗪 (10mg/kg) 的 IP 注射。在约 10.00am 给药并且在最后一次注射药物后 24 小时进行每周一次的蔗糖试验。在整个治疗期过程中持续应激。典型地, 每组的 8 只动物中的 2-3 只对药物治疗没有响应。这些动物被认为是弱响应者 / 无响应者, 因此从分析中排除它们。

[0179] 使用赋形剂 (1% 甲基纤维素, 1mL/kg, I P, 每日一次) 和丙咪嗪 (10mg/kg, IP, 每日一次) 长期治疗对如图 1 中所示的对照组 (空心符号) 和受到 CMS 的动物 (实心符号) 中 1% 蔗糖溶液消耗的影响。

[0180] 使用赋形剂 (1% 甲基纤维素, 1mL/kg, IP, 每日一次) 和盐酸 cariprazine (0.065 和 0.25mg/kg, IP, 每日一次) 长期治疗对如图 2 中所示对照组 (空心符号) 和受到 CMS 的动物 (实心符号) 中 1% 蔗糖溶液消耗的影响。

[0181] CMS 导致 1%蔗糖溶液消耗显著减少。这种减少通过使用丙咪嗪长期治疗完全被逆转。

[0182] 以 0.065 和 0.25mg/kg 剂量给予盐酸 cariprazine, 以剂量依赖性方式增加了应激动物中的蔗糖饮用量, 但在对照组 (无应激) 中则没有任何显著效应。0.065mg/kg 的最具活性剂量的效果的数量级大于丙咪嗪。此外, 该剂量的盐酸 cariprazine 起效较快, 即, 在第 1 周时蔗糖饮用已经明显增加, 而丙咪嗪的效应在第 3 周时才明显。

[0183] 测试的盐酸 cariprazine 最高剂量 1mg/kg 在 CMS 模型中无活性。在该剂量下, 盐酸 cariprazine 未改变在应激动物中的蔗糖摄取量, 并且显著减少了对照组动物中的蔗糖消耗量。1mg/kg 剂量是强力镇静剂量, 此时该化合物的 D₂ 拮抗特性可以占优势, 甚至在无应激动物中也导致蔗糖摄取减少。

[0184] 实施例 3: 慢性轻度应激抑郁症模型中的盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑

[0185] 与实施例 2 中所述的研究相同, 再进行研究以进一步评价单独给予或与草酸依他普仑联合给予的盐酸 cariprazine 在长期轻度应激抑郁症模型中的抗抑郁作用。

[0186] 在长期轻度应激 (CMS) 模型中, 受到各种轻度应激较长时间的大鼠在对奖赏刺激反应性方面表现出明显下降。通常根据消耗 1%蔗糖溶液减少来监测这种缺陷, 但还可以在其它试验中观察到, 例如位置偏爱实验或颅内自身刺激。对奖赏的亚敏感性表现为反映出兴趣缺失 (无感受快乐的能力), 这是严重抑郁症的核心症状。临床批准的抗抑郁药已经通过逆转 CMS 对蔗糖消耗的作用而在这种动物模型中表现出活性。例如, 参见 Sanchez C, Gruca P, Papp M, Behavioural Pharmacology 14, 465-470, 2003。

[0187] 动物

[0188] 使雄性 Wistar 大鼠 (Charles River, Germany) 进入实验室 2 个月, 然后开始本实验。除下文所述之外, 使动物单独饲养, 可自由取食和饮水, 并且维持在 12-h 光照 / 黑暗和恒定温度 (22±2°C) 和湿度 (50±5%) 条件中。

[0189] 应激方法

[0190] 首先训练动物消耗 1%蔗糖溶液; 训练由 9 次 1h 基线试验组成, 其中在 14h 禁食和禁水后在饲养笼中提供蔗糖。在试验结束时, 通过称重包含蔗糖溶液的预称重的瓶测定蔗糖摄取量。然后在整个实验过程中, 每隔一周, 在相同条件下检测蔗糖消耗。

[0191] 基于最终基线试验中的蔗糖摄取量, 将动物分成两个配对组。一组动物经受长期轻度应激程序 7 个连续周。每周的应激方案由如下组成: 两个期间的禁食或禁水, 两个期间的 45 度笼倾斜, 两个期间的间歇照明 (每隔 2h 光照开始和停止), 两个期间的被污染的笼子 (锯屑床中有 250ml 水), 一个期限的配对饲养, 两个期间的低强度频闪照明 (150 次闪 / min) 和三个期限的无应激。所有应激物均为 10-14h 期限并且分别和连续日夜施加。使对照组动物饲养在单独的室内并且不接触应激动物。它们在每次蔗糖试验前禁食和禁水 14h, 而在饲养笼中可自由取食和饮水。

[0192] 给药

[0193] 基于最初 2 周应激后的蔗糖摄取评分, 进一步将应激动物分成配对的亚组 (n = 8 只 / 组), 在随后的 5 周中, 它们每日接受一次腹腔内注射赋形剂 (1% 甲基纤维素, 1ml/kg)、单独的盐酸 cariprazine (0.01, 0.03 和 0.065mg/kg)、单独的草酸依他普仑 (2mg/kg)、或者盐酸 cariprazine (0.01 和 0.03mg/kg) 与草酸依他普仑 (2mg/kg) 的联合给药。一组

对照组,无应激动物 ($n = 8$) 接受同样方式给予的赋形剂 (1% 甲基纤维素, 1ml/kg)。以约 10.00 给药,在最后一次药物注射 24h 后进行每周蔗糖试验。在整个治疗期间连续进行应激。以 mg 游离碱 /kg 体重表示盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑的剂量。

[0194] 统计学

[0195] 通过多元方差分析三主题之间的因素 (应激 / 对照组, 药物治疗和连续蔗糖试验) 来分析本研究中的所有结果。Fisher' s LSD 检验用于平均值的比较。

[0196] 长期轻度应激导致 1% 蔗糖溶液消耗逐步下降。在最终基线试验中,全部动物饮用约 13g 蔗糖溶液。在最初的 2 周应激后,摄取量在对照组中保持相同水平,而在应激动物中下降至 7.5g,从而产生了显著的组效应 [$F(1,62) = 92.179 ; p < 0.001$]。这种对照组与使用赋形剂治疗的应激动物之间的差异在剩余的实验期间持续相同水平。

[0197] 图 3 表示使用赋形剂 (1% 甲基纤维素, 1ml/kg, IP, 每日一次) 和草酸依他普仑 (2mg/kg. IP, 每日一次) 长期治疗对对照组 (空心符号) 和受到慢性轻度应激的动物 (实心符号) 中 1% 蔗糖溶液消耗的影响。治疗在 2 周应激后开始。数值是平均值 \pm SEM (平均值的标准偏差)。

[0198] 与赋形剂给药相比,草酸依他普仑在所有应激动物中逐步增加了蔗糖消耗,从而产生了显著的治疗效应 [$F(1,84) = 27.447 ; p < 0.001$] 和治疗 x 周的相互关系 [$F(5,84) = 4.135 ; p = 0.002$]。

[0199] 与第 0 周评分相比,给予草酸依他普仑的应激动物的蔗糖摄取量增加在 3 周治疗后达到了统计学显著性 ($p = 0.024$),并且这种效应在此后得到增强。

[0200] 图 4 表示使用赋形剂,草酸依他普仑 (2mg/kg, IP, 每日一次) 和盐酸 cariprazine (0.065mg/kg 碱, IP, 每日一次) 长期治疗对对照组 (空心符号) 和受到慢性轻度应激动物 (实心符号) 中 1% 蔗糖溶液消耗的影响。治疗在 2 周初步应激后开始。数值是平均值 \pm SEM。

[0201] 与赋形剂给药相比,盐酸 cariprazine 在所有应激动物中逐步增加了蔗糖消耗,从而产生了显著的治疗效应 [$F(1,84) = 37.782 ; p < 0.001$],但无治疗 x 周的相互关系 [$F(5,84) = 2.057 ; p = 0.0784$]。

[0202] 与第 0 周评分相比,给予盐酸 cariprazine 的应激动物的蔗糖摄取量增加在第一周治疗后达到了统计学显著性 ($p = 0.009$),并且这种效应在此后得到维持和增强。1 只应激动物表现出相对弱的对 0.065mg/kg 盐酸 cariprazine 治疗的响应,但未将其从分析中排除。

[0203] 图 5 表示使用赋形剂,草酸依他普仑 (2mg/kg, IP, 每日一次) 和单独给予的盐酸 cariprazine (0.03mg/kg 碱, IP, 每日一次) 或者盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的联合给药长期治疗对受到慢性轻度应激动物中 1% 蔗糖溶液消耗的影响。治疗在 2 周初步应激后开始。数值是平均值 \pm SEM。

[0204] 与赋形剂给药相比,单独的盐酸 cariprazine 在应激动物中逐步增加了蔗糖消耗,从而产生了显著的治疗效应 [$F(1,84) = 16.437 ; p < 0.001$],但无治疗 x 周的相互关系 [$F(5,84) = 1.819 ; NS$]。

[0205] 与第 0 周评分相比,给予盐酸 cariprazine 的应激动物的蔗糖摄取量的增加在 4 周治疗后达到了统计学显著性 ($p = 0.003$),并且这种效应在此后得到增强。2 只应激动物

表现出相对弱的对 0.03mg/kg 盐酸 cariprazine 治疗的响应,但不将它们从分析中排除。

[0206] 与赋形剂给药相比,盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的联合给药产生了相同的作用,即,应激动物中的蔗糖消耗逐步增加,从而产生了显著的治疗效应 [$F(1,84) = 12.595$; $p < 0.001$],但无治疗 x 周的相互关系 [$F(5,84) = 1.639$;NS]。

[0207] 与第 0 周评分相比,给予盐酸 cariprazine 的应激动物的蔗糖摄取量增加在 3 周治疗后达到了统计学显著性 ($p = 0.032$),并且这种效应在此后得到增强。3 只应激动物对关节注射盐酸 cariprazine (0.03mg/kg) 和草酸依他普仑表现出弱的响应或缺乏响应,但不将它们从分析中排除。

[0208] 图 6 表示使用赋形剂,草酸依他普仑 (2mg/kg, IP, 每日一次) 和单独给予的盐酸 cariprazine (0.01mg/kg 碱, IP, 每日一次) 或者盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的联合给药长期治疗对受到慢性轻度应激动物中 1%蔗糖溶液消耗的影响。治疗在 2 周初步应激后开始。数值是平均值 \pm SEM。

[0209] 与赋形剂给药相比,盐酸 cariprazine 在单独给药时显著减少了蔗糖消耗 [治疗效应 : $F(1,84) = 5.035$; $p = 0.027$, 治疗 x 周的相互关系 [$F(5,84) = 0.561$;NS],但这种效应与第 0 周评分相比时始终未达到统计学显著性。

[0210] 当与草酸依他普仑联合给药时,在前 2 周治疗过程中盐酸 cariprazine 减少了蔗糖消耗并且在最后 2 周中增加了摄取量,从而产生了非显著性治疗效应 [$F(1,84) = 0.12$; NS] 和治疗 x 周的相互关系 [$F(5,84) = 1.562$;NS]。在治疗期结束时,接受 0.1mg/kg 盐酸 cariprazine+ 草酸依他普仑的 3 只动物未表现出相对于第 0 周数值的蔗糖消耗增强。

[0211] 图 7 表示使用单独的盐酸 cariprazine (0.01, 0.03 和 0.065mg/kg), 单独的草酸依他普仑 (2mg/kg) 或盐酸 cariprazine (0.01 和 0.03mg/kg) 与草酸依他普仑的联合给药长期治疗对受到慢性轻度应激动物中 1%蔗糖溶液消耗的影响。治疗在 2 周初步应激后开始。数值是平均值 \pm SEM。

[0212] 在开始应激程序前 (基线),待应激动物稍微少小于对照组 (分别为 418 和 433g), 在开始应激 2 周后 (第 0 周),这种差异增强,从而产生了显著的治疗组效应 [$F(1,62) = 8.310$; $p = 0.005$]。

[0213] 与赋形剂 - 治疗组相比,草酸依他普仑 [$F(1,14) = 0.157$;NS] 和单独的盐酸 cariprazine [0.065mg/kg : $F(1,14) = 2.111$;NS, 0.03mg/kg : $F(1,14) = 0.406$;NS, 0.01mg/kg : $F(1,14) = 1.229$;NS] 或者盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的组合 [0.03mg/kg : $F(1,14) = 0.308$;NS, 0.01mg : $F(1,14) = 0.022$;NS] 都不影响应激动物的体重。

[0214] 本研究结果表明, CMS 方法导致 1%蔗糖溶液消耗显著减少,并且这种缺陷可以通过使用草酸依他普仑长期治疗来完全逆转 (3 周达到首次显著效应)。在平行研究中作为参比治疗被测试的丙咪嗪的效应也在给药 3 周后达到显著。

[0215] 盐酸 cariprazine 在 CMS 抑郁症模型中表现出活性;当以 0.065 和 0.03mg/kg 剂量单独给药时,该化合物逐步增加了大部分应激动物的蔗糖饮用量。

[0216] 盐酸 cariprazine 的作用等级与草酸依他普仑相差无几 (在治疗期结束时完全恢复),而 0.065mg/kg 的最具活性剂量的起效基本上较快;首次显著效应已经在第 1 周给药后观察到 (与 0.03mg/kg 盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑剂量所需的 3 周相比),并且这种效应此后得到增强。

[0217] 盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的联合给药产生了与单独注射两者化合物后观察到的相同的效应（在作用的等级和起效方面）。

[0218] 在 0.01mg/kg 的最低剂量下，盐酸 cariprazine 在单独给药时减少了蔗糖消耗，而草酸依他普仑在治疗的后 2 周中逆转了这种减少。

[0219] 实施例 4A：对盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑在小鼠苯丙胺-氯氮~~革~~活动过度模型中抗-躁狂作用的评价

[0220] 使用苯丙胺 / 氯氮~~革~~ (AMPH/CDP) 活动过度试验评价盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑的抗躁狂作用。

[0221] 动物

[0222] 来自 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) 的雄性 C57B1/6J 小鼠用于本研究。接收 6 周龄的小鼠。在接收时，给小鼠指定唯一的识别号码（尾部标记）并且以 4 只小鼠 / 笼分组饲养。在本研究的剩余期间内保持所有动物以每组 4 只饲养。在测试前使全部小鼠适应群居的笼子至少 2 周，然后在平均年龄 8 周龄时进行测试。在适应期过程中，定期检查小鼠，处理并且称重，以确保足够的健康和适应性。维持小鼠 12/12 光照 / 黑暗循环。维持室温在 20-23°C，并且将相对湿度维持在 30% -70%。在本研究期限内可随意得到食物和水。在每次试验中，随机交叉指定动物进入治疗组。

[0223] 给药

[0224] 使用下列化合物：

[0225] • 将 d- 苯丙胺硫酸盐 (Sigma, 4.0mg/kg) 和氯氮~~革~~ (CDP ;Sigma, 2.5mg/kg) 溶于无菌水，并且以 10ml/kg 的剂量体积腹膜内给药。

[0226] • 将丙戊酸盐 (VPA ;Sigma, Lot 064K1585, 400mg/kg) 溶于无菌水，并且在给予水或 d- 苯丙胺 /CDP 混合物之前 30min，以 10ml/kg 的剂量体积腹膜内给药。

[0227] • 将盐酸 cariprazine (0.03, 0.10 和 0.30mg/kg) 和草酸依他普仑 (0.5, 2.0 和 5.0mg/kg) 溶于无菌水，并且在给予水或 d- 苯丙胺 /CDP 混合物之前 60min，口服给予 10ml/kg 的剂量体积。以 mg 游离碱 /kg 体重来表示盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑的剂量。

[0228] 方法

[0229] 旷场试验 (OF) 用于评价焦虑样行为和运动行为。旷场试验室是周围有红外线源 (16×16×16) 的树脂玻璃正方形室 (27.3×27.3×20.3cm ;Med Associates Inc., St Albans, VT)。通过连续光束中断来测量行进的距离。将试验期间的总行进距离用作活动指标。在使用水、盐酸 cariprazine 或草酸依他普仑预处理 60 分钟或使用丙戊酸盐预处理 30 分钟后，给小鼠注射水或 d- 苯丙胺 /CDP 混合物（‘混合物’）并且放入 OF 室中进行 60min 测试期。在每次旷场试验期结束时彻底清洁 OF 室。

[0230] 统计分析

[0231] 通过方差分析 (ANOVA) 来分析数据，如果合适，随后使用 FisherPLSD 分析数据。如果 $p < 0.05$ ，则将该结果视为有统计学意义。从最终分析中除去脱离平均值的两个标准偏差上下的极端值。

[0232] 使用盐酸 cariprazine 或草酸依他普仑治疗的小鼠在预处理或测试过程中未表现出毒性或镇静征兆。

[0233] 总行进距离

[0234] 苯丙胺 - 氯氮^革 (AMPH/CDP) 躁狂小鼠模型中的不同治疗方案产生的作用概述 (即, 60 分钟测试期内的总行进距离) 如表 1-4 中所示。

[0235] 表 1: 给予盐酸 cariprazine 或草酸依他普仑对小鼠基础运动行为的影响

[0236]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60 min) [平均值 ± SEM]	n
水	赋形剂	5103 ± 679	12
	丙戊酸盐 (400 mg/kg)	4471 ± 298	10
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg)	4056 ± 427	12
	Cariprazine HCl (0.10 mg/kg)	1726 ± 112	11
	Cariprazine HCl (0.30 mg/kg)	917 ± 73 [#]	12
	草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	4435 ± 389	11
	草酸依他普仑 (2.0 mg/kg)	5939 ± 369	11
	草酸依他普仑 (5.0 mg/kg)	6499 ± 445	11

[0237] [#] 与赋形剂 - 治疗的对照组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0238] 与水 - 治疗小鼠相比, 丙戊酸盐和草酸依他普仑 (0.5, 2.0 和 5.0 mg/kg) 均对基础活动有显著影响。与水相比, 盐酸 cariprazine (0.30 mg/kg) 显著减少了小鼠的基础活动 ($p = 0.032$), 且与水相比, 0.10 mg/kg 盐酸 cariprazine 表现出使基础运动行为显著减少的倾向 ($p = 0.090$)。

[0239] 表 2

[0240]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60min) [平均值 ± SEM]	n
水	赋形剂	5103 ± 679	12
AMPH/CDP	赋形剂	33591 ± 1106 [#]	11

[0241] [#] 与水对照组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0242] 与水相比, d- 苯丙胺 / 氯氮^革混合物 (AMPH/CDP) 给药导致运动行为显著增加。

[0243] 表 3

[0244]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60min) [平均值 ± SEM]	n
AMPH/CDP	赋形剂	33591 ± 1106	11

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60min) [平均值 ± SEM]	n
AMPH/CDP	丙戊酸盐 (400mg/kg)	17496 ± 1788*	12

[0245] * 与赋形剂 - 治疗组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0246] 丙戊酸盐给药显著减少了 d- 苯丙胺 / 氯氮_革混合物 (AMPH/CDP) - 诱发的小鼠活动过度。

[0247] 表 4 : 给予盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑对 d- 苯丙胺 / 氯氮_革混合物 (AMPH/CDP) - 诱发的小鼠活动过度的影响

[0248]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60 min) [平均值 ± SEM]	n
AMPH/CDP	赋形剂	33591 ± 1106	11
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg)	32122 ± 2942	12
	Cariprazine HCl (0.10 mg/kg)	13688 ± 2349*	12
	Cariprazine HCl (0.30 mg/kg)	2525 ± 204*	11
	草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	30067 ± 1901	12
	草酸依他普仑 (2.0 mg/kg)	36112 ± 1934	11
	草酸依他普仑 (5.0 mg/kg)	39639 ± 1582*	11

[0249] * 与赋形剂 - 治疗组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0250] 丙戊酸盐 (400mg/kg) 和盐酸 cariprazine (0.10 和 0.30mg/kg) 比水显著减少了混合物诱发的活动过度 ($p < 0.0001$)。草酸依他普仑 (5.0mg/kg) 比水增加了混合物诱发的活动过度 ($p = 0.003$)。草酸依他普仑 (0.5mg/kg) 与水相比表现出倾向于使混合物诱发的活动过度显著减少的趋势 ($p = 0.077$)。

[0251] 实施例 4B : 对盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑在小鼠苯丙胺 - 氯氮_革活动过度模型中抗躁狂作用的评价

[0252] 使用苯丙胺 / 氯氮_革 (AMPH/CDP) 活动过度试验评价盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑的抗躁狂作用

[0253] 动物

[0254] 来自 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) 的雄性 C57B1/6J 小鼠 (8 周龄) 用于本研究。在接收时, 给小鼠指定唯一的识别号码 (尾部标记), 并且分组饲养 (4 只小鼠 / 笼) 在 OPTI 小鼠通风笼中。在本研究的剩余期限内保持所有动物以每组 4 只饲养。在适应期过程中, 定期检查小鼠, 处理并且称重, 以确保足够的健康和适应性。维持小鼠 12/12 光照 / 黑暗循环。维持室温在 20-23°C, 并且将相对湿度维持在 30% -70%。在本研究期限

内可随意得到食物和水。在每次试验中,随机交叉指定动物进入治疗组。

[0255] 给药

[0256] 使用下列化合物:

[0257] • 将 d- 苯丙胺硫酸盐 (Sigma, 4.0mg/kg) 和氯氮革 (CDP ;Sigma, 2.5mg/kg) 溶于无菌水并且以 10ml/kg 的剂量体积腹膜内给药。

[0258] • 将丙戊酸盐 (VPA ;Sigma, 400mg/kg) 溶于无菌水并且在给予水或 d- 苯丙胺 /CDP 混合物之前 30min 以 10ml/kg 的剂量体积腹膜内给药。

[0259] • 将盐酸 cariprazine (0.03 和 0.10mg/kg) 和草酸依他普仑 (0.10 和 0.50mg/kg) 溶于无菌水并且在给予水或 d- 苯丙胺 /CDP 混合物之前 60min 以 10ml/kg 的剂量体积口服给药。

[0260] 方法

[0261] 旷场试验 (OF) 用于评价焦虑样行为和运动行为。旷场试验室是周围有红外线源 (16×16×16) 的树脂玻璃正方形室 (27.3×27.3×20.3cm ;Med Associates Inc., St Albans, VT)。通过连续光束中断来测量行进的距离。将试验期间的总行进距离用作活动指标。在使用水、丙戊酸盐或测试化合物 (盐酸 cariprazine, 草酸依他普仑) 进行预处理后,给小鼠注射水或 d- 苯丙胺 /CDP 混合物 (‘混合物’),并且放入 OF 室中进行 60min 测试期。在每次旷场试验期结束时彻底清洁 OF 室。

[0262] 统计分析

[0263] 通过方差分析 (ANOVA) 来分析数据,如果合适,然后使用 FisherPLSD 分析数据。如果 $p < 0.05$,则将该结果视为有统计学意义。从最终分析中除去脱离平均值的两个标准偏差上下的极端值。

[0264] 测试化合物中无一在预处理或测试中使小鼠产生任何临床征兆。

[0265] 总行进距离

[0266] 苯丙胺 - 氯氮革 (AMPH/CDP) 躁狂小鼠模型中的不同治疗方案产生的作用的概述 (即,60 分钟测试期内的总行进距离) 如表 5-8 中所示。

[0267] 表 5

[0268]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60 min) [平均值 ± SEM]	n
水	赋形剂	4316 ± 631	12
	丙戊酸盐 (400 mg/kg)	3365 ± 612	12
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg)	4013 ± 343	11
	Cariprazine HCl (0.10 mg/kg)	2697 ± 259	11
	草酸依他普仑 (0.10 mg/kg)	5551 ± 382	12
	草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	5238 ± 242	12
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.10 mg/kg)	4160 ± 296	12
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	3830 ± 410	11
	Cariprazine HCl (0.10 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.10 mg/kg)	2771 ± 343	11
	Cariprazine HCl (0.10 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	1972 ± 309	12

[0269] 与水相比,表 5 中所示药物治疗未对小鼠基础运动行为产生显著影响。

[0270] 表 6

[0271]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60min) [平均值 ± SEM]	n
水	赋形剂	4316 ± 631	12
AMPH/CDP	赋形剂	36086 ± 2978 [#]	12

[0272] [#] 与水对照组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0273] 用混合物 (CDP+ 苯丙胺) 治疗的小鼠表现出明显高于水治疗小鼠的运动行为。

[0274] 表 7

[0275]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60min) [平均值 ± SEM]	n
AMPH/CDP	赋形剂	36086 ± 2978	12
AMPH/CDP	丙戊酸盐 (400mg/kg)	18478 ± 2961 [*]	12

[0276] ^{*} 与赋形剂 - 治疗组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0277] 给予丙戊酸盐 (400mg/kg) 显著减少了 d- 苯丙胺 / 氯氮草混合物 (AMPH/CDP) - 诱

发的小鼠活动过度。

[0278] 表 8:单独或组合形式的盐酸 cariprazine 和草酸依他普仑给药对 d- 苯丙胺 / 氯氮革混合物 (AMPH/CDP) - 诱发的小鼠活动过度的作用

[0279]

测试条件	药物治疗	总行进距离 (cm/60 min) [平均值 ± SEM]	n
AMPH/CDP	赋形剂	36086 ± 2978	12
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg)	32628 ± 2510	11
	Cariprazine HCl (0.10 mg/kg)	22594 ± 2838 [*]	12
	草酸依他普仑 (0.10 mg/kg)	39700 ± 3477	12
	草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	40881 ± 3123	12
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.10 mg/kg)	30350 ± 1313 ^{* &}	12
	Cariprazine HCl (0.03 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	33343 ± 2060 [*]	12
	Cariprazine HCl (0.10 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.10 mg/kg)	16191 ± 2101 ^{* &}	11
Cariprazine HCl (0.10 mg/kg) + 草酸依他普仑 (0.50 mg/kg)	10730 ± 790 ^{* &}	11	

[0280] * 与赋形剂 - 治疗组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0281] ^{*} 与 cariprazine HCl (0.10mg/kg) 治疗组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0282] [&] 与依他普仑 (0.10mg/kg) 治疗组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0283] [%] 与依他普仑 (0.50mg/kg) 治疗组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$)

[0284] CDP+ 苯丙胺混合物产生的运动行为增强明显被丙戊酸盐和盐酸 cariprazine (0.10mg/kg) 减弱。单独的草酸依他普仑在测试剂量下对混合物 - 诱发的运动行为无显著影响。盐酸 cariprazine (0.10mg/kg) 和草酸依他普仑 (0.10 和 0.50mg/kg) 的联合给药显著减少了混合物 - 诱发的活动过度。此外, 该联合给药产生的减少在数量级上显著大于由单独给予盐酸 cariprazine (0.10mg/kg) 产生的减少。低剂量盐酸 cariprazine (0.03mg/kg) 和草酸依他普仑 (0.10mg/kg) 的联合给药也使混合物 - 诱发的运动行为显著减少。

[0285] 实施例 5: 盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的联合给药对小鼠脑糖原合酶激酶 -3 活性的作用

[0286] 糖原合酶激酶 -3 (GSK) 是调节神经元功能的重要酶。异常 GSK3 活性涉及心境障碍和精神分裂症。

[0287] 本研究的目的在于评价盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的联合给药在小鼠脑中刺激 GSK3 磷酸化的能力。

[0288] 动物和环境

[0289] 在获自 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) 的成年雄性 C57BL/6 中进行实验。在实验前, 使动物以 4 或 5 只饲养在 23°C, 12h 光照 / 12h 黑暗循环的笼中, 可随意取

食和饮水。

[0290] 给药

[0291] 将 LiCl (200mg/kg) 用作参比化合物,将赋形剂-注射的动物用作对照组。将锂溶于无菌注射用水并且在处死动物前 30min 以 10ml/kg 的剂量体积 IP 给药。在处死动物前 60 分钟以 0.2mg/kg (10ml/kg 剂量体积) 的剂量口服给予 (管饲法) 溶于无菌注射用水的盐酸 cariprazine。将剂量表示为 mg 游离碱/kg 体重。在处死动物前 60 分钟以 1mg/kg (10ml/kg 剂量体积) 的剂量皮下 (SC) 给予溶于无菌注射用水的草酸依他普仑。将剂量表示为 mg 游离碱/kg 体重。在处死动物前 60 分钟共同给予盐酸 cariprazine (0.2mg/kg PO) 和草酸依他普仑 (1mg/kg SC) 后评价该联合给药的作用。

[0292] 抗体

[0293] 抗-磷酸-GSK-3 α / β Ser-21/9 可以购自 Cell Signaling Technology (Beverly, MA)。抗-DARPP-32 可以购自 BD Transduction Laboratories (Lexington, KY)。

[0294] GSK-3 活性测定

[0295] 为了每次测定激酶活性,在冰冷冷却的表面上快速剖离小鼠脑的各个区域并且在 4°C 下,在裂解缓冲液 (20mM Tris, pH 8.0/137mM NaCl/10% 甘油 /1% Nonidet P-40/0.5mM 正钒酸钠 /2 μ M 冈田酸和蛋白酶抑制剂混合物 (Sigma-Aldrich) 中匀化。使用 2 μ g 抗-GSK-3 α / β 单克隆抗体和蛋白质-A 琼脂糖 (Amersham Pharmacia Bioscience) 在 4°C 下使 GSK-3 α 和 GSK-3 β 从 1mg 蛋白质提取物中免疫沉淀。然后在 30°C 下,在测定缓冲液 (20mM Tris, pH 7.5/10mM MgCl₂/5mM DTT/0.2mM ATP/0.5 μ Ci [γ -³²P]ATP) 中将免疫沉淀物与 0.5 μ g 重组磷酸酶抑制剂 2 (New England Biolabs) 一起孵育 10min。对照组测定也在有 GSK-3 抑制剂 Kenpaulone (2 μ M, Sigma-Aldrich) 存在下进行。通过添加 Laemmli 加样缓冲液终止反应,沸腾 5min 并且用 SDS/10% PAGE 解析。然后用考马斯蓝染色凝胶并且进行放射自显影摄影。通过光密度测定法测定并入重组磷酸酶抑制剂 2 中的 ³²P。

[0296] 分析

[0297] 对本研究中得到的所有结果定量并且通过使用 LiCor 仪器的红外线光谱测定法分析。

[0298] 与单独给予的各化合物相比,盐酸 cariprazine 与草酸依他普仑的联合给药可以以协同作用方式刺激小鼠脑中 GSK3 的磷酸化。

[0299] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围。实际上,除本文所述的那些外,本领域技术人员显而易见可以根据上述描述和附图对本发明进行各种变型。这种变型被认为也属于批权利要求的范围。进一步可以理解所有数值均是近似的并且提供它们是为了描述。

[0300] 将本文引述的全部申请、专利和公开文献的全部披露内容完整地引入本文作参考。

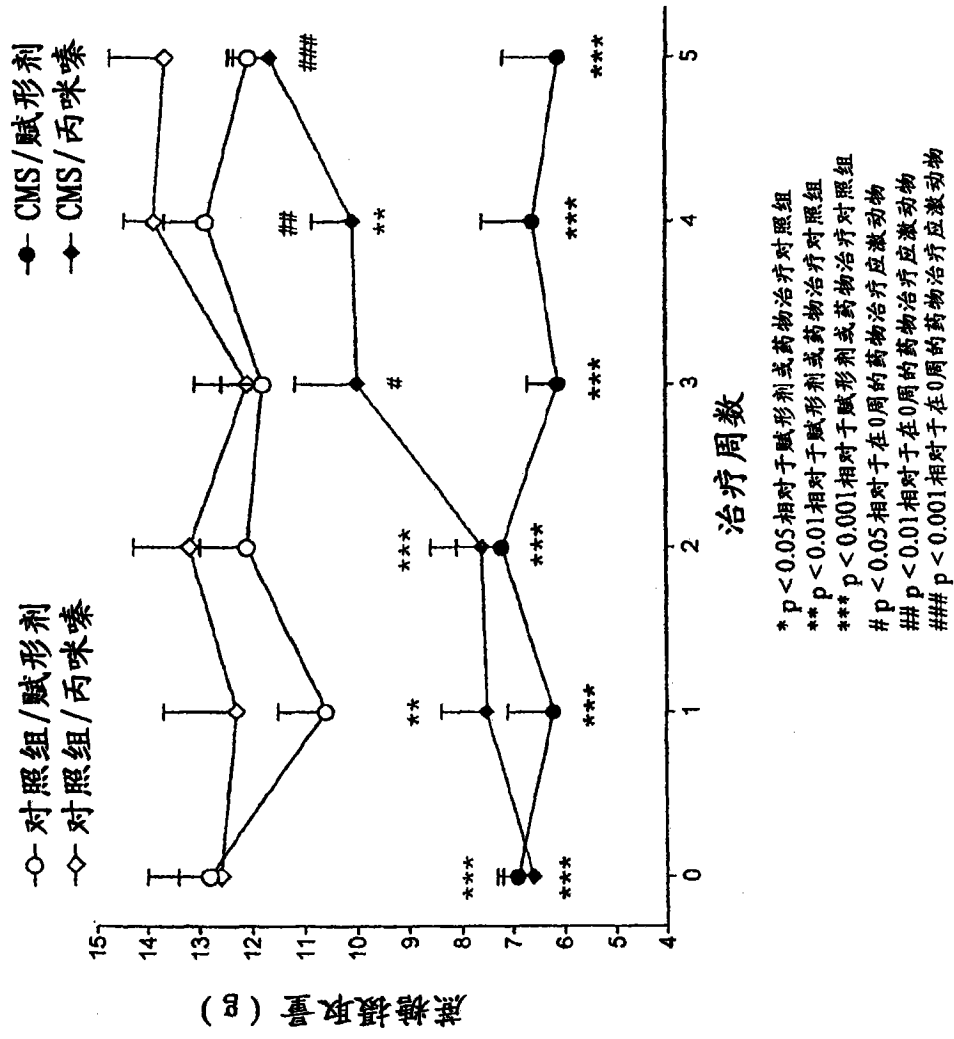


图 1

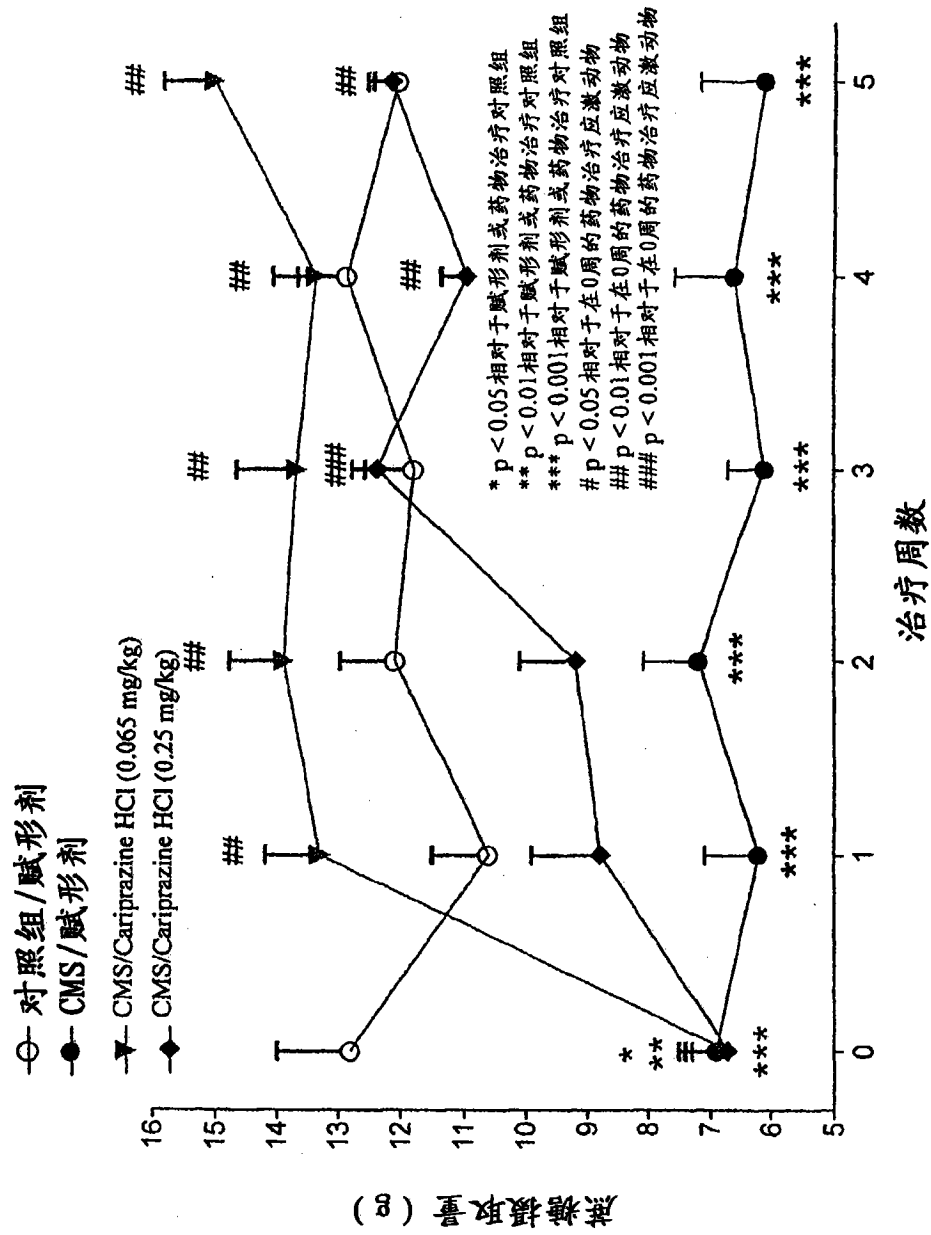


图 2

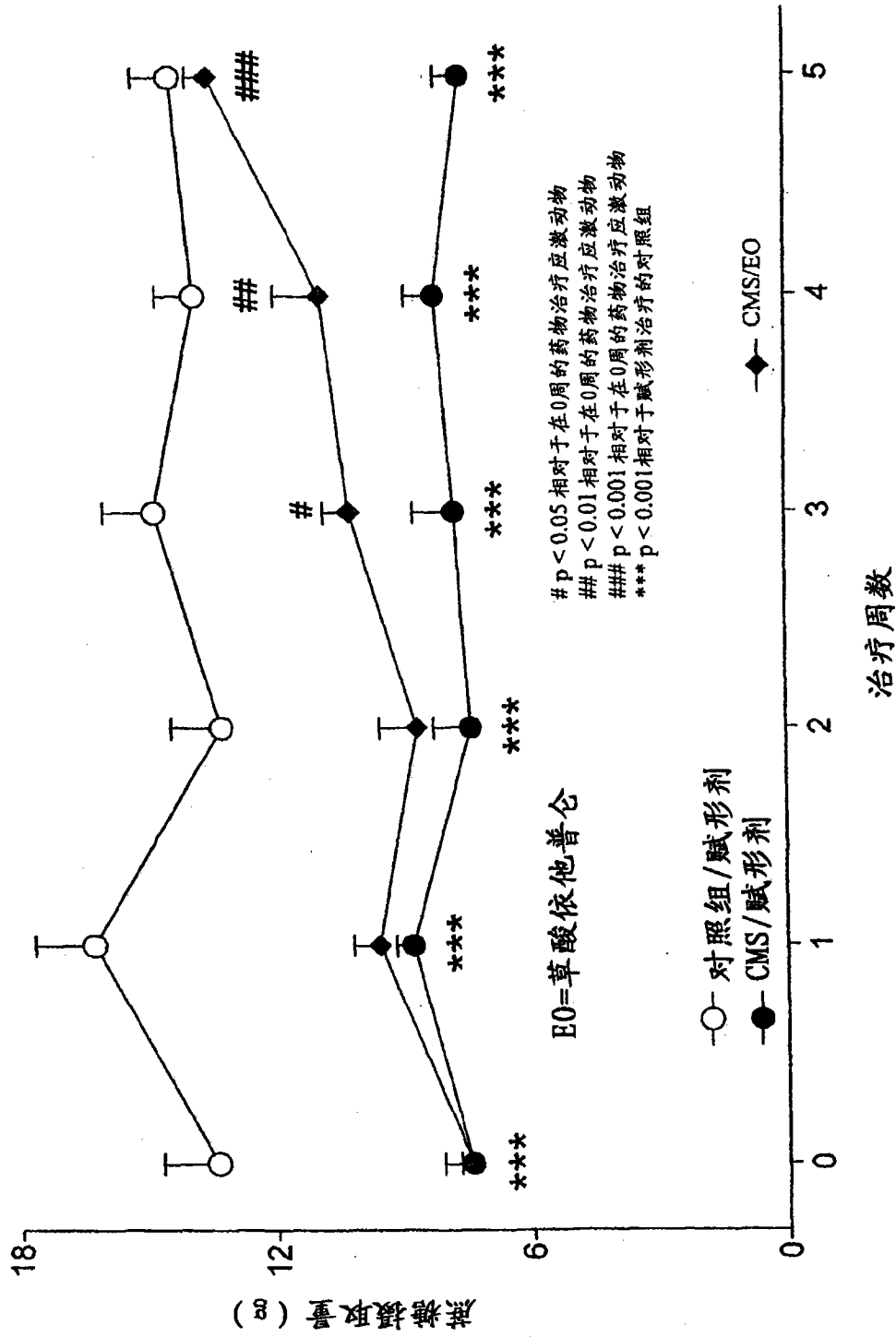


图 3

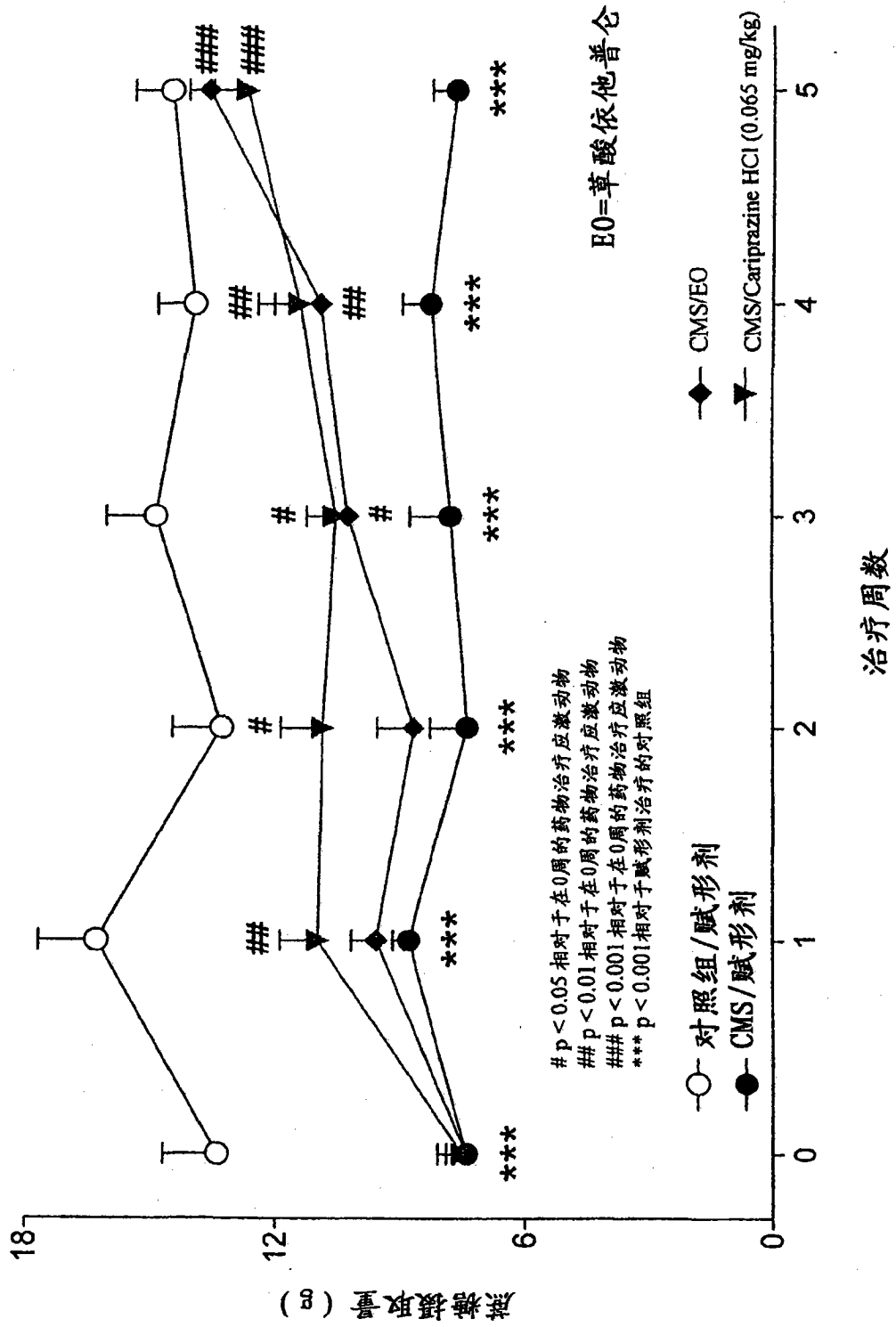


图 4

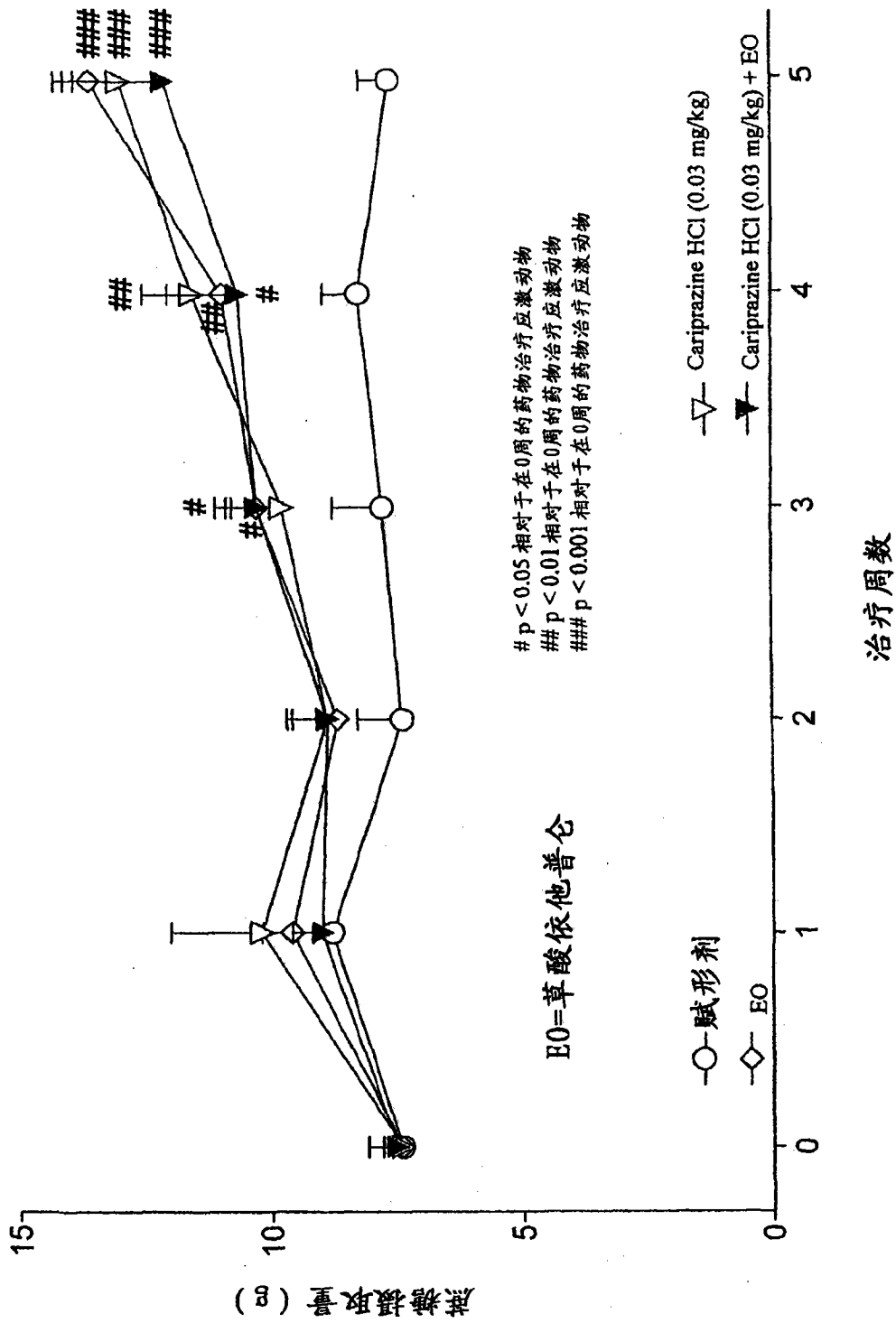


图 5

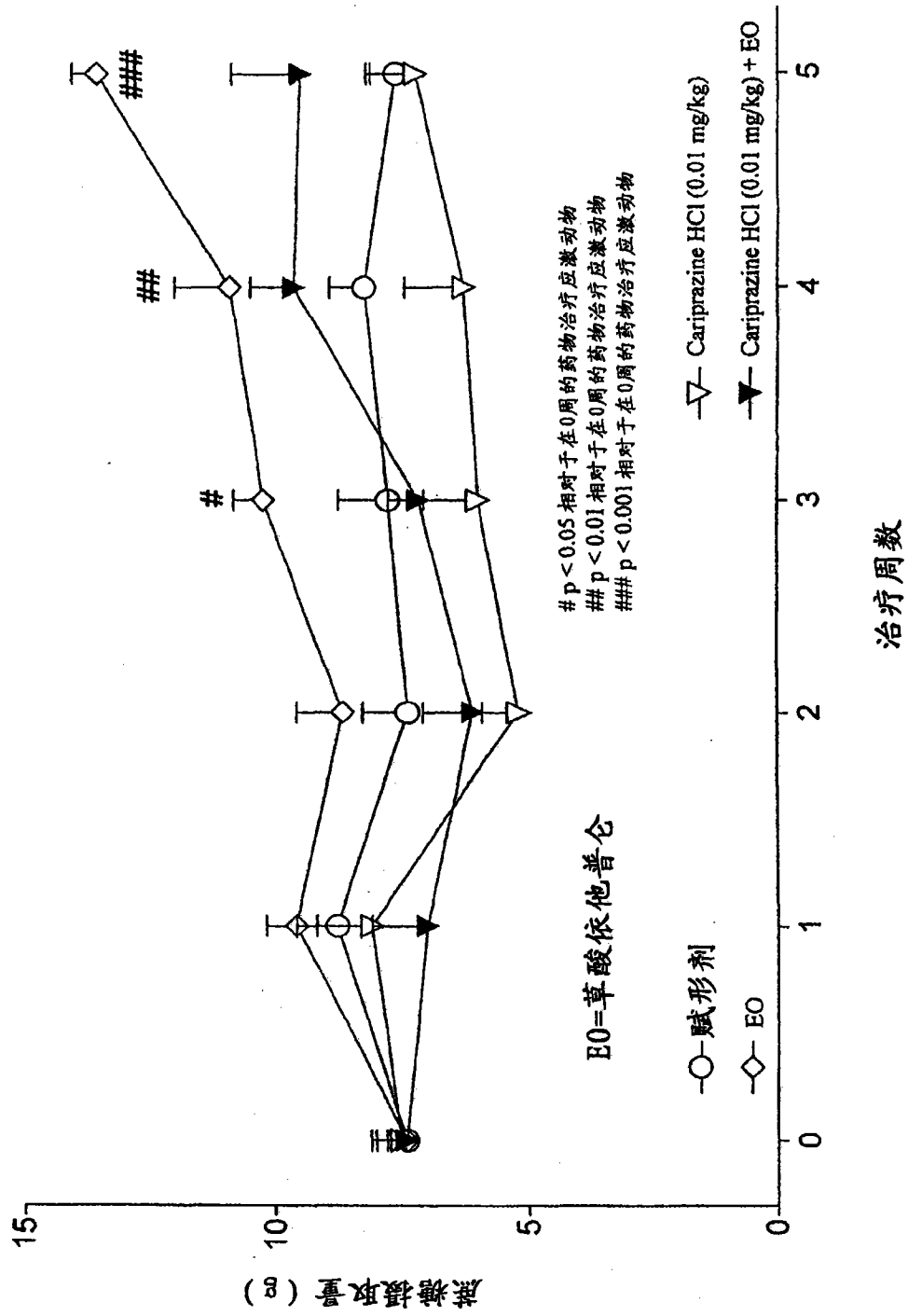


图 6

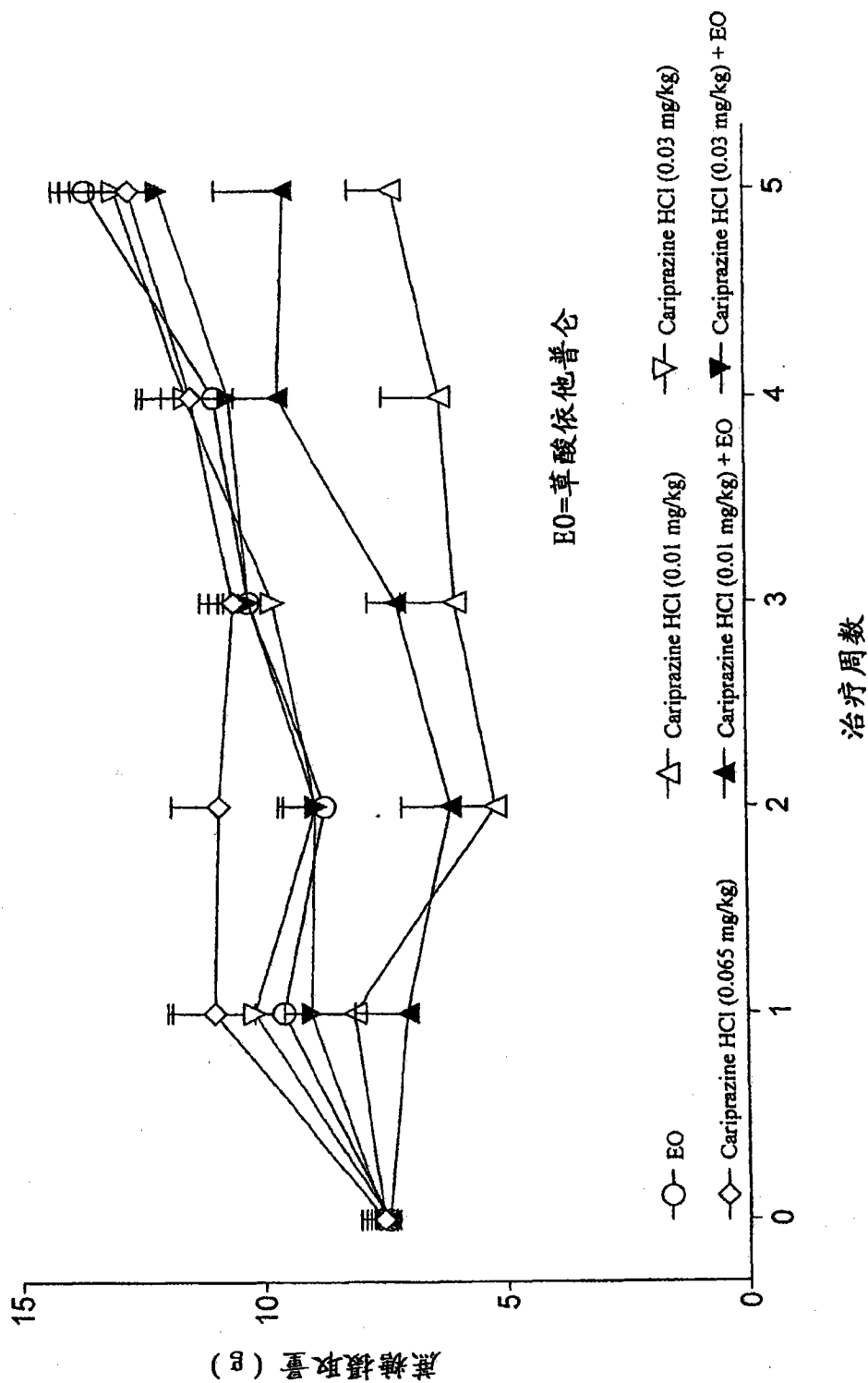


图 7