



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102512406 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

- (21) 申请号 201110301426. 7 *A61K 31/381* (2006. 01)
(22) 申请日 2007. 06. 13 *A61P 25/28* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 25/14* (2006. 01)
06012352. 8 2006. 06. 15 EP *A61P 25/22* (2006. 01)
(62) 分案原申请数据 *A61P 25/18* (2006. 01)
200780021897. 4 2007. 06. 13 *A61P 25/24* (2006. 01)
(73) 专利权人 纽朗制药公司 *A61P 25/16* (2006. 01)
地址 意大利布萊索 *A61P 31/18* (2006. 01)
(72) 发明人 P·萨尔瓦蒂 S·罗塞蒂 *A61P 9/00* (2006. 01)
L·贝纳蒂
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 安佩东 黄革生
(51) Int. Cl.
A61K 31/165 (2006. 01)
A61K 31/40 (2006. 01)
A61K 31/275 (2006. 01)

- (56) 对比文件
CN 101466366 A, 2009. 06. 24,
审查员 葛嘉

权利要求书1页 说明书15页

(54) 发明名称

用于治疗认知障碍的 α -氨基酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗认知障碍的 α -氨基酰胺衍生物。具体地讲将, 本发明涉及通过施用 α -氨基酰胺、尤其是沙非酰胺对学习和记忆中的认知缺陷的药物治疗。可用本发明的化合物治疗的认知障碍的实例是与以下相关的那些障碍, 如孤独症、诵读困难、注意缺陷多动症、精神分裂症、强迫症、精神病、双相性精神障碍、抑郁症、图雷特综合征、儿童、青年人和成人中的轻度认知障碍 (MCI) 和学习障碍、与年龄相关的记忆损伤、与年龄相关的认知衰退、阿尔茨海默病、帕金森病、唐氏综合征、外伤性脑损伤亨廷顿病、进行性核上性麻痹 (PSP)、HIV、中风、血管疾病、皮尼病或克雅病、多发性硬化 (MS)、其他白质疾病以及药物诱导的认知恶化。

1. (S)-(+)-2-[4-(3-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺用于制备改善认知功能和治疗认知损伤的药物的用途,其中所述认知损伤与选自以下的疾病相关:孤独症、诵读困难、注意缺陷多动症、焦虑、精神分裂症、强迫症、精神病、双相性精神障碍、图雷特综合征、儿童、青年人和成人中的轻度认知障碍(MCI)和学习障碍、与年龄相关的记忆损伤、与年龄相关的认知衰退、唐氏综合征、血管疾病。

2. 根据权利要求1的用途,其中的药物以每天0.3至100mg/kg体重的剂量范围给药。

3. 根据权利要求1或2的用途,其中认知损伤与权利要求1的疾病的药物治疗相关。

4. 根据权利要求1或2的用途,其中所述药物用于与多巴胺激动剂或左旋多巴联用。

5. 根据权利要求1或2的用途,其中所述药物用于与抗胆碱能药联用。

6. 根据权利要求1或2的用途,其中所述药物用于与胆碱酯酶抑制剂和/或乙酰胆碱调节剂联用。

用于治疗认知障碍的 α -氨基酰胺衍生物

[0001] 本申请为 2007 年 6 月 13 日提交的申请号为 PCT/EP2007/005197、发明名称为“用于治疗认知障碍的 α -氨基酰胺衍生物”的国际申请的分案申请,该国际申请于 2008 年 12 月 12 日进入中国国家阶段,申请号为 200780021897.4。

[0002] 发明概述

[0003] 本发明涉及通过施用 α -氨基酰胺、尤其是沙非酰胺对认知障碍即学习和记忆缺陷的药物治疗。可用本发明的化合物治疗的认知障碍的实例是那些与以下相关的障碍,如孤独症、诵读困难、注意缺陷多动症、精神分裂症、强迫症、精神病、双相性精神障碍、抑郁症、图雷特综合征、儿童、青年人和成人中的轻度认知障碍 (MCI) 和学习障碍、与年龄相关的记忆损伤、与年龄相关的认知衰退、阿尔茨海默病、帕金森病、唐氏综合征、外伤性脑损伤亨廷顿病、进行性核上性麻痹 (PSP)、HIV、中风、血管疾病、皮尼病或克雅病、多发性硬化 (MS)、其他白质疾病以及药物诱导的认知恶化。

[0004] 发明背景

[0005] 认知性脑障碍的临床特征是记忆、认知、推理、执行功能、计划、判断和情绪稳定性的渐进性损失,逐步导致深度精神衰退。

[0006] 大量疾病可导致认知障碍。

[0007] 神经心理学上的认知缺陷在患功能性神经精神障碍的人中是常见的。其中精神分裂症是精神病的慢性、严重且致残的形式。科学家估计多至 75% 的精神分裂症患者存在认知损伤。当使用高剂量时,用于精神分裂症的传统治疗对治疗精神分裂症中的认知缺陷是无效的。虽然已报道了新近开发的用于精神分裂症的疗法(称为“非典型抗精神病药”)可能对认知缺陷有一些作用,但该作用可能不持续或对日常功能没有改善。目前没有批准用于治疗精神分裂症中的认知缺陷的药物。

[0008] 随着对痴呆的医学筛查的增加,确定了越来越多的患者通常更多地处于多种病理状况,将没有达到痴呆的诊断标准但具有显著的记忆或认知损伤的患者定义为轻度认知障碍。

[0009] 轻度认知障碍 (MCI) 是特征为并非痴呆的轻度近期记忆损失或其他认知功能超出对年龄或知识背景预期的程度的显著损伤的病症。诊断 MCI 的标准是:记忆主诉;异常的日常生活活动;异常的常规认知功能;对所处年龄而言记忆异常;非痴呆。

[0010] 归于 MCI、与年龄相关的记忆损伤、与年龄相关的认知衰退的范畴或相似的诊断范畴的患者的数目是惊人的。例如根据 Barker 等人,Br J Psychiatry,1995 年 11 月;167(5):642-8 的估计,仅在美国就有 1600 万人以上具有与年龄相关的记忆损伤。

[0011] 美国食品药品监督管理局的顾问团在 2001 年 3 月 13 日规定了 MCI(“区别于阿尔茨海默病 (AD) 中的痴呆的情况”)是治疗的有效靶标,而不论具体的药物是否也延缓痴呆的进程。但是到目前为止用于治疗该疾病的药物仅具有轻微的、暂时的作用。

[0012] 已提出了多种药物(包括甾体类抗炎药)、激素(尤其是雌激素)、维生素(例如维生素 E)和中草药制剂(尤其是银杏 (Ginkgo biloba))作为对记忆损失的治疗剂。也对 MCI 测试了标明用于阿尔茨海默病的乙酰胆碱酯酶抑制剂。虽然其中一些活性剂具有希

望,但仍不存在来自仔细执行、控制良好的临床试验的有力效果。

[0013] 特征为认知缺陷的脑障碍也是与进行性神经元变性或继发于外伤、梗死、缺氧、感染或脑积水的细胞死亡有关的病症,且特征是记忆损伤,以及其他认知缺陷,所述认知缺陷具有导致痴呆的诊断的模式。与认知缺陷和痴呆相关的疾病是阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、HIV、血管疾病、皮尼病或克雅病、多发性硬化 (MS)、进行性核上性麻痹 (PSP) 和其他白质疾病。这些疾病中,阿尔茨海默病在美国居最常见的引起死亡的医学原因的第四位。2005 年,估计阿尔茨海默病累及美国 400 万人以上,预计在未来 20 年中数量还将增加。研究了大量药物对改善阿尔茨海默病的认知和行为方面的作用。FDA 已批准了 5 种治疗阿尔茨海默病的药物,但是这些药物充其量仅产生轻微的缓解,并不能除去 AD 的病因。用于治疗 AD 的 5 种已批准的药物是:他克林、多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏和美金刚。可惜这些药物对认知缺陷仅产生有限的且时间依赖性的益处。

[0014] 帕金森病 (PD) 是慢性的进行性神经疾病,临床特征是运动障碍,包括僵直、运动徐缓、步态障碍、姿势不稳和通常在静息时出现的震颤,但一些患者具有姿势和动作性震颤。神经学上 PD 的标志是黑质致密部中多巴胺神经元变性,其导致这些神经元投射的纹状体中的多巴胺急剧耗竭。认知损伤也是该疾病的特征,其甚至在非痴呆和早期 PD 患者中就出现了,且不与该疾病的运动症状密切相关。

[0015] 明确认可的是 PD 中有与注意力、警觉性、理解力、积极性、智力以及最终的认知和记忆相关的缺陷。在大部分患者 (大致 50%) 中、尤其是在早期 PD 患者中这些缺陷没有广泛和严重到足以归为痴呆。而且在大部分这些患者中,这些缺陷没有发展到痴呆。在一些患者中,认知衰退可在轻微帕金森病相关的皮质病理情况存在下发展,相反,广泛的皮质损伤并非必然引起认知衰退 (Braak, H 等人, *Neurology*, 64 :1404-1410, 2005)。

[0016] 目前在 PD 中应用最广泛的药物是左旋多巴,尽管长期使用该药物后有明显的严重运动并发症,其仍被认为是金标准。多巴胺激动剂 (DA) 自从 20 世纪 90 年代初期得到普及,其不仅作为延迟使用左旋多巴的早期治疗,而且当仅 DA 的效果不足以控制患者的运动损伤时,其还作为左旋多巴的辅助治疗。

[0017] 可惜,目标在于通过恢复多巴胺能神经元功能来治疗帕金森病诱导的运动损伤的药物干预不仅不能充分治疗认知缺陷,而且还经常对认知有负面影响。

[0018] 文献中报道了左旋多巴对认知无效或者甚至有损伤作用的证据。大量的文献描述了这一负面发现。以下所列的并非穷举:

[0019] Huber SJ 等人, *Neurology*, 1987 年 8 月 ;37(8) :1371-5 ;

[0020] Huber SJ 等人, *Neurology*, 1989 年 3 月 ;39(3) :438-40 ;

[0021] Poewe W 等人, *Ann Neurol*. 1991 年 6 月 ;29(6) :670-3 ;

[0022] Kulisevsky J 等人, *Brain*, 1996 年 12 月 ;119(Pt 6) :2121-32 ;

[0023] Feigin A 等人, *Brain* 2003 年 6 月 10 日 ;60(11) :1744)。

[0024] 用于治疗 PD 的广泛处方的一类化合物多巴胺激动剂 (DA) 对帕金森病患者的认知的作用也常常是负面的。

[0025] 在早期轻微帕金森病中评价了 D1/D2 混合型激动剂培高利特对认知功能的作用 (Brusa L 等人, *J Neural Transm*. 2005 年 2 月 ;112(2) :231-7)。清洗期后进行认知评价,八周后 (研究终点) 进行重复,没有显示认知测试得分的改善。

[0026] 在另一类轻微 PD 患者中,相比左旋多巴, D2/D3 混合型激动剂普拉克索轻微但明显地恶化了语言流畅性、损伤了短期语言记忆和注意-执行功能,虽然其没有超出正常值 (Brusa L 等人, *J Neural Transm.* 2003, 110 :373-380)。

[0027] 另一种多巴胺能药阿扑吗啡对视觉空间工作记忆 (WM) 中的反应时间有负面作用,但不影响行为的准确性 (Costa A 等人, *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003 ;15(2) : 55-66)。

[0028] 这些数据显示虽然已证明多巴胺能活性剂以及尤其是左旋多巴和多巴胺激动剂在改善 PD 患者的运动功能方面有效,但其对认知却具有有争议的作用,甚至使一些具体的功能恶化。

[0029] 另一方面,大量文献支持胆碱能药物尤其在阿尔茨海默病中可改善认知的推论。近期 Emre M 等人 (*New England Journal of Medicine*, 2004, 351 :2509-2518) 报道了在患 PD- 相关的痴呆 (PDD) 的患者的双盲、随机、安慰剂对照试验中对胆碱酯酶抑制剂 (利凡斯的明) 的第一个大量的多中心的比较。接受利凡斯的明的患者在两项主要的疗效评定指标 (阿尔茨海默病评定量表认知分量表和临床总体印象变化) 以及所有次要的疗效评定指标 (包括神经精神症状问卷、日常生活活动、执行功能和 MMSE) 方面反应较好。然而差异是中等的。利凡斯的明组中由于不良事件中途退出的患者 (17%) 比安慰剂组中最常见的由于恶心而中途退出的患者 (8%) 更多。即使各组中帕金森病的客观评价没有区别,但正如对作用于胆碱能系统的药物所预期的,利凡斯的明组中 (1.7%) 比安慰剂组中更常报道主观的震颤恶化。这些数据表明虽然以上所述的药物干预可提供一些益处,但要获得这些益处却常常需要忍受严重的使人虚弱的副作用 (如震颤恶化)。实际上,用抗胆碱能药物治疗通常可改善帕金森病的震颤。抗胆碱能药包括苯海索、苯扎托品和丙环定。但是抗胆碱能药治疗的副作用 (如口干、视物模糊、排尿困难、意识错乱和对认知的副作用) 可能限制这些活性剂的应用。

[0030] 所有这些数据显示认知损伤仍是没有有效药物的具有高度未满足的医疗需求的领域。在一些药物例如胆碱酯酶抑制剂中发现的中等的不一致的作用为更有效和安全的治疗剂留下了空间。特别是在 PD 中 (其中,胆碱酯酶抑制剂引起震颤恶化,而用于恢复与运动损伤相关的疾病的干预 (如左旋多巴或 DA) 常常恶化认知功能),对改善认知功能而不恶化该疾病的运动障碍的新药的需求非常强烈。

[0031] 发明详述

[0032] 根据本发明,发现式 (I) 的 α -氨基酰胺类化合物及其可药用盐、尤其是沙非酰胺在治疗在以上多种疾病中发现的认知障碍中是有效的,其可口服施用而没有例如由与化合物如芬塞林、利凡斯的明、多奈哌齐和加兰他敏相关的抗胆碱酯酶活性引起的毒副作用。

[0033] 式 (I) 的 α -氨基酰胺类化合物、尤其是沙非酰胺不是胆碱酯酶抑制剂。因此施用式 (I) 的 α -氨基酰胺类化合物、尤其是沙非酰胺后预期没有如恶心、呕吐、头晕、心动过缓 (bradycardia)、震颤增加等毒性作用,如在使用利凡斯的明的 PD 患者中发现的毒性作用 (Emre M 等人, *NEJM*, 351, 2509-2518, 2004)。

[0034] 沙非酰胺是选择性 MAO-B 抑制剂 (对 MAO-A 没有活性),并且在病理性谷氨酸溢出的情况下是谷氨酸释放的抑制剂。沙非酰胺对任何谷氨酸受体均没有亲和力,因而不是谷氨酸受体拮抗剂。在多种出版物中描述了其作用机制,以下所列并非穷举:

[0035] 新的抗癫痫化合物 PNU-151774E 作用机制的生物化学和电生理研究 ; Salvati P. 等人 . J. Pharmac. Exp. Ther. ; 288 : 1151-1159, 1999 年 3 月。

[0036] 在动物模型和健康志愿者中沙非酰胺 (NW-1015) 的 MAO-B 抑制特性的鉴定 ; C. Caccia 等人 . Abs 862. 16- 第 31 届神经科学学会年会 2001 San Diego, California, 11 月 10-15 日。

[0037] 沙非酰胺及其甲基化类似物在大鼠皮质神经元中的神经保护作用 ; Curatolo L. 等人 . Poster G-36-Congresso Nazionale SINS-Torino, 2001 年 9 月 8-11 日。

[0038] 沙非酰胺 (NW-1015) 是在帕金森病动物模型中具有神经保护作用的新的组合的 MAO-B 和谷氨酸释放抑制剂 ; R. Maj 等人 . 海报 n. B91-XXX Congresso Nazionale SIF Genova, 2001 年 5 月 30 日 -6 月 2 日。

[0039] 也已表明沙非酰胺除了在神经变性疾病、尤其是在 PD 和局部缺血中的针对症状的作用外, 还可具有长期的神经保护作用。该作用已在动物模型中得到证实 (F. Vaghi 等人 ; 27th annual meeting Neuroscience New Orleans 1997 年 10 月 25-30 日摘要 n 212. 9)。但是, 已证实 (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 285 : 397-403) 沙非酰胺“本身”在正常大鼠的被动回避试验中并不改善认知, 而在该试验中, 声称可改善人类认知的益智剂是有活性的。

[0040] PD 患者中的临床数据显示沙非酰胺在治疗 3 个月后显著改善 UPDRS 得分。当沙非酰胺与多巴胺激动剂联合时该改善作用是尤其明显的 (Stocchi, F 等人 . Neurology, 2004 年 8 月 24 日 ; 63(4) : 746-8)。

[0041] 现在我们出乎意料地发现 : 在六个月的双盲临床试验中, 在开始治疗后的 3 个月和 6 个月检查时, 沙非酰胺与多巴胺激动剂 (DA) 联合不仅能够比仅用 DA 治疗的组 (对照组) 显著改善患早期 PD 但不痴呆的患者中与该疾病的运动症状相关的 UPDRS 得分, 而且能够改善在对照组中发现的认知恶化和 / 或与治疗前相比改善认知。更具体地讲, 令人惊讶地发现加入固定剂量的 DA 中的沙非酰胺 : a) 与基线 (与以上引用的文献中所述一致的恶化) 相比, 能够抵消在单独使用 DA 时观察到的认知恶化 ; b) 与开始治疗前观察的基线行为相比, 能够改善患者在一系列测试中的行为。

[0042] 这是新的发现, 先前公开的文献均将式 (1) 的化合物与退行性疾病、尤其是 PD 和局部缺血相关联, 在这些疾病中, 由于其 MAO-B 抑制活性和抗惊厥活性, 所述化合物、尤其是沙非酰胺的神经保护作用可能发挥作用并引起疾病的改善。在 WO 90/14334 中所要求保护的式 (1) 化合物显示抑制由荷包牡丹碱和巯基丙酸引起的惊厥和死亡, 并抑制 MAO 活性。在公开时已表明 MAO-B 抑制剂可能具有神经保护作用 (Strolin Benedetti M 和 Doster P, Biochem. Pharmacol. 1988, 38, 555-561)。

[0043] 没有阐明本发明发现的沙非酰胺对认知产生阳性作用的机制。然而在仅 12 周内 (相对很短的时期) 测定神经保护作用、如在动物模型中对于沙非酰胺所述的神经保护作用是极不可能的, 并且神经细胞死亡是不可逆的。由神经保护剂所预期的是可能地减缓疾病的进程, 并在长期试验 (如两年的试验) 中证明通过药物治疗显著减弱在对照患者中发现的恶化。

[0044] 因此与先前公开的内容相比, 在如此短的时间内变得明显的这种作用完全是意料之外的。

[0045] 在帕金森病 (PD) 患者中可发现范围宽泛的相对微弱的认知缺陷。已经在不同的认知区域如记忆、视觉空间过程、注意力、概念形成和执行功能确认了这些缺陷。

[0046] 由一些认知缺陷与额叶前皮质局灶性损害后所报道的缺陷的相似性,以及多巴胺在调节连接基底核与额叶前皮质的复杂回路中的作用可得到以下推论:多巴胺刺激水平的变化可改善认知行为。

[0047] 但是,已报导在 PD 患者中左旋多巴和多巴胺激动剂可改善、损害或不影响额叶认知行为,以及改善、损害或不影响记忆功能,如以上所报道。

[0048] 这些数据表明:尽管左旋多巴和多巴胺激动剂证明有改善 PD 患者运动功能的效用,但其对认知的作用有争议、甚至恶化某些具体功能。这些差别的原因可能在于多巴胺受体的过度刺激可有害于认知功能 (Murphy B1 等人, PNAS, 1996, 93 卷和 Ruzicka E 等人, J Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 57, 998-1001, 1994)。有人提出,对于最佳的认知功能而言可能存在多巴胺能活性的临界范围,超出该界限可能会导致认知失调。

[0049] 已表明 MAO-B 抑制剂对认知功能的作用主要与其神经保护作用相关,还假设了其可能是由于在相关脑区中神经递质、尤其是多巴胺的利用率增加。实际上表明 PD 患者记忆损伤的病理生理学中涉及多巴胺不足 (J Neural Transm. (1994) 41 :259-266 ;Trends in Pharmacological Sciences, (2005) 26 :27-35)。

[0050] 然而,报道了用于 PD 治疗的 MAO-B 抑制剂雷沙吉兰不能改善认知,只是没有使其恶化:“早期和中至晚期 PD 患者中每日一次剂量为 1mg 的雷沙吉兰可改善 PD 的症状,包括运动波动,没有显著增加认知和行为不利事件的发生率”——引自 2004 年奥地利萨尔茨堡“Mental Dysfunction in Parkinson's Disease Conference”中提出的对 Agilet (雷沙吉兰) 的 TEMPO 和 PRESTO 中枢研究的再分析。

[0051] 因此,至关重要的可能是在所选的脑区最佳调节不同的递质和多巴胺。意料之外的是沙非酰胺与多巴胺激动剂联合改善了认知,而在目前的试验中,多巴胺激动剂本身引起与以上所引用文献一致的某些认知功能的恶化。

[0052] 这不可能是由于其 MAO-B 抑制作用造成的。实际上,其必然可引起多巴胺利用率的增加,并且考虑到在同样的试验中沙非酰胺改善运动得分 (UPDRS) (其超出多巴胺激动剂的作用) 而 UPDRS 与多巴胺能紧张性密切相关,我们十分肯定这确实发生了。实际上,我们可以认为,在 DA 治疗的患者中发现的恶化可能是由于在额叶前皮质中已经高水平的多巴胺能刺激造成的,该水平超过了表明改善认知的最佳水平。然而,当将沙非酰胺加入该 DA 治疗方案时,沙非酰胺能够使损伤恢复。对于 MAO-B 抑制剂而言,这完全是预料之外的。

[0053] 另外,沙非酰胺的谷氨酸释放抑制作用也不能解释对 PD 患者的认知功能出现的阳性结果。

[0054] 谷氨酸是哺乳动物 CNS 中主要的兴奋性神经递质,其介导通过大多数兴奋性突触的神经传递。谷氨酸刺激大量突触后受体,包括 NMDA 和 AMPA 受体。

[0055] 如同通过大量文献的证据所支持的,谷氨酸受体活性、尤其是 NMDA 受体活性的降低明显破坏学习和记忆。并且实际上研究了 NMDA 和 AMPA 受体激动剂 (而非拮抗剂) 提高认知的潜能 (Weiser T, 2004, “Cognitive enhancing drugs” Buccafusco JJ 主编, 89-96 页 -Birkhauser, Austria)。

[0056] 因此,不寻常的是 NMDA 受体拮抗剂美金刚是用于认知和 AD 的达到临床水平

的第一个谷氨酸能药物。该实例及其特性由 Youdim MB 和 Buccafusco JJ, Trends in Pharmacological sciences (2005) 26 :27-35 明确地论述。目前在美国已批准美金刚用于治疗中度至重度 AD。一种假说是该作用可能与该药物的神经保护作用相关。另一种假说是患 AD 时 NMDA 型谷氨酸受体以紧张性而非阶段性的方式过度活化。这种连续的温和的活化可能导致神经元损伤和突触可塑性（学习）损伤。在这种情况下在正常静息时阻断 NMDA- 门控通道的 Mg^{2+} 离子可能无法再起这样的作用。一种假说是美金刚是具有“改良的镁”的特征的谷氨酸拮抗剂，因为它模拟 Mg^{2+} 、减轻这种缺陷并通过取代 Mg^{2+} 的生理学作用恢复突触可塑性 (Danysz W 和 Parsons CG. ;Int J Geriatr Psychiatry (2003) 18(增刊 1) :S23-32 ; Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. ;Neurotox Res. (2000) 2(2-3) : 85-97)。

[0057] 如果这种假说是正确的，则作为认知增强剂的 NMDA 拮抗剂的活性和与 Mg^{2+} 结合位点相关的特殊的作用机制相关。其不能普遍适用于所有的 NMDA 拮抗剂，如以上所述，NMDA 拮抗剂通常对认知产生负面影响；其也不能适用于沙非酰胺这样的化合物，其抑制谷氨酸释放但并不通过谷氨酸受体起作用。

[0058] 被称为谷氨酸释放抑制剂的一种药物是利鲁唑。在临床前试验中，显示该化合物可改善认知，例如在大鼠实验性脑损伤后改善认知，但是它的作用可能是通过神经保护机制介导的。并且实际上，显示了该化合物在脑缺血和 PD 模型中也具有神经保护的作用 (Benazzouz A 等人, Eur. J. of Pharmacol. 1995, 284, 299-307 ;J Neurotrauma, 1996, 13, 767-80)。

[0059] 1996 年在美国批准用于 ALS 的利鲁唑处于对 PD 和 AD 的临床试验中，但是这些试验的原理是基于其神经保护作用。

[0060] 由于所有这些原因，沙非酰胺的作用机制和如本发明所证明的其与本身引起认知功能损伤的 DA 联合所发现的对认知的阳性作用之间没有明确的关系。鉴于因本文所述的试验持续时间短，不能支持神经保护作用（神经保护是很可能与由 MAO-B 抑制剂或 NMDA 拮抗剂美金刚或利鲁唑引起的对认知的阳性作用相关的机制），这尤其是正确的。因为沙非酰胺没有以单独治疗的方式给予，而是与可能由于多巴胺能过度刺激的“本身”引起认知损伤的 DA 联合给予，所以由于其抑制 MAO-B 在相关的 CNS 区域中可能提高多巴胺水平的作用也不能得到支持。

[0061] 最后，重要的是要提到记忆是由多种不同过程代表的，并且不同类型的记忆与不同的脑区有关。由于这些原因，认知中涉及许多种神经递质，包括乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺、血清素、GABA、谷氨酸、组胺、肽类及其受体。这些调节剂共同起作用，但由于一种系统对其他系统的调节，有时对一种以上的靶点的组合活性可能是不可预知的。在文献中，具有不同治疗靶点的组合的活性剂的实际应用是不常见的。

[0062] 尤其据我们所知，文献中没有具有 MAO-B 抑制活性并伴有谷氨酸释放抑制作用的化合物的实例，并且也没有这样的药物对认知具有阳性作用的实例。

[0063] 由于先前缺乏所述机制的联合对认知确实呈阳性的证据，本发现是无法预料的。

[0064] 除对所述疾病的运动和认知方面的有益作用外，与 DA 组合的沙非酰胺的安全性是非常优良的。鉴于胆碱酯酶抑制剂（已证明其在改善 PD 患者的认知缺陷上具有中度有益作用）恶化某些方面的运动行为并引起多种不希望的副作用，这代表了本发明另一个治

疗优势。本发明的一个实施方案是沙非酰胺、或更一般而言的式 (I) 的化合物可用于预防或改善由多巴胺激动剂导致的对 PD 患者的认知行为的负面影响。

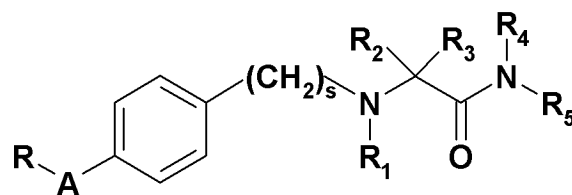
[0065] 鉴于与 DA 联合所发现的显著作用,并且鉴于所有对 PD 的治疗均引起多巴胺能紧张性的增加,本发明的一个实施方案是沙非酰胺、或更一般而言的式 (I) 的化合物可用于治疗与使用用于治疗 PD 的左旋多巴及其他药物相关的认知损伤。

[0066] 更一般而言,本发明提供了通过利用通式 (I) 的 α -氨基酰胺类化合物治疗认知障碍的优于现有治疗的快速且高效的方法。

[0067] 发现式 (I) 的 α -氨基酰胺类化合物、尤其是沙非酰胺能够在哺乳动物(例如,人、非人的灵长类或大鼠)中改善认知功能并治疗认知损伤。改善认知功能包括“促进”认知功能(影响个体中受损的认知功能以使其更加接近年龄相当的正常的未受损的个体的功能,包括影响其中相比正常个体认知功能降低的状态)和“保护”认知功能(影响正常或受损的认知功能以使其不发生衰退或不会降低到个体第一次显示或诊断时发现的认知功能以下,例如降低到在没有治疗时所预期的衰退程度)。在本发明的一个实施方案中,所述哺乳动物具有改善了的正常的认知功能。在一个实施方案中,所述哺乳动物显示与年龄增长相关的认知损伤。在一个实施方案中,所述哺乳动物是具有与疾病或障碍相关的认知损伤的人。在一个实施方案中,所述哺乳动物是显示与以下障碍相关的认知功能损伤的人,如孤独症、诵读困难、注意缺陷多动症、精神分裂症、强迫症、精神病、双相性精神障碍、抑郁症、儿童、青年人和成人中的图雷特综合征和学习障碍、与年龄相关的记忆损伤、与年龄相关的认知衰退、帕金森病、唐氏综合征、外伤性脑损伤亨廷顿病、进行性核上性麻痹(PSP)、HIV、中风、血管疾病、皮尼病或克雅病、多发性硬化(MS)、其他白质疾病以及药物诱导的认知恶化。在一个实施方案中,认知功能损伤归因于或是由阿尔茨海默病引起的。在另一个实施方案中,认知功能损伤归因于或是由轻度认知损伤(MCI)引起的。

[0068] 本发明涉及式 (I) 化合物或其异构体、混合物和可药用盐用于制备改善认知功能和治疗认知损伤的药物的用途,

[0069]



(I)

[0070] 其中：

[0071] ● A 是 $(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ 基团,其中 n 是从 0 至 5 的整数, X 是 CH_2 、O、S 或 NH；

[0072] ● s 是 1 或 2；

[0073] ● R 是咪唑基、噻吩基、吡啶基或苯环,任选被一个或两个独立地选自卤素、羟基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或三氟甲基的取代基取代；

[0074] ● R_1 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基；

[0075] ● R_2 和 R_3 独立地选自氢； $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,其任选被羟基、苯基取代；苯基,其任选被一个或两个独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或三氟甲基的取代基取代；或 R_2

和 R_3 与和其相连的碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基环；

[0076] ● R_4 、 R_5 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基，或 R_4 和 R_5 与和其相连的氮原子一起形成含 5-7 个原子的饱和的杂环。

[0077] 所述烷基和烷氧基可以是支链或直链基团。

[0078] 本发明化合物的可药用盐包括，例如，无机酸，如硝酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸等，或有机酸，如乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、草酸、丙二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸和水杨酸等的酸加成盐。

[0079] 式 (I) 的一些化合物可具有不对称碳原子，并因此可以以外消旋混合物或以单个光学异构体（对映异构体）存在。相应地，术语式 (I) 的 α -氨基酰胺的“可药用盐”也意味着在其范围内包括所有可能的异构体和其混合物，以及任何药学上可接受的代谢产物、生物学前体和 / 或前药，即具有与式 (I) 的 α -氨基酰胺之一不同的结构式的化合物，但当施用于哺乳动物、尤其人类时，在体内可直接或间接转化为具有式 (I) 的化合物。

[0080] 优选的式 (I) 化合物是那些化合物，其中 A 是选自 CH_2 、 $(CH_2)_2$ 、 CH_2-S 和 $(CH_2)_n-O$ ，其中 n 是从 0 至 5 的整数；

[0081] ● s 是 1 或 2；

[0082] ● R 是苯环，任选被一个或两个独立地选自卤素、三氟甲基、甲氧基或噻吩环的取代基取代；

[0083] ● R_1 是氢或 C_1-C_4 烷基；

[0084] ● R_2 和 R_3 独立地选自氢或任选被羟基取代的 C_1-C_4 烷基，或任选被一个或两个卤原子取代的苯基，或 R_2 和 R_3 与和其相连的原子一起形成 C_1-C_6 环烷基环；

[0085] ● R_4 、 R_5 是氢或 C_1-C_4 烷基，或与和其相连的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环；及其可药用盐。

[0086] 具体的式 (I) 化合物的实例包括：

[0087] 2-(4- 苄氧基苄氨基) 丙酰胺；

[0088] 2-[4-(2- 甲氧基苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0089] 2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0090] (S)-(+)-2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0091] (R)-(-)-2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0092] 2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基]-2- 甲基丙酰胺；

[0093] 2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基]-N- 甲基丙酰胺；

[0094] N-{2-[4-(2- 氟苄氧基) 苄氨基]} 丙酰基 - 吡咯烷；

[0095] 2-[4-(3- 甲氧基苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0096] 2-[4-(3- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0097] 2-[4-(3- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0098] (S)-(+)-2-[4-(3- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0099] (R)-(-)-2-[4-(3- 氟苄氧基) 苄氨基] 丙酰胺；

[0100] 2-[4-(3- 氟苄氧基) 苄氨基]-2- 甲基丙酰胺；

[0101] 2-[4-(3- 氟苄氧基) 苄氨基]-N- 甲基丙酰胺；

[0102] N-{2-[4-(3- 氟苄氧基) 苄氨基]} 丙酰基 - 吡咯烷；

- [0103] 2-[4-(4-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0104] 2-[4-(3-氟苄氧基)苄氨基]-2-甲基丙酰胺；
[0105] 2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0106] (S)-(+)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0107] (R)-(-)-2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0108] 2-[4-(3-氯苄氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0109] (S)-(+)-2-[4-(3-氯苄氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0110] (R)-(-)-2-[4-(3-氯苄氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0111] 2-(4-苄氧基苄氨基)-3-羟基丙酰胺；
[0112] 2-[4-(2-氟苄氨基)苄氨基]-3-羟基丙酰胺；
[0113] 2-[4-(3-氟苄氨基)苄氨基]-3-羟基丙酰胺；
[0114] 2-(4-苄氧基苄氨基)-3-羟基-N-甲基丙酰胺；
[0115] 2-[4-(2-氟苄氨基)苄氨基]-3-羟基-N-甲基丙酰胺；
[0116] 2-[4-(3-氟苄氨基)苄氨基]-3-羟基-N-甲基丙酰胺；
[0117] 2-[4-(2-氯苄氧基)苄氨基]-3-羟基-N-甲基丙酰胺；
[0118] 2-[4-(3-氰基苄氧基)苄氨基]-3-羟基-N-甲基丙酰胺；
[0119] 2-[4-(3-氰基苄氧基)苄氨基]-2-甲基-3-羟基-N-甲基丙酰胺；
[0120] 2-[4-(2-氟苄氨基)苄乙基氨基]丙酰胺；
[0121] 2-[4-(3-氟苄氨基)苄乙基氨基]丙酰胺；
[0122] 2-[4-(2-氯苄氧基)苄乙基氨基]丙酰胺；
[0123] 2-[4-(3-氯苄氧基)苄乙基氨基]丙酰胺；
[0124] 2-{4-[2-(3-氟苄基)乙氧基]苄氨基}丙酰胺；
[0125] 2-{4-[2-(3-氟苄基)乙基]苄氨基}丙酰胺；
[0126] 2-[N-(4-苄氧基苄基)-N-甲基氨基]丙酰胺；
[0127] 2-[4-苄硫基苄氨基]丙酰胺；
[0128] 2-[4-(2-氟苄硫基)苄氨基]丙酰胺；
[0129] 2-[4-(2-氯苄硫基)苄氨基]丙酰胺；
[0130] 2-[4-(3-氟苄硫基)苄氨基]丙酰胺；
[0131] 2-[4-(3-氯苄硫基)苄氨基]丙酰胺；
[0132] 2-[4-(3-苄基丙氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0133] 2-[4-(4-苄基丁氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0134] 2-[4-(5-苄基戊氧基)苄氨基]丙酰胺；
[0135] 2-(4-苄氧基苄氨基)-3-苄基-N-甲基丙酰胺；
[0136] 2-(4-苄氧基苄氨基)-3-甲基-N-甲基丁酰胺；
[0137] 2-(4-苄氧基苄氨基)-2-苄基乙酰胺；
[0138] 2-[4-(2-氟苄氨基)苄氨基]-2-苄基乙酰胺；
[0139] 2-[4-(3-氟苄氨基)苄氨基]-2-苄基乙酰胺；
[0140] 2-[4-(2-氟苄氨基)-苄基-N-甲基氨基]-2-苄基乙酰胺；
[0141] 2-[4-(3-氟苄氨基)-苄基-N-甲基氨基]-2-苄基乙酰胺；

- [0142] 2-[4-(3-氯苄氧基)苄氨基]-2-苯基乙酰胺；
[0143] 2-[4-(2-氟苄氨基)苄氨基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺；
[0144] 2-[4-(2-氟苄氨基)苄氨基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺；
[0145] 2-[4-(3-氟苄氨基)苄氨基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺；
[0146] 2-[4-(3-氟苄氨基)苄氨基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺；
[0147] 2-[4-(3-氯苄氧基)苄氨基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺；
[0148] 2-(4-(2-噻吩氧基)苄氨基)丙酰胺；
[0149] 或其异构体、混合物和可药用盐。

[0150] 可以以有效剂量单独使用或与式 (I) 的其它化合物组合使用来治疗患者的一种或多种认知障碍的优选的式 (I) 化合物是 (S)-(+)-2-[4-(2-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺或 (S)-(+)-2-[4-(3-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺。

[0151] 从 W090/14334、W094/22808、W097/05102、W0 97/05111、W0 99/35123 和 W099/35215 中已知式 I 化合物是对中枢神经系统有活性的化合物，并用作抗癫痫、抗帕金森、神经保护、抗抑郁和解痉催眠剂（也参见 Pevarello P. 等人，(1998)，J. Med. Chemistry, 41 :579-590）。

[0152] 在一个实施方案中，被治疗的患者是需要缓解或抑制认知障碍的症状的哺乳动物，包括人。

[0153] 认知障碍的具体实例是孤独症、诵读困难、注意缺陷多动症、焦虑、精神分裂症、强迫症、精神病、双相性精神障碍、图雷特综合征、儿童、青年人和成人中的轻度认知障碍 (MCI) 和学习障碍、与年龄相关的记忆损伤、与年龄相关的认知衰退、唐氏综合征、HIV、血管疾病。

[0154] 尤其地，以每天约 0.3 至约 100mg/kg 体重的剂量向需要上述治疗的哺乳动物施用上述定义的式 (I) 的 α -氨基酰胺。本文所用的“治疗”包括通过旨在 a) 在易患疾病 / 障碍但尚未被诊断为患病的个体中预防该疾病或障碍的发生；b) 抑制疾病 / 障碍或病症，即阻止其发展；c) 减轻疾病 / 障碍或病症，即使疾病 / 障碍或病症消退的方法和装置对哺乳动物、尤其是人进行的任何护理行为。

[0155] 因此可抑制或缓解哺乳动物、包括人的认知障碍情况。

[0156] 在另一方面，本发明包括作为可药用组合物的活性剂施用的式 (I) 的 α -氨基酰胺，所述组合物具有治疗认知障碍的活性，其可以通过常规方法制备，例如通过将所述活性剂与可药用、治疗惰性的有机和 / 或无机载体或赋形剂材料混合来制备。

[0157] 在本发明的一个实施方案中，哺乳动物患有认知障碍，通过施用用于治疗 PD 的药物进一步恶化了认知障碍。在此情况下，给予所述化合物与此药物的组合。“组合疗法”（或“共同疗法”）包括施用本发明式 (I) 的 α -氨基酰胺化合物和至少另一种活性剂，例如：

[0158] -多巴胺激动剂，如溴隐亭、卡麦角林、利舒脲、培高利特、罗匹尼罗、阿扑吗啡、舒曼尼罗、罗替戈汀、他利克索、二氢麦角隐亭和普拉克索，

[0159] -左旋多巴、左旋多巴和卡比多巴(**SINEMET®**)、左旋多巴和控释卡比多巴(**SINEMET-CR®**)、左旋多巴和苄丝肼(**MADOPAR®**)、左旋多巴和控释苄丝肼(MADOPAR-HBS)，

[0160] -COMT 抑制剂如托卡朋和恩他卡朋，

[0161] - STALEVO®、金刚烷胺，

[0162] - 作为特定的治疗方案的一部分，所述治疗方案旨在通过抵消以上提到的治疗剂（单独或以不同组合）对认知的负面效果来提供有益的作用，并同时进一步改善 PD 的运动障碍。

[0163] 本发明的一个实施方案是式 (I) 的化合物、尤其沙非酰胺与用于治疗 PD 中的震颤的抗胆碱能活性剂的联合。实际上，用抗胆碱能药物通常可改善帕金森病的震颤。抗胆碱能药包括苯海索、苯扎托品和丙环定。但是抗胆碱能治疗有大量副作用，包括对认知功能的负面作用。

[0164] 本发明的化合物也可用于与其他药物联合，例如但不限于胆碱酯酶抑制剂和 / 或乙酰胆碱调节剂，它们用于改善病理状况如阿尔茨海默病、PD 和以上提到的所有病症的中的认知功能。

[0165] 这些治疗剂的组合施用通常在规定的时间内进行（通常为几分钟、数小时、数日或数周，这取决于所选择的组合）。“组合疗法”可以，但一般不是，旨在包括施用两种或多种这些治疗剂作为单独的单一疗法的一部分，其偶然和任意地形成本发明预期的组合。“组合疗法”旨在包括依次或同时施用这些治疗剂。同时施用可通过例如以下方式完成：向个体施用含有固定比例的各个治疗剂的单个胶囊，或多个各个治疗剂的单个胶囊。依次或几乎同时施用各个治疗剂可通过任何合适的途径进行，包括但不限于，口服途径、静脉途径、肌肉途径和从粘膜组织直接吸收。治疗剂可以通过相同或不同的途径施用。例如，所选组合中的第一个治疗剂可通过静脉注射施用，而组合中的其他治疗剂可口服施用。

[0166] 或者，例如，所有的治疗剂可以通过口服施用或所有的治疗剂可以通过静脉注射施用。施用治疗剂的顺序并不是十分关键的。“组合疗法”还可以包括施用如上所述治疗剂与其它生物活性成分和非药物治疗法（如手术或放射治疗）进一步的组合。在还包括非药物治疗的组合疗法中，非药物治疗可以在任何合适的时间进行，只要能从治疗剂与非药物治疗的组合中获得有益效果即可。

[0167] 本发明的 α -氨基酰胺组合物可以以多种剂型施用，例如，以片剂、口含片、胶囊、糖或薄膜包衣片剂、液体溶液、乳剂或混悬剂形式口服施用；以栓剂形式经直肠施用；例如通过肌肉或静脉注射或输液胃肠外施用；和以贴剂、软膏、乳剂、洗剂、溶液、凝胶、霜剂、气雾剂和鼻喷剂的形式经皮肤施用。

[0168] 用于制备这类组合物的合适的可药用、治疗惰性的有机和 / 或无机载体或赋形剂材料包括例如水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、纤维素、硬脂酸镁、滑石、植物油、环糊精、聚亚烷基二醇等。式 (I) 的 α -氨基酰胺组合物可被灭菌且可含有本领域技术人员熟知的其他成分，例如防腐剂、稳定剂、湿润或乳化剂（如石蜡油、二缩甘露醇单油酸酯）、调节渗透压的盐、缓冲剂等。

[0169] 此外，固体口服形式除活性剂外还可包含稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或土豆淀粉；润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和 / 或聚乙二醇；粘合剂，例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，例如淀粉、藻酸、藻酸盐或淀粉乙醇酸钠；泡腾混合物；着色剂；甜味剂；湿润剂例如卵磷脂、聚山梨酯、十二烷基硫酸盐；以及，一般来说，无毒且药学上无活性的用于药物制剂中的物质。药物制剂可用任何已知的方法制备，例如，混合、制粒、压片、糖包衣或薄

膜包衣步骤。

[0170] 口服制剂包括缓释制剂,其可用常规方法制备,例如采用肠溶衣对片剂和颗粒进行包衣。

[0171] 口服施用的液体分散体可为例如糖浆剂、乳剂和混悬剂。糖浆剂可进一步包含作为载体的例如,蔗糖或含有甘油的蔗糖和 / 或甘露醇和 / 或山梨醇。

[0172] 混悬剂和乳剂可包含作为载体的例如天然胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。用于肌肉注射的混悬剂或溶液剂除活性化合物外还可包含可药用载体,例如,无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇类,例如丙二醇,以及(如果需要的话)合适量的盐酸利多卡因。用于静脉注射或输液的溶液剂可包含作为载体的例如无菌水或优选地,它们可以是无菌、含水或等渗盐水溶液的形式。

[0173] 栓剂除活性剂外还可包含可药用的载体,例如,可可脂、聚乙二醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

[0174] 包含式(I)的 α -氨基酰胺的组合物通常以剂量单位形式存在,所述剂量单位形式包含例如 20 至 7000mg 活性成分 / 单位剂型。合适的治疗是每天给予 1 或 2 或 3 次,其取决于清除率。相应地,所需的剂量可为单个剂量或在合适的时间间隔施用的分开的剂量,例如每天两个至四个或更多的亚剂量。

[0175] 包含式(I)的 α -氨基酰胺的药物组合物可在每剂量单位,例如胶囊、片剂、粉针、一茶匙量、栓剂等中包含约 20 至 7000mg 活性剂。

[0176] 施用的最佳治疗有效剂量可由本领域技术人员容易地确定并且主要随着制剂的浓度、施用方式和待治疗的病理状况或具体的记忆或认知障碍进展而变化。此外,与被治疗的具体个体有关的因素,包括个体的年龄、体重、饮食和施用时间,将会导致需要将剂量调节至合适的治疗有效水平。

[0177] 如上所述的本发明的用途和方法带来了优点有许多,包括治疗基本上所有类型的认知障碍症状的可能性,且具有令人惊讶的优良的安全性。

实施例

[0178] 临床实施例

[0179] 实施例 1 :Cogtest

[0180] **Cogtest[®]** (用于临床试验的计算机化的成套认知测试)旨在提供用于临床试验的高质量的计算机化的认知测试。成套**Cogtest[®]**中的所有认知测试是由学术界神经心理学家和临床试验专家开发的。这确保了**Cogtest[®]**库的程序和药物临床试验中包括认知神经科学中的最新进展,包括神经生理学、功能性神经造影和药源性证据。

[0181] 基于评估 Cogtest 库中可用的测试并选择可最有效地包括适用于帕金森病的那些测试,准备了成套 Cogtest PD。但是,同样的测试用于其他病理状态来测试认知的两个主要的区域:反应时间和能力。

[0182] 执行测试组需要 20-30 分钟,其可适用于不同的文化和国家。测试组中包括以下测试:

[0183] 测试 1- 听数字顺序 (Auditory Number Sequencing)

[0184] 听数字顺序测试是对工作记忆和执行能力的测试。给参与者长度增加（从 2 位数至最多 8 位数）的几组数字（例如 936）。让他们按从最小到最大的顺序告诉测试者这些数字。该测试是从最初的 Cooper 数字顺序测试 (Cooper JA 等人 . (1991), Brain, 114 :2095-2122) 改编的, 已显示该测试对药物干预是敏感的, 例如在 PD 患者中 (Cooper JA 等人 . (1992) Brain, 115, 1701-1725 ; Cooper JA 等人 . (1993), Neuropsychologia, 31, 933-949 ; Gabrieli JDE 等人 . (1996), Neuropsychology, 10, 322-332 ; Hoppe C 等人 . (2000), The Clinical Neuropsychologist, 14, 38-55)。

[0185] 测试 2- 空间工作记忆 (SWM)

[0186] 该测试的总目标是要确定个体回忆暂时出现的可见目标空间位置的准确度。该测试包括在显示装置上的不同位置显示各目标, 并使个体在他们回忆的目标出现过的位置接触屏幕。下指令后, 有两种情况 : (1) 当它们还在屏幕上时直接接触目标 ; (2) 延迟情况, 其中在目标出现和回答的时机之间有延迟, 采用相等数量的试验 (随机) 包括在目标出现和回答的时机之间的 2 秒或 12 秒延迟。在目标出现和回忆之间的延迟期间, 出现许多位置可变的干扰物, 其需要由个体积极地接触。干扰物的情况有助于防止个体的注视位置和手的位置保持在目标附近。

[0187] 测试 3- 策略性的目标探测 (STD)

[0188] 该测试类似于纸 - 笔“删除”测试或 WAIS-III 的“划消”分测试, 其中需要个体划消混杂在干扰物中的目标刺激。在该计算机化的测试中, 参与者直接在触摸屏上接触目标刺激 (形状)。该测试的附加特征是事先并不告诉个体哪个刺激是“目标”。而个体必须通过选择一个刺激并观察表明该选择是正确还是错误的反馈得知哪个是正确的目标。该特征类似于威斯康辛卡片分类测试 (WCST) 中的那些, 其中个体仅从测试者的反馈中得知正确的“规则”。根据文献测试的变量是 : 总的试验时间 (从“准备”界面结束后到最后的回答结束, 以毫秒计)、正确回答总数、持续错误总数 (错误地按最后组的而非本组的目标的形状)、策略效率变量 (对于各个组正确按屏幕的位置之间跨越的累积距离) (Weintraub, S. 和 Mesulam, M. M. (1987). Archives of Neurology 44 621-625)。

[0189] 测试 4- 敲击速度

[0190] 敲击速度测试评价简单运动速度和手灵巧度。Cogtest 版与 Halstead Reitan 神经心理成套测试的手指敲击测试或手指振动测试相似, 其已广泛用于许多神经心理学研究, 并且对抗精神病药对运动的影响以及许多神经学上的疾病 (包括脑血管和帕金森病) 的影响是敏感的, 在神经学上的疾病中其对单侧性的脑功能障碍显示了优良的敏感性。除了记录每只手的食指敲击的总数, 它还记录各自和每个响应的潜伏期, 产生敲击速度的偏差指数。

[0191] 根据文献, 总结的变量是 : 每次试验的平均敲击速度 (右手) (敲击中的平均间隔, 以毫秒计)、总体试验敲击速度的标准偏差 (右手) (敲击中的平均间隔, 以毫秒计)、敲击总数 (右手)、每次试验的平均敲击速度 (左手) (敲击中的平均间隔, 以毫秒计)、总体试验敲击速度的标准偏差 (左手) (敲击中的平均间隔, 以毫秒计)、敲击总数 (左手) (Reitan, R. M. (1979) 对成人和儿童进行神经心理学成套测试的指南。Tucson, AZ : Reitan Neuropsychology Laboratories, Inc. ; Reitan, R. M. 和 Wolfson, D. (1985) ; Halstead-Reitan 神经心理学成套测试 : 理论和临床说明。Tucson : Neuropsychology)。

[0192] 由于两个原因包括了敲击速度测试。第一,需要并入可用作协变量的行为测试,通过其可将“运动”影响与“认知”影响相分离。第二,包括敲击速度测试符合在 CPMP EWP 的指南中所作的推荐,所述指南包括作为次要的结果评定指标的“定时的行为测试”。药物对敲击速度的影响可提供药物有效性的有用证据。该试验可能还具有用作运动徐缓实验室模型的可能。

[0193] 测试 5- 简单反应时间 (SRT)

[0194] 该反应时间测试是用于评价心理运动速度的一类测试。刺激的出现完全是视觉上的(不像定式转换试验 (Set Shifting Test),其中还可听到声音),且从出现十字(在屏幕上水平地和垂直地集中)起随机延迟后出现,十字是用来在进行刺激前集中参与者的眼睛。该测验有两个不同的阶段,称为练习阶段和主要测试阶段。练习阶段使参与者熟悉该测试,并在进入主要测试前达到稳定的基线。出现 24 个刺激,为了进入主要测试参与者需要达到至少 20 个正确的标准。始终在该阶段的进行过程中提供反馈。参与者有三次这样的尝试机会来通过该阶段,否则该测试进入最后界面,然后测试停止。如果达到练习标准,则出现主要测试。以同样的方式出现两组 50 个的测试,其允许参与者在测试期间有短暂的中途休息。通过按空格键进行反应。总结的变量是:练习期进行了的次数;早期反应的数目;没有出现反应的测试数目;完成的试验数目;正确完成的试验数目;正确答案的总数;正确反应次数的平均值;错误反应次数的平均值;正确反应次数的标准偏差。

[0195] 测试 6- 选择反应时间 (CRT)

[0196] 该反应时间测试是用于评价心理运动速度的一类测试,且该测试具体测定选择反应时间。在该测试中,指导参与者通过相应于屏幕上红或绿圈(刺激)的出现侧按键盘上左手或右手侧的键来反应。刺激的出现完全是视觉上的(不像定式转换试验,其中还可听到声音),且从出现十字(在屏幕上水平地和垂直地集中)起随机延迟后出现,十字是用来在进行刺激前集中参与者的眼睛。该测验有两个不同的阶段,称为练习阶段和主要测试阶段。练习阶段使参与者熟悉该测试,并在进入主要测试前达到稳定的基线。在屏幕的左侧或右侧随机地出现 20 个刺激,为了进入主要测试参与者需要达到在 20 个中至少 16 个正确的标准。始终在该阶段的进行过程中提供反馈。参与者有三次这样的尝试机会来通过该阶段,否则该测试进入最后界面,然后测试停止。如果达到了练习标准,则出现主要测试。以同样的方式出现 100 个的测试,即在 750ms 至 1500ms 之间的随机暂停后刺激在十字的左侧或右侧随机出现。在测试的该阶段没有停止的标准也不提供反馈。个体应将其右手食指放在代替英语键盘“/”键的红色键上。他/她应将其左手食指放在代替英语键盘“z”键的绿色键上。通过按相应于圆圈出现的屏幕一侧的两个键之一来反应。测试者通过按鼠标左键离开试验。

[0197] 实施例 2

[0198] 临床方案

[0199] 进行安慰剂对照、平行组、随机、多国家、双盲 III 期临床试验来比较 2 种口服剂量的沙非酰胺和安慰剂。安慰剂组由用稳定剂量的多巴胺激动剂治疗的患者组成。根据不同国家中的临床程序,多巴胺激动剂可以是临床实践中所用的任何一种。纳入 269 名患者(每纽约 90 名)并治疗 6 个月。初级效能变量是 UPDRS III。在筛选、基线、12 周和 24 周(或早期中断)时用 Cogtest 测试所有随机患者的认知损伤。

[0200] 结果

[0201] 基线数据表明相比 Cogtest 健康志愿者样本, 整个样本认知区域的显著损伤。执行功能和非语言工作记忆显示损伤最大。

[0202] 用 DA 单独治疗的对照组显示与由此类治疗所预期一致的随时间的恶化。在三和六个月的评价时间时, 用低和高剂量的沙非酰胺治疗的两组对于多个认知变量显示从基线的显著改善。对于执行功能(推理和解决问题)该效果最为显著。

[0203] 作为对沙非酰胺的作用的阐明性的实例, “策略性目标探测”测试中的数据显示在两组治疗组(低和高剂量的沙非酰胺)中观察到的分数(Z-分数)从基线到三个月和六个月均有显著改善。