



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977628 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号 200980110203. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 02. 13

A61K 45/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/028, 282 2008. 02. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/034062 2009. 02. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02009/102962 EN 2009. 08. 20

(71) 申请人 塔加西普特公司

地址 美国北卡罗来纳

(72) 发明人 M·本切里夫 G·J·加托 T·豪瑟

K·G·乔丹 S·R·莱特克沃斯

(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 李华英

权利要求书 10 页 说明书 51 页 附图 16 页

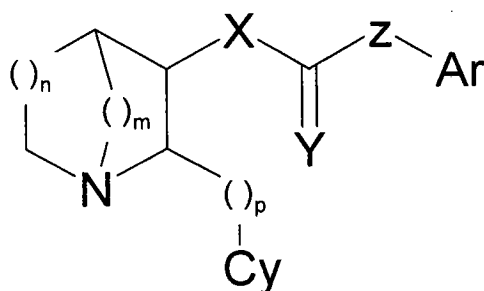
(54) 发明名称

α 7 烟碱激动剂和抗精神病药的组合

(57) 摘要

本发明涉及 α 7 烟碱激动剂和抗精神病药的
协同组合。

1. 一种药物组合,其包含:
至少一种 $\alpha 7$ 烟碱激动剂;和
至少一种抗精神病药,
其中该组合为精神病学病症提供协同治疗。
2. 权利要求 1 的药物组合,其中所述精神病学病症是精神障碍。
3. 权利要求 1 或 2 的药物组合,其中所述精神病学病症是精神分裂症。
4. 权利要求 1-3 的药物组合,其中所述组合为下述的一种或多种提供协同治疗:注意力障碍、信息处理、记忆障碍、或执行功能的缺陷。
5. 权利要求 1-4 的药物组合,其中同时、先后或分开地提供至少一种 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和至少一种抗精神病药。
6. 权利要求 1-5 的药物组合,其中所述至少一种 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是式 1 的化合物:



式 1

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中

m 是 1 或 2;

n 是 1 或 2;

p 是 1、2、3 或 4;

X 是氧或 $-NR'$ -;

Y 是氧或硫;

Z 是 $-NR'$ -、共价键、或连接物 A;

A 是 $-CR' R''$ -、 $-CR' R'' -CR' R''$ -、 $-CR' = CR'$ - 或 $-C \equiv C-$,

其中每个 R' 和 R'' 各自是氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、或芳基烷基,或 R^I 和 R^{II} 可以与它们连接的原子结合形成 3-8 元环,其可以含有其它杂原子;

当 Z 是共价键或 A 时,则 X 必须是氮;

Ar 是任选地被取代的芳基;且

Cy 是任选地被取代的 5- 或 6- 元杂芳族环,

其中每个 Ar 和 Cy 可以被一个或多个下述取代基取代:烷基、链烯基、杂环基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、卤素、 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C \equiv CR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)NR' R''$ 、 $-NR' C(=O)R''$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-O(CR' R'')_r C(=O)R'$ 、 $-O(CR' R'')_r NR'' C(=O)R'$ 、 $-O(CR' R'')_r NR'' SO_2 R'$ 、 $-OC(=O)NR' R''$ 、 $-NR' C(=O)OR''$ 、 $-SO_2 R'$ 、 $-SO_2 NR' R''$ 或 $-NR' SO_2 R''$,

其中每个 R' 和 R'' 如上所定义,且

r 是 1-6 的整数,

其中取代的芳基和取代的芳基烷基具有一个或多个:烷基、链烯基、杂环基、环烷基、芳基、芳基烷基、卤素、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C \equiv CR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)NR'$ 、 R'' 、 $-NR'$ 、 $C(=O)R''$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')$ 、 $C(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')$ 、 NR'' 、 $C(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')$ 、 NR'' 、 SO_2R' 、 $-OC(=O)NR'$ 、 R'' 、 $-NR'$ 、 $C(=O)OR''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'$ 、 R'' 或 $-NR'$ 、 SO_2R'' ,

其中每个 R' 、 R'' 和 r 如上所定义。

7. 权利要求 6 的药物组合,其中

p 是 1,

Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基,

每个 X 和 Y 是氧,且

Z 是 $-NR^I$ 。

8. 权利要求 6 的药物组合,其中

p 是 1,

Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基,

X 和 Z 是 $-NR^I$ -, 且

Y 是氧。

9. 权利要求 6 的药物组合,其中

p 是 1,

Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基,

X 是 $-NR^I$ -,

Y 是氧,且

Z 是共价键。

9. 权利要求 6 的药物组合,其中

p 是 1,

Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基,

X 是 $-NR^I$ -,

Y 是氧,且

Z 是 A 。

10. 权利要求 6 的药物组合,其中所述式 1 的化合物是:

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-苯基氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-氟苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-氯苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-溴苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-氟苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-氯苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-溴苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-氟苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-氯苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-溴苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3,4-二氯苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-甲基苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-联苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-甲基苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-联苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(4-甲基苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(4-联苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-氰基苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-氰基苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(4-氰基苯基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-三氟甲基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(4-二甲氨基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-甲氧基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-苯氧基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-甲硫基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(2-苯硫基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-甲氧基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-苯氧基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-甲硫基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(3-苯硫基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(4-苯氧基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基N-(4-甲硫基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-N-(4-苯硫基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-N-(2,4-二甲氧基苯基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-N-(2-噻吩基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-N-(3-噻吩基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-N-(3-苯并噻吩基)氨基甲酸酯,

2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-N-(1-萘基)氨基甲酸酯,
2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-N-(2-萘基)氨基甲酸酯,
N-苯基-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-氟苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-溴苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-氟苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-溴苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-氟苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-溴苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3,4-二氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-联苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-联苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-联苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-氰基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-氰基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-氰基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-三氟甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

N-(4-二甲氨基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

N-(2-甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-苯氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-甲硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-苯硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

N-(3-苯氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-甲硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-苯硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-苯氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-甲硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(4-苯硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2,4-二甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

N-(2-噻吩基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-噻吩基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(3-苯并噻吩基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(1-萘基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-萘基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-氟苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氟苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-氟苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-氯苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氯苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-氯苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-溴苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-溴苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-溴苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3,4-二氯苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-甲基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-苯基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-苯基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-氰基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氰基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-氰基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-二甲氨基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-苯氧基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯氧基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-苯氧基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲硫基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲硫基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-甲硫基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-苯硫基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯硫基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-苯硫基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4-二甲氧基苯甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-溴烟酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-氯烟酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-苯基烟酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)呋喃-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)呋喃-3-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-溴噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲硫基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-苯硫基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-溴噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氯噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-乙酰基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲氧基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-乙酰基-3-甲基-5-甲硫基噻吩-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)噻吩-3-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-甲基吡咯-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)吡咯-3-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)吡咯-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)吡啶-3-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-甲基吡啶-3-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-苄基吡啶-3-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1H-苯并咪唑-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-异丙基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-异丙基-1H-苯并三唑-5-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并[b]噻吩-3-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-3-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-硝基苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-7-甲氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-7-乙氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-5-氯苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-溴苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-乙酰基-7-甲氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲基苯并呋喃-4-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)萘并[2,1-b]呋喃-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)萘-1-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)萘-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-氨基萘-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲氧基萘-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-甲氧基萘-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-羟基萘-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-羟基萘-2-甲酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-乙酰氧基萘-2-甲酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯基丙-2-烯酰胺,
N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-氟苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲基-3-苯基丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-氟苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-甲基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-氟苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-甲基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-呋喃基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-溴苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-羟基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-噻吩基)丙-2-烯

酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-吡啶基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-联苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(1-萘基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-噻吩基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-异丙基苯基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-3-苯基丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-呋喃基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-乙基-3-苯基丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3,4-二甲基噻吩并[2,3-b]噻吩-2-基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-甲基噻吩-2-基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-萘基)丙-2-烯酰胺,

N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-甲硫基苯基)丙-2-烯酰胺,或

其药学上可接受的盐或溶剂化物。

12. 权利要求6的药物组合,其中所述式1的化合物是(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺或其药学上可接受的溶剂化物的盐。

13. 权利要求12的药物组合,其中所述式1的化合物是(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺的盐酸、磷酸、马来酸、或对甲苯磺酸盐或其溶剂化物。

14. 权利要求1-13的药物组合,其中所述至少一种抗精神病药是常规的或非典型的抗精神病药。

15. 权利要求1-13的药物组合,其中所述至少一种抗精神病药是常规的抗精神病药,其选自氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌噻吨或奋乃静或其代谢物、盐或溶剂化物。

16. 权利要求1-13的药物组合,其中所述至少一种抗精神病药是非典型的抗精神病

药,其选自氯氮平、利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利、舒必利、佐替平、舍吲哚、帕潘立酮、联苯芦诺或阿塞那平、或其代谢物、盐或溶剂化物。

17. 权利要求 16 的药物组合,其中所述至少一种抗精神病药是氯氮平或喹硫平、或其代谢物、盐或溶剂化物。

18. 治疗或预防精神病学病症的方法,其包括施用根据权利要求 1-14 中任一项的药物组合。

19. 根据权利要求 1-14 中任一项的药物组合在制备药物中的应用,所述药物用于治疗或预防精神病学病症。

20. 用于治疗或预防精神病学病症的根据权利要求 1-14 中任一项的药物组合。

21. 权利要求 18、19 或 20 的方法、应用或组合,其中所述精神病学病症是精神障碍。

22. 权利要求 18、19、20 或 21 的方法、应用或组合,其中所述精神病学病症是精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、抗治疗的精神障碍、由一般的医学病症导致的精神障碍、或未另行规定的精神障碍。

23. 权利要求 18、19、20、21 或 22 的方法、应用或组合,其中所述精神病学病症是精神分裂症。

24. 用于治疗或预防精神病学病症的试剂盒,其包含一个包装,所述包装包含至少一种 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和至少一种抗精神病药的协同组合。

$\alpha 7$ 烟碱激动剂和抗精神病药的组合

发明领域

[0001] 本发明涉及 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和抗精神病药的组合。本发明另外涉及包含这样的组合的药物组合物,和通过施用所述组合来治疗精神病学病症 (psychiatric disorders)、尤其是精神障碍 (psychotic disorders) 的方法。本发明另外涉及包含该组合的试剂盒,和所述试剂盒在治疗精神病学病症、尤其是精神障碍中的应用。

[0002] 发明背景

[0003] 已经证实,中枢神经系统 (CNS) 独有的神经元烟碱性受体 (NNRs) 存在几种亚型,其中最常见的是 $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 7$ 亚型。参见,例如, Schmitt, *Current Med. Chem.* 7 : 749 (2000)。已经提出,与 $\alpha 7$ NNR 亚型相互作用的配体可以用于治疗多种病症和障碍 (参见 Mazurov 等人, *Curr. Med. Chem.* 13 :1567-1584 (2006) 和其中的参考文献)。那些病症和障碍中突出的是认知缺损、精神分裂症、炎症、血管发生、神经性疼痛和纤维肌痛。

[0004] 已经报道了与 $\alpha 7$ NNRs 相互作用的多种化合物,且在此基础上提出作为治疗。参见,例如, PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCTWO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT W002/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT WO 02/17358, Stevens 等人, *Psychopharm.* 136 :320 (1998), Dolle 等人, *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 44 :785 (2001) 和 Macor 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 :319 (2001) 和其中的参考文献,关于这样的背景教导,它们每篇通过参考引用并入本文。在这些化合物中,共有的结构主题是取代的第三位的双环胺 (例如,喹核碱)。也已经报道,类似的取代的喹核碱化合物会结合毒蕈碱性受体。参见,例如, Sabb 的美国专利号 5,712,270 和 PCT WO 02/00652 和 WO 02/051841,关于这样的教导,它们每篇通过参考引用并入本文。

[0005] 某些烟碱化合物的局限性在于,它们与多种不希望的副作用有关,例如,通过刺激肌肉和神经节受体。因而,希望具有这样的化合物、组合物和方法,其用于预防和 / 或治疗多种病症或障碍 (例如,中枢神经系统障碍)、包括减轻这些障碍的症状,其中所述化合物表现出具有有益效果 (例如,对于中枢神经系统的功能) 的烟碱药理学,但是没有显著的相关的副作用。另外非常希望提供这样的化合物、组合物和方法,其影响中枢神经系统功能、但是不显著影响具有诱导不希望的副作用 (例如,可感知的在心血管和骨骼肌部位的活性) 的潜力的那些烟碱性受体亚型。另外,非常希望提供这样的药物组合物和方法,其掺入与烟碱性受体相互作用、但是不与毒蕈碱性受体相互作用的化合物,因为后者与副作用有关,例如多涎、出汗、震颤、心血管和胃肠道紊乱,它们与副交感神经系统的功能有关 (参见 Caulfield, *Pharmacol. Ther.* 58 :319 (1993) 以及 Broadley 和 Kelly, *Molecules* 6 : 142 (2001),关于这样的教导,其通过参考引用并入本文)。另外,非常希望提供这样的药物组合物和方法,其掺入与烟碱性受体相互作用、但是不与 5-羟色胺 ($5HT_3$) 受体相互作用的化合物,因为这两种受体类型之间的交叉反应性已经限制了一些其它的烟碱配体的治疗指数。本发明提供了掺入这样的高度选择性的烟碱化合物的组合物和方法。

[0006] 精神分裂症是精神障碍的一个实例,其特别适合通过调控 $\alpha 7$ NNR 亚型来治疗。精神分裂症患者的死后脑组织中的海马 NNRs 数目减少。另外,吸烟的与不吸烟的精神分裂

症患者相比存在改善的心理作用。烟碱会改善动物和精神分裂症患者中的感觉门控缺陷 (sensory gating deficits)。α 7NNR 亚型的阻断会诱导类似于在精神分裂症中观察到的门控缺陷。参见,例如,Leonard 等人, Schizophrenia Bulletin 22(3) :431(1996),关于这样的教导,其通过参考引用并入本文。对具有 P50 听觉诱发电位门控缺陷的患者中的感觉处理的生化的、分子的和遗传的研究,表明 α 7NNR 亚型可能在抑制性神经元途径中起作用。参见,例如, Freedman 等人, Biological Psychiatry 38(1) :22(1995),关于这样的教导,其通过参考引用并入本文。

[0007] 抗精神病药已经长期用于治疗精神障碍 (例如,精神分裂症) 以及其它精神病学病症。常规的抗精神病药的实例包括、但不限于氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌噻吨和奋乃静。非典型的抗精神病药的实例包括、但不限于氯氮平、利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利、舒必利、佐替平、舍吲哚、帕潘立酮、联苯芦诺和阿塞那平。非典型的抗精神病药提供胜过常规抗精神病药的若干临床益处。胜过传统的抗精神病药的示例性的独特优点包括阴性症状 (例如回避社交 (social withdrawal)) 的更大改善和帕金森病的副作用和迟发性运动障碍的更低风险。

发明内容

[0008] 本发明提供了一种药物组合,其包含至少一种 α 7 烟碱激动剂和至少一种抗精神病药,其中所述组合为精神病学病症提供协同治疗。

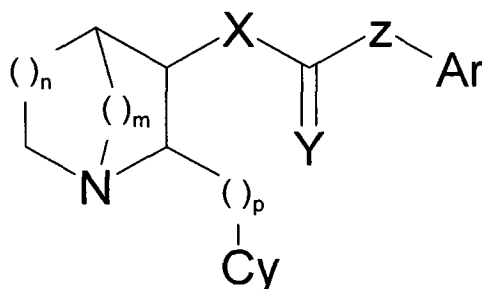
[0009] 在一个实施方案中,所述精神病学病症是精神障碍。在另一个实施方案中,所述精神病学病症是精神分裂症。

[0010] 在一个实施方案中,本发明的药物组合会为下述的一种或多种提供协同治疗:注意力障碍、信息处理 (information processing)、记忆障碍、或执行功能的缺陷 (deficits in executive function)。

[0011] 在一个实施方案中,本发明的药物组合包括至少一种 α 7 烟碱激动剂和至少一种抗精神病药,它们同时地、先后地 (sequentially) 或分别地提供。

[0012] 在一个实施方案中,所述至少一种 α 7 烟碱激动剂是式 1 的化合物:

[0013]



[0014] 式 1

[0015] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0016] 其中

[0017] m 是 1 或 2;

[0018] n 是 1 或 2;

[0019] p 是 1、2、3 或 4;

[0020] X 是氧或 $-\text{NR}'-$;

[0021] Y 是氧或硫;

[0022] Z 是 $-\text{NR}'-$ 、共价键、或连接物 (linker species) A;

[0023] A 是 $-\text{CR}'\text{R}''-$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''-\text{CR}'\text{R}''-$ 、 $-\text{CR}'=\text{CR}''-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

[0024] 其中每个 R' 和 R'' 各自是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、杂环基、芳基、或芳基烷基, 或 R^{I} 和 R^{II} 可以与它们连接的原子结合形成 3-8 元环, 其可以含有其它杂原子;

[0025] 当 Z 是共价键或 A 时, 则 X 必须是氮;

[0026] Ar 是任选地被取代的芳基; 且

[0027] Cy 是任选地被取代的 5- 或 6- 元杂芳族环,

[0028] 其中每个 Ar 和 Cy 可以被一个或多个下述取代基取代: $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链烯基、杂环基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$,

[0029] 其中每个 R' 和 R'' 如上所定义, 且

[0030] r 是 1-6 的整数,

[0031] 其中取代的芳基和取代的芳基烷基具有一个或多个: $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链烯基、杂环基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、芳基、芳基烷基、卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$,

[0032] 其中每个 R' 、 R'' 和 r 如上所定义。

[0033] 在一个实施方案中, p 是 1, Cy 是 3- 吡啶基或 5- 嘧啶基, 每个 X 和 Y 是氧, 且 Z 是 $-\text{NR}^{\text{I}}$ 。

[0034] 在一个实施方案中, p 是 1, Cy 是 3- 吡啶基或 5- 嘧啶基, X 和 Z 是 $-\text{NR}^{\text{I}}$, 且 Y 是氧。

[0035] 在一个实施方案中, p 是 1, Cy 是 3- 吡啶基或 5- 嘧啶基, X 是 $-\text{NR}^{\text{I}}$, Y 是氧, 且 Z 是共价键。

[0036] 在一个实施方案中, p 是 1, Cy 是 3- 吡啶基或 5- 嘧啶基, X 是 $-\text{NR}^{\text{I}}$, Y 是氧, 且 Z 是 A。

[0037] 在一个实施方案中, 式 1 的化合物是:

[0038] 2-((3- 吡啶基) 甲基)-1- 氮杂双环 [2.2.2] 辛-3- 基 N- 苯基氨基甲酸酯,

[0039] 2-((3- 吡啶基) 甲基)-1- 氮杂双环 [2.2.2] 辛-3- 基 N-(4- 氟苯基) 氨基甲酸酯,

[0040] 2-((3- 吡啶基) 甲基)-1- 氮杂双环 [2.2.2] 辛-3- 基 N-(4- 氯苯基) 氨基甲酸酯,

[0041] 2-((3- 吡啶基) 甲基)-1- 氮杂双环 [2.2.2] 辛-3- 基 N-(4- 溴苯基) 氨基甲酸

酯,

[0042] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-氟苯基)氨基甲酸酯,

[0043] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-氯苯基)氨基甲酸酯,

[0044] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-溴苯基)氨基甲酸酯,

[0045] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-氟苯基)氨基甲酸酯,

[0046] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-氯苯基)氨基甲酸酯,

[0047] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-溴苯基)氨基甲酸酯,

[0048] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3,4-二氯苯基)氨基甲酸酯,

[0049] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-甲基苯基)氨基甲酸酯,

[0050] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-联苯基)氨基甲酸酯,

[0051] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-甲基苯基)氨基甲酸酯,

[0052] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-联苯基)氨基甲酸酯,

[0053] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-甲基苯基)氨基甲酸酯,

[0054] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-联苯基)氨基甲酸酯,

[0055] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-氰基苯基)氨基甲酸酯,

[0056] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-氰基苯基)氨基甲酸酯,

[0057] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-氰基苯基)氨基甲酸酯,

[0058] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-三氟甲基苯基)氨基甲酸酯,

[0059] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-二甲氨基苯基)氨基甲酸酯,

[0060] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-甲氧基苯基)氨基甲酸酯,

- [0061] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-苯氧基苯基)氨基甲酸酯,
- [0062] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-甲硫基苯基)氨基甲酸酯,
- [0063] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-苯硫基苯基)氨基甲酸酯,
- [0064] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-甲氧基苯基)氨基甲酸酯,
- [0065] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-苯氧基苯基)氨基甲酸酯,
- [0066] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-甲硫基苯基)氨基甲酸酯,
- [0067] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-苯硫基苯基)氨基甲酸酯,
- [0068] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯,
- [0069] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-苯氧基苯基)氨基甲酸酯,
- [0070] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-甲硫基苯基)氨基甲酸酯,
- [0071] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(4-苯硫基苯基)氨基甲酸酯,
- [0072] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2,4-二甲氧基苯基)氨基甲酸酯,
- [0073] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-噻吩基)氨基甲酸酯,
- [0074] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-噻吩基)氨基甲酸酯,
- [0075] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(3-苯并噻吩基)氨基甲酸酯,
- [0076] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(1-萘基)氨基甲酸酯,
- [0077] 2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 N-(2-萘基)氨基甲酸酯,
- [0078] N-苯基-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
- [0079] N-(4-氟苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
- [0080] N-(4-氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
- [0081] N-(4-溴苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
- [0082] N-(3-氟苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
- [0083] N-(3-氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
- [0084] N-(3-溴苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

- [0085] N-(2-氟苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0086] N-(2-氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0087] N-(2-溴苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0088] N-(3,4-二氯苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0089] N-(2-甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0090] N-(2-联苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0091] N-(3-甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0092] N-(3-联苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0093] N-(4-甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0094] N-(4-联苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0095] N-(2-氰基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0096] N-(3-氰基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0097] N-(4-氰基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0098] N-(3-三氟甲基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0099] N-(4-二甲氨基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0100] N-(2-甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0101] N-(2-苯氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0102] N-(2-甲硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0103] N-(2-苯硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0104] N-(3-甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0105] N-(3-苯氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0106] N-(3-甲硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,
[0107] N-(3-苯硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

脲,

[0108] N-(4-甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)

脲,

[0109] N-(4-苯氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)

脲,

[0110] N-(4-甲硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)

脲,

[0111] N-(4-苯硫基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)

脲,

[0112] N-(2,4-二甲氧基苯基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

[0113] N-(2-噻吩基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

[0114] N-(3-噻吩基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

[0115] N-(3-苯并噻吩基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

[0116] N-(1-萘基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

[0117] N-(2-萘基)-N'-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)脲,

[0118] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯甲酰胺,

[0119] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-氟苯甲酰胺,

[0120] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氟苯甲酰胺,

[0121] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-氟苯甲酰胺,

[0122] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-氯苯甲酰胺,

[0123] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氯苯甲酰胺,

[0124] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-氯苯甲酰胺,

[0125] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-溴苯甲酰胺,

[0126] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-溴苯甲酰胺,

[0127] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-溴苯甲酰胺,

[0128] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3,4-二氯苯甲酰胺,

[0129] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲基苯甲酰胺,

[0130] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基苯甲酰胺,

[0131] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-甲基苯甲酰胺,

[0132] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-苯基苯甲酰胺,

[0133] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯基苯甲酰胺,

[0134] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-苯基苯甲酰胺,

[0135] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-氰基苯甲酰胺,

[0136] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氰基苯甲酰胺,

[0137] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-氰基苯甲酰胺,

[0138] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-三氟甲基苯甲酰胺,

- [0139] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-二甲氨基苯甲酰胺,
- [0140] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺,
- [0141] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺,
- [0142] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺,
- [0143] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-苯氧基苯甲酰胺,
- [0144] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯氧基苯甲酰胺,
- [0145] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-苯氧基苯甲酰胺,
- [0146] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲硫基苯甲酰胺,
- [0147] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲硫基苯甲酰胺,
- [0148] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-甲硫基苯甲酰胺,
- [0149] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-苯硫基苯甲酰胺,
- [0150] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯硫基苯甲酰胺,
- [0151] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-苯硫基苯甲酰胺,
- [0152] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2,4-二甲氧基苯甲酰胺,
- [0153] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-溴烟酰胺,
- [0154] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-氯烟酰胺,
- [0155] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-苯基烟酰胺,
- [0156] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)呋喃-2-甲酰胺,
- [0157] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)呋喃-3-甲酰胺,
- [0158] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)噻吩-2-甲酰胺,
- [0159] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-溴噻吩-2-甲酰胺,
- [0160] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲硫基噻吩-2-甲酰胺,
- [0161] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-苯硫基噻吩-2-甲酰胺,
- [0162] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺,
- [0163] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺,
- [0164] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-溴噻吩-2-甲酰胺,
- [0165] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-氯噻吩-2-甲酰胺,
- [0166] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺,
- [0167] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-乙酰基噻吩-2-甲

酰胺,

[0168] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酰胺,

[0169] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲氧基噻吩-2-甲酰胺,

[0170] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-乙酰基-3-甲基-5-甲硫基噻吩-2-甲酰胺,

[0171] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)噻吩-3-甲酰胺,

[0172] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-甲基吡咯-2-甲酰胺,

[0173] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)吡咯-3-甲酰胺,

[0174] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)吡咯-2-甲酰胺,

[0175] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)吡咯-3-甲酰胺,

[0176] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-甲基吡咯-3-甲酰胺,

[0177] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-苄基吡咯-3-甲酰胺,

[0178] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1H-苯并咪唑-2-甲酰胺,

[0179] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-异丙基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺,

[0180] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-异丙基-1H-苯并三唑-5-甲酰胺,

[0181] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺,

[0182] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并[b]噻吩-3-甲酰胺,

[0183] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0184] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-3-甲酰胺,

[0185] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0186] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-硝基苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0187] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0188] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-7-甲氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0189] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-7-乙氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0190] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-5-氯苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0191] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-溴苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0192] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-4-乙酰基-7-甲氧基苯并呋喃-2-甲酰胺,

[0193] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲基苯并呋喃-4-甲酰胺,

[0194] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)萘并[2,1-b]呋喃-2-甲酰胺,

[0195] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)萘-1-甲酰胺,

[0196] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)萘-2-甲酰胺,

[0197] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-氨基萘-2-甲酰胺,

[0198] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲氧基萘-2-甲酰胺,

[0199] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-甲氧基萘-2-甲酰胺,

[0200] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-1-羟基萘-2-甲酰胺,

[0201] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-羟基萘-2-甲酰胺,

[0202] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-6-乙酰氧基萘-2-甲酰胺,

[0203] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-苯基丙-2-烯酰胺,

[0204] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-氟苯基)丙-2-烯酰胺,

[0205] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺,

[0206] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-甲基-3-苯基丙-2-烯酰胺,

[0207] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-氟苯基)丙-2-烯酰胺,

[0208] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-甲基苯基)丙-2-烯酰胺,

[0209] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-氟苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0210] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-甲基苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0211] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-呋喃基)

丙-2-烯酰胺，

[0212] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-甲氧基苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0213] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-溴苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0214] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-甲氧基苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0215] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-羟基苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0216] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-溴苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0217] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-氯苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0218] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-羟基苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0219] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基) 丙-2-烯酰胺，

[0220] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-噻吩基)

丙-2-烯酰胺，

[0221] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-吡啶基)

丙-2-烯酰胺，

[0222] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-联苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0223] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(1-萘基) 丙-2-烯酰胺，

[0224] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-噻吩基)

丙-2-烯酰胺，

[0225] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-异丙基苯基)

丙-2-烯酰胺，

[0226] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-3-苯基 丙-2-烯酰胺，

[0227] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-呋喃基)

丙-2-烯酰胺，

[0228] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-2-乙基-3-苯基 丙-2-烯酰胺，

[0229] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺,

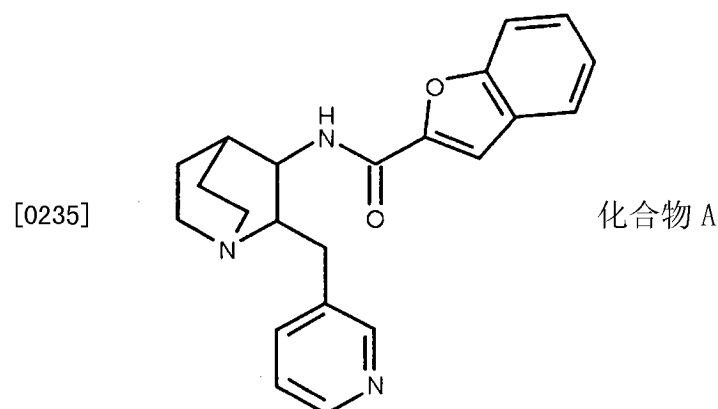
[0230] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3,4-二甲基噻吩并[2,3-b]噻吩-2-基)丙-2-烯酰胺,

[0231] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(3-甲基噻吩-2-基)丙-2-烯酰胺,

[0232] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-萘基)丙-2-烯酰胺,

[0233] N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-3-(4-甲硫基苯基)丙-2-烯酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0234] 在一个实施方案中,式1的化合物是(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,在本文中也称作化合物A。



[0236] 在另一个实施方案中,式1的化合物是(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺的盐酸、磷酸、马来酸、或对甲苯磺酸盐或其溶剂化物。

[0237] 在一个实施方案中,式1的化合物是(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐,在本文中也称作化合物B。在另一个实施方案中,式1的化合物是(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺的盐酸、磷酸、或对甲苯磺酸盐或其溶剂化物。

[0238] 在一个实施方案中,所述抗精神病药是常规的或非典型的抗精神病药。在其中抗精神病药是常规的抗精神病药的那些实施方案中,所述药剂选自:氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌噻吨或奋乃静或其代谢物、盐或溶剂化物。在其中抗精神病药是非典型的抗精神病药的那些实施方案中,所述药剂选自:氯氮平、利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利、舒必利、佐替平、舍吡啶、帕潘立酮、联苯苄诺或阿塞那平、或其代谢物、盐或溶剂化物。在一个实施方案中,所述至少一种抗精神病药是氯氮平或喹硫平、或其代谢物、盐或溶剂化物。

[0239] 本发明包括治疗或预防精神病学病症的方法,其包括施用根据本发明的药物组合。在一个实施方案中,所述精神病学病症是精神障碍。在另一个实施方案中,所述精神病

学病症是精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍 (shared psychotic disorder)、抗治疗的精神障碍 (treatment-resistant psychotic disorder)、由一般的医学病症导致的精神障碍、或未另行规定的精神障碍。在另一个实施方案中,所述精神病学病症是精神分裂症。

[0240] 本发明包括用于治疗或预防精神病学病症的试剂盒,其包含一个包装 (package),所述包装包含一种或多种 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和一种或多种抗精神病药的协同组合 (synergistic combination)。

[0241] 附图简述

[0242] 图 1 说明了 $\alpha 7$ 烟碱性受体激动剂、具体地化合物 B 的逆转 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠 ($n = 15$) 的感觉门控缺陷的能力。化合物 B 对对照 ($n = 8$) 没有作用。

[0243] 图 2a 说明了化合物 A 对对照小鼠没有显著的主作用 (main effect),表明该药物对对照小鼠中的 PPI 没有影响。但是,如图 2b 所示,化合物 A 确实对转基因的 [$th(tk-)/th(tk-)$] 小鼠有影响,从而证实了化合物 A 的改善转基因小鼠 ($n = 8$) 中的 PPI 的能力。

[0244] 图 3 说明了 $\alpha 7$ 烟碱激动剂对感觉门控的治疗效果。转基因小鼠具有比对照小鼠 ($n = 8$) 更高的惊恐反应。

[0245] 图 4 说明了氯氮平的纠正转基因小鼠的感觉获得的治疗效果。

[0246] 图 5 说明了转基因小鼠 (PPI) ($n = 8$) 中氯氮平和化合物 A 之间的协同相互作用。

[0247] 图 6 说明了转基因小鼠 (惊恐反应 (startle response)) ($n = 8$) 中氯氮平和化合物 A 之间的协同相互作用。

[0248] 图 7a 和 7b 说明了喹硫平分别纠正转基因小鼠 PPI 和惊恐反应的感觉门控的能力。

[0249] 图 8 说明了转基因小鼠 (PPI 和惊恐反应) 中化合物 A 和喹硫平之间的协同相互作用。

[0250] 图 9A 和 9B 是化合物 A 对在爪蟾卵中表达的 $\alpha 7$ 受体的作用的图解。图 9A :化合物 A- 诱发的在爪蟾卵中表达的人 $\alpha 7$ 受体的电流的剂量响应。图 9B :应用指定浓度的化合物 A 后,对照 ACh- 诱发的人 $\alpha 7$ 受体的响应。将数据标准化成在实验激动剂- 诱发的响应之前 5 分钟得到的对照 $300 \mu M$ ACh 响应的净电荷。每个点代表至少 4 个卵母细胞的标准化的响应的平均值 $\pm SEM$ 。

[0251] 图 10A 和 10B 是数据的图解,表明化合物 A 在旷场 (open-field) 实验和高架十字迷宫中对运动行为没有影响。图 10A :对照或 $th(tk-)/th(tk-)$ (TK-) 小鼠在旷场的外周或中央区度过的时间。尽管 TK- 小鼠在中央区度过的时间显著多于 (所以在外周的时间显著少于) 对照,化合物 A ($0.3 mg/kg$) 没有作用。* = 显著不同于对照 ($p < 0.05$)。图 10B :化合物 A 对在高架十字迷宫的开放臂和封闭臂中度过的时间没有影响。两种基因型的受试者在封闭臂中度过的时间显著多于在开放臂中度过的时间。TK- 小鼠在开放臂中度过的时间显著多于对照。药物没有作用。* = 显著不同于对照 ($p < 0.05$)。

[0252] 图 11 是数据的图解,表明化合物 A 会逆转阿扑吗啡- 诱导的前脉冲 (Pre-pulse) 抑制的损伤。为了检查前脉冲 (PP) 抑制, PP 试验包括,在开始 100 毫秒,前脉冲 75dB (= 超过背景 10dB) 或 85dB (= 超过背景 20dB) 20 毫秒持续时间,然后是 120dB 脉冲 40 毫秒持续时间。平均试验间的间隔设定在 40 秒,在 20-60 秒的范围内,试验间的间隔长度是随

机的。从开始 120dB 脉冲呈现,测量惊恐反应 100 毫秒。测量惊恐的大鼠的“退缩”量级(magnitude)。在药物治疗因素(单独的)的总对比中,与盐水+媒介物(vehicle)治疗的动物相比,施用盐水+(-)-阿扑吗啡(1.0mg/kg;皮下)显著降低了% PPI($p < 0.001$)。与盐水+(-)-阿扑吗啡(1.0mg/kg;皮下)相比,在 0.3 化合物 A+1.0 阿扑吗啡后,化合物 A(0.3mg/kg;皮下)显著地($**p < 0.001$)逆转阿扑吗啡-诱导的 PPI 缺陷(% PPI)。与盐水+(-)-阿扑吗啡(1.0mg/kg;皮下)相比,在 0.3 氟哌啶醇+1.0 阿扑吗啡后,典型的抗精神病药氟哌啶醇(0.3mg/kg;腹膜内)显著逆转($**p < 0.001$)阿扑吗啡-诱导的 PPI 缺陷(% PPI)。数据表示为平均值 $\pm$ SEM。(-)-阿扑吗啡购自 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)。将(-)-阿扑吗啡溶于含有 0.1% (w/v) 抗坏血酸(Sigma)的盐水中,在黑暗中冷藏,以免于氧化降解。

[0253] 图 12A 和 12B 是数据的图解,显示化合物 A 对新物体识别范例(novel object recognition)中的认知的剂量响应作用。图 12A(左):口服施用化合物 A(0.3-10mg/kg),如“方法”中所述,在新物体识别(NOR)范例中测定对认知的影响。结果表示为探索新的和熟悉的物体所耗费的时间(平均值 $\pm$ SEM)。*相对于媒介物对照, $p < 0.02$ 。图 12A(右):口服施用化合物 A(0.3mg/kg),在施用后 0.5、2、6、18 和 24h,测定探测时间。数据表示为平均值 $\pm$ SEM。*相对于媒介物对照, $p < 0.05$ 。图 12B:在施用化合物 A(0.3mg/kg 口服)后不同的时间,计算% 识别指数(% RI = [(探测新物体的时间)/(探测新的和熟悉的物体的总时间)])。结果代表识别指数(RI),其作为施用化合物 A 后的时间的函数,且表示为平均值 $\pm$ SEM。*相对于媒介物对照, $p < 0.05$ 。

[0254] 图 13 是显示化合物 B 对肥胖 db/db 小鼠的血糖的影响的图解。

[0255] 图 14 是显示化合物 B 对肥胖 db/db 小鼠的体重的影响的图解。

[0256] 发明详述

[0257] 本文所述的组合预期在治疗精神病学病症、尤其是精神障碍中提供协同作用。所述的组合预期缓解精神病学病症、尤其是精神障碍的症状,预期具有更少的副作用,预期与独立给药相比减少这些药剂的应用,预期补充镇静药和情绪稳定剂例如锂,预期预防性地解决精神病病症的进展。

[0258] 示例性的精神障碍包括、但不限于,精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、抗治疗的精神障碍和由一般的医学病症导致的精神障碍。上述病症和障碍定义在例如 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 中,关于这样的定义,其通过参考引用并入本文。

[0259] 本文所述的组合和方法预期在治疗神经精神病学病症中提供胜过以前方法的优点。当与烟碱激动剂组合施用时,本发明的组合提供提高的抗精神病药效力,从而减少要使用的这些药剂的量,并改善疾病症状和疾病有关的副作用的治疗。该协同作用的另一个优点可能是,治疗效果比单一化合物更快出现(onset)。

[0260] 本发明的烟碱激动剂是对 $\alpha 7$ NNR 受体亚型具有激动剂或部分激动剂活性的那些化合物($\alpha 7$ 烟碱激动剂)。可用于本发明的组合中的具体的烟碱激动剂是在美国专利号 6,953,855 和美国申请系列号 11/157,119、11/458,231 和 60/971,654 中所述的那些,它们

各自通过参考引用并入本文。

[0261] 具体的烟碱激动剂是 N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺的立体异构体形式和其代谢物或前药和药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0262] 一种示例性的烟碱激动剂是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺,它在本文中也称作化合物 A。化合物 A 和式 1 的其它化合物调控受试者脑中的烟碱性受体。这样,所述化合物具有表达烟碱药理学的能力,具体地,起烟碱激动剂的作用。这些化合物的制备,描述在上述和并入的专利和申请中。

[0263] 下面的定义意在澄清而不是限制定义的术语。如果本文使用的特定术语没有特别地定义,这样的术语不应当视作不确定。而是以它们被接受的含义使用术语。

[0264] 本文使用的术语“烷基”是指具有 1-12 个、优选 1-8 个、更优选 1-6 个碳原子的直链或支链烃,其可以任选地如本文别处所述取代,允许多个取代度。本文使用的“烷基”的实例包括、但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、正丁基、叔丁基、异戊基和正戊基。

[0265] 本文使用的术语“环烷基”是指饱和的任选取代的非芳族的、3-至 12-元、优选 3-至 8-元、单环、双环、或成桥的烃环,允许多个取代度。示例性的本文使用的“环烷基”包括、但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,以及含有一个或多个不饱和度、但是缺少芳族的环,例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

[0266] 本文使用的术语“杂环”或“杂环基”是指任选取代的单环或多环的环系统,其任选地含有一个或多个不饱和度,且也含有一个或多个杂原子,其可以任选地如本文别处所述取代,允许多个取代度。示例性的杂原子包括氮、氧或硫原子,包括 N-氧化物、硫氧化物和二氧化物。优选地,所述环是 3-12 元,是完全饱和的或具有一个或多个不饱和度。这样的环可以任选地与一个或多个其它杂环或环烷基环稠合。本文使用的“杂环”基团的实例包括、但不限于,四氢呋喃、吡喃、1,4-噁烷、1,3-二噁烷、哌啶、吡咯烷、吗啉、四氢噻喃和四氢噻吩。

[0267] 本文使用的术语“芳基”是指单价的苯环或稠合的苯环系统,其可以任选地如本文别处所述取代,允许多个取代度。术语“芳基”也指单环的 5-7 元芳族环,或包含 2 个这样的芳族环的稠合的双环芳族环系统,其可以任选地如本文别处所述取代,允许多个取代度,所述环可以含有一个或多个氮、硫和 / 或氧原子(例如在 5-和 6-元杂芳族环中),其中 N-氧化物、硫氧化物和二氧化物是可允许的杂原子取代。本文使用的“芳基”基团的实例包括、但不限于,苯基、2-萘基、1-萘基、蒽和菲。本文使用的“芳基”基团的其它实例包括、但不限于,呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、吡啶、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基和吡唑并嘧啶基。

[0268] 本文使用的术语“芳基烷基”是指通过亚烷基连接体(linker)连接的本文定义的“芳基”基团,包括但不限于苄基。

[0269] 包括在本发明范围内的化合物可以形成酸加成盐。合适的药学上可接受的盐的实例包括无机酸加成盐例如氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐;有机酸加成盐例如醋酸盐、半乳糖二酸盐(galactarate)、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石

酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和抗坏血酸盐；与酸性氨基酸的盐例如天冬氨酸盐和谷氨酸盐。如 Du11 等人的美国专利号 5,597,919、Du11 等人的 5,616,716 和 Ruecroft 等人的 5,663,356 所述,提供代表性的盐,关于这样的教导,它们各自通过参考引用并入本文。

[0270] 式 1 的药学上可接受的盐可以是几种不同的化学计量。因而,在有些情况下,酸与碱的摩尔比是 1 : 1 ;在其它情况下,酸与碱的摩尔比是 1 : 2 ;在其它情况下,酸与碱的摩尔比是 2 : 1。其它化学计量也是可行的。

[0271] 在有些情况下,药学上可接受的盐可以是水合物或乙醇溶剂化物,它们根据本发明也是有用的。因而,本文使用的术语“溶剂化物”包括化合物的溶剂化物和化合物的盐的溶剂化物。

[0272] 本文所述的化合物的代谢物和前药根据本发明也是有用的。对化合物的任意提及应当包括下述理解,即也包括这样的化合物的代谢物和前药。

[0273] 本文使用的术语“治疗有效量”是指,以适用于任意医学治疗的合理风险收益比,足以治疗精神病学病症、尤其是精神障碍或病症的化合物的量。

[0274] 本文使用的术语“阻止”或“预防”包括任意程度的减少疾病、障碍或病症的进展或延迟疾病、障碍或病症的发作。该术语包括,提供抗特定疾病、障碍或病症的保护作用,以及改善疾病、障碍或病症的复发。因而,作为一个实例,本发明提供了治疗受试者的方法,所述受试者患有 NNR 或 nAChR 介导的障碍、或处于发展所述障碍的危险中、或正在经历所述障碍的复发。本发明的化合物和药物组合物可以用于实现有益的治疗或预防作用,例如,在有中枢神经系统功能障碍的受试者中。

[0275] 除非另有说明,术语“障碍”具有与术语“病症”和“疾病”相同的含义,在本说明书和权利要求书中互换使用。

[0276] 术语“协同作用”是指,所述组合的作用大于两种单独的药剂的总和。

[0277] 本文公开的组合包含:(a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂。

[0278] 本文也公开了 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和抗精神病药的组合,它们可用于同时、先后或分开地治疗精神障碍、尤其是精神分裂症。具体地,描述了组合物,其包含 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和非典型的抗精神病药的药物组合,其可用于同时、先后或分开地治疗所述障碍。

[0279] 本发明也涉及一种组合,其中 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺,且非典型的抗精神病药是氯氮平或喹硫平,包括任意这样的药剂的药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0280] 本发明的第二方面涉及药物组合物,其包含下述 (a) 和 (b) 的组合以及药学上可接受的载体:(a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂,和 (b) 一定量的作为抗精神病药、具体地非典型的抗精神病药的第二种治疗剂。

[0281] 本发明的第三方面涉及试剂盒,其包含下述 (a) 和 (b) 的混合物的剂量单位 (dosage unit):作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂,和作为抗精神病药的第二种治疗剂,任选地含有使用说明书。

[0282] 本发明的第四方面涉及治疗有此需要的受试者的精神病学病症、尤其是精神障碍例如精神分裂症的方法,其包括给所述受试者同时、先后或分开地施用 (a) 一定量的作为

$\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂；和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂，其中 (a) 和 (b) 的量一起在治疗中是协同有效的。

[0283] 另一方面涉及所述方法，其中通过选自经口的、透过粘膜的、透过皮肤的、鼻的、肺的、颊的、肠胃外的、直肠的和舌下的施用方法，给受试者同时、先后或分开地施用在药物组合物中的 (a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂，所述药物组合物另外包含药学上可接受的载体。

[0284] 另一方面涉及所述方法，其中通过选自经口地、肠胃外地、透过粘膜地（即舌下地或通过经颊的施用）、局部地、透过皮肤地、直肠地或通过吸入（即鼻的或深肺吸入）的方法，给受试者同时、先后或分开地施用在药物组合物中的 (a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂，所述药物组合物另外包含药学上可接受的载体。肠胃外施用包括、但不限于，静脉内的、动脉内的、腹膜内的、皮下的、真皮内的、肌肉内的、鞘内的或通过高压技术。

[0285] 另一方面涉及上述的方法，其中所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并咪唑-2-甲酰胺，且所述非典型的抗精神病药是氯氮平或喹硫平，包括任意这样的药剂的药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0286] 另一方面涉及包含 $\alpha 7$ NNR 激动剂的组合物和方法，用于解决由抗精神病药施用引起的高血糖、糖尿病、体重增加和 / 或血脂异常。在具体的实施方案中，所述组合物和方法包括典型的或非典型的抗精神病药。

[0287] 抗精神病药应用和高血糖、体重增加、血脂异常和糖尿病之间的关联已经被明确记载 (American Diabetes Association 等 (2004) ;Henderson, DC 等人 (2005a) ;Koller 和 Doraiswamy (2002) ;Sernyak, MJ (2002))。可以推荐生活方式改变来控制血糖、体重和糖尿病，但是顺从性的缺乏经常是精神病群体的一个问题。有时尝试更换不同的抗精神病药，但是必须用对精神病的有效治疗的需求来权衡优点。有时开处方金刚烷胺、二甲双胍、西布曲明和托吡酯，来抵消抗精神病药对血糖和体重增加的影响 (Canitano, R (2005) ;Graham, KA 等人 (2005) ;Henderson, DC 等人 (2005b) ;Klein, DJ 等人 (2006))，但是已经报道了副作用。NNR $\alpha 7$ 激动剂作为抗精神病药治疗的辅助治疗的应用，可以解决高血糖、体重增加、血脂异常和 / 或糖尿病的问题，具有改善的副作用特征。

[0288] 大量证据表明，施用典型的或非典型的抗精神病药可以导致高血糖和糖尿病 (American Diabetes Association 等 (2004) ;Henderson, DC 等人 (2005a) ;Koller 和 Doraiswamy (2002) ;Sernyak, MJ (2002))。发明人的研究显示，NNR $\alpha 7$ 激动剂（例如，本文所述的化合物 B）在糖尿病模型中是有效的。因此，本发明的一个方面提供了在临床场合 (clinical setting) 中施用 NNR $\alpha 7$ 激动剂来抵消抗精神病药-诱导的高血糖、糖尿病、体重增加、血脂异常、糖尿病有关的症状、糖尿病并发症或体重增加并发症的优点。

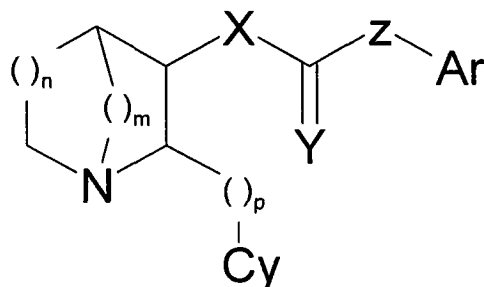
[0289] 本发明的一个方面包含，给表现出高血糖、糖尿病、体重增加、血脂异常、糖尿病有关的症状、糖尿病并发症或体重增加并发症的患者同时施用 NNR $\alpha 7$ 激动剂和抗精神病药，或施用 NNR $\alpha 7$ 激动剂来预防正在接受抗精神病药的患者中的前述病症。

[0290] 化合物 B 作为一种 NNR $\alpha 7$ 激动剂，会降低 db/db 小鼠（一种糖尿病模型）中的血糖和体重增加（参见图 13 和 14）。

[0291] $\alpha 7$ 烟碱激动剂

[0292] 根据本发明有用的化合物是 α 7NNR 选择性的配体, 包括本文例举的那些化合物。关于参考文献, 化合物 A 是 (2S, 3R)-N-(2-((3-吡啶基) 甲基)-1-氮杂双环 [2. 2. 2] 辛-3-基) 苯并呋喃-2-甲酰胺, 且描述在美国专利 6, 953, 855 和美国申请 11/157, 119、11/458, 231 和 60/971, 654 中, 它们每篇中关于化合物和它们的合成的公开内容通过参考引用并入本文, 其结构由式 1 代表。

[0293]



[0294] 式 1

[0295] 在式 1 中, m 和 n 各自可以具有 1 或 2 的值, p 可以具有 1、2、3 或 4 的值。在该式中, X 是氧或氮 (即, NR') , Y 是氧或硫, Z 是氮 (即, NR') 、共价键或连接物 A。A 选自基团 -CR' R'' -、-CR' R'' -CR' R'' -、-CR' = CR' - 和 -C₂-, 其中 R' 和 R'' 在下文中定义。当 Z 是共价键或 A 时, X 必须是氮。Ar 是碳环的或杂环的、单环的或稠合的多环的、未取代的或取代的芳基 ; 且 Cy 是未取代的或取代的 5- 或 6- 元杂芳族环。因而, 本发明包括这样的化合物, 其中 Ar 通过含有羰基的官能度 (例如酰胺、氨基甲酸酯 (carbamate)、脲、硫代酰胺、硫代氨基甲酸酯或硫脲官能度) 连接至氮杂双环上。另外, 在酰胺和硫代酰胺官能度的情况下, Ar 可以直接结合羰基 (或硫代羰基) 基团, 或可以通过连接物 A 连接至羰基 (或硫代羰基) 基团。此外, 本发明包括含有 1- 氮杂双环的化合物, 其含有 5-、6- 或 7- 元环, 且具有共 7、8 或 9 个环原子 (例如, 1- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷, 1- 氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷, 1- 氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷, 和 1- 氮杂双环 [3. 2. 2] 壬烷)。

[0296] 在一个实施方案中, p 的值是 1, Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基, X 和 Y 是氧, 且 Z 是氮。在另一个实施方案中, p 的值是 1, Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基, X 和 Z 是氮, 且 Y 是氧。在第三个实施方案中, p 的值是 1, Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基, X 是氮, Y 是氧, 且 Z 是共价键 (在羰基和 Ar 之间)。在第四个实施方案中, p 的值是 1, Cy 是 3-吡啶基或 5-嘧啶基, X 是氮, Y 是氧, Z 是 A (羰基和 Ar 之间的连接物)。

[2097] 式 1 的化合物具有一个或多个不对称碳, 因此可以以外消旋混合物、对映体和非对映体的形式存在。波浪线表示在那些部位的相对和绝对立体化学是可变的 (例如, 顺式或反式, R 或 S)。另外, 有些化合物作为绕着碳-碳双键的 E 和 Z 异构体存在。所有这些单个的异构体化合物和它们的混合物也在式 1 的范围内。

[0298] 在式 1 中使用的 Ar (“芳基”) 包括碳环的和杂环的、单环的和稠合的多环的芳族环, 其中所述芳族环可以是 5- 或 6- 元环。代表性的单环芳基包括、但不限于, 苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、**咪唑基**、**异咪唑基**、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基等。稠合的多环的芳基是包含 5- 或 6- 元芳族或杂芳族环作为稠合的环系统中的一个或多个环的那些芳族基团。代表性的稠合的多环的芳基包括萘、蒽、吲哚、吲哚、异吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、苯并噻唑、**嘌呤**、**喹啉**、**异喹啉**、**噌啉**、**酞嗪**、**喹唑啉**、**喹啉**

啉、1,8- 萘啶、蝶啶、呋唑、吡啶、吩嗪、吩噻嗪、吩噻嗪和甘菊环。在式 1 中使用的“Cy”基团是 5- 和 6- 元环杂芳族基团。代表性的 Cy 基团包括吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基等,其中吡啶基是优选的。

[0299] 单个的 Ar 和 Cy 可以未被取代,或可以被 1、2 或 3 个取代基取代,例如烷基、链烯基、杂环基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、卤素(例如,F、Cl、Br 或 I)、 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)NR' R''$ 、 $-NR' C(=O)R''$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-O(CR' R'')_x C(=O)R'$ 、 $-O(CR' R'')_x NR'' C(=O)R'$ 、 $-O(CR' R'')_x NR'' SO_2R'$ 、 $-OC(=O)NR' R''$ 、 $-NR' C(=O)OR''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR' R''$ 和 $-NR' SO_2R''$,其中 R' 和 R'' 各自是氢、烷基、优选 C_1-C_8 烷基、优选 C_1-C_5 环烷基、优选 C_{3-8} 杂环基、芳基、或芳基烷基、优选苄基。

[0300] 代表性的式 1 的化合物包括本文所述的具体的化合物。

[0301] 关于代表性的化合物的上述清单,包括这些化合物的盐或溶剂化物。

[0302] 式 1 的一个优选的实施方案是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺。(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺的优选的盐形式描述在美国申请 60/971,654 中,包括盐酸、磷酸、马来酸和对甲苯磺酸盐,以及这些盐的溶剂化物。

[0303] 本领域技术人员会认识到,考虑到本公开内容,具有在 $\alpha 7$ NNRs 的结合作用的任意烟碱激动剂都可以用于本文所述的组合、药物组合物、方法和试剂盒中。

[0304] 抗精神病药

[0305] 根据本发明有用的化合物是常规的和非典型的抗精神病药。

[0306] 常规的抗精神病药的实例包括、但不限于,氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌噻吨和奋乃静,及其盐或溶剂化物。

[0307] 非典型的抗精神病药的实例包括、但不限于,氯氮平、利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利、舒必利、佐替平、舍吲哚、帕潘立酮、联苯芦诺和阿塞那平,及其盐或溶剂化物。

[0308] 优选的抗精神病药是氯氮平和喹硫平,及其盐或溶剂化物。

[0309] 本文所述的抗精神病药化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,其可以例如通过混合根据本发明的化合物的溶液和药学上可接受的酸的溶液来形成。此外,在所述化合物携带酸性部分的情况下,其合适的药学上可接受的盐可以包括,碱金属盐例如钠或钾盐、碱土金属盐例如钙或镁盐、和与合适的有机碱形成的盐例如季铵盐。

[0310] 药物组合物

[0311] 本发明的药物组合物包含 (a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂的组合,以及药学上可接受的媒介物、载体或稀释剂。

[0312] 在一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是式 1 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是非典型的抗精神病药。

[0313] 在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是式 1 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是氯氮平或喹硫平或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0314] 在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲

基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是非典型的抗精神病药。

[0315] 在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是(2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是氯氮平或喹硫平或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0316] 本文所述的组合物的活性成分可以同时地共同施用,或可以分开地或以任意次序先后地施用,或作为单一药物组合物施用。

[0317] 本文所述的组合可以以标准方式施用,用于治疗精神病学病症、尤其是精神障碍,例如经口地、肠胃外地、透过粘膜地例如舌下地或经颊施用、局部地、透过皮肤地、直肠地或通过吸入例如鼻的或深肺吸入。肠胃外施用包括、但不限于静脉内的、动脉内的、腹膜内的、皮下的、肌肉内的、鞘内的或通过高压技术。

[0318] 对于经颊施用,所述组合物可以是以常规方式配制的片剂或锭剂形式。例如,用于口腔给药的片剂和胶囊可以含有一种或多种常规的载体,例如粘合剂例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶、淀粉胶浆剂或聚乙烯吡咯烷酮,填充剂例如乳糖、蔗糖、微晶纤维素、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇,润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或二氧化硅,崩解剂例如马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠,或润湿剂例如月桂基硫酸钠。根据本领域已知的方法,可以给片剂包衣。

[0319] 这样的制剂也可以与一种或多种载体一起配制成用于直肠给药的栓剂,即含有常规的栓剂基质,例如可可脂或其它甘油酯。

[0320] 用于吸入的组合物典型地可以以溶液、悬浮液或乳剂(它们可以作为干粉施用)的形式提供,或以使用常规载体的气雾剂形式提供,所述载体例如抛射剂,例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷。

[0321] 典型的局部的和透过皮肤的组合物可以包含常规的水性的或非水性的载体,例如滴眼液、霜剂、软膏剂、洗剂和糊剂,或可以是含药的膏药、贴剂或膜的形式。

[0322] 另外,本文所述的组合物可以配制成用于通过注射或连续输注进行肠胃外给药。注射用组合物可以是在油性的或水性的载体中的悬浮液、溶液或乳剂形式,且可以含有组分药剂,例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前与合适的载体(例如,无菌的、无热原的水)配制。

[0323] 根据本发明的组合物也可以配制成长效制剂。这样的长效组合物可以通过植入(例如,皮下地或肌肉内地)或通过肌肉内注射来施用。因此,本发明的化合物可以用合适的聚合的或疏水的材料(例如,在可接受的油中的乳剂)、离子交换树脂或作为略(sparingly)溶的衍生物(例如,略溶的盐)来配制。

[0324] 对于口腔给药,药物组合物可以采取溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、粉末等的形式。采用片剂,其含有各种药学上可接受的载体,即媒介物例如枸橼酸钠、碳酸钙和磷酸钙,以及各种崩解剂例如淀粉、例如马铃薯或木薯淀粉和某些复杂的硅酸盐,以及粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外,润滑剂例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石可以用于形成片剂。类似类型的固体组合物也用作在软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂;在这方面材料的实例也可以包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。

[0325] 或者,本文所述的组合物可以掺入口服液体制品(preparation)例如水性的或油

性的悬浮液、溶液、乳剂、糖浆或酞剂。此外,含有这些化合物的组合物可以作为干燥产品呈现,用于在使用前与水或其它合适的媒介物构成。这样的液体制品可以含有常规的载体,例如助悬剂,例如山梨醇糖浆、合成的和天然的树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶、葡萄糖 / 蔗糖糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶、乳化剂例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶;非水性的媒介物(其可以包括食用油),例如杏仁油、分馏椰子油、油脂、丙二醇和乙醇;和防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯和山梨酸。其中可以掺入本文所述组合物的用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆、水性或油性悬浮液和矫味的含有食用油(例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油)的乳剂以及酞剂和类似的药物媒介物。

[0326] 当需要水性悬浮液和酞剂用于口腔给药时,本文所述的化合物可以与下述药剂相组合:各种甜味剂、矫味剂、着色剂、乳化剂和 / 或助悬剂,以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油的稀释剂,和它们的各种类似组合。适用于水性悬浮液的分散剂或助悬剂可以包括合成的和天然的树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0327] 本文所述的组合也可以在控释组合物(例如缓释组合物,快速释放或立即释放组合物,或延迟的、受控的或修饰的释放组合物)中施用。使用本领域技术人员已知的方法,可以制备本文所述的组合的这种控释组合物。巡诊医师或本领域的其它技术人员在评价患者的状况和需求后,会决定给药方法。

[0328] 试剂盒

[0329] 本发明的试剂盒包含作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和作为抗精神病药的第二种治疗剂的混合物的剂量单位,任选地含有使用说明书。在一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是式 1 的化合物和 / 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是非典型的抗精神病药。在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是式 1 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是氯氮平或喹硫平或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是非典型的抗精神病药。在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是氯氮平或喹硫平或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0330] 治疗方法

[0331] 本发明包括治疗有此需要的受试者的精神病学病症、尤其是精神障碍的方法,其包括给所述受试者同时、先后或分开地施用 (a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂,其中 (a) 和 (b) 的量一起在治疗中是协同有效的。

[0332] 一个实施方案涉及治疗有此需要的受试者的精神障碍的方法,其包括给所述受试者同时、先后或分开地施用 (a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂,其中 (a) 和 (b) 的量一起在治疗中是协同有效的。

[0333] 在一个实施方案中,所述精神障碍或病症选自:精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、抗治疗的精神障碍、由一般的医学病症导致的精神障碍和未另行规定的精神障碍。在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是式 1 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或溶剂化物的盐 (solvated salt),且所述抗精神病药选自:氯氮平、利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利、舒必利、佐替平、舍吡哌、帕潘立酮、联苯芦诺和阿塞那平或其药学上可接受的盐、溶剂化物或溶剂化物的盐。

[0334] 另一个实施方案涉及治疗有此需要的受试者的精神分裂症的方法,其包括给所述受试者同时、先后或分开地施用 (a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂,其中 (a) 和 (b) 的量一起在治疗中是协同有效的。在另一个实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是式 1 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或溶剂化物的盐,且所述抗精神病药选自:氯氮平、利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利、舒必利、佐替平、舍吡哌、帕潘立酮、联苯芦诺和阿塞那平或其药学上可接受的盐、溶剂化物或溶剂化物的盐。在一个优选的实施方案中,所述 $\alpha 7$ 烟碱激动剂是 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,且所述抗精神病药是氯氮平或喹硫平或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0335] 本发明的另一个实施方案涉及包含 (a) 一定量的作为 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的第一种治疗剂和 (b) 一定量的作为抗精神病药的第二种治疗剂的组合用于生产药物的应用,所述药物用于同时、先后或分开地治疗精神病学病症、尤其是精神障碍。

[0336] 关于本文所述的协同作用,本发明是 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和抗精神病药的组合。据信本发明的组合在认知功能障碍的治疗或预防中提供协同作用。作为一个实例,与精神分裂症有关的症状分成 3 类:阳性的,即幻觉、妄想和思维障碍;阴性的,即兴趣缺失、言语贫乏和动机缺乏 (lack of motivation);和认知的,即注意、记忆和执行功能。过去十年来进行的研究支持了上述假说,即除了 $\alpha 4\beta 2$ NNRs 以外, $\alpha 7$ 亚型具有作为认知缺陷以及精神分裂症的阳性症状的治疗靶标的巨大潜力。这系列研究的起源很大程度上归因于流行病报告,后者显示精神分裂症患者与一般人群相比吸烟比例的增加,并暗示烟碱的自我用药的尝试。在其它支持中,许多其它的研究已经开始描绘包含 $\alpha 7$ 受体调控的精神分裂症治疗的潜力和根本机理。

[0337] 从生理学的观点看,几项研究已经证实在精神分裂症病原学和征候学中起作用的已知不同机理途径中 $\alpha 7$ 受体的存在。例如,对来自精神分裂症患者的脑组织的尸检研究证实,海马和皮质中 $\alpha 7$ NNRs 的数目显著减少。这些受体位于海马、丘脑的侧面和内侧膝状核和网状核,并且被认为会调控参与 LTP 形成、感觉处理和神经保护的神经递质释放,包括谷氨酸盐、GABA 和多巴胺。感觉抑制缺陷和家族性精神分裂症已经与染色体 15 上的 15q13-q14 区域相关联。CHRNA7,即 $\alpha 7$ NNR 的基因,位于该区域,也已经鉴别出该基因的启动子区域中的多态性。因而,确定地支持了 $\alpha 7$ 机理在精神分裂症中起作用的潜力。

[0338] 使用体内动物模型对 $\alpha 7$ NNR 调控的功能后果的其它研究,已经提供了它们在精神分裂症中的治疗潜力的其它支持。大多数精神分裂症患者个体表现出认知缺损。精神分裂症中的认知缺陷包括注意力障碍、缓慢的信息处理、工作记忆障碍和执行功能缺陷。近期

的一致会议 (MATRICS/TURNS 发起人 (initiative)) 将精神分裂症中的认知缺陷 (CDS) 鉴别为该疾病的核心特征,其明显促成患者功能性的缺失。鉴于对治疗认知缺陷的疗法的需要和 $\alpha 7$ 在精神分裂症中的作用的证据, MATRICS 发起人也支持 $\alpha 7$ 亚型作为与 CDS 有关的主要治疗靶标。

[0339] 使用多种 $\alpha 7$ 配体的临床前研究已经显示靶向该受体的前景。例如, GTS-21, 即一种功能上有选择性的 $\alpha 7$ 激动剂, 在几个学习和记忆的行为模型中表现出有效性, 所述行为模型包括受损伤的大鼠的被动回避 (active avoidance)、老龄大鼠的主动回避、老龄兔子的眨眼条件反射和非人灵长类动物的延迟交配任务 (delayed-matching task)。DBA/2 小鼠、伞穹窿受损伤的大鼠和分离饲养的大鼠表现出类似于在精神分裂症患者中观察到的感觉处理缺陷。GTS-21 改善这些动物模型中的听觉门控缺陷, 其它 $\alpha 7$ -选择性的化合物已经在感觉门控模型中表现出效力。最后, 在腹侧海马或基底外侧杏仁核中体内输注 MLA (即一种 $\alpha 7$ -选择性的拮抗剂), 在大鼠中造成显著的工作记忆缺陷, 这在旋臂迷宫任务 (radial arm maze task) 中观察到, 表明记忆处理需要 $\alpha 7$ 受体。

[0340] 尽管 CDS 的治疗是新的抗精神病药的明确目的, 靶向 $\alpha 7$ NNR 的配体的优点是, 在改善有些精神分裂症的阳性症状方面, 它们也似乎是有效的。具体地, 非选择性的烟碱激动剂烟碱改善精神分裂症的缺陷, 例如感觉门控缺陷和平稳随意眼动异常 (smooth pursuit eye movement abnormalities)。已经证实, $\alpha 7$ 选择性的激动剂逆转分离饲养的大鼠 (抗精神病药的经典模型) 的 PPI 缺陷。另一个实例 AR-R17779 (另一种 $\alpha 7$ 选择性的激动剂) 改善东莨菪碱 - 诱导的社会识别缺陷, 并改善长期学习和减弱大鼠的工作记忆缺陷。已经显示, $\alpha 7$ 选择性的激动剂 SSR180711A 在长期和短期情景记忆的物体识别范例中和在用作参照的 Morris 水迷宫模型中和在工作记忆中是有效的, 表明 $\alpha 7$ -选择性的化合物也可以潜在地治疗该疾病的认知缺陷。最近, 用 $\alpha 7$ 烟碱激动剂 DMXB-A (在本文中也称作 GTS-21) 进行了精神分裂症的概念证据试验 (proof-of-concept trial)。观察到在用于神经心理状态总量表 (scale) 评分的重复性成套 (repeatable battery) 评估中和在 P50 抑制中的显著改善。该化合物在临床中的积极作用, 支持选择性的 $\alpha 7$ 激动剂用于精神分裂症的认知缺陷和潜在地用于该疾病的阳性症状的继续开发。

[0341] 参见 WONG AHC, VAN TOL HHM; Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* (2003) 27 : 269-306 ; LEONARD S, ADLER LE, BENHAMMOU K 等人: Smoking and mental illness. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (2001) 70 : 561-570 ; FREEDMAN F, HALL M, ADLER LE, LEONARD S; Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia *Biol. Psychiatry* (1995) 38 : 22-33 ; GUAN ZZ, ZHANG X, BLENNW K 等人: Decreased protein level of nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *NeuroReport* (1999) 10 : 1779-1782 ; BREESE CR, ADAMS C, LOGEL J 等人: Comparison of the regional expression of nicotinic acetylcholinereceptor $\alpha 7$ mRNA and [125I]- α -bungarotoxin binding in human postmortem brain. *J. Comp. Neurol.* (1997) 387 : 385-398 ; MANSVELDER, HD, MCGEHEE DS; Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* (2000) 27 : 349-357 ; EGEE J, ROSA AO, SOBRADO M, GANDIA

L, LOPEZ MG, GARCIA AG:Neuroprotection afforded by nicotine against oxygen and glucose deprivation in hippocampal slices is lost in $\alpha 7$ nicotinic receptor knockout mice.Neuroscience(2007)145:866-872;LEONARD S, FREEDMAN R: Genetics of Chromosome 15q13-q14in Schizophrenia.Biol.Psychiatry(2006)60:115-122;WALKER E, KESTLER L, BOLLINI A, HOCHMAN KM;Schizophrenia:Etiology and course. Annu. Rev. Psychol. (2004)55:401-430;FENTON WS, STOVER EL, INSEL TR: Breaking the log-jam in treatment development for cognition in schizophrenia: NIMH perspective.Psychopharmacology(2003)169:365-366;MEYER EM, DE FIEBRE DM, HUNTER BE, SIMPKINS CE, FRAUWORTH N, DE FIEBRE NE:Effects of anabaseine-related analogs on rat brain nicotinic receptor binding and on avoidance behaviors. Drug Dev. Res. (1994)31:127-134;ARENDASH GW, SENGSTOCK GJ, SANBERG PR, KEM WR: Improved learning and memory in aged rats with chronic administration of nicotinic receptor agonist GTS-21.Brain Res. (1995)674:252-259;WOODRUFF-PAK DS, LI YT, KAZMI A, KEM WR:Nicotinic cholinergic system involvement in eyeblink classical conditioning in rabbits.Behav. Neurosci. (1994)108:486-493;BRIGGS CA, ANDERSON DJ, BRIONI JD等人:Functional characterization of a novel neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligand GTS-21in vitro and in vivo.Pharmacol. Biochem. Behav. (1997)57:231-241;SIMOSKY JK, STEVENS KE, KEM WR, FREEDMAN R: Intragastric DMXB-A, an $\alpha 7$ nicotinic agonist, improves deficient sensory inhibition in DBA/2mice.Biol.Psychiatry(2001)50:493-500;HURST RS, HAJOS M, RAGGENBASS M等人:A novel positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor:in vitro and in vivo characterization. J. Neurosci. (2005)25:4396-4405;HAJOS M, HURST RS, HOFFMANN WE等人:The selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987[N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride]enhances GABAergic synaptic activity in brain slicesand restores auditory gating deficits in anesthetized rats. JPET(2005)312:1213-1222;BETTANY JH, LEVIN ED:Ventral hippocampal $\alpha 7$ nicotinic receptor blockade and chronic nicotine effects on memory performance in the radial-arm maze. Pharmacol. Biochem. Behav. (2001)70:467-474;ADDY NA, NAKIJAMA A, LEVIN ED:Nicotinic mechanisms of memory:effects of acute local D β E and MLA infusions in the basolateral amygdala. Brain Res. Cogn. Brain Res. (2003)16:51-57;ADLER LE, OLINCY A, WALDO MC等人:Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. Schizophr. Bull. (1998)24:189-202;ROSS RG, OLINCY A, HARRIS JG等人:Anticipatory saccades during smooth pursuit eye movements and familial transmission of schizophrenia. Biol.Psychiatry(1998)44:690-697;CILIA J, CLUDERAY JE, ROBBINS MJ等人:Reversal of isolation-rearing-induced PPI deficits by an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist. Psychopharmacology(2005)182:214-219;VAN KAMPEN M, SELBACH K, SCHNEIDER R, SCHIEGEL E, BOESS F, SCHREIBER R:AR-R 17779improves social recognition in rats by activation of

nicotinic $\alpha 7$ receptors. Psychopharmacology (2004) 172 :375-383 ;LEVIN ED, BETTEGOWDA C, BLOSSER J, GORDON J :AR-R 17779, an $\alpha 7$ nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. Behav. Pharmacol. (1999) 10 :675-680 ;PICHAT P, BERGISOE, TERRANOVA JP 等人 :SSR180711A, a novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist. III. Effects in models predictive of therapeutic activity on cognitive symptoms of schizophrenia. Soc. Neurosci. Abstr. (2004) 34 :583. 3 ;BERGIS OE, PICHAT P, SANTAMARIA R 等人 :SSR180711A, a novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist. II. Effects in models predictive of therapeutic activity on cognitive symptoms of Alzheimer's disease. Soc. Neurosci. Abstr. (2004) 34 :583. 2 ;and OLINCY A, HARRIS JG, JOHNSON LL 等人 :Proof-of-concept trial of an $\alpha 7$ nicotinic agonist in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry (2006) 63 :630-638, 关于其中所述的药理学, 它们各自通过参考引用并入本文。

[0342] 剂量

[0343] 在根据本发明的组合中的 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和抗精神病药的有效剂量可以随许多因素而变化, 例如患者的状况、障碍的症状的严重性、以及选择的特定化合物的效力、给药模式、患者的年龄和体重等。

[0344] 典型地, 烟碱激动剂的有效剂量通常需要以小于 5mg/kg 患者体重的量施用化合物。经常以小于约 1mg/kg 患者体重至小于约 100 μ g/kg 患者体重、偶尔以约 10 μ g/kg 至小于 100 μ g/kg 患者体重的量, 施用烟碱激动剂。前述有效剂量典型地代表作为单次剂量施用的量或经 24 小时时间段施用的一次或多次剂量。

[0345] 对于人类患者, 烟碱激动剂的有效剂量通常需要以至少约 1、经常至少约 10、和频繁地至少约 25mg/24 小时 / 患者的量施用烟碱激动剂。对于人类患者, 烟碱激动剂的有效剂量需要以通常不超过约 500、经常不超过约 400、和频繁地不超过约 300mg/24 小时 / 患者的量施用烟碱激动剂。另外, 有效剂量的施用, 使得患者血浆内的烟碱激动剂浓度通常不超过 500ng/mL、和频繁地不超过 100ng/mL。

[0346] 各个医师考虑患者的状况, 可以选择确切的组合物、给药途径和剂量。可以单个地调节剂量和间隔时间, 以提供足以维持治疗效果的活性部分的血浆水平。

[0347] 抗精神病药的有效剂量随抗精神病药的性质而变化。理想地, 当选择喹硫平作为抗精神病药时, 该组合的日剂量含有约 1mg 至约 1200mg。优选地, 第一种组分的每个剂量含有约 25mg 至约 1000mg 喹硫平, 甚至更优选地, 每个剂量含有约 150mg 至约 800mg、或 300mg 至约 800mg、或 400mg 至约 800mg 喹硫平。在另一个实施方案中, 第一种组分含有约 150-300 或 300-600mg 喹硫平。儿科剂量可以更低, 例如在每天约 0.5mg 至约 40mg 的范围内。这些剂量可以在一次、两次或多次口服剂量中施用, 例如 : 喹硫平 : 约 1.0 至约 40mg/kg, 每天施用一次或在分份剂量中。

实施例

[0348] 在精神分裂症患者中观察到的复杂的脑病理学包括, 多巴胺 (DA) 神经元发育不全, 伴有皮质下多巴胺系统的活动过度和减少的皮质多巴胺功能。广泛接受的精神分裂症 (SZ) 多巴胺假说的组成, 具有与皮质下多巴胺能系统的活动过度有关的障碍的阳性症状

(幻觉、妄想和受损的感觉门控),而阴性症状(情感冷漠(flattened affect)、回避社交)是由额前皮质中的多巴胺活动减退造成。尚不非常理解精神分裂症中皮质下多巴胺途径活动过度 and 皮质多巴胺途径活动减退的机理和这些变化如何造成行为症状。此外,精神分裂症的发病机理可能源自多因素的神经发育紊乱,其除了多巴胺系统的发育异常和神经传递之外,还包含其它神经元系统(即,5-羟色胺神经元、皮质和海马神经元)。尚未建立多巴胺和其它受影响的系统之间的关联和它们对复杂的临床症状的联合贡献,这部分地由于缺乏模仿在精神分裂症中观察到的多因素发育的和有关的功能缺陷的适当实验模型。

[0349] 最近,已经为该障碍鉴别出多个遗传联系,包括通过环 AMP、MAPK 信号传递途径、转录共激活因子复合物和后生机理(epigenetic mechanism)影响神经发育的因素。

[0350] 但是,通过向实验动物中引入单个突变来建立动物遗传模型的尝试,迄今为止尚未复制精神分裂症的典型的复杂的神经元的和行为的症状。

[0351] 最近,已经描述了精神分裂症的脑中的 FGF-2 和它的受体 FGF 受体 1 (FGFR1) 的变化。鉴于已知的 FGF 在发育中的作用,这表明受损的 FGF 信号传递(singnaling)可能成为异常的脑发育和与精神分裂症有关的功能的基础。发明人的研究导致整合(integrative)的核 FGFR1 信号传递(INFS)基因座的发现,所述基因座整合几条其中已经报道精神分裂症-关联的突变的不同途径。INFS 将它们与转录共激活因子 RNA Pol II 激活和染色质重建相关联。这暗示整合的 FGFR 信号传递中的破裂(disruption)作为不同的精神分裂症-关联的遗传缺陷的共同病理学机理。已经设计出独特的动物模型,其显示这样的破裂靶向发育中的多巴胺神经元,导致包含神经发育方面和可以用抗-精神分裂症药治疗的精神分裂症的临床阳性和阴性症状的障碍。在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中,在多巴胺神经元中特异性地减少的 FGFR 信号传递导致多巴胺神经元发育不全,后者类似于精神分裂症,且伴有皮质下多巴胺的活动过度 and 皮质多巴胺系统的活动减退。

[0352] 此外,类似于人类疾病,那些变化与受损的感觉门控[用典型的抗精神病药(TAPD)矫正]有关,后者可能是阳性精神分裂症症状的根源,也与减少的社会相互作用有关,后者是阴性症状的代表。

[0353] 重要的是,在人类精神分裂症中观察到,这些行为缺陷似乎在成年人生命早期逐渐发展。发明人的研究显示,多巴胺神经元发育不全导致其它神经元系统的重建,引起与在精神分裂症中提出的类似的多递质脑重布(rewiring)。th(tk-)/th(tk-) 小鼠发展黑质和腹侧被盖区多巴胺神经元中心的 5-羟色胺能过度神经支配(hyperinnervation)。该 5-羟色胺能重布促成感觉门控、社会相互作用和认知中的缺陷,它们可以通过靶向 5HT-2A 受体的非典型的抗精神病药(AAPD)纠正。与精神分裂症类似,且与确定的多巴胺神经元在其它神经元系统发育中的作用一致,th(tk-)/th(tk-) 小鼠表现出发育不全以及皮质和海马神经元的紊乱。已知所有受影响的系统表达 $\alpha 7$ 烟碱受体,通过 $\alpha 7$ 烟碱激动剂(一种新类型的抗精神病药)可以纠正 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的阳性和阴性症状。与此相比,5HT-2A 拮抗剂和烟碱激动剂都不会影响正常小鼠的行为。因此,th(tk-)/th(tk-) 小鼠的“再布脑”为开发和测试抗精神病药提供独特的模型。

[0354] 总之,th(tk-)/th(tk-) 小鼠模型不仅为精神分裂症中的发展的多巴胺假说提供实验支持,而且将它与备选假说相关联,后者认为其它神经元系统在精神分裂症中是重要的。得到的结果提供了对于精神分裂症的复杂的多神经递质病原学和征候学的新见解,并

暗示新的治疗靶标。

[0355] 精神分裂症的发病机理可能源自多因素的神经发育紊乱以及异常的多巴胺能传递。还没有确定如何将这两种缺陷相关联。根据精神分裂症的多巴胺假说,精神分裂症的阳性症状(幻觉、妄想和受损的感觉门控)与皮质下多巴胺能系统的活动过度有关,而阴性症状(情感冷漠、回避社交)是由额前皮质中的多巴胺活动减退造成。这得到人 PET 研究的确证,后者证实,在未使用神经安定药(neuroleptic-naive)精神分裂症患者中,突触前的多巴胺合成能力和苯丙胺-刺激的纹状体多巴胺释放增强,这暗示黑质纹状体的多巴胺能神经元失调和高反应性,同时神经支配额前皮质的多巴胺神经元的功能似乎减少。

[0356] 这些多巴胺神经元的细胞体位于主要在黑质致密层(SNc;A9 细胞组(cell group))中和在更多中间腹侧被盖区(VTA;A10 细胞组)中的中脑被盖。同时,A9SNc 至 A10VTA 构成连续区,它的突出部分在几个末端区重叠,SNc 主要神经支配形成黑质纹状体系统的背侧纹状体,且 VTA 神经元伸向伏核(NAc)(中脑外周系统)或额前皮质(PFC)(中间皮质系统)。在具有精神分裂症和有关的阿斯佩格综合症的人类患者中,发现中脑的中央矢状直径的减少,其反过来与症状的严重性以及神经安定药暴露有关。在没有进行神经安定药治疗的精神分裂症患者中,SN 区的体积显著减少(-21%),SNc(-15%)和 VTA(-17%)中的神经细胞平均体积减少。与之相比,精神分裂症中纹状体的增大似乎由抗精神病药物产生。尚不清楚多巴胺神经元的发育不全如何自相矛盾地导致皮质下基底神经节中的多巴胺过度传递和并发的额皮质中的过低传递。

[0357] 尽管大多数(如果不是全部)神经安定药具有多巴胺受体 2(D2)阻断特征,传统的抗精神病药(TAPD)不能治疗所有的临床精神分裂症缺陷,并造成锥体外综合症(EPS)的不可接受的高发病率。更近介绍的非典型的抗精神病药(AAPD)经常对更广范围的临床精神分裂症缺陷(包括阳性的以及阴性的症状)具有更高的治疗效力,具有低得多的锥体外综合症倾向。这可能与对多巴胺和 5-羟色胺(5HT)神经递质系统的作用有关。认为有效地治疗精神分裂症症状的药物减少其中它是活动过度的脑区域中的多巴胺神经传递,并增加其中它是活动减退的脑区域中的多巴胺神经传递。但是,尚不非常确定 5-羟色胺受体拮抗剂如何发挥它们的治疗效果。此外,在其它系统(皮质和海马神经元)中的变化也可能促成精神分裂症症状,并从而被治疗剂靶向。另外,已经开发了一种新类型的药物(烟碱性受体激动剂),其在精神分裂症的治疗中可能是所有药物中最有效的。

[0358] 与一般人群中精神分裂症的高频率(1%)一致,已经提出该障碍的多种遗传联系。特别感兴趣的是,通过环 AMP 酶、MAPK 信号传递途径和转录共激活因子复合物中的变化,可以影响神经发育的蛋白。另外,已经提出后生机理(DNA 和染色质修饰)促成精神分裂症的复杂的遗传图谱和病原学。最近,已经描述了精神分裂症和双相型(bipolar)患者的脑中的 FGF 2 和它的受体 FGFR1 的变化,且显示神经安定药治疗会增加 FGF-2 表达,表明受损的 FGF 信号传递可能是异常脑发育和与这些障碍有关的功能的根源。

[0359] 整合的核 FGF 受体 1(FGFR1)信号传递或 INFS 整合几条其中已经报道精神分裂症-关联的突变的不同途径,将它们与转录共激活因子 RNA Pol II 激活和染色质重建相关联,且在神经发育中是重要的。不同的精神分裂症-关联的遗传缺陷的一个共同的病理学机理是整合的 FGFR 信号传递的破裂。

[0360] 设计了 th(tk-)/th(tk-)小鼠来表达酪氨酸激酶缺失(deleted)的 FGFR1。在本方

法中采用的动物模型的遗传构造 (genetic make-up), 描述在 Klejbor, 等人 (J Neurochem 2006, 97, (5), 1243-58, 通过参考引用并入本文) 中, 且在本文中称作“th(tk-)/th(tk-)”小鼠。设计了 th(tk)/th(tk-) 小鼠来表达酪氨酸激酶缺失的 FGFR1。

[0361] 通过 cAMP 和其它信号, FGFR1 (TK-) 会阻断核 FGFR1 激活 CBP、RNA Pol II 和组蛋白乙酰化, 并阻止基因的激活、神经元分化和生长。另外, FGFR1 (TK-) 可以与质膜 FGF 受体二聚体化并使其灭活, 从而在 SZ25 中也涉及的 ERK 和 Akt 信号传递。通过大鼠 4.5kb 酪氨酸羟化酶 (TH) 基因启动子, 显性失活的 FGFR1 (TK-) 的表达靶向发育中的有经分裂后的儿茶酚胺神经元。在分化中的中脑神经元中在 E17 时的该启动子活性的发作和它的局部脑特异性, 紧密地模仿那些内源性 TH 基因。使用标准的操作, 得到将 FGFR1 (TK-) 基因传递给它们的后代的小鼠。在脑干中和在切开的黑质中, 检测到 FGFR1 (TK-) 蛋白。在端脑 (皮质和纹状体) 中和在不表达或表达低水平的 TH 的其它脑区域中, 检测到微弱的或没有 FGFR1 (TK-) (未显示)。

[0362] 对照和 th(tk)/th(tk-) 小鼠之间的体重和脑重没有显著差异。此外, 在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中, 没有发现总脑解剖学的外观变化。

[0363] 多巴胺神经元:

[0364] 在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中, 减少的 FGFR 信号传递导致形成黑质纹状体多巴胺能投射的 SNc 多巴胺神经元的降低的密度和大小、以及 VTA 多巴胺神经元的发育不全。这使用 SNc 和 VTA 核中 TH-IR 的神经元密度的无偏立体学 (unbiased stereological) 计数来显示。在出生后第 1 天的 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的 SNc (-34%) 中和 VTA 中, 发现 TH-IR 神经元密度的统计学上显著的减少。在整个生命中, SNc 中的变化得到保持, 而在 VTA 中的变化则未能保持。进行的立体学测量揭示, 与对照小鼠相比, 新生的 (PD 0) th(tk-)/th(tk-) 小鼠在 SNc (-37%) 和 VTA (-20%) 中的 TH-IR 的胞体 (somata) 的平均尺寸减小。在成年的 (PD 360) th(tk-)/th(tk-) 小鼠中, TH-IR 神经元保持更小 (在 SNc 中是 -15%, 且在 VTA 中是 -11%)。

[0365] 纹状体中多巴胺运载体 (transporter) 的降低的密度进一步证实了黑质纹状体的多巴胺系统的受损发育。自相矛盾地, th(tk-)/th(tk-) 小鼠在纹状体中具有升高水平的多巴胺、高香草酸和 3- 甲氧酪胺, 这指示过度的多巴胺传递。多巴胺神经元中的这些结构的和生化变化类似于在具有精神分裂症的人类患者中报道的那些。

[0366] 5- 羟色胺神经元:

[0367] 尽管多巴胺似乎是 SF 中的主要神经递质, 5- 羟色胺可能在该病的病原学中起重要作用。已经假设, 对氯氮平有应答的 SF 受试者可能表现出过度的 5- 羟色胺能活性, 尽管尚不清楚这样的潜在变化的性质。

[0368] 为了检查 th(tk-)/th(tk-) 转基因的精神分裂症模型中是否存在 5- 羟色胺系统的改变, 在成年对照和纯合子的 th(tk-)/th(tk) 小鼠中, 解剖了脑区域, 并通过 HPLC-ECD 分析 5- 羟色胺和它的代谢物 5- 羟吲哚乙酸 (5-HIAA)。分析的区域是共有多巴胺和 5- 羟色胺系统且包含这 2 个神经递质系统的末端区域 (纹状体、额皮质、伏核、下丘脑) 和躯体起源 (somal origin) (VTA、SNc、背缝神经核) 的区域。在对照和 th(tk-)/th(tk-) 小鼠之间, 纹状体、伏核、额皮质和下丘脑中的 5- 羟色胺水平没有显著不同。尽管如此, 在黑质中, 转基因小鼠中的 5- 羟色胺水平与对照小鼠相比表现出约 70% 的统计学上显著的增加。在

VTA 中观察到类似的趋势,且伴有统计上显著的 5-HIAA 水平的增加。不同于中脑核,在脑桥中缝区域,th(tk-)/th(tk-) 小鼠中的 5HT 和 5-HIAA 水平与对照相比明显降低。

[0369] 为了检查作为观察到的腹侧中脑中 5HT/5HIAA 变化的根源的细胞机理,进行了抗-5-羟色胺免疫组织化学。这揭示了对照和 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的腹侧中脑中的阳性染色的纤维和刻点 (puncta)。检查的结构包括:腹侧被盖区 (VTA) 和黑质 (SN),它的细分:束间核 (IF)、拟臂色素核 (parabrachial pigmentosus nucleus, PBP)、拟黑质核 (paranigral nucleus, PN)、喙线性脊核 (rostral linear raphe nucleus, RLi);黑质的致密部和网状部 (分别是 SNC 和 SNR)。一般而言,VTA 的所有亚核具有 5-HT-ir 的纤维,但是那些纤维的外观和密度不同。在 IF 核中,观察到扩张的、短的和直径小的纤维的密集网络。立体学分析揭示,对照和 th(tk-)/th(tk-) 小鼠之间的 IF 中的 5-HT-ir 的纤维的密度没有显著差异。

[0370] 在 PBP 核中,观察到在不规则的进程之后的 5-HT-ir 的纤维的网络。有些这样的纤维相对较长,且彼此平行地沿着核排列。另外,在 th(tk-)/th(tk-) 中,发现了没有膨体的长的、平滑的(细的)纤维,但是在对照中并未发现。定量分析显示,th(tk-)/th(tk-) 小鼠的 PBP 核中 5-HT-ir 的纤维的总密度是对照的 2-倍 ($p < 0.00001$)。

[0371] 在 PN 中,存在许多 5-HT-ir 的刻点和 5-HT-ir 的纤维的密集网络。沿着核排列的具有许多小膨体的长纤维在测试的两组动物中占优势。此外,在转基因小鼠中,该核显示纤维组,这在对照小鼠中不存在。它们是长的、平滑的、细的没有膨体的纤维,且垂直朝向。定量分析显示,th(tk-)/th(tk-) 小鼠的 PN 核中的 5-HT-ir 的纤维的总密度是对照的约 1.5-倍 ($p < 0.005$)。

[0372] 在 RLi 中,发现了在垂直进程后的单个的 5-HT-ir 的纤维。RLi 含有相对小数目 5-HT-ir 的刻点。在对照和 th(tk-)/th(tk-) 小鼠之间,这些元件的外观没有差异。定性分析也显示,在对照和转基因小鼠之间,纤维密度没有显著差异。

[0373] 在黑质的致密部区域,5-HT-ir 的纤维和刻点都是可见的。在对照和 th(tk-)/th(tk-) 小鼠之间,SNC 中的 5-HT-ir 的纤维密度没有显著差异。

[0374] 与 SNC 相比,在两组小鼠中,SNr 表现出明显更高的 5-HT-ir 的纤维密度。这些纤维以不同的方向排列。在 SNr 中,定量分析显示,转基因动物中 5-HT-ir 的纤维密度明显增加了 68%。

[0375] 因而,定量解剖学分析表明,与对照小鼠相比,th(tk-)/th(tk-) 小鼠在 VTA(其主要伸向额前皮质和伏核)的 PN 和 PBP 核中以及在 SNr 区域内具有明显更大数目的 5-羟色胺纤维。在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中,过度神经支配的 5-羟色胺能轴突形成具有许多膨体的 5-羟色胺-免疫反应性的纤维的密集网络,有些具有不同于在对照小鼠中观察到的形式。5-羟色胺末端的侵入,得到 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的腹侧中脑区域中升高的 5-羟色胺水平的确证。

[0376] 在多巴胺神经元的末端区域(纹状体、伏核或额皮质)中,5HT 和 5HIAA 都没有增加。因而,多巴胺神经元可能受到中脑核中升高的 5-羟色胺水平 (tone) 的影响,而不是通过深入腹被盖中的端脑的 5-羟色胺控制间接影响。6-羟基多巴胺诱导的成年大鼠的多巴胺神经元损害、或由 FGFR1 (TK-) 向成年脑中的转染导致的黑质多巴胺神经元丧失(未公开的观察),分别都没有导致纹状体或腹侧中脑的 5-羟色胺能过度神经支配。因而,th(tk-)/

th(tk-) 小鼠中黑质和被盖区的 5- 羟色胺能过度神经支配可能代表这些脑区域中对多巴胺神经元的发育不全的发育应答。

[0377] 海马的和前额的 / 额皮质神经元

[0378] 已经报道了精神分裂症患者中的皮质层破裂和减小的皮质和海马神经元尺寸。与这些报道一致,在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中,使用神经元特异性的 NeuN 抗体和 DAPI (DNA) 的双染色,揭示锥形的和颗粒状的海马层中升高密度的神经元胞体和额的 / 前额的外周皮质中皮质层的破裂。

[0379] th(tk-)/th(tk-) 小鼠的解剖学的和神经化学的特征和它们与精神分裂症病理学的关联可以总结为:

[0380] 1. th(tk-)/th(tk-) 小鼠在基底神经节中具有发育不全的和功能亢进 (hyperfunctional) 的多巴胺神经元神经支配。与之相比,多巴胺向额皮质的投影可能是功能减退 (hypofunctional) 的;

[0381] 2. 多巴胺神经元的发育不全对 5- 羟色胺神经元的发育具有继发效应,造成发育不全的多巴胺神经元的 5- 羟色胺能过度神经支配;

[0382] 3. 在人 SF 中,观察到与皮质变化类似的 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的额前皮质中的神经元畸形(层破裂、神经元移位和缺乏)。这些皮质变化可能继发于多巴胺神经元中的变化。这与多巴胺作为神经发生控制因子的作用相一致。它也支持下述假说,即多巴胺神经元发育不全影响其它神经元系统的发育,并造成在 SF 中提出的异常脑回路 (abnormal brain circuit);和

[0383] 4. 多巴胺传递的变化形成在青春期中。

[0384] 小鼠中的行为缺陷类似于精神分裂症中的阳性的、阴性的和认知的缺陷。精神分裂症的阳性症状以幻觉、妄想和有关的感觉门控缺陷为代表。作为感觉运动门控和信息处理的度的前脉冲抑制 (PPI),是指在惊恐刺激之前的短时间内出现的弱刺激(前脉冲)对惊恐反应的弱化 (Vollenweider F. X., 等人, Biol Psychiat 2006, 60, 597-603, 关于这样的教导,其通过参考引用并入本文)。

[0385] 在精神分裂症中发生前脉冲抑制 (PPI) 的缺陷 (31, 32)。TAPD 和 AAPD 都会改善 PPI (Kumari V, Sharma T; Psychopharmacology 2002, 162, 97-101, 综述, 关于这样的教导,其通过参考引用并入本文)。近期的研究表明,与健康对照相比,在正常化精神分裂症中的 PPI 缺陷方面, AAPD 可能优于 TAPD (Kumari 等人, 1999 来自 Vollenweider)。与对照相比, th(tk-)/th(tk-) 小鼠具有减少的前脉冲抑制和增强的惊恐反应。这些变化在生命的 1 至 4 个月之间逐渐发展,并至少在 14 个月龄之前保持稳定。

[0386] 除了受损的感觉门控和有关的幻觉和妄想以外,精神分裂症的特征在于阴性症状(情感冷漠、回避社交),它们通常更抗药理学治疗。这些症状尚未成功地在遗传改变的动物中建立模型。为了确定 th(tk-)/th(tk-) 小鼠是否表现出阴性样症状,观察了它们的社会和非社会的探测行为。

[0387] 在对照和 th(tk-)/th(tk-) 受试者之间,探测行为存在显著差异。野生型对照比 th(tk-)/th(tk-) 小鼠明显 ($p < 0.05$) 耗费更多的时间来研究雌性和雄性刺激动物。探测行为的其它度量(例如阴肛部探测 (anogenital investigation)) 显示了相同的特征。与之相比,在对照和转基因小鼠之间,非社会的行为、自己理毛行为没有差异。在旷场实验中,

TK- 小鼠在周边和中央区都跑出比野生型小鼠明显更远的距离。

[0388] 精神分裂症的特征也在于认知缺损,它们通常抗药理学治疗。通过旋臂迷宫和物体识别实验,分析了 th(tk)/th(tk-) 小鼠中可能的认知症状的存在。

[0389] 在旋臂迷宫实验中,在实验第 1 和 2 天, th(tk-)/th(tk-) 动物出错更多,且耗费更长的时间来找到食物(差异是统计学上显著的)。在测试第 3 天,没有基因型差异。这表明,在 th(tk)/th(tk-) 中存在学习、记忆或二者的缺陷。该缺陷与工作记忆问题相一致。

[0390] 在物体识别实验中, th(tk-)/th(tk-) 动物的行为不同于野生型动物。 th(tk-)/th(tk) 小鼠耗费类似的时间来探测熟悉的和新的物体,而野生型小鼠耗费明显更多的时间来探测新的物体。

[0391] 一种解释是, th(tk-)/th(tk-) 小鼠不能记忆哪个物体是新的和哪个物体是熟悉的。

[0392] 与精神分裂症相比, th(tk-)/th(tk-) 小鼠是一种独特的模型,其模仿人类精神分裂症的复杂的神经发育的、结构的和功能的特征(“阳性的”、“阴性的”和“认知缺损”症状),并将它们与“精神分裂症的多巴胺假说”相关联,但是详尽阐述该假说。该模型会提供关于人类疾病新的且独特的见解,并会促进新的治疗策略。

[0393] 以不影响惊恐幅度的剂量,用 TAPD(多巴胺受体拮抗剂)氟哌噻吨治疗,使 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中减少的前脉冲抑制正常化。使用 3 因素混合的 ANOVA,分析 PPI 数据, [FGFR1(TK-),对照] 组作为组间受试变量,且刺激强度(pp4, pp8, &PP16)和药物剂量(盐水,0.25,0.5, &1.0mg/kg)作为组内受试变量。该分析产生剂量和组之间的显著两因素相互作用 ($F_{3,72} = 3.11, P < 0.05$) 以及剂量、组和刺激强度之间的显著三因素相互作用 ($F_{6,72} = 2.85, P < 0.05$)。组和刺激强度之间存在显著的相互作用 ($F_{2,14} = 14.93, P < 0.01$)。在 3 个刺激强度中每一个的随访 t- 检验揭示,在 th(tk-)/th(tk-) 组中,在 3 个刺激强度中每一个,PPI 显著降低 (pp4 = $P < 0.1$; pp8 = $P < .05$; &pp16 = $P < 0.01$)。两因素 ANOVA(使用剂量和刺激强度作为因素)揭示 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中显著的剂量效应 ($F_{3,42} = 29.92, P < 0.01$),但是在对照组中没有剂量效应。在所有 3 个刺激强度,所有 3 个氟哌噻吨剂量增加 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中的 PPI ($P < 0.01$)。

[0394] 在惊恐反应中,在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中,存在组 ($F_{1,11} = 21.76, P < 0.01$) 和剂量 ($F_{3,33} = 3.99, P < 0.05$) 的显著作用。随访 t- 检验指示,在 th(tk-)/th(tk-) 和对照小鼠中,与盐水相比,在 1.0mg/kg 剂量的氟哌噻吨降低了惊恐反应。

[0395] 尽管多巴胺似乎是精神分裂症中的主要神经递质,但 5- 羟色胺可能在该病的病原学中起重要作用。氯氮平和有关的非典型的抗精神病药 (AAPD) 具有对 5HT_{2A} 的高亲和力,并增加脑 5HT 水平。AAPD 的高 5HT_{2A} 占据率 (occupancy rate) 与它们的有利的抗精神病药治疗效果有关。与之相反,在 AAPD 抗精神病效力和 D₂ 占据之间没有关联。

[0396] Schmidt 等人 (1993) 指出,5HT_{2A} 拮抗作用可能对受损的感觉门控具有纠正作用,且对氯氮平有应答的精神分裂症患者表现出过度的 5- 羟色胺能活性。该假说与患者的数据相符合,在所述患者中,发现了增强的中枢 5- 羟色胺水平的一些初期指数,且似乎与 AAPD 的临床效力有关 (Kasper 等人,1999; Martin 等人,1998; Wandenbergh 等人,2001; 它们每篇通过参考引用并入本文)。源自背缝神经核 (DR) 和缝主核 (MnR) 的 5- 羟色胺神经元神经支配多巴胺端区(例如额前皮质和纹状体)以及中脑结构包括 VTA 和 SN,它们在这里

与多巴胺和非多巴胺能神经元产生突触接触。

[0397] 鉴于 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠中 5-羟色胺能神经元末端对 SN 和 VTA 的侵入,分析了 AAPD(氯氮平和喹硫平)和特异性的 5-HT_{2A} 拮抗剂 M100907 的作用。

[0398] 3mg/kg 的氯氮平对 PPI 或惊恐反应没有作用。与之相比,在更高的剂量 (6mg/kg),氯氮平显著增加对照和转基因小鼠中的 PPI,并降低转基因小鼠中的惊恐反应。在任一剂量的氯氮平或在每个剂量内的任意前脉冲强度,没有发现显著的基因型 $\times$ 药物相互作用,表明氯氮平治疗对对照和 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠中的 PPI 具有类似的作用,尽管在每个剂量在每个前脉冲强度,转基因小鼠与适当对照组相比存在 PPI 的显著降低。这些结果与人类发现相一致,即 AAPD 氯氮平也会以与在精神分裂症患者中相当的方式,增加健康个体中的 PPI。6mg/kg 氯氮平转基因组的 PPI 没有不同于对照媒介物组 (t -检验 :pp4 ;pp8 ;pp16 = $p > .05$,NS),这证实了氯氮平的使转基因小鼠中的 PPI 正常化的能力。用惊恐反应观察到类似的正常化。

[0399] 在 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠中,在 7.0mg/kg 剂量的喹硫平使降低的 PPI 正常化 ($p < .001$),而更低的剂量没有作用。在对照小鼠中,在检查的任意剂量,喹硫平没有显著的主作用。对于转基因小鼠,在所有的喹硫平剂量,与盐水组相比,惊恐反应存在显著降低 ($p < 0.05$)。与之相比,在对照小鼠中,在任意剂量的喹硫平对惊恐反应没有主作用。

[0400] 为了确定 AAPD 的作用可以特异性地反映 5-羟色胺受体的抑制,测试了特异性的 5-HT_{2A} 拮抗剂 M100907。在任意剂量的 M100907 对对照小鼠中的 PPI 或惊恐反应没有作用。低剂量 (0.01mg/kg) M100907 转基因组表现出与对照低剂量组相比明显更低的 PPI,这类类似于在媒介物治疗组中观察到的差异。在中间剂量 (0.1mg/kg) 或高剂量 (1mg/kg),转基因组和对照组之间没有显著差异,在高剂量,存在显著的药物 $\times$ 基因型相互作用,表明 1.0mg/kg 的 M100907 优选地提高转基因小鼠中的 PPI。在中间和高剂量, M100907 导致转基因小鼠的 PPI 与媒介物组相比增加。尽管在任意的 M100907 剂量,对照和转基因组之间没有显著差异,但与媒介物治疗组相比,在治疗的转基因组中存在惊恐反应的显著降低。

[0401] 精神分裂症的两种标志性的阴性症状是社会相互作用的缺乏和情感冷漠。M100907 显著地增加 TK- 小鼠用于探索刺激动物的时间,但是对野生型动物的探索时间没有影响。与回避社交不同,自己理毛行为和旷场中的活动不受药物治疗的影响。

[0402] 这些结果表明, $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠表现出类似于精神分裂症阴性症状的行为。 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠中的社会探测减少,但是 M100907 治疗逆转该缺陷。M100907 对野生型小鼠没有影响,表明野生型和 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠之间的 5-羟色胺能系统在功能上不同。在精神分裂症患者中,社会行为的缺陷不会被典型的抗精神病药逆转,且对许多非典型的抗精神病药治疗是抗性的。观察到 M100907 逆转 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠的社会缺陷而不影响野生型小鼠的社会探测,这表明靶向 5-HT_{2A} 受体的药物可以改善精神分裂症患者的阴性症状,而不影响非精神分裂症群体的社会行为。M100907 对社会探测的促进作用显得是相对特异性的,因为非社会的行为例如自己理毛行为和旷场中的运动不受药物的影响。

[0403] $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠为精神分裂症的 5HT 假说提供了实验支持,该假说提出,对 AAPD(5HT_{2A} 拮抗剂)的良好应答依赖于增强的中枢 5-羟色胺能活性,且那些药物的效力与 5-羟色胺能水平的增加程度相关。未药物治疗的在疾病早期的妄想狂样 (paranoid) 精神分裂症患者(他们较好地应答选择性的 5HT_{2A} 拮抗作用)具有增强的中枢 5-羟色胺水平,

这通过与对照相比增加的苯氟拉明-诱导的催乳素应答和 CSF 中更高的 5HIAA 水平来证实 (Bartfai 等人, 1984 ;Rimon 等人, 1971) (Abel 等人, 1996 ;关于这样的教导, 它们每篇通过参考引用并入)。在精神分裂症患者中, 对氯氮平的有利应答的最好预测指标是 HVA/5HIAA 的低 CSF 供给, 与多巴胺相比更高的 5HT 周转 (turnover) (Pickar 等人, 1994 ;Szymanski 等人, 1993 ;关于这样的教导, 它们各自通过参考引用并入本文)。已经一致地预测出妄想狂样精神分裂症的有利的氯氮平应答 (Fenton 和 Lee 1993), 所述妄想狂样精神分裂症是与增加的脑 5HIAA 水平有关的疾病亚型 (Hanson 等人, (1994), 关于这样的教导, 每篇这样的参考文献通过参考引用并入本文)。

[0404] 关于 5- 羟色胺能过度神经支配如何影响 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中的多巴胺神经元功能和行为的一个假说是, 5HT 过度神经支配刺激黑质中的多巴胺神经元, 并经 5HT_{2A} 受体起作用, 抑制 VA。

[0405] 显示了 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的受损的 PPI 和增加的惊恐反映多巴胺神经元的活动过度。因而, 使 SN 和 VTA 的 5- 羟色胺能过度神经支配损害感觉门控的一个机理包含神经支配皮质下靶标的多巴胺神经元的 5- 羟色胺过度激活。与之相比, 阴性症状可以反映额皮质中的多巴胺功能减退。已知 5- 羟色胺对 SN(主要是激活的) 和 VTA(主要是抑制的) 中的多巴胺神经元具有相反作用。因而, 阻断 5-HT_{2A} 受体可以使皮质下和皮质多巴胺系统中的多巴胺功能正常化。

[0406] 5- 羟色胺能活性可以影响 SN 和 VTA 中的多巴胺神经元活性。在大鼠和人中, 5-HT_{2A} 受体已经位于 SN 和 VTA, 提供了 M100907 影响多巴胺神经元的机理。由于药物仅在 th(tk)/th(tk-) 小鼠中有作用, 5-HT_{2A} 受体在正常行为中的作用可能是微弱的。但是, 在发生 5- 羟色胺能过度神经支配的情况下, 如在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中, 该药物有效地逆转与该过度神经支配有关的行为变化。类似的情况可能存在于人类精神分裂症脑中, 其中观察到多巴胺神经元发育不全 (其在小鼠中触发 5- 羟色胺能过度神经支配) 和 5- 羟色胺的过度生产 (overproduction)。

[0407] 材料和方法

[0408] 转基因的 th(tk-)/th(tk-) 小鼠描述在 Klejbor 等人, 2006, 关于这样的教导, 其通过参考引用并入本文。通过导入由 FGFR1(TK-) 融合的大鼠 TH 启动子 (4.5kb) 构成的融合基因, 产生小鼠, 所述融合基因在下游依次排列 FGFR1(TK-)、SV40 剪接供体 (splice donor)- 受体位点和 SV40 聚 (A) (共 6.5-kb)。通过尾 DNA 的 PCR 扩增 30 个循环, 筛选后代中转基因的存在。有义 (GCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGC) 和反义 (GTAATACGACTCACTATAGGGC) PCR 引物与转基因区域互补 (Klejbor 等人, 2006)。用于下述实验的所有转基因的和对照小鼠都是混合遗传背景的 BCF1 (C57BL/10J/C3H/HeJ) 的雄性和雌性 F2 动物。以 12 : 12h 的光 : 暗周期 (光照 1200h) 圈养成年小鼠 (纯合子的、杂合子的或野生型), 自由接近食物和水。根据国立卫生研究院实验动物照料和使用指南 (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals), 并得到 Buffalo 大学 IACUC 的批准, 进行所有行为和解剖学操作。尽一切努力使动物应激最小化, 并减少用于行为和解剖学实验的小鼠的数目。

[0409] 使用 5 μ l 20% 醋酸 /ml 0.9% 盐水, 溶解氯氮平 (RBI/Sigma St. Louis, MO) 和喹硫平 (AstraZeneca)。

[0410] 将 M100907 (K. Rice) 溶于磷酸盐缓冲的 0.9% NaCl。按照游离碱计算药物剂量。

[0411] 将化合物 A 和 B(Targacept Inc;Winston Salem, NC) 和氟哌噻吨 (RBI/Sigma St.Louis, MO) 溶于磷酸盐缓冲的 0.9% NaCl。按照游离碱计算药物剂量。

[0412] 在行为测试前皮下地 (30 分钟) 腹膜内地注射药物或媒介物。以 100-200 μ l/30g 体重的体积, 进行所有注射。

[0413] 行为方法

[0414] A. PPI 和惊恐:

[0415] 装置: 使用 2 个室 (SR-LAB, San Diego Instruments, San Diego, CA) 测量惊恐反应性。每个室由干净的非限制性的 Plexiglas 圆筒组成, 其放置在通风箱内的平台上。在室内的高频喇叭产生连续的 68dB 背景噪音和 120dB 惊恐脉冲。将动物的全身惊恐反应造成的 Plexiglas 圆筒的震动转换成连接到平台的压电单元的模拟信号。

[0416] 前脉冲抑制 (PPI) 期间: 所有 PPI 实验期间由惊恐试验 (单独脉冲)、前脉冲试验 (前脉冲 + 脉冲) 和无刺激试验 (nostim) 组成。单独脉冲试验由 40 毫秒 120dB 脉冲的宽频带噪音组成。通过前脉冲 + 脉冲试验测量 PPI, 该试验由 20 毫秒噪音前脉冲、100 毫秒延迟、然后 40 毫秒 120dB 惊恐脉冲 (120 毫秒开始 - 至开始间隔) 组成。听觉前脉冲强度是在 68dB 背景噪音之上 4、8 和 16dB (即 72、76 和 84dB)。无刺激试验仅由背景噪音组成。实验期间用 5 次单独脉冲试验开始和结束; 在之间, 以假随机的次序, 将每个听觉的或无刺激试验类型呈现 10 次。试验之间平均 15 秒 (范围是 12-30 秒)。对于药物研究, 在每次注射后 30 分钟, 将小鼠放置在惊恐室中, 呈现 68dB 背景噪音水平 10 分钟适应时间, 并在整个实验期间持续。

[0417] 将 PPI 的量计算为每个听觉前脉冲试验类型的百分比评分: $\% \text{PPI} = 100 \{[(\text{前脉冲} + \text{脉冲的惊恐反应}) / (\text{单独脉冲的惊恐反应})] \times 100\}$ 。将听觉惊恐反应的量级计算为对所有单独脉冲试验 (不包括呈现的 5 次单独脉冲试验的第一次和最后一次) 的平均应答。

[0418] 操作: 在所有组群 (cohort) 中, 对于所有药物剂量, 每周测试 PPI 2 次, 测试天之间间隔至少 2 天。每周, 小鼠在一个实验期间前接受媒介物注射, 接受药物治疗进行第二个实验期间。检查媒介物实验日的 PPI 和惊恐量级, 以确定这些测量是否随重复测试而变化。由于没有观察到重复测试的作用, 将媒介物和药物实验期间 (在每个剂量) 的平均值用于分析。每周改变盐水 / 无注射和药物注射的次序。在施用任何处理之前, 收集无注射组的数据。每种药物测试的动物的数量是变化的, 且显示在结果中。对于所有实验, 测试的小鼠是 5 至 12 月龄, 在每个基因型内性别同等分布。

[0419] 统计: 使用 3 因素混合的 ANOVA 分析 PPI 数据, [FGFR1 (TK-), 对照] 组作为组间受试变量, 且前脉冲刺激 (pp) 强度 (pp4, pp8 和 pp16) 和药物剂量作为组内受试变量。为了确定没有药物治疗时组间是否存在差异, 使用混合的 2 因素 ANOVA 分析无注射和盐水数据, 组和刺激强度作为因素。分析的药物剂量是盐水媒介物、氟哌噻吨 (0.25mg/kg, 0.5mg/kg 和 1.0mg/kg)、氯氮平 (3.0mg/kg 和 6.0mg/kg)、喹硫平 (1.0mg/kg, 2.0mg/kg, 3.0mg/kg 和 7.0mg/kg)、M100907 (0.1mg/kg, 0.3mg/kg 和 1.0mg/kg)、化合物 B (0.1mg/kg 和 1.0mg/kg)、化合物 A (0.1mg/kg 和 0.3mg/kg) 和组合剂量的氯氮平 (3.0mg/kg) 和化合物 A (0.1mg/kg) 以及喹硫平 (3.0mg/kg) 和化合物 A (0.1mg/kg)。在 3 个刺激强度 (pp4, pp8 和 pp16) 的每一个, 进行随访 t- 检验, 以确定组之间的显著差异。

[0420] 为了确定治疗是否有差别地增加 $th(tk-)/th(tk-)$ 小鼠中的 PPI, 分别对 $th(tk-)/th(tk-)$ 和对照组进行 2 因素 ANOVA, 其中剂量和刺激强度作为因素。使用混合的 2 因素 ANOVA 分析惊恐反应, 其中组和剂量作为因素, 以与 PPI 相同的方式, 进行随访 t - 检验。所有实验的统计学显著性 $p < 0.05$ 。

[0421] B. 在野生型 ($n = 7$) 和 $FGFR1(TK-)$ ($n = 7$) 雄性小鼠中, 测量社会行为、非社会的自己理毛行为和旷场活动, 所述小鼠是 7 至 10 个月龄, 在测试之前已经单个地圈养至少 4 周。在测试当天, 每个受试者接受 3 类实验: 雌性社会行为实验、雄性社会行为实验和旷场实验。每个实验之间间隔 30 分钟。使用居住者 - 干扰者范例的变体, 测试社会行为, 其中将刺激动物引入受试者的居住笼 3 分钟。在测试之前, 受试者的居住笼保持不变至少 4 天, 使它们认为该笼子它们是它们的地盘。雌性刺激动物是单个圈养的、随机循环的 C57Bl/6Js (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)。用不同的刺激动物测试每个受试者, 每个测试日每只刺激动物仅使用一次。雄性刺激动物是单个圈养的 C57Bl/6Js (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)。用不同的刺激动物测试每个受试者, 每个测试日每只刺激动物仅使用一次。将雌性刺激动物放入野生型 ($n = 8$) 和 $tk-/-$ ($n = 8$) 受试者的笼子中。3 分钟后, 取出雌性刺激动物。30 分钟后, 将雄性刺激动物放入受试者的居住笼。3 分钟后, 取出刺激动物。在红光照明下, 在光周期的黑暗阶段 (活动期) 进行所有测试。使用 Sony 摄像机 (DRV-120, Sony Corporation) 上的夜景 (NIGHTSHOT) 特征, 从侧面录制相互作用。使用 Observer Mobile (Noldus Information Technologies, Sterling, VA), 从录像带定量受试者的行为。测量观察到的回合次数和从事下述行为的时间量: 一般社会接触 (接触刺激动物、嗅闻 (阴肛部的和非阴肛部的接触) 和非社会的行为 (自己理毛行为))。对行为评分的人员对受试者的基因型和治疗是盲性的。为了测试旷场活动, 将受试者从它们的居住笼取出, 单独放入干净的 Plexiglas 旷场测试场 (45cm x 45cm x 25cm) 10 分钟测试期间, 然后使它们返回它们的居住笼。使用 SONY TRV-350 Handycam 摄像机, 使用夜景特征, 从上面录制实验。使用 Clever Sys. Inc. 系统, 详细分析活动。

[0422] 对于药物测试, 给野生型 ($n = 7$) 和 $tk-/-$ ($n = 7$) 腹膜内注射 1mg/kg M1009007 或媒介物。30 分钟后, 将雌性刺激动物放入受试者的居住笼。3 分钟后, 取出雌性刺激动物。30 分钟后, 将雄性刺激动物放入受试者的居住笼。3 分钟后, 取出刺激动物。30 分钟后, 在旷场实验中测试受试者。

[0423] C. 旋臂迷宫 (radial arm maze): 在具有精神分裂症和心理障碍的人类患者中存在工作记忆缺陷, 它们与社会行为中的其它缺陷有关。

[0424] 简而言之, 将小鼠放在 8 臂旋臂迷宫的中心, 允许它自由地探索迷宫。每天测试受试者不超过一次。有 2 个训练阶段。阶段 1- 在第一个训练阶段, 将可口的食物 (例如一片 Cheerio) 放在 8 个臂中每个的末端。实验持续至动物已经找到所有食物, 或已经过去 20 分钟。实验需要受试者具有发现食物的动力。因此, 对受试者限制食物约 12 小时, 从下午约 8 点至测试时上午约 8 点。在测试结束和下午 8 点之间的时间, 受试者可随意地接近食物。在它们的居住笼内的任何时候, 受试者总是可随意地接近水。所有受试者每天称重。从研究中去掉比它的起始体重减少超过 15% 的任何受试者, 提供随意的食物。一旦该动物已经学会从所有臂获得食物, 开始训练的第二阶段。

[0425] 阶段 2- 在该阶段, 将食物放在 8 个臂中的 4 个。在该条件下训练几个期间后, 测试

阶段开始。在测试期间,将食物放在 8 个臂中的 4 个。将受试者放在迷宫的中心,允许它自由地探索迷宫。当受试者已经吃掉所有食物或已经过去 20 分钟时,结束实验。认为进入空臂的次数会反映空间记忆。认为在当前实验中进入已经探索的臂的次数会反映工作记忆。

[0426] D. 物体识别:使用 4 个不同的物体:铜顶针,3/4 英寸钢六角螺母,25mL 玻璃烧瓶和塑料脑罐 (brain jar)。对于每个物体,存在 3 个相同的副本 (即脑罐 1、脑罐 2 和脑罐 3)。

[0427] 测试:在红光照明下,在黑暗中,在上午 10 点至下午 3 点之间测试受试者。测试室是大的 Plexiglas 箱 (40x 40x 40),具有不透明地板。使用 Sony Handycam (DRV120, Sony Corporation, Oradell, NJ) 摄像机,使用夜景特征,记录所有实验。在测试之前,用 95% 乙醇彻底清洗室和物体,并干燥 5 分钟。测试分成 2 个阶段,适应阶段和物体识别阶段。

[0428] 阶段 1- 适应阶段发生在测试的第 1-3 天。将受试者放在旷场的中心,允许它自由探索 10 分钟。这每天发生一次,持续 3 天。

[0429] 阶段 2- 物体识别阶段发生在测试的第 4-5 天。在该阶段,将物体的 2 个相同拷贝放在旷场的邻近角 (即脑罐 1 和脑罐 2)。通过用 5x5cm 纸板块测量,确保物体放置的一致性。将正方形放在角落,然后将物体的中心放在最接近室中心的角落的下面。将受试者放在室的中心,并允许它自由探索 3 分钟。3 分钟后,将受试者返回它的居住笼 30 分钟。在该延迟期间中,再次用 95% 乙醇清洁测试室和物体。延迟后,将原始物体之一返回它最初的位置。然后,用新物体替换起始物体的另一个拷贝。例如,如果最初使用脑罐 1 和脑罐 2,返回其中的一个 (即脑罐 1),用新物体 (即钢螺母 1) 替换另一个。放置这些物体后,再将受试者放入室的中心,允许它自由探索。3 分钟后,将受试者返回它的居住笼一整天。对于每个阶段,随机决定使用的物体或返回的物体。在测试的第 5 天使用相同的操作,但是使用其它物体。因此,如果在第 4 天使用脑罐和钢螺母,则在第 5 天使用铜顶针和玻璃烧瓶。

[0430] 4. 免疫细胞化学和立体学

[0431] 表达 TH 的神经元和多巴胺纤维的免疫细胞化学和立体学来自 (Klejbtor 等人 2006),且描述在下面。

[0432] A. TH 神经元-给小鼠灌注 PBS 和 4% 低聚甲醛,制备 40 微米恒冷切片机的脑切片,并如前所述 (Fang 等人 2005),用兔多克隆 TH 抗体 (1 : 1000) (Sigma Chem. Co) 和 Cy3 缀合的抗-兔抗体 (1 : 600) 免疫染色。使用 GASTGrid 系统 (Olympus, Denmark),进行定量立体学分析。该系统由具有图形接口的计算机和 BX-51 显微镜 (Olympus, Japan) 组成。该计数方法的基本目的是,对比转基因的和对照小鼠的神经元,不测定中脑中 TH-IR 神经元的绝对数目。分析每组中的 5 只小鼠。在所有情况下,使用下述步骤组成的相同方案,在测试场内分析免疫反应性神经元特征:(1) 在低放大率下,描绘出核 (SNc 和 VTA);(2) 在 SNc 或 VTA 区域的 20x 放大率下随机取样,使用相同的前后轴 (antero-posterior) 次序 (来自每个脑的 5 个切片相对于前囟点从 -4.52 至 -5.6);(3) 在已知表面区域的测试场内 (对于 SNc,至少 60% 的核表面,且对于 VTA,100%),测定 TH-IR 神经元密度。记录来自各个测试场的原始数据,加权,并为每个核计算 TH-IR 神经元的平均密度。使用 ANOVA (Kruskal-Wallis 检验),将对照和转基因小鼠中的 TH-IR 细胞的密度进行对比。

[0433] 为了估计平均的 TH-IR 细胞表面,使用为细胞计数用计算机系统地放置在 SNc 和 VTA 的截面图上的取样点阵 (sampling grid),通过 Olympus Laser Pix version

4.1(Biorad, Great Britain) 软件,得到平均的 TH-IR 细胞表面的无偏估计。为了组间的统计学显著性,应用单因素 ANOVA,使用 Newman-Keuls 和 Mann-Whitney 事后检验。对基因型盲性地进行所有细胞密度和大小测量。

[0434] B. DAT 免疫染色和定量分析。使用大鼠抗 -DAT 抗体 (Chemicon, Temeculla, CA) 和 Alexa488 缀合的抗 -大鼠抗体,对 40 微米脑恒冷切片机的切片进行免疫染色。使用 Nikon FXA 荧光显微镜上的 XILLIX Microimager cooled CCD 照相机,获取荧光显微镜图像 (12-位)。获得的所有图像都线性排列在照相机中。在相同的照明条件和相同的照相机增益 (gain)、偏移 (offset) 和曝光时间下,获取来自对照和转基因小鼠的切片的图像。为每个切片拍摄背景图像 (在组织切片外),并从 DAT-IR 的脑切片 (纹状体和伏核) 的图像中减去。对于每个脑和脑结构,分析 3-4 个代表性的切片。使用 ONCOR Image 软件,同样地对图像预处理和界定阈值。记录每个图像的总面积以及界定阈值的像素的数目和它们的累积强度。

[0435] C. 表达 5-羟色胺的纤维的免疫细胞化学和立体学:

[0436] 用致死量的戊巴比妥 (80mg/kg 体重),深度麻醉所有成年动物 (6 只对照和 6 只转基因小鼠),然后穿过心脏灌注含有肝素的 0.9% 盐 (NaCl) 溶液,随后灌注在 0.1M 磷酸盐缓冲液中的 4% 低聚甲醛溶液 (pH 7.4)。在 4% 低聚甲醛固定剂中将脑后固定 3-4 小时。然后,将它们放入 15% 蔗糖 (过夜,在 4°C)、随后将其放入 30% 蔗糖,至渗透 (sunk)。在 JUNG 1800 恒冷切片机 (Leica, Germany) 上,切割脑冠 40- μ m 厚切片。然后使用免疫组织化学方法,对切片染色。用含有 0.3% Triton X-100 的 10% 正常山羊血清 (NGS) 封闭自由漂浮的切片 1 小时,然后用抗 -5-羟色胺兔多克隆第一抗体 (Sigma; 1 : 1000) 在 4°C 温育 48 小时。在 PBS 中漂洗多次后,用 Cy3 缀合的山羊抗 -兔 (Jackson ImmunoResearch; 1 : 600 稀释) 适当的第二抗体在室温温育切片 2-3 小时;选择的实验组和对照组的脑切片集合经历省略第一抗体的阴性对照。为了细分中脑结构,使用 Paxinos 和 Watson 的标准 (文献)。检查的结构包括:腹侧被盖区 (VTA) 和黑质 (SN),它的细分:束间核 (IF)、拟臂色素核 (PBP)、拟黑质核 (PN)、喙线性脊核 (RLi);黑质的致密和网状部 (分别是 SNC 和 SNR)。

[0437] 通过荧光显微镜 BX-51 (Olympus, Japan) 和共聚焦系统 Radiance2100 (Bio-Rad, UK),其配有氦 / 氩激光且固定在光学显微镜 Eclipse600 (Nikon, Japan) 上,检查免疫组织化学染色的载玻片。使用 N.A. 分别为 1.3 和 1.4 的 x40 和 x60 油浸物镜,得到共聚焦激光扫描显微镜图像 (CLSM)。为每个放大率使用最佳膜片 (iris)。对于图像的重建,使用分析程序 Laser Sharp 2000v. 4.0. (Bio-Rad; UK)。在每种情况下,仅考虑荧光完全染色的切片。

[0438] 如 Gundersen H. J. 和 West M. J. 1988 (9103, 9085) 所述,使用 C. A. S. T. Grid 系统 (Olympus, Denmark),进行 5-羟色胺纤维的定量立体学分析。对于组间的统计学显著性,应用单因素 ANOVA,使用 Newman-Keuls 和 Mann-Whitney 事后检验。对基因型盲性地进行所有纤维密度测量。研究了 2 组对照和转基因的 12 个月龄小鼠中 VTA 和 SN 的每个核的 30 个切片。

[0439] 这些切片分布在从前囟点的约 -4.8 至 -5.6mm 范围外。

[0440] 5-羟色胺、5-HIAA、DA、DOPAC、HVA、3-MT 的分析 (含有电化学检测的 HPLC-ESA 系统)。

[0441] 使用 CO₂ 处死小鼠,快速断头,在干冰上冷冻脑,并在 -80°C 保藏。如前所述

(Bialowas 等人 1979), 使用冲孔针分离脑解剖区域。对于每 mg 收集的组织, 加入 4-20L 50mM 高氯酸, 其含有 100uM 偏亚硫酸氢盐和 500nM DHBA(作为内部标准)。如 (Corso 等人 2005) 所述, 进行分析。简而言之, 声处理组织, 在微量离心机中在 11,000rpm(7500g) 离心匀浆 20 分钟。将上清液放入 ultra-free MC 0.22m 离心过滤器单元, 在相同的转速离心, 直到上清液已经穿过过滤器。将样品注射进 Suppleco Discovery C18 反相 15cm 柱, 其具有 2cm 保护柱。使用 ESA 计算机分析软件, 使用 BAS LC-4C 或 ESA CoulochemII 进行检测。通过它们各自标准品的 HPLC 分析, 测定分析的组织 5- 羟色胺和它的代谢物 5-HIAA 以及多巴胺和它的代谢物 DOPAC 和 HVA 的浓度。

[0442] 统计学分析 :ANOVA, 然后是 LSD。

[0443] α 7 烟碱激动剂在 TH(TK-)/TH(TK-) 小鼠中的治疗效果

[0444] 使用上文所述的 th(tk-)/th(tk-) 小鼠模型, 多巴胺神经元的发育不全的发育 (也见于精神分裂症) 会影响其它神经元系统的发育, 从而产生异常的脑回路, 具有如在精神分裂症中提出的有缺陷的感觉门控、社会行为和认知。发育不全的多巴胺神经元的 5- 羟色胺能过度神经支配和 5- 羟色胺功能亢进支持该假说。另外, 在 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中, 发现了脑皮质和海马中的结构变化, 其模仿在精神分裂症中报道的变化。可以测试用新治疗靶向这些不同的脑区域, 作为精神分裂症的新疗法。

[0445] 5HT 神经元和脑皮质和海马中的神经元表达烟碱 α 7 受体。可以测试这些受体的刺激是否使异常脑回路的功能正常化, 从而可以用作精神分裂症的治疗。正在开发靶向烟碱 α 7 受体的新类型的抗 - 精神分裂症药物。

[0446] 图 1 说明了 α 7 烟碱性受体激动剂 (2S,3R)-N-(2-((3- 吡啶基) 甲基)-1- 氮杂双环 [2.2.2] 辛-3- 基)-5- 甲基噻吩-2- 甲酰胺 (化合物 B) 逆转 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的感觉门控 (PPI 和听觉惊恐反应) 缺陷的作用。重要的是, 化合物 B 对对照没有作用 (正常小鼠 ;n = 8)。

[0447] 图 2a 和 2b 说明了 α 7 烟碱激动剂 (化合物 A) 的逆转 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的 PPI 缺陷的作用。化合物 A 对对照没有作用 (野生型小鼠), 表明化合物 A 会特异性地纠正 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的异常脑回路的功能。

[0448] 图 3 解释了化合物 A 使 th(tk-)/th(tk-) 小鼠的惊恐反应正常化。

[0449] AAPD 和 α 7 烟碱激动剂的协同作用

[0450] 实施例 1

[0451] 通过在药学上可接受的载体中组合 (2S,3R)-N-(2-((3- 吡啶基) 甲基)-1- 氮杂双环 [2.2.2] 辛-3- 基) 苯并呋喃-2- 甲酰胺和氯氮平, 制备药物组合物。该组合物含有各自量的 (2S,3R)-N-(2-((3- 吡啶基) 甲基)-1- 氮杂双环 [2.2.2] 辛-3- 基) 苯并呋喃-2- 甲酰胺和氯氮平, 以每天为基础递送治疗有效量的每种成分。以每天 1 次、每天 2 次、每天 3 次或每天 4 次为基础, 将组合物施用给患者, 用于治疗精神分裂症。

[0452] 氯氮平 (3.0mg/kg) 和化合物 A (0.1mg/kg) 在单独施用, 对 PPI 或惊恐几乎没有作用。参见图 4, 2a, 和 2b。与之相比, 对于转基因小鼠, 组合的氯氮平 (3.0mg/kg) 和化合物 A (0.1mg/kg) 存在显著的主作用 (p = 0.006)。

[0453] 在对照野生型小鼠中没有观察到协同作用。参见图 5 和 6。

[0454] 实施例 2

[0455] 通过在药学上可接受的载体中组合 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) 苯并呋喃-2-甲酰胺和喹硫平,制备药物组合物。该组合物含有各自量的 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) 苯并呋喃-2-甲酰胺和喹硫平,以每天为基础递送治疗有效量的每种成分。以每天1次、每天2次、每天3次或每天4次为基础,将组合物施用给患者,用于治疗精神分裂症。

[0456] 在转基因的 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中,3.0mg/kg 的喹硫平 (图 7a 和 7b) 或 0.1mg/kg 的化合物 A (图 2a 和 2b) 独立地没有显著的主作用。但是,当组合使用时,存在协同治疗作用 ($p = 0.047$) (图 8)。 $\alpha 7$ 烟碱激动剂和抗精神病药协同地工作,提高转基因小鼠,即 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中的前脉冲抑制。对于对照小鼠,组合给药没有作用。

[0457] 日益增多的证据支持该假说,即多巴胺能神经元的发育不全的发育和功能是精神分裂症精神病的起源的中心,且 5-羟色胺能和谷氨酸能神经元中的变化在该病理学中是重要的 (Dean B 2000, Aus. NZ J. Psychiat 34, 560-569; 关于这样的教导,通过参考引用并入本文)。通过显示精神分裂症中的多巴胺神经元的发育不全的发育可能导致它们的功能亢进,并影响其它神经元系统的发育,转基因的 th(tk-)/th(tk-) 小鼠支持该假说。结果,产生异常的脑回路,它是有缺陷的感觉门控、社会行为和认知功能的原因。TAPD、AAPD 和新类型的 $\alpha 7$ 烟碱药剂可以纠正该回路的功能。

[0458] th(tk-)/th(tk-) 小鼠是一种发育模型,其模仿在精神分裂症中发现的多种结构的、神经元的、生化的和行为的 (阳性和阴性症状) 异常。TAPD、AAPD 和一种新类型的抗精神病药 ($\alpha 7$ 烟碱激动剂) 会纠正 th(tk-)/th(tk-) 转基因小鼠中的受损的感觉门控;证实 在对照组没有作用。一种 AAPD,即氯氮平,会影响对照小鼠的 PPI,这类似于在正常人类受试者中观察到的。仅在 th(tk-)/th(tk-) 转基因小鼠中,氯氮平和化合物 A 协同地起作用,纠正 PPI 和惊恐反应;在对照组没有协同作用。仅在 th(tk-)/th(tk-) 转基因小鼠中,喹硫平和化合物 A 协同地起作用,纠正 PPI;在对照组没有协同作用。一种或多种 AAPD 和一种或多种 $\alpha 7$ 烟碱激动剂的组合,可以纠正阴性症状 (即受损的社会相互作用)。

[0459] 实验化合物以游离盐或溶剂化物形式使用。

[0460] 所观察到的特定药理学应答可根据并因所选择的特定的活性化合物或是否存在药用载体、以及所使用的制剂类型和给药方式而不同,并且根据本发明的实践,可以预计这种结果中可预期的变化或差异。

[0461] 实施例 3

[0462] 结合测定

[0463] 如前所述 (Davies 等人, 1999), 在海马膜中测定 [3 H]-甲基牛扁亭碱 ([3 H]-MLA) 结合。 [3 H]-烟碱结合 $\alpha 4\beta 2$ 。使用从公开的方法 (Lippiello 和 Fernandes, 1986) 改进的标准方法,测定大鼠皮质膜制品或 SH-EP1 细胞中的 NNRs。使用 GraphPad Prism 软件 (GraphPAD, San Diego, CA), 通过最小二乘法非线性回归,测定 IC_{50} (对结合产生 50% 抑制的化合物浓度)。使用 Cheng-Prusoff 方程 (Cheng 和 Prusoff, 1973), 计算 K_i 。

[0464] 实施例 4

[0465] th(tk-)/th(tk-) 转基因小鼠的高架十字迷宫

[0466] 将受试者放在小鼠高架十字迷宫 (San Diego Instruments, San Diego, CA) 的中心。使用 SONY TRV-350 Handycam 摄像机,使用夜景特征,从上面记录实验。由对受试者的治

疗或基因型盲性的观察人员,使用 Observer Mobile(Noldus Information Technologies, Sterling, VA),从录像带定量受试者的行为。

[0467] 实施例 5

[0468] 大鼠的新物体识别

[0469] 在大鼠中使用两变量的新物体识别 (NOR) 任务,评估在亚急性的 3 天给药后化合物 A 的剂量响应和增强认知效应的持续时间。物体识别模型是基于啮齿动物探索它们环境的新方面的自发倾向,该探索活动可以是记忆功能的指标 (Ennaceur 和 Delacour, 1988)。NOR 实验测量识别在间隔一段时间的两个场合所呈现的物体的能力。实验场由 17.5x17.5" 干净的 Plexiglas™ 组成,壁高 12"。该实验场封闭在不透明的、减少声音的室中,门(开向前侧开)保持开放。通过经口管饲法,每天施用化合物 A 或媒介物一次,持续 3 天,给药之间间隔 24 小时。在该亚急性给药范例的前 2 天,在给药后 30 分钟后,进行探索(习惯化)试验(6 分钟)(无物体)(在第 1 天)和物体识别获取试验(3 分钟)(2 个相同的物体)(在第 2 天)。在第 3 天,在化合物给药后 30 分钟、2h、6h、18h 或 24h,开始最后的物体识别试验或回忆试验(3 分钟;1 个是熟悉的、1 个是新的物体)。对于回忆试验,将摄像机放在离实验场的未隔离侧约 36",用于记录动物的行为。这些行为随后由不知情的观察人员手工评分,评估在该回忆暴露试验期间,探索新的(物体 B)和熟悉的(物体 A)物体所耗费的时间。记录每个物体的绝对探测时间,并如下计算%识别指数:

[0470] $\% RI = [(\text{探测新物体的时间}) / (\text{探测新的和熟悉的物体的总时间})]$

[0471] 为每个治疗组进行学生 t-检验,以确定熟悉的和新的物体的探测时间之间的显著差异,并进行单因素 ANOVAs(或相当的 Kruskal-Wallis ANOVAs,对于无参数分布的数据),以评估组之间% RI 的显著差异。当发现显著的总效应时,进行事后分析。 $P < 0.05$ 视作显著的。

[0472] 实施例 6

[0473] 化合物 A 对于 $\alpha 7$ NNR 的选择性

[0474] 化合物 A 是 [3 H]-MLA 结合来自大鼠脑的 $\alpha 7$ 受体的有效抑制剂,在大鼠海马膜中的 K_i 是 1nM(表 1)。在共表达人 $\alpha 7$ 和 ric3cDNA 的 HEK293 细胞系中,得到 1nM 的类似的结合亲和力。化合物 A 对 $\alpha 4\beta 2$ 受体亚型具有更低的亲和力。在 [3 H]-(S)-烟碱的竞争结合研究中,对于在 SH-EP1 细胞膜中表达的人 $\alpha 4\beta 2$ 受体,化合物 A 表现出 2800nM 的 K_i ,对于在大鼠皮质膜中表达的大鼠 $\alpha 4\beta 2$ 受体, K_i 为 2100nM。

[0475] 也在广泛受体选择性组(Novascreen)中测试化合物 A,发现了与其它非烟碱性受体类别的最小相互作用,这通过在 10 μ M 抑制受体-选择性的配体结合超过 50%来定义。基于该标准,化合物 A 显示与非选择性的阿片样受体测定(58%抑制)和 σ 部位 2(79%抑制)的阳性相互作用。这些相互作用的剂量响应评估显示,阿片样部位和 σ 部位 2 的 K_i 值都是 13 μ M,这提供与在 $\alpha 7$ 的结合亲和力超过 1000-倍分离。由于 $\alpha 7$ 和 5HT₃ 受体之间紧密的序列和结构同源性,和以前报道的有些烟碱配体与两种受体的相互作用,检查了化合物 A 对 5HT₃ 受体的亲和力。化合物 A(10 μ M) 与 5HT₃ 受体的结合表现出放射配体结合的 59%抑制(在小鼠受体)和 25%抑制(在人受体)。在人 5HT₃ 受体的功能激活的研究,表明最小至没有激活;在 100 μ M 化合物 A,得到 15%的最大效应。

[0476] 实施例 7

[0477] 化合物 A 对 NNRs 的功能激活

[0478] 使用膜片钳电生理技术,检查了化合物 A 对在爪蟾卵中瞬时表达的神经元烟碱性受体的功能活性。在人 $\alpha 7$ 受体,化合物 A 表现出 33nM 的 EC50 和 100% 的 Emax (相对于 ACh) (图 9A 和表 1)。在应用浓度大于 100nM 的化合物 A 后,对 ACh 的随后对照响应降低 (IC50 = 200nM,图 9B)。与以前描述的 $\alpha 7$ 完全激动剂 (Astles 等人,2002) 相比,化合物 A 的 EC50 和 IC50 值之间的分离表明,产生 $\alpha 7$ 的半数最大功能响应的浓度导致最小的 (而不是完全的) 后效抑制 (residual inhibition)。当化合物 A 应用于表达人 $\alpha 4\beta 2$ 亚型的卵母细胞时,没有可检测的激活,对 ACh 的随后对照响应没有显著降低,表明化合物 A 既不是 $\alpha 4\beta 2$ 的激动剂也不是拮抗剂 (结果未显示)。化合物 A 对在适当大鼠和人类细胞系中表达的外周烟碱乙酰胆碱受体产生非常微弱的功能激活 (表 1)。在 10 和 100 μ M,化合物 A 对人肌肉 (分别是烟碱的 Emax 的 5% 和 12%)、大鼠神经节 (分别是烟碱的 Emax 的 11% 和 20%) 或人类神经节 (分别是烟碱的 Emax 的 6% 和 11%) 受体不产生或产生非常低的激活。与肌肉和神经节型受体的相互作用的缺乏,表明化合物 A 的烟碱副作用的低潜力。

[0479] 实施例 8

[0480] 化合物 A- 在旷场实验中的运动活动

[0481] 在对照或 th(tk-)/th(tk-) 小鼠中,化合物 A 治疗对旷场实验中的运动活动没有影响 (图 10A,没有治疗的主作用, $p > 0.05$)。如以前报道的, th(tk-)/th(tk-) 耗费更多的时间在旷场中心区,且运动比对照小鼠更远的距离 (图 10A,显著的基因型主作用, $p < 0.05$)。化合物 A 对高架十字迷宫中的行为也没有影响 (图 10B,没有治疗主作用, $p > 0.05$)。与对照相比, th(tk-)/th(tk-) 小鼠耗费明显更多的时间在开放臂,因而耗费更少的时间在封闭臂 (图 10B,显著的基因型主作用, $p < 0.05$)。

[0482] 实施例 9

[0483] 化合物 A 在精神分裂症阳性症状模型 (大鼠) 中的有效性

[0484] Sprague-Dawley 大鼠中前脉冲抑制的弱化

[0485] 前脉冲抑制 (PPI) 会提供感觉运动门控 (在精神分裂症中有缺陷的脑中的系统) 的可操作的度量。已经显示精神兴奋剂阿扑吗啡会损伤 PPI,通过施用抗精神病药可以逆转该作用。化合物 A (0.3mg/kg 皮下) 显著逆转由阿扑吗啡给药诱导的 PPI 缺陷 (图 11)。这些数据提供了额外的证据,即化合物 A 可以有效地改善与精神分裂症有关的门控缺陷。

[0486] 实施例 10

[0487] 化合物 A 对认知的作用 (大鼠)

[0488] 在新物体识别实验中,在认知的剂量效应评估中,剂量为 0.3、1 和 10mg/kg 的化合物 A (口服;第 3 次 q. d. 给药后 30 分钟) 显著增加了探测新物体所耗费的时间 (图 12A,左)。在新物体识别范例中,在化合物 A (0.3mg/kg 口服) 的效应评估期间,在最后的亚急性给药试验后 30 分钟、6h 或 24h,媒介物治疗组用于探索物体 A 和物体 B 所耗费的平均时间没有显著不同 (分别 $p = 0.17$ 、 $p = 0.35$ 和 $p = 0.12$)。通过对比,在最后的亚急性的 (q. d. x 3 天) 施用化合物 A (0.3mg/kg 腹膜内) 后 30 分钟、2h、6h 和 18h,受试者耗费比熟悉的物体明显更多的时间来探测新的物体 (图 12A,右)。此外,与在最后给药后 30 分钟时媒介物治疗组的 RI (54%) 相比,在 2h (75%) 和 6h (71%),在用 0.3mg/kg 化合物 A 治疗的动物中,识别指数 (RI) 显著增加 (图 12B)。该结果证实,在第 3 次亚急性的每天给药后,

化合物 A 促进幼龄大鼠的工作记忆最高达 18 小时。

[0489] 表 1: 化合物 A 对烟碱性受体亚型的结合和功能参数

[0490]

NNR 亚型/参数	来源	参数	值 (平均值±S.E.)
$\alpha 7$ 结合	大鼠(海马)	Ki (nM)	1.00 ± 0.50
	人(HEK 细胞)		1.00 ± 0.04
$\alpha 7$ 功能	卵母细胞(电压钳)	EC50(nM)	33 ± 10
		E _{max} (%ACh)	100 ± 7
$\alpha 4\beta 2$ 结合	大鼠皮质	Ki (nM)	2100 ± 400
	人(SH-EP1 细胞)		2800 ± 1300
肌肉功能 (Ca ⁺⁺ 流)	人(TE-671 细胞)	%烟碱 @ 10 uM	5 ± 2
		%烟碱 @ 100uM	12 ± 7
神经节功能 (Ca ⁺⁺ 流)	大鼠(PC-12 射手 (shooter)细胞)	%烟碱 @ 10 uM	11 ± 6
		%烟碱 @ 100uM	20 ± 8
	人(SH-SY5Y 细胞)	%烟碱 @ 10 uM	6 ± 2
		%烟碱 @ 100uM	11 ± 1

[0491]

[0492] 实施例 11

[0493] 施用 NNR $\alpha 7$ 激动剂来解决由抗精神病药(典型的或非典型的)给药引起的高血糖、糖尿病、体重增加和/或血脂障碍

[0494] $\alpha 7$ 激动剂对于肥胖动物模型:在这些研究中使用的小鼠的亲代品系是瘦素受体有缺陷的 db/db 小鼠(具有从 Jackson Laboratories 得到的 C57BL6 背景)和 PTP1B- 缺失(null)的小鼠(具有来自加拿大蒙特利尔 McGill 大学的癌症研究所的 Michel Tremblay 博士的混合的 C57BL6/Balb C 背景)。因为肥胖 db/db 小鼠是不育的,产生的小鼠是双重杂合子,杂合突变的瘦素受体和缺失的 PTP1B。使双重杂合子品种间杂交,产生 1 : 4 肥胖的小鼠和 1 : 4 PTP-1B 缺失的小鼠。在该繁殖配置中,1 : 16 是双重 KO 小鼠。在第 4 代,将杂合两种基因的小鼠繁殖成 PTP-1B 缺失的小鼠,其杂合突变的 db 等位基因。在该繁殖置制中,1 : 4 小鼠是肥胖的,1 : 8 是双重 KO 小鼠。为了简约的原因,相对于对照,对于野生型杂合子是优选的。双重杂合的同胞仔用作瘦对照,和杂合 db 的同胞仔用作瘦 PTP1B KO 对照。

[0495] 小鼠基因分型:在 3 周龄,通过剪尾巴,得到 DNA。使用来自剪尾的基因组 DNA,筛选突变的瘦素受体的存在和 PTP-1B 盒的缺失,其中使用聚合酶链式反应。通过用琼脂糖凝胶电泳分辨 PCR 产物,测定具体的基因型。使用来自 Upstate Biotechnology 的抗-PTP-1B 抗体,通过蛋白印迹分析,验证 PTP-1B 的缺失。

[0496] 代谢表型：在 3 至 10 周龄，每两周测量体重和食物摄取，确定测定的化合物（例如，1mg/kg/ 天的化合物 A，通过经口管饲法）对小鼠的生长速率和食物摄取的影响。在选择的人群中，同时通过管饲法，也以 3mg/kg/ 天施用 $\alpha 7$ 拮抗剂 MLA。以 1mg/kg/ 天，腹膜内地（IP）施用 JAK2 激酶抑制剂（AG-490）。停食后，使用尾静脉采血，使用 Precision XL 血糖测计仪，每周测量禁食葡萄糖一次。也使用来自 Metrika, Inc 的 A1C 试剂盒，从这些样品测量 HbA1c 水平。为了评估葡萄糖耐受性，禁食过夜后，用 2% 异氟烷麻醉小鼠，将导管插入左侧颈动脉和颈静脉。通过颈静脉，静脉内地（iv）推注 10mg 葡萄糖，每隔 5 分钟在来自颈动脉线的血滴中测量血糖，持续 40 分钟。为了测量血浆分析物，在快速诱导室中用异氟烷麻醉单独的组的禁食小鼠，并很快地断头。将血液收集在肝素中，迅速在 4°C 离心，去除细胞，得到血浆，将样品冷冻，用于以后的分析。使用来自 eBioscience 的 ELISA 测定试剂盒，测定血浆 TNF- α 浓度，并使用 L-Type TG H 实验（Wako Diagnostics），它是用于定量测定血清或血浆中的甘油三酯的体外试验，测定血浆甘油三酯水平。所有数据表达为平均值和 SEM。通过单因素 ANOVA，对比所有组之间的差异。

[0497] 统计学：所有数据表达为平均值和 SEM。通过单因素 ANOVA，对比所有 4 个基因型之间的差异。

[0498] 施用化合物 B 的结果显示在图 13（血糖）和 14（体重增加）中。与媒介物治疗的小鼠相比，在脂肪饮食的 db/db 小鼠中，化合物 B（1mg/kg）显著降低血糖水平（图 13）和体重增加（图 14）。治疗 6 周后，该作用变得明显，治疗后 8-10 周，变得最大。

[0499] 尽管本文中列举并详细描述了本发明的具体实施方案，但本发明不限于此。上述详细描述是作为本发明的示例而提供的，不应视为构成对本发明的任何限制。修饰对本领域技术人员是显而易见的，并且所有不偏离本发明的精神的修饰都预期包含在所附权利要求的范围内。

[0500] 可以参考下述文献，每篇通过参考引用并入，作为这样的教导：

[0501] Abi-Dargham, A., 等人, SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with iodine-123-fluoroalkyl analogs of beta-CIT. *J Nucl Med*, 37(7) : 1129-33(1996) ;

[0502] Abi-Dargham, A., 等人, Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry*, 55, (10), 1001-6(2004) ;

[0503] Acker, B. A., 等人, Discovery of N-[(3R,5R)-1-azabicyclo [3.2.1] oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide as an agonist of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor :in vitro and in vivo activity. *Bioorg Med Chem Lett* 18 :3611-3615(2008).

[0504] Adler L., 等人, Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24 :189-202(1998).

[0505] American Diabetes Association, 等人, Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27 : 596-601(2004).

- [0506] Arnaiz-Cot JJ, 等人, Allosteric modulation of alpha 7 nicotinic receptors selectively depolarizes hippocampal interneurons, enhancing spontaneous GABAergic transmission. *Eur J Neurosci*. 27 :1097-1110 (2008).
- [0507] Astles PC, 等人, Recent progress in the development of subtype selective nicotinic acetylcholine receptor ligands. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 1 : 337-348 (2002).
- [0508] Avila MT, 等人, Effects of Nicotine on Leading Saccades during Smooth Pursuit Eye Movements in Smokers and Nonsmokers with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 28 :2184-2191 (2003).
- [0509] Banerjee, S.A., 等人, 5' flanking sequences of the rat tyrosine hydroxylase gene target accurate tissue-specific, developmental, and transsynaptic expression in transgenic mice. *J Neurosci* 12, (11) : 4460-7 (2003).
- [0510] Barnes TRE, 等人, Pharmacological strategies for relapse prevention in schizophrenia. *Psychiatry* 6 :351-356 (2007).
- [0511] Beckstead, R.M., 等人, Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res* 175, (2) :191-217 (1979).
- [0512] Behrendt, RP, Dysregulation of thalamic sensory 'transmission' in schizophrenia : neurochemical vulnerability to hallucinations. *J Psychopharmacol* 20 :356-72 (2006).
- [0513] Belluardo N, 等人, Neurotrophic effects of central nicotinic receptor activation. *J Neural Transm Suppl* 60 :227-245 (2000).
- [0514] Bialowas, J., 等人, The relationship between catecholamine levels in the hypothalamus and amygdala under influence of glucose overloading in hungry and sated rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 31, (4) :325-35 (1979).
- [0515] Bitner RS, 等人, Broad-spectrum efficacy across cognitive domains by alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonism correlates with activation of ERK1/2 and CREB phosphorylation pathways. *J Neurosci* 27 :10578-10587 (2007).
- [0516] Blumenthal EM, 等人, Detection of Functional Nicotinic Receptors Blocked by α -Bungarotoxin on PC12 Cells and Dependence of Their Expression on Post-Translational Events. *J Neurosci* 17 :6094-6104 (1997).
- [0517] Boess FG, 等人, The novel alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamide improves working and recognition memory in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 321 :716-725 (2007).
- [0518] Bogerts, B., 等人, A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 18, (9) :951-69 (1983).
- [0519] Braff DL, 等人, Sensorimotor gating and schizophrenia : human and animal

model studies. Arch Gen Psych 47:181-188(1990).

[0520] Broderick, P.A., 等人, I. Serotonin(5-HT) within dopaminergic reward circuits signals open-field behavior. II. Basis for 5-HT-DA interaction in cocaine dysfunctional behavior. Neurosci Biobehav Rev 21, (3):227-60(1997).

[0521] Bunney, E.B., 等人, Electrophysiological effects of cocaine, ethanol, and ethanol on dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. J Pharmacol Exp Ther 297, (2):696-703(2001).

[0522] Cabib, S., 等人, Behavioral and mesocorticolimbic dopamine responses to non aggressive social interactions depend on previous social experiences and on the opponent's sex. Behav Brain Res 112, (1-2), 13-22(2000).

[0523] Canitano, R., Clinical experience with Topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders. Brain Dev 27:228-232(2005).

[0524] Carlsson, A., Does dopamine play a role in schizophrenia? Psychol Med 7, (4):583-97(1977).

[0525] Cheng Y, 等人, Relationship between inhibition constant (K_i) and concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol 22:3099-3108(1973).

[0526] Corbett R, 等人, Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. Psychopharmacology 120:67-74(1995).

[0527] Corso, T.D., 等人, Transfection of tyrosine kinase deleted FGF receptor-1 into rat brain substantia nigra reduces the number of tyrosine hydroxylase expressing neurons and decreases concentration levels of striatal dopamine. Brain Res Mol Brain Res 139, (2):361-6(2005).

[0528] Dalack GW, 等人, Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. Am J Psych 155:1490-1501(1998).

[0529] Dani JA, 等人, Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 47:699-729(2007).

[0530] Davies AR, 等人, Characterisation of the binding of [3H] methyllycaconitine: a new radioligand for labelling $\alpha 7$ -type neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Neuropharmacology 38:679-690(1999).

[0531] Davis, K.L., 等人, Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry 148, (11):1474-86(1991).

[0532] De Luca V, 等人, Evidence of Association between Smoking and $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Subunit Gene in Schizophrenia Patients. Neuropsychopharmacology 29:1522-1526(2004).

[0533] Dickinson JA, 等人, Presynaptic $\alpha 7$ - and $\beta 2$ -containing nicotinic

acetylcholine receptors modulate excitatory amino acid release from rat prefrontal cortex nerve terminals via distinct cellular mechanisms. *Mol Pharmacol* 74 :348-359 (2008).

[0534] Doherty, M. D., 等人, Ultrastructural localization of the serotonin 2A receptor in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res* 864, (2) :176-85 (2000).

[0535] Durany N, 等人, Human post-mortem striatal $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett* 287 :109-112 (2000).

[0536] Ennaceur A, 等人, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. I. Behavioral data. *Behav Brain Res* 100 :85-92 (1988).

[0537] Fang, X., 等人, Control of CREB-binding protein signaling by nuclear fibroblast growth factor receptor-1: a novel mechanism of gene regulation. *J Biol Chem* 280, (31) :28451-62 (2005).

[0538] Farde, L.; 等人, Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 231 :258-261 (1986).

[0539] Freedman R, 等人, The $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 20 :299-306 (2000).

[0540] Freedman R, 等人, Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psych* 165 :1040-1047 (2008).

[0541] Gaughran, F., 等人, Hippocampal FGF-2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Bull* 70, (3) :221-7 (2006).

[0542] Geyer MA, 等人, Measurement of startle response, prepulse inhibition and habituation. *Current Protocols Neurosci* 8 :7.1-7.15 (1998).

[0543] Graham, KA, 等人, Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* 162 :1744-1746 (2005).

[0544] Hajós M, 等人, The selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride] enhances GABAergic synaptic activity in brain slices and restores auditory gating deficits in anesthetized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 312 :1213-1222 (2005).

[0545] Harris JG, 等人, Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 29 :1378-1385 (2004).

[0546] Harrison, P. J., The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122 (Pt 4) :593-624 (1999)

[0547] Hashimoto K, 等人, $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Agonists as Potential

Therapeutic Drugs for Schizophrenia. Curr Med Chem-Central Nervous System Agents 5:171-184(2005).

[0548] Hashimoto, R., 等人, Impact of the DISC1Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. Hum Mol Genet 15(20): 3024-33(2006).

[0549] Henderson, DC, 等人, Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. Arch Gen Psychiatry 62:19-28(2005a).

[0550] Henderson, DC, 等人, A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. Am J Psychiatry 162: 954-962(2005b).

[0551] Hietala, J. 等人, Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naïve schizophrenia. Schizophr Res 35, (1):41-50(1999).

[0552] Hietala, J., 等人, Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenic patients. Lancet 346, (8983):1130-1(1995).

[0553] Holden C, Deconstructing Schizophrenia: Large-scale family studies and new drug probes focus on cognitive deficits that may lie at the heart of the disease. Science 299:333-335(2003).

[0554] Horbinski, C., 等人, Bone morphogenetic protein-7 stimulates initial dendritic growth in sympathetic neurons through an intracellular fibroblast growth factor signaling pathway. J Neurochem 80, (1):54-63(2002).

[0555] Hu, Z., 等人, Differentiation of the midbrain dopaminergic pathways during mouse development. J Comp Neurol 476(3):301-11(2004).

[0556] Hurst RS, 等人, A novel positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor: in vitro and in vivo characterization. J Neurosci 25:4396-4405(2005).

[0557] Ikemoto, K., 等人, Human midbrain dopamine neurons express serotonin 2A receptor: an immunohistochemical demonstration. Brain Res 853, (2):377-80(2000).

[0558] Kasper, S., 等人, Dopamine- and serotonin-receptors in schizophrenia: results of imaging-studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249 Suppl 4:83-9(1999).

[0559] Kitagawa H, 等人, Safety, pharmacokinetics, and effects on cognitive function of multiple doses of GTS-21 in healthy, male volunteers. Neuropsychopharmacol 28:542-551(2003).

[0560] Klein, DJ, 等人, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. Am J Psychiatry 163: 2072-2079(2006).

[0561] Klejbor, I., 等人, Fibroblast growth factor receptor signaling affects

development and function of dopamine neurons-inhibition results in a schizophrenia-like syndrome in transgenic mice. *J Neurochem* 97, (5) : 1243-58 (2006).

[0562] Koller 等人, Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 22 :841-852 (2002).

[0563] Kwon JS, 等人, Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 56 :1001-1005 (1999).

[0564] Laruelle, M., 等人, Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, (17) :9235-40 (1996).

[0565] Lauder, J. M., Neurotransmitters as growth regulatory signals:role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci* 16, (6) :233-40 (1993).

[0566] Lena C, 等人, Role of Ca²⁺ ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus. *J Neurosci* 17 :576-585 (1997).

[0567] Leonard S, 等人, Genetics of chromosome 15q13-q14 in schizophrenia. *Biol. Psych* 60 :115-122 (2006).

[0568] Leonard S, 等人, Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 59 :1085-1096 (2002).

[0569] Levin ED, 等人, AR-R17779, and alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behav Pharmacol* 10 :675-680 (1999).

[0570] Levin ED, 等人, Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacol* 15 :429-436 (1996).

[0571] Lippiello PM, 等人, The binding of L-[3H]nicotine to a single class of high affinity sites in rat brain membranes. *Mol Pharmacol* 29 :448-454 (1986).

[0572] Liu Q, 等人, Dissecting the signaling pathway of nicotine-mediated neuroprotection in a mouse Alzheimer disease model. *FASEB J* 21 :61-73 (2007).

[0573] Ludewig K, 等人, Impaired sensorimotor gating in schizophrenia with deficit and with nondesic syndrome. *Swiss Med Wkly* 132 :159-165 (2002).

[0574] Mansvelder HD, 等人, Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 27 :349-357 (2000).

[0575] Martin L, 等人, Alpha-7 nicotinic receptor agonists:potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol* 174 :54-64 (2004).

[0576] Meltzer, H. Y., 等人, Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin 2pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 251, (1) :238-46 (1989).

[0577] Meyer-Lindenberg, A., 等人, Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 5, (3) :267-71 (2002).

- [0578] Millar, J. K., 等人, DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science* 310, (5751) :1187-91 (2005).
- [0579] Moffett J, 等人, Increased tyrosine phosphorylation and novel cis-acting element mediate activation of the fibroblast growth factor-2 (FGF-2) gene by nicotinic acetylcholine receptor. New mechanism for trans-synaptic regulation of cellular development and plasticity. *Brain Res Mol Brain Res* 55 :293-305 (1998).
- [0580] Mudo G, 等人, Nicotinic receptor agonists as neuroprotective/neurotrophic drugs. *Prog Mol Mechanisms* 114 :135-147 (2007b).
- [0581] Mudo G, 等人, Acute intermittent nicotine treatment induces fibroblast growth factor-2 in the subventricular zone of the adult rat brain and enhances neuronal precursor cell proliferation. *Neurosci* 145 :470-483 (2007a).
- [0582] Murphy PC, 等人, Brain-stem modulation of the response properties of cells in the cat's perigeniculate nucleus. *Vis Neurosci* 11 :781-791 (1994).
- [0583] Newhouse PA, 等人, Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 4 :36-46 (2004).
- [0584] Nilsson L. K., 等人, Subchronic treatment with kynurenine and probenecid : effects on prepulse inhibition and firing of midbrain dopamine neurons. *J. Neural Trans.* 113, 557-571, 2006.
- [0585] Ohtani, N., 等人, Dopamine modulates cell cycle in the lateral ganglionic eminence. *J Neurosci* 23, (7) :2840-50 (2003).
- [0586] O' Neill HC, 等人, DMXB, an $\alpha 7$ nicotinic agonist, normalizes auditory gating in isolation-reared rats. *Psychopharmacol* 169 :332-339 (2003).
- [0587] Ovalle, S., 等人, Fibroblast growth factor-2 is selectively modulated in the rat brain by E-5842, a preferential $\sigma 1$ -receptor ligand and putative atypical antipsychotic. *Eur J Neurosci* 13, (5) :909-15 (2001).
- [0588] Papke RL, 等人, Comparative pharmacology of rat and human $\alpha 7$ nAChR conducted with net charge analysis. *Br J Pharmacol* 137 :49-61 (2002).
- [0589] Petronis, A., The origin of schizophrenia : genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry* 55, (10) :965-70 (2004) ; SA93, (17) :9235-40 (1996).
- [0590] Pichat P, 等人, SSR180711, a novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist : (II) efficacy in experimental models predictive of activity against cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 32 : 17-34 (2007).
- [0591] Quarta D, 等人, Drug discrimination and neurochemical studies in $\alpha 7$ null mutant mice : tests for the role of nicotinic $\alpha 7$ receptors in dopamine release. *Psychopharmacol* Aug 30 [Epub ahead of print] (2008).
- [0592] Quirk M, 等人, Localization of nicotinic receptor subunit mRNAs in monkey brain by in situ hybridization. *J Comp Neurol* 425 :58-69 (2000).

- [0593] Schimmel, J. J., 等人, 4.5kb of the rat tyrosine hydroxylase 5' flanking sequence directs tissue specific expression during development and contains consensus sites for multiple transcription factors. *Brain Res Mol Brain Res* 74, (12) :1-14(1999).
- [0594] Schreiber R, 等人, Effects of alpha 4/beta 2-and alpha 7-nicotine acetylcholine receptor agonists on prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats and mice. *Psychopharmacol* 159 :248-257(2002).
- [0595] Sernyak, MJ, Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159 : 561-566(2002).
- [0596] Sharma, R. P., Schizophrenia, epigenetics and ligand-activated nuclear receptors: a framework for chromatin therapeutics. *Schizophr Res* 72, (2-3) : 79-90(2005).
- [0597] Sharp FR, et al, Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends Neurosci* 24 :330-334(2001).
- [0598] Simosky JK, 等人, Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacol* 165 :386-396(2003).
- [0599] Singhal SK, 等人, Antipsychotic clozapine inhibits the function of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacol* 52 :387-394(2007).
- [0600] Snyder, S. H., The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 133, (2) :197-202(1976).
- [0601] Stachowiak MK, 等人, Integrative Nuclear Signaling in Cell Development-A Role for FGF Receptor-1. *DNA Cell Biol* 26 :811-826(2007).
- [0602] Stachowiak, E. K., 等人, cAMP-induced differentiation of human neuronal progenitor cells is mediated by nuclear fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1). *J Neurochem* 84, (6) :1296-312(2003).
- [0603] Stachowiak, M. K., 等人, Apparent sprouting of striatal serotonergic terminals after dopamine-depleting brain lesions in neonatal rats. *Brain Res* 291, (1) :164-7(1984).
- [0604] Stachowia k, M. K., 等人, Integrative Nuclear Signaling in Cell Development-A Role for FGF Receptor-1. *DNA Cell Biol* 26, (12) :811-26(2007).
- [0605] Stahl SM, Antipsychotic agents. In: *Essential Pharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, New York, pp 401-458(2002).
- [0606] Swerdlow, N. R., 等人, Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24, (2) :285-301(1998).

- [0607] Swerdlow, N. R., 等人, Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51, (2) :139-54(1994).
- [0608] Tietie KR, 等人, Preclinical characterization of A-582941 :a novel alpha7 neuronal nicotinic receptor agonist with broad spectrum cognition-enhancing properties. *CNS Neurosci Ther* 14 :65-82(2008).
- [0609] Timmermann DB, 等人, An allosteric modulator of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor possessing cognition-enhancing properties in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 323 :294-307(2007).
- [0610] Van Kampen M, 等人, AR-R 17779 improves social recognition in rats by activation of nicotinic alpha7 receptors. *Psychopharmacol* 172 :375-383(2004).
- [0611] Waldo MC, 等人, Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophrenia Res* 12 :93-106(1994).
- [0612] Wong AH, 等人, Schizophrenia:from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 27 :269-306(2003).
- [0613] Wong, A. H., 等人, Identification of candidate genes for psychosis in rat models, and possible association between schizophrenia and the 14-3-3eta gene. *Mol Psychiatry* 8, (2) :156-66(2003).
- [0614] Yang, Y. K., 等人, Associated alterations of striatal dopamine D2/D3 receptor and transporter binding in drug-naive patients with schizophrenia : a dual-isotope SPECT study. *Am J Psychiatry* 161, (8) :1496-8(2004).

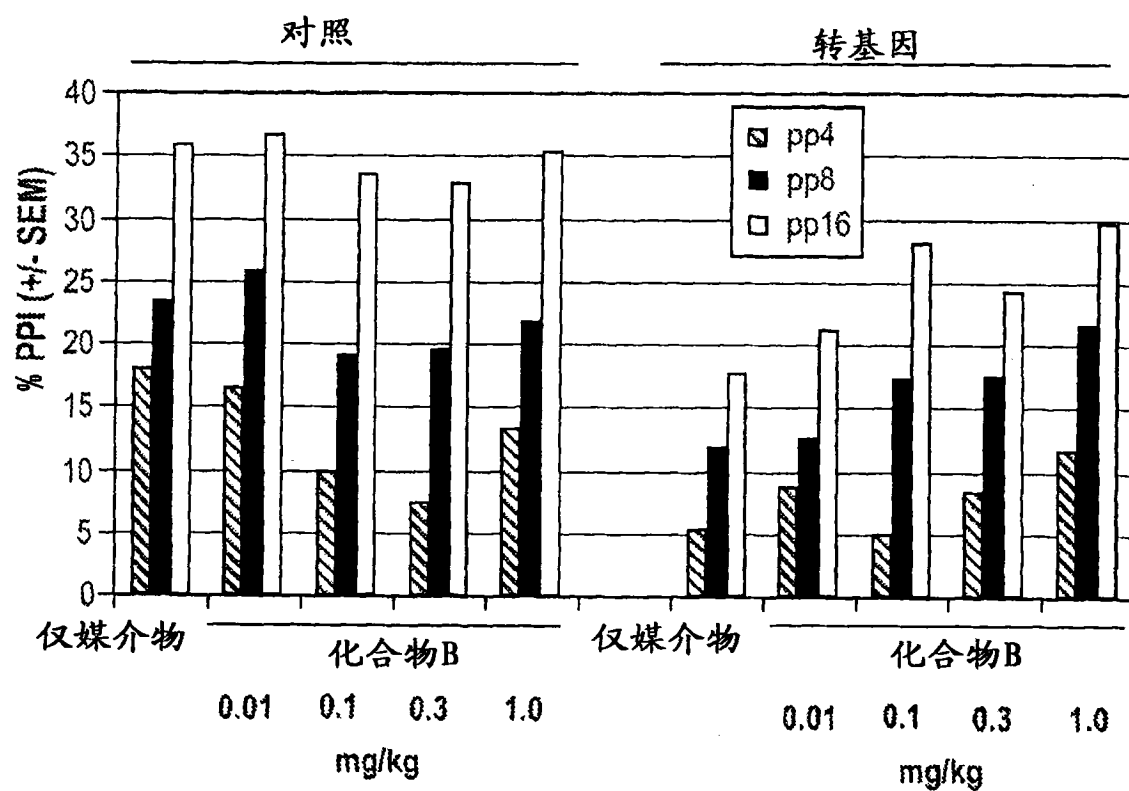


图 1

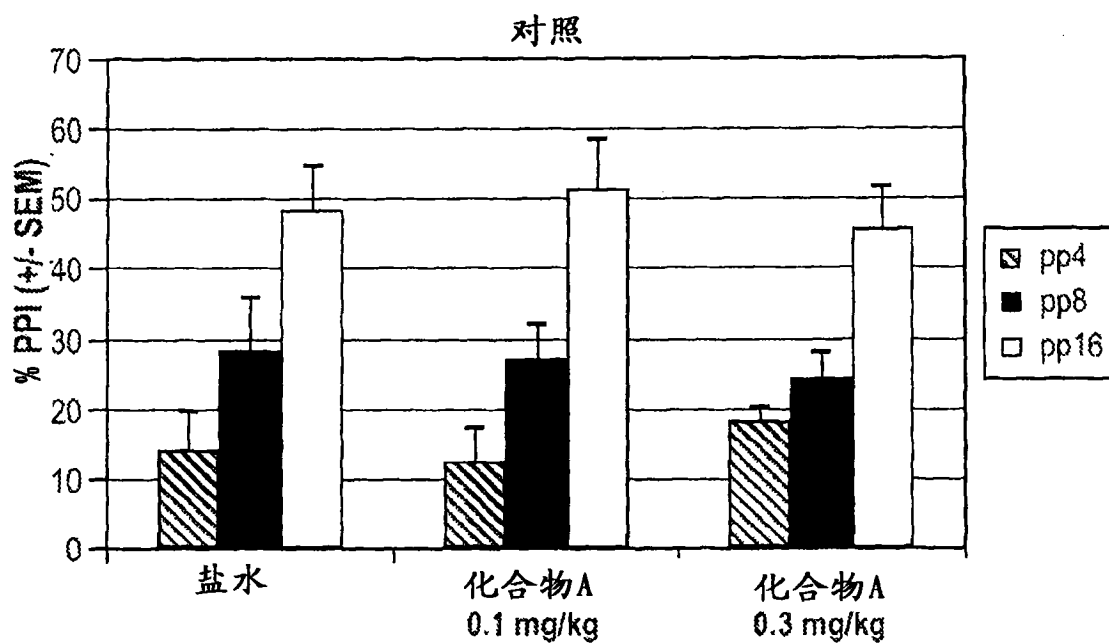


图 2a

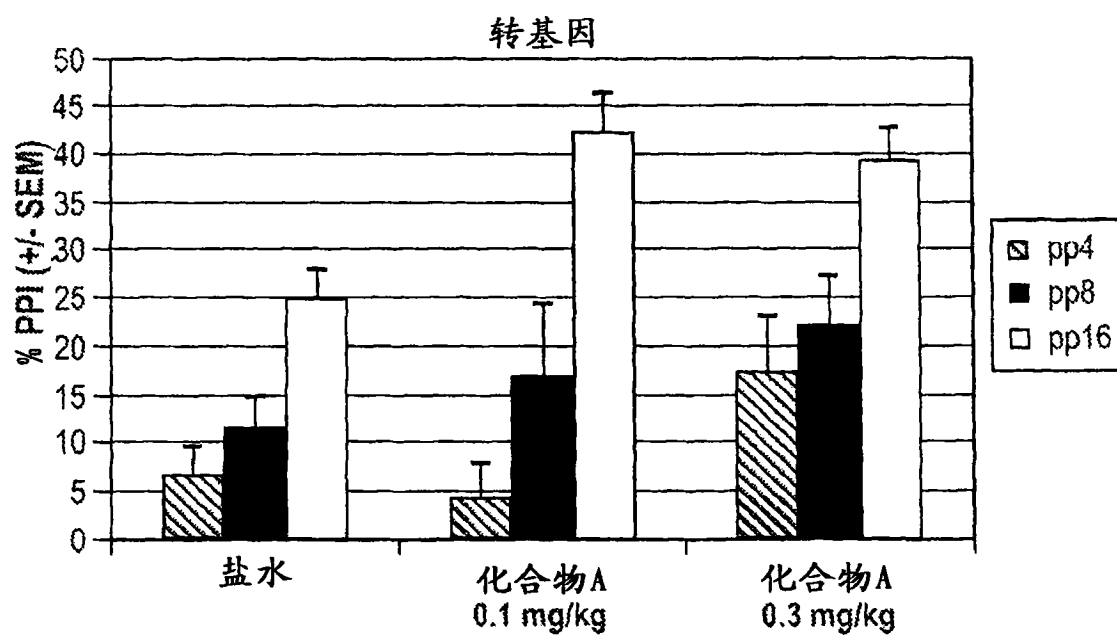


图 2b

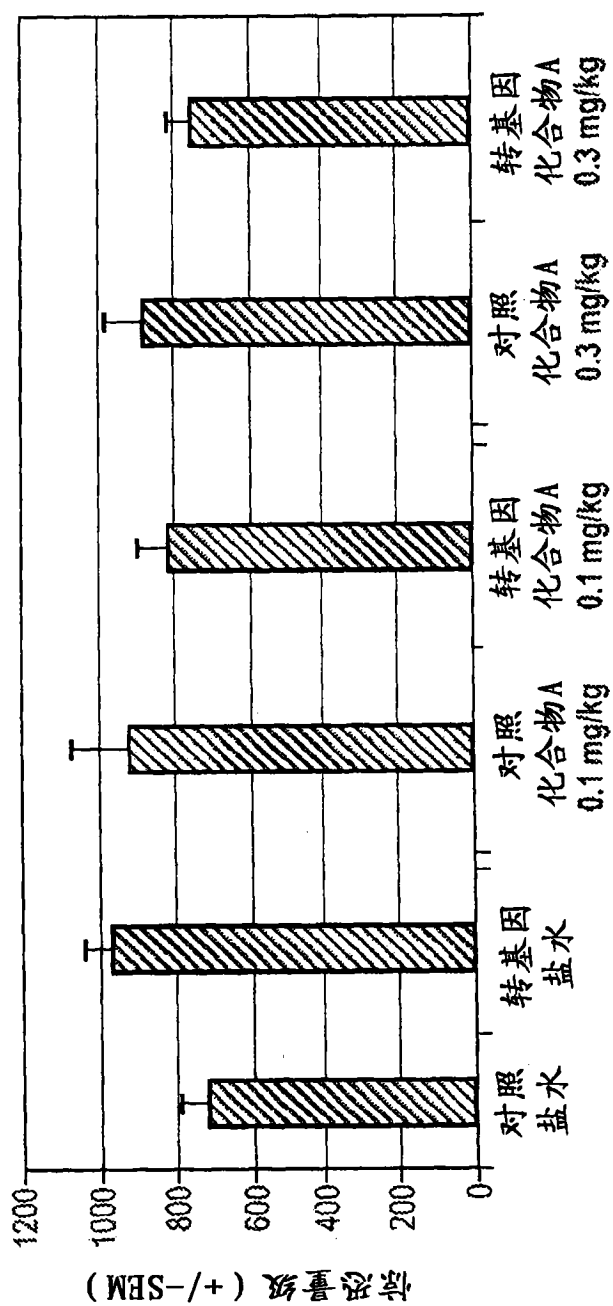


图 3

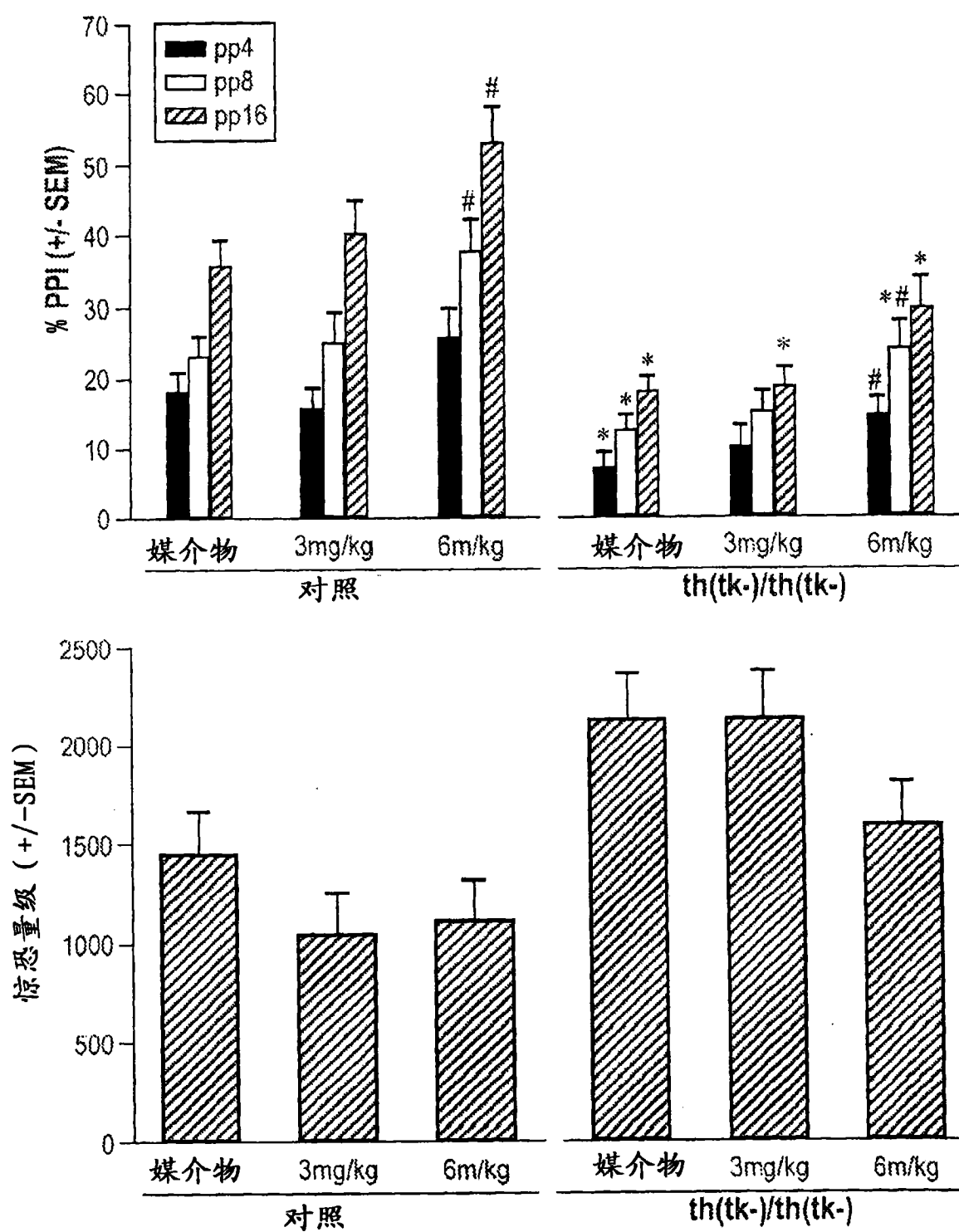


图 4

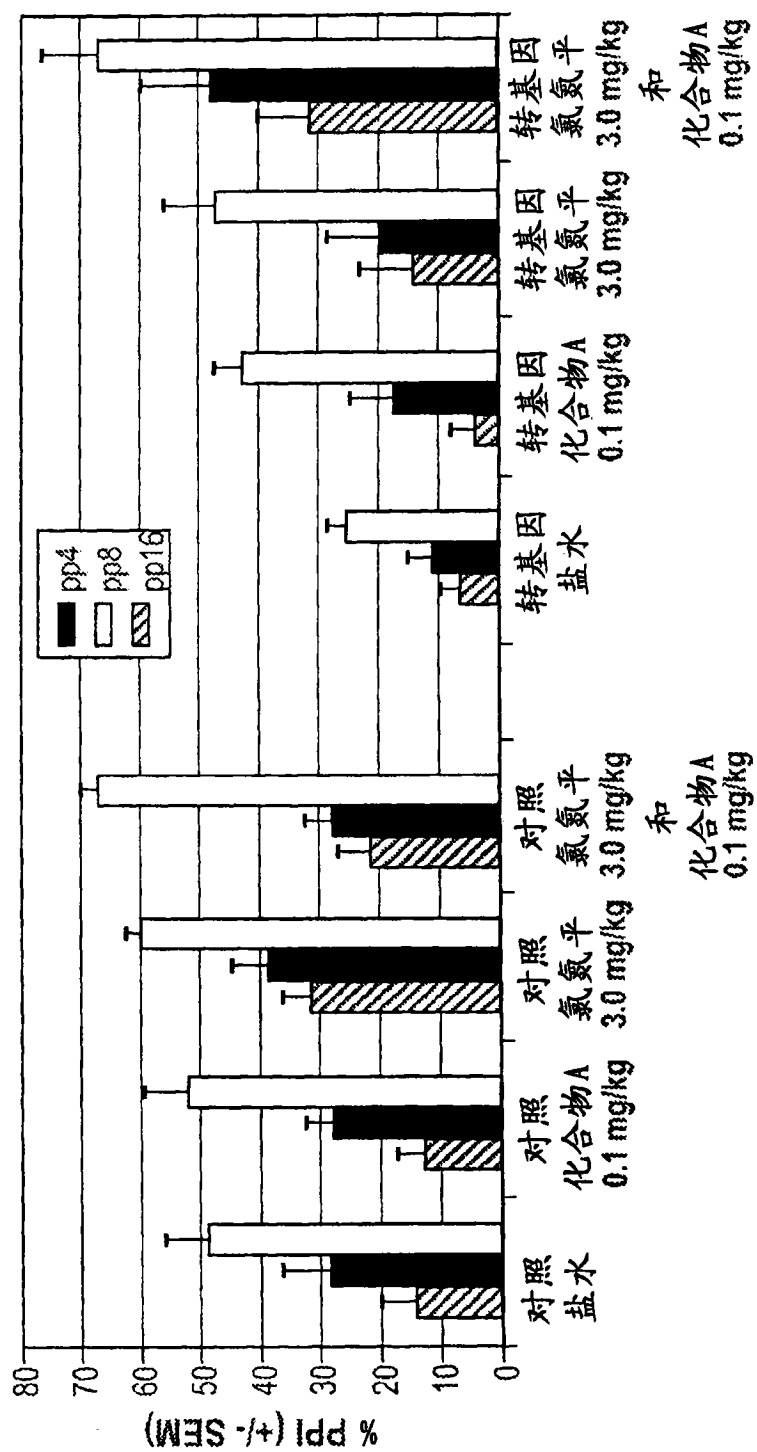


图 5

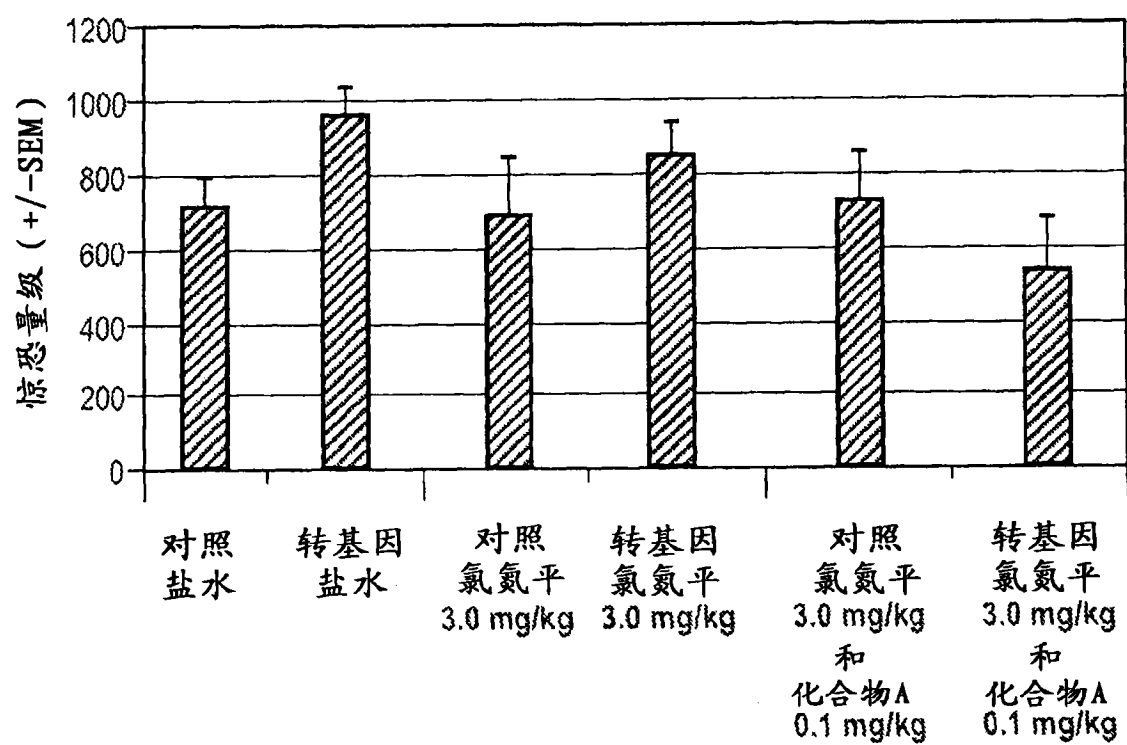


图 6

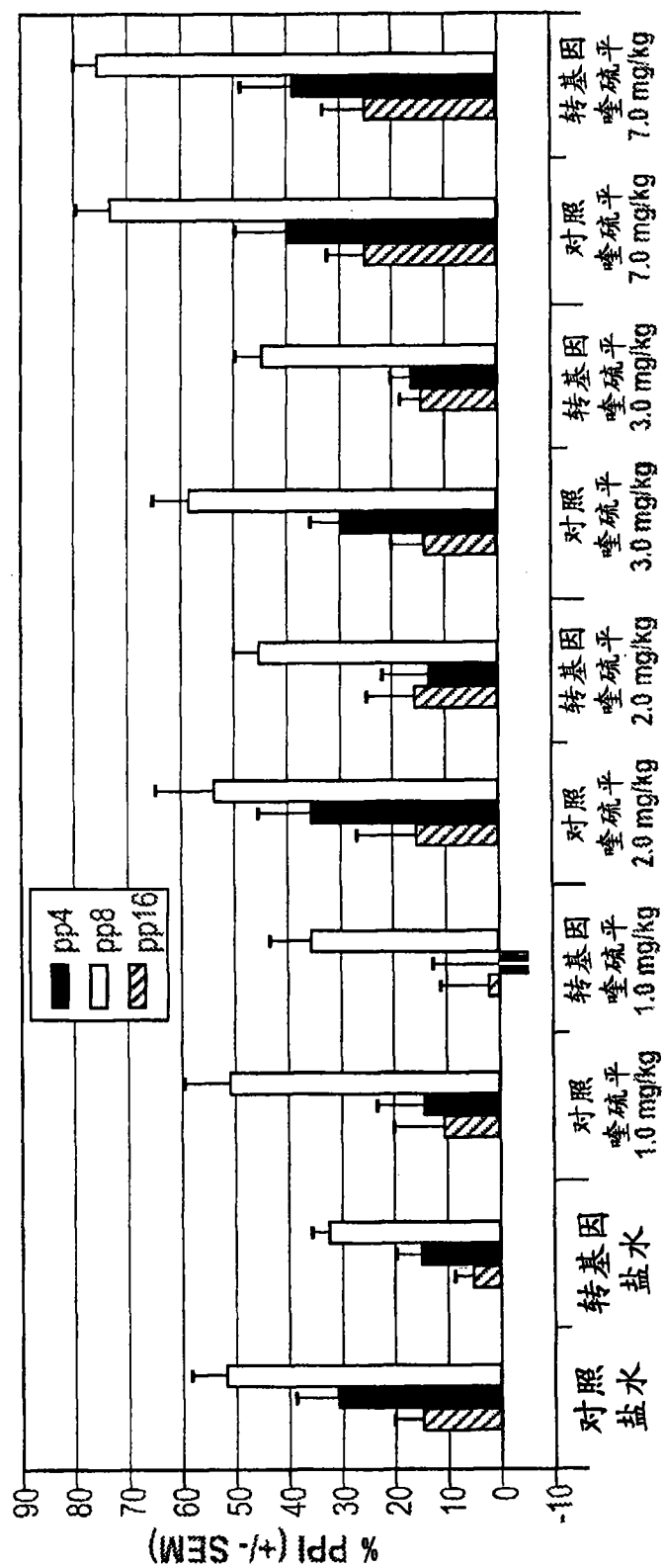


图 7a

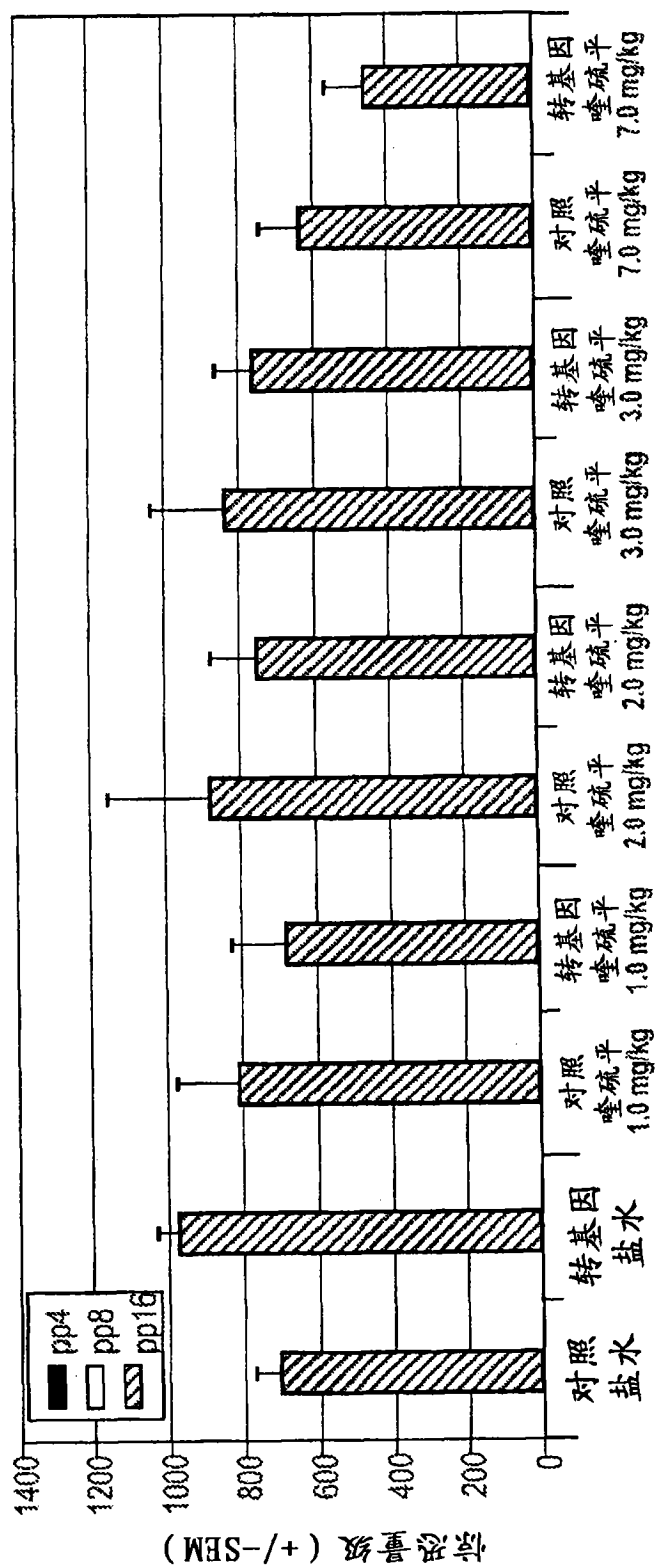


图 7b

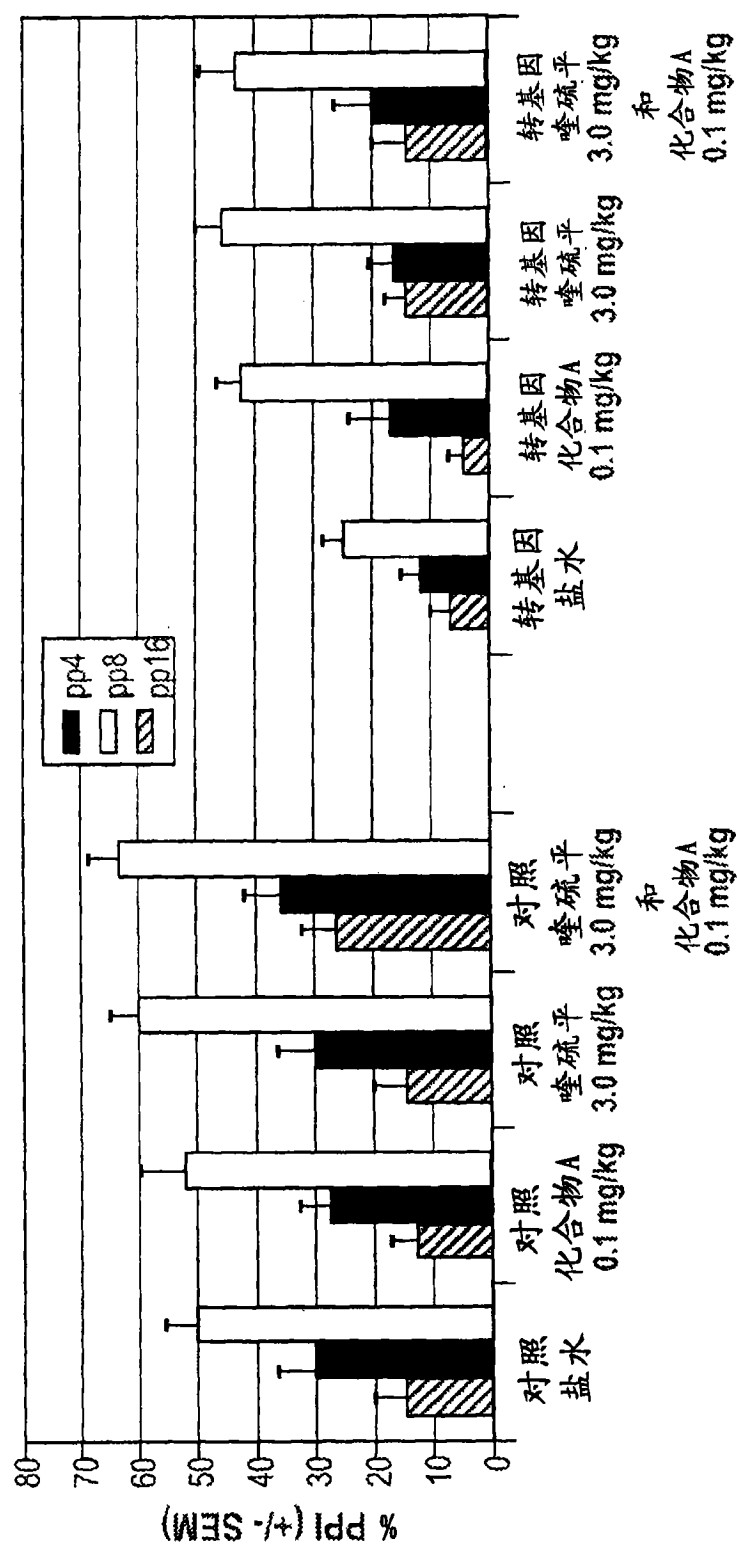


图 8a

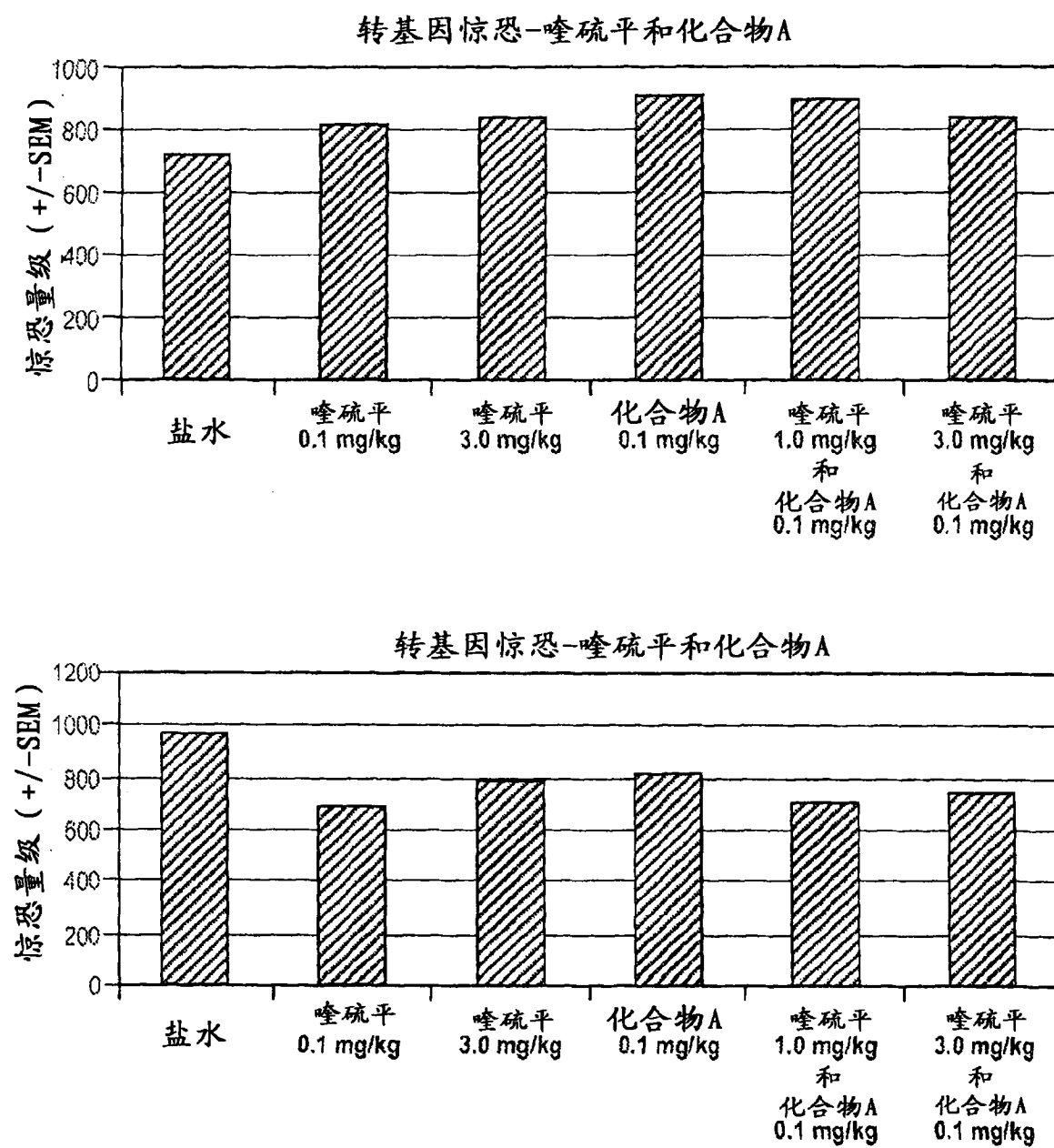


图 8b

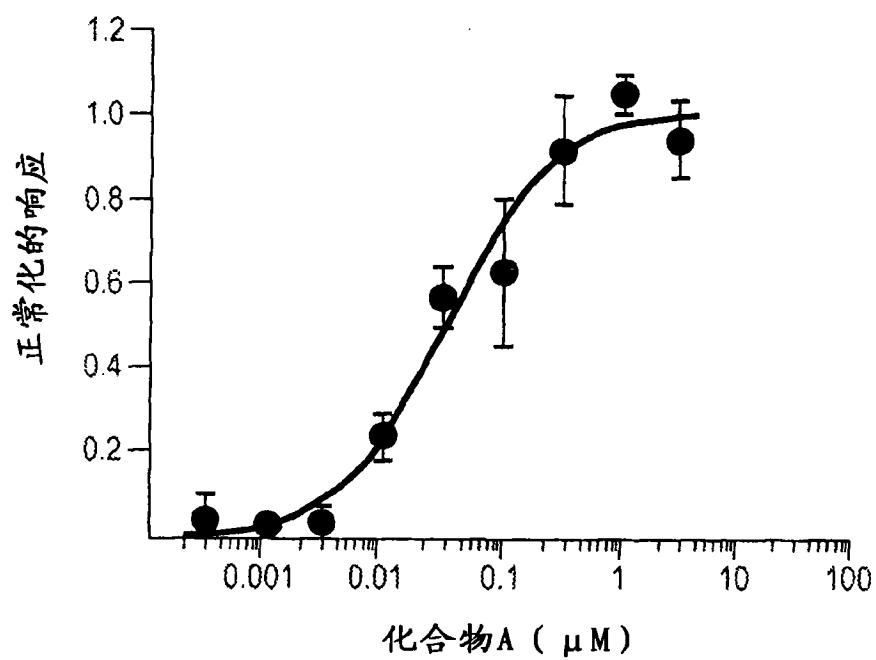


图 9A

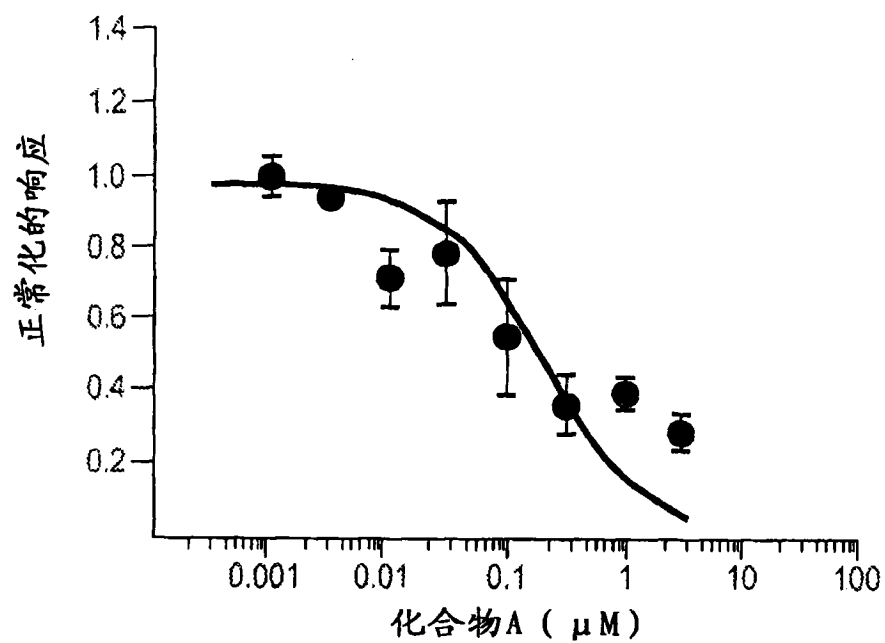


图 9B

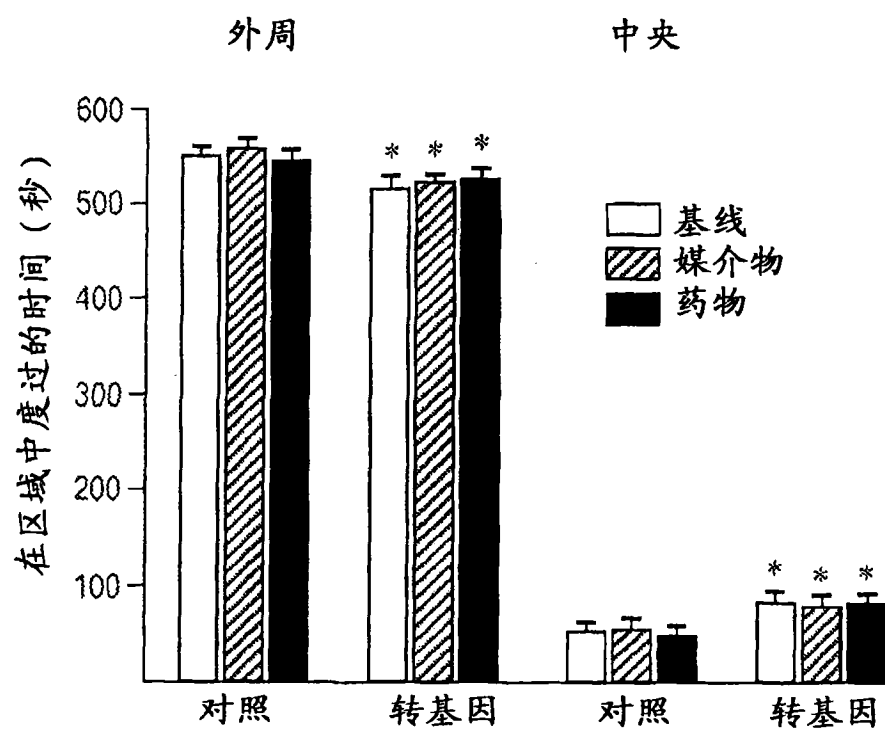


图 10a

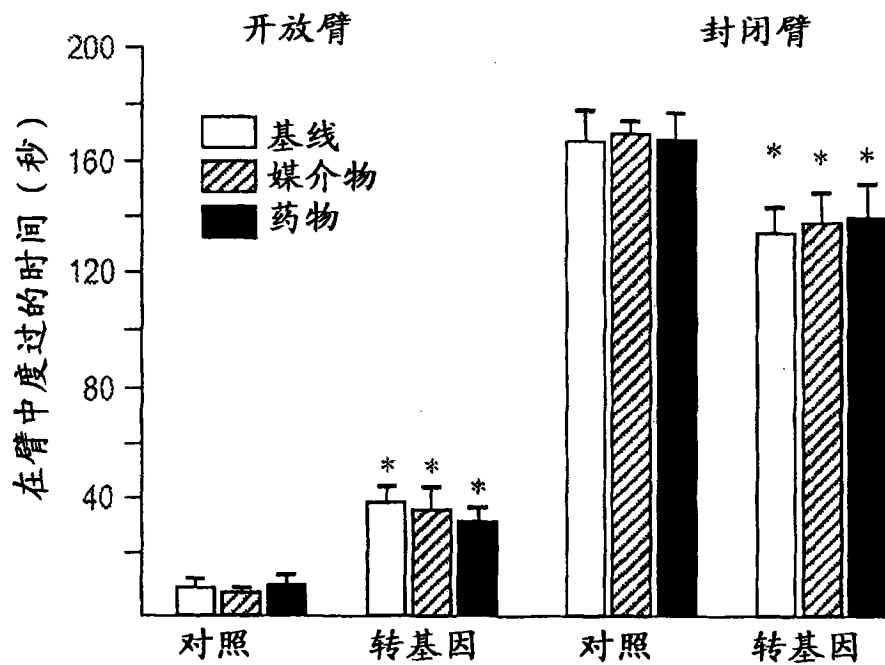


图 10b

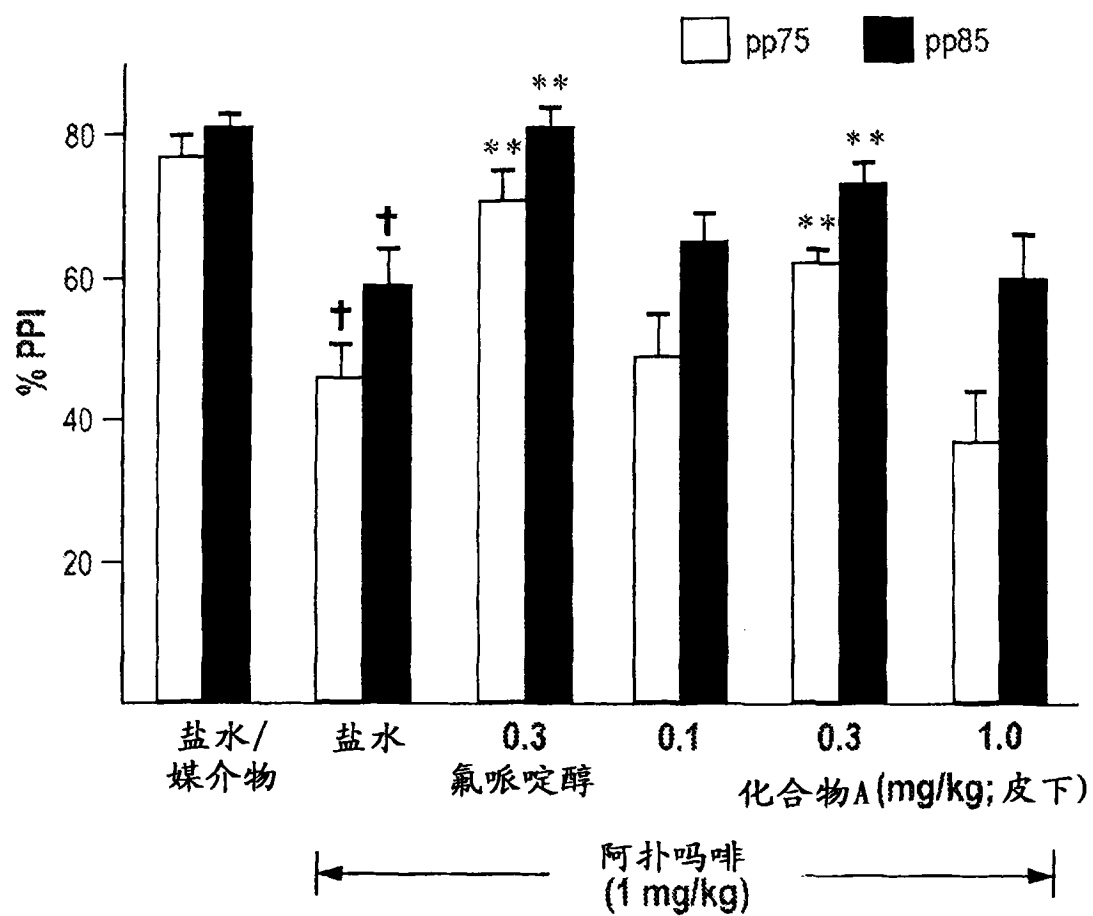


图 11

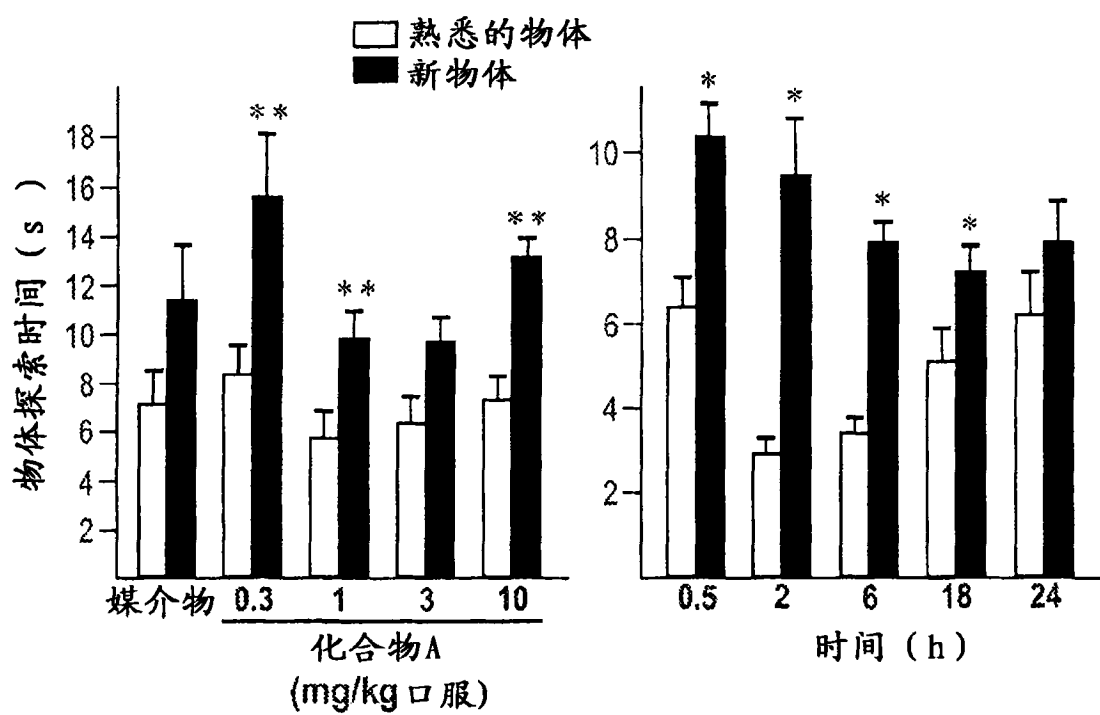


图 12a

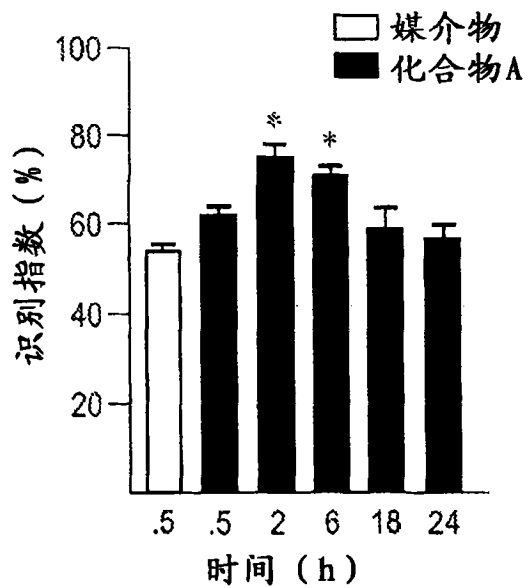


图 12b

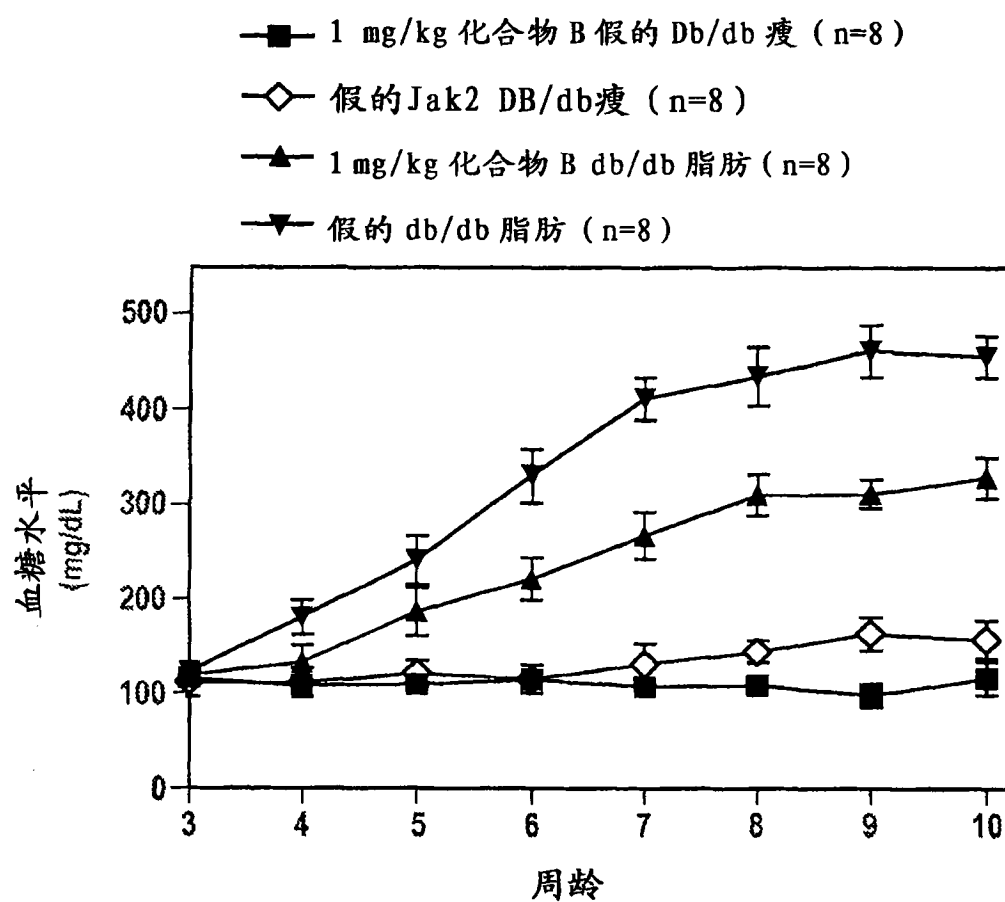


图 13

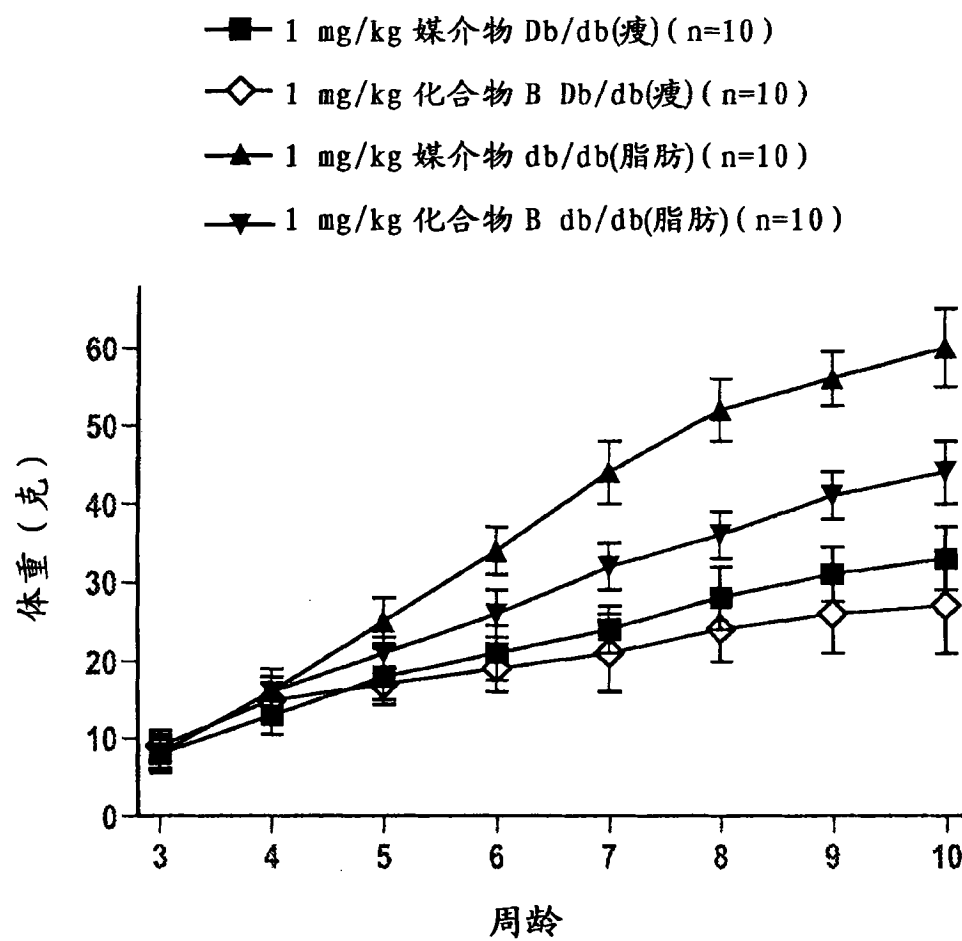


图 14