



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103180315 A

(43) 申请公布日 2013. 06. 26

(21) 申请号 201180052824. 8 *A61K 31/495* (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 05. 24 *A61K 31/496* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61K 31/506* (2006. 01)

2011-033453 2011. 02. 18 JP *A61K 45/00* (2006. 01)

61/411081 2010. 11. 08 US *A61P 25/00* (2006. 01)

A61P 43/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 05. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2011/062314 2011. 05. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02012/063513 EN 2012. 05. 18

(71) 申请人 大日本住友制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

(72) 发明人 池田和仁 石山健夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 郭煜 李进

(51) Int. Cl.

C07D 417/12 (2006. 01)

A61K 31/343 (2006. 01)

A61K 31/4545 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书15页 附图8页

(54) 发明名称

治疗精神紊乱的方法

(57) 摘要

本发明涉及治疗精神紊乱的药物或方法, 具体地说, 涉及治疗注意缺陷 / 多动障碍的药物或方法, 包括鲁拉西酮或鲁拉西酮与 D₄受体激动剂的联用药。

1. 治疗注意缺陷 / 多动障碍的方法, 该方法包括 : 给予需要其的哺乳动物治疗有效量的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。
2. 权利要求 1 的方法, 其中治疗注意缺陷 / 多动障碍是改善注意缺陷 / 多动障碍的注意功能。
3. 治疗注意缺陷 / 多动障碍的方法, 该方法包括 : 给予需要其的哺乳动物治疗有效量的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和治疗有效量的 D_4 受体激动剂。
4. 权利要求 3 的方法, 其中治疗注意缺陷 / 多动障碍是改善注意缺陷 / 多动障碍的注意功能。
5. 权利要求 3 或 4 的方法, 其中 D_4 受体激动剂是一或多种选自下列的药物 : PD-168077, ABT-724, ABT-670, F-15063, A-412997, FAUC-327, Ro-10-5824, CP-226269, PIP-3EA, FAUC-299, FAUC-316, FAUC-179, FAUC-356, FAUC-312, A-369508 和其可药用盐。
6. 治疗注意缺陷 / 多动障碍的药物产品, 其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。
7. 治疗注意缺陷 / 多动障碍的药物产品, 其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂。
8. 鲁拉西酮或其可药用酸加成盐在制备能够治疗注意缺陷 / 多动障碍的药物组合物中的用途。
9. 鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂在制备能够治疗注意缺陷 / 多动障碍的药物组合物中的用途。
10. 治疗注意缺陷 / 多动障碍的药物, 其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。
11. 治疗注意缺陷 / 多动障碍的药物, 其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂。

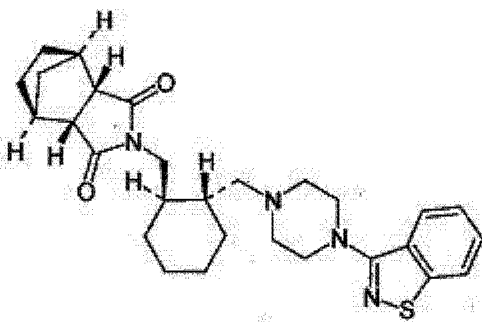
治疗精神紊乱的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗精神紊乱的方法,更详细地说,涉及治疗注意缺陷/多动障碍的新方法。

背景技术

[0002] 下式的鲁拉西酮[化学名称:(3aR, 4S, 7R, 7aS)-2-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-苯并异噻唑-3-基)哌嗪-1-基甲基]环己基甲基]六氢-4, 7-亚甲基-2H-异吲哚-1, 3-二酮]是具有药理学活性的化合物,其可作为抗精神病药剂,特征为:对于多巴胺 D₂、血清素 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT₇ 和去甲肾上腺素 α_{2C} 受体具有高亲合性,还具有对于组胺 H₁ 和毒蕈碱 M₁ 受体亲合性极小至没有亲合性的特征。鲁拉西酮具有抗精神病效果、抗抑郁或抗焦虑类效果,还具有潜在地降低锥体外系和 CNS 镇静副作用倾向的药理学特性,预计其可用于治疗精神分裂症和双相性精神障碍(专利参考文献 1, 非专利参考文献 1)。



[0003] 多巴胺 D₄ 受体是多巴胺受体的一种子型,已知其可作为精神分裂症或帕金森氏症的治疗靶向。

[0004] 注意缺陷/多动障碍(ADHD)是一种发育障碍,其特征为:疏忽、机能亢进和冲动。症状包括:难以集中精力、机能过度(overactivity)和疏忽。通常,在 7 岁或更小的儿童中可以观察到这些症状。此外,症状包括疏忽为主的类型,其在机能过度中不是占优势的类型。达到学龄的儿童的发生率是 1-6%,并且男孩的比例高于女孩的比例。人们认为 ADHD 是儿童疾病,在成年之后会自然地改善,这是因为机能亢进的病例随着年龄增加而减少。但是,目前认为成人也可以患有 ADHD。

[0005] 作为 ADHD 的药物疗法,为了提高患者的觉醒(arousal)水平,使用中枢兴奋剂,在美国,主要使用盐酸哌醋甲酯(methylphenidate),利他林(methylphenidate)的持续制剂已经在日本被批准为治疗儿童 ADHD 的药物。此外,在日本,盐酸阿托西汀(其是去甲肾上腺素再摄取抑制剂)也是可以接受的,但是,使用其的患者仅限于儿童。由此,在日本还没有成人使用的药物。在美国,利他林可为成人所接受,但是,利他林表现出了与精神兴奋剂(例如苯丙胺、脱氧麻黄碱和可卡因)相同的副作用。

[0006] 据报道,利培酮(其是一种血清素/多巴胺拮抗剂(SDAs))与 ADHD 有关(非专利参考文献 2)。然而,还没有关于使用利培酮来改善 ADHD 的注意功能的任何研究。

[0007] 另一方面,出现了关于多巴胺 D₄ 激动剂和 ADHD 之间关系的报道(非专利参考文

献 3 和 4)。

现有技术

[0008] [专利参考文献]

[专利参考文献 1]JP 5(1993)-17440 A(US 5532372 A)。

[0009] [非专利参考文献]

[非专利参考文献 1]Exp Opin Invest Drugs 18(11): 1715-1726(2009)。

[0010] [非 专 利 参 考 文 献 2]Neuropsychiatric Disease and Treatment 2008: 4(1)203-207。

[0011] [非专利参考文献 3]Behav Pharmacol. .2008 Dec; 19(8): 765-76。

[0012] [非专利参考文献 4]Neuropharmacology. 2003 Mar; 44(4): 473-81。

[0013] 发明的公开内容

(本发明解决的问题)

本发明的目的是提供治疗 ADHD 的新药物和新方法。尤其是,目的是提供治疗 ADHD 的注意功能 / 冲动的药物和方法。

[0014] (解决问题的方法)

为了达到上述目的,本发明人仔细研究,结果发现,在 ADHD 的灵长类模型中,本发明的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐、以及本发明的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐与 D₄ 受体激动剂的联用药具有目标治疗效果,可以提高注意功能,并且抑制 ADHD 所引起的冲动。基于这些新的发现,完成了本发明。

[0015] 本发明的一个实施方案涉及治疗 ADHD 的方法,该方法包括 :给予需要其的哺乳动物治疗有效量的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。

[0016] 本发明的一个实施方案涉及通过治疗 ADHD 来提高 ADHD 的注意功能的上述方法,即,提高 ADHD 的注意功能的方法,该方法包括 :给予需要其的哺乳动物治疗有效量的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。

[0017] 本发明的一个实施方案涉及上述方法,该方法进一步包括 :给予其它精神治疗药物作为联用药。优选,用作联用药的其它精神治疗药物是 D₄ 受体激动剂,其实施方案是治疗 ADHD 的方法,该方法包括 :给予需要其的哺乳动物治疗有效量的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和治疗有效量的 D₄ 受体激动剂 ;尤其是,提高 ADHD 的注意功能的方法。

[0018] 优选,本文使用的 D₄ 受体激动剂是一或多种选自下列的药物 :PD-168077, ABT-724, ABT-670, F-15063, A-412997, FAUC-327, Ro-10-5824, CP-226269, PIP-3EA, FAUC-299, FAUC-316, FAUC-179, FAUC-356, FAUC-312, A-369508 和其可药用盐 ;更优选一或多种选自下列的药物 :PD-168077, ABT-724, ABT-670, F-15063, A-412997, FAUC-327, Ro-10-5824, CP-226269, PIP-3EA 和其可药用盐 ;且甚至更优选一或多种选自下列的药物 :PD-168077, ABT-724, ABT-670, F-15063 和其可药用盐。

[0019] 本发明的另一个实施方案涉及提高精神分裂症和 / 或双相性精神障碍中的注意功能的方法,该方法包括 :给予需要其的哺乳动物治疗有效量的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和治疗有效量的 D₄ 受体激动剂。

[0020] 本发明的另一个实施方案涉及治疗 ADHD 的药物产品,其包含鲁拉西酮或其可药

用酸加成盐。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该药物产品也是本发明的实施方案。

[0021] 此外,本发明的一个实施方案涉及治疗 ADHD 的药物产品,其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该药物产品也是本发明的实施方案。

[0022] 本发明的另一个实施方案涉及治疗 ADHD 的试剂盒,其包括鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该试剂盒也是本发明的实施方案。

[0023] 此外,本发明的一个实施方案涉及治疗 ADHD 的试剂盒,其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该试剂盒也是本发明的实施方案。

[0024] 本发明的另一个实施方案涉及鲁拉西酮或其可药用酸加成盐在制备能够治疗 ADHD 的药物组合物中的用途。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该用途也是本发明的实施方案。

[0025] 此外,本发明的一个实施方案涉及鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂在制备能够治疗 ADHD 的药物组合物中的用途。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该用途也是本发明的实施方案。

[0026] 本发明的另一个实施方案涉及药物组合物,其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐,用于治疗 ADHD。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该药物组合物也是本发明的实施方案。

[0027] 此外,本发明的一个实施方案涉及药物组合物,其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂,用于治疗 ADHD。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该药物组合物也是本发明的实施方案。

[0028] 本发明的另一个实施方案涉及鲁拉西酮或其可药用酸加成盐在制备药物组合物中的用途,该药物组合物用于治疗 ADHD,与 D_4 受体激动剂联合给药。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该用途也是本发明的实施方案。

[0029] 本发明的另一个实施方案涉及 D_4 受体激动剂用于增强鲁拉西酮或其可药用酸加成盐治疗 ADHD 的效果的用途。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该用途也是本发明的实施方案。

[0030] 本发明的另一个实施方案涉及鲁拉西酮或其可药用酸加成盐用于增强 D_4 受体激动剂治疗 ADHD 的效果的用途。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该用途也是本发明的实施方案。

[0031] 本发明的另一个实施方案涉及治疗 ADHD 的药物,其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该药物也是本发明的实施方案。

[0032] 此外,本发明的一个实施方案涉及治疗 ADHD 的药物,其包含鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该药物也是本发明的实施方案。

[0033] 此外,本发明的一个实施方案涉及治疗 ADHD 的药物,其包含与 D_4 受体激动剂联合给药的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的

该药物也是本发明的实施方案。

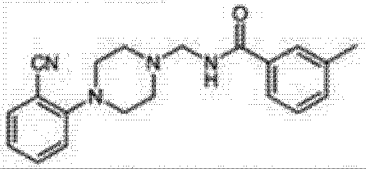
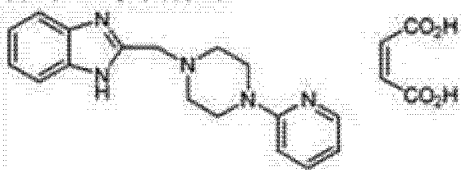
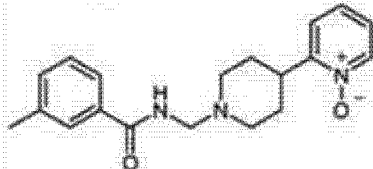
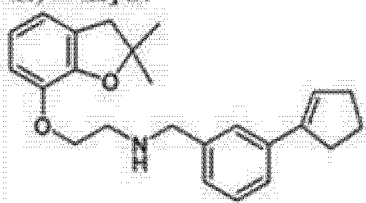
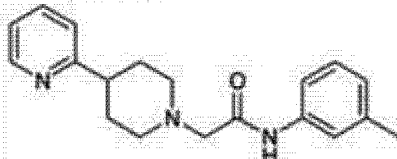
[0034] 此外,本发明的一个实施方案涉及治疗 ADHD 的药物,其包含与鲁拉西酮或其可药用酸加成盐联合给药的 D_4 受体激动剂。此外,通过提高 ADHD 中的注意功能来治疗 ADHD 的该药物也是本发明的实施方案。

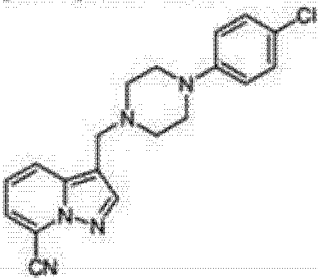
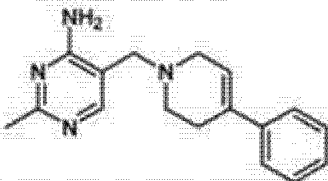
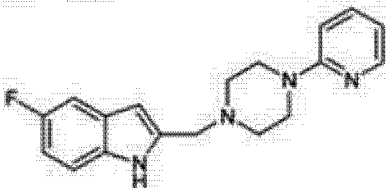
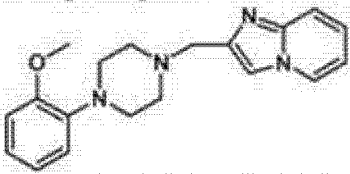
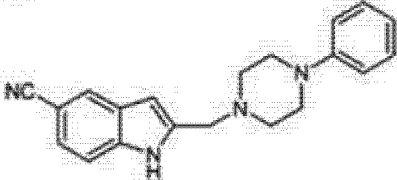
[0035] 本发明的提高 ADHD 中的注意功能包括:改善注意缺陷、机能亢进障碍等等,更详细地说,改善对持续专心程度的损害、改善快速反应的减弱程度、使降低的活力得到提高等等。

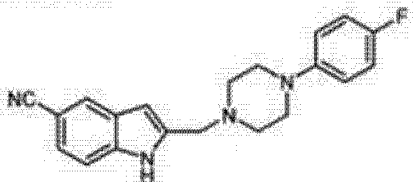
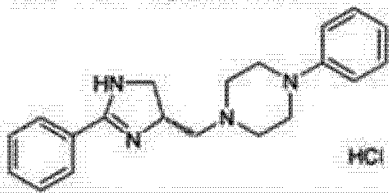
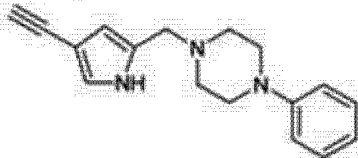
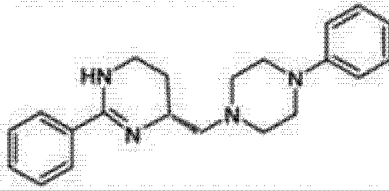
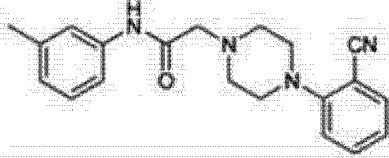
[0036] 优选,本文使用的 D_4 受体激动剂包括但不限于:下表列出的化合物和其可药用酸加成盐。更优选, D_4 受体激动剂包括:PD-168077, ABT-724, ABT-670, F-15063, A-412997, FAUC-327, Ro-10-5824, CP-226269, PIP-3EA 和其可药用酸加成盐,且甚至更优选 PD-168077, ABT-724, ABT-670, F-15063 和其可药用酸加成盐。

[0037] 本发明的 D_4 受体激动剂可以与两种或多种 D_4 受体激动剂联合使用。

[表 1]

药物名称 [CAS 登记号]	化合物名称(结构)	参考文献
PD-168077 [190383-31-4]	N-[4-(2-氰基苯基)哌嗪-1-基甲基]-3-甲基苯甲酰胺 	WO 2002/041894
ABT-724 [474417-17-9]	2-[4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基甲基]-1H-苯并咪唑马来酸盐 	WO 2003/076431 WO 2002/088093
ABT-670	3-甲基-N-[4-(1-氧代吡啶-2-基)哌啶-1-基甲基]苯甲酰胺 	WO 2003/099266
F-15063 [680203-70-7] [680203-72-9 (富马酸盐)]	N-[3-(1-环戊烯-1-基)苄基]-N-[2-(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基氧基)乙基]胺 	WO 2007/104872 WO 2004/035561
A-412997 [630116-49-3]	N-(3-甲基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌啶-1-基]乙酰胺 	US 2003/229094 WO 2003/099266

药物名称 [CAS 登记号]	化合物名称(结构)	参考文献
FAUC-327	3-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基甲基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-7-腈 	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12(2002)633- 636
Ro-10-5824 [189744-46-5]	2-甲基-5-(4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶-1- 基甲基)嘧啶-4-胺 	WO 1997/013759
CP-226269	5-氟-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基甲基]- 1H-吲哚 	US 2006/172995 US 7235661
PIP-3EA	2-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基]咪 唑并[1,2-a]吡啶 	J. Med. Chem. 2006, 49, 3938-3947
FAUC-299 [313972-96-2]	2-(4-苯基哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚-5- 腈 	J. Med. Chem. 2000, 43, 4563-4569

药物名称 [CAS 登记号]	化合物名称(结构)	参考文献
FAUC-316 [313973-04-5]	2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基甲基]-1H-吲哚-5-腈 	J. Med. Chem. 2000, 43, 4563-4569
FAUC-179	1-苯基-4-[2-苯基-4,5-二氢-1H-咪唑-4(R)-基甲基]哌嗪盐酸盐 	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11(2001)2533-2536
FAUC-356	1-(4-乙炔基-1H-吡咯-2-基甲基)-4-苯基哌嗪 	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12(2002)1937-1940
FAUC-312	2-苯基-4(R)-(4-苯基哌嗪-1-基甲基)-1,4,5,6-四氢嘧啶 	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13(2003)851-854
A-369508	2-[4-(2-氰基苯基)哌嗪-1-基]-N-(3-甲基苯基)乙酰胺 	US 2003/229094 WO 2003/099266

[0038] (本发明的效果)

本发明的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐可有效用于治疗 ADHD, 尤其是, 提高 ADHD 中的注意功能。此外, 通过联合给予鲁拉西酮或其可药用酸加成盐与 D₄ 受体激动剂, 可以提高鲁拉西酮或其可药用酸加成盐的效果。

[0039] 此外, 本发明也可以有效改善行为障碍, 例如, 抑制 ADHD 的攻击行为; 更详细地说, 有效抑制针对自身和 / 或其它人的攻击行为、敌意、机能亢进、严重的冲动, 等等。

[0040] 此外, 本发明也可以有效提高患有精神分裂症和 / 或双相性精神障碍患者的注意功能。

[0041] 附图的简要说明

图 1 描述了实施例 1 中的狨猴、装有树蛋糕(Baumkuchen)的丙烯盒子、笼和试验模式。

[0042] 图 2 显示了 ORD 试验的两个结果之间的正确 % 率的变化 (variation of the correct %), 其中一个试验是在口服给予氟哌啶醇之前进行的, 另一个是在给药之后 2 小时进行的。图中的点表示每个个体狨猴的正确 % 率的变化, 柱状图表示每个治疗组的平均值。

[0043] 图 3 显示了 ORD 试验的两个结果之间的正确 % 率的变化, 其中一个试验是在口服给予氯氮平之前进行的, 另一个是在给药之后 2 小时进行的。图中的点表示每个个体狨猴的正确 % 率的变化, 柱状图表示每个治疗组的平均值。

[0044] 图 4 显示了 ORD 试验的两个结果之间的正确 % 率的变化, 其中一个试验是在口服给予利培酮之前进行的, 另一个是在给药之后 2 小时进行的。图中的点表示每个个体狨猴的正确 % 率的变化, 柱状图表示每个治疗组的平均值。

[0045] 图 5 显示了 ORD 试验的两个结果之间的正确 % 率的变化, 其中一个试验是在口服给予奥氮平之前进行的, 另一个是在给药之后 2 小时进行的。图中的点表示每个个体狨猴的正确 % 率的变化, 柱状图表示每个治疗组的平均值。

[0046] 图 6 显示了 ORD 试验的两个结果之间的正确 % 率的变化, 其中一个试验是在口服给予盐酸鲁拉西酮之前进行的, 另一个是在给药之后 2 小时进行的。图中的点表示每个个体狨猴的正确 % 率的变化, 柱状图表示每个治疗组的平均值。注意: 示于图 6-8 中的“鲁拉西酮 (mg/kg, p. o.)”是指盐酸鲁拉西酮的剂量。

[0047] 图 7 显示了单独给予 L-745, 870 或与盐酸鲁拉西酮 (10 mg/kg, p. o.) 联合给予时的正确 % 率的变化。图中的点表示每个个体狨猴的正确 % 率的变化, 柱状图表示每个治疗组的平均值。

[0048] 图 8 显示了单独给予 Ro 10-5824 或与盐酸鲁拉西酮 (3 mg/kg, p. o.) 联合给予时的正确 % 率的变化。图中的点表示每个个体狨猴的正确 % 率的变化, 柱状图表示每个治疗组的平均值。

[0049] 进行本发明的最佳方式

可以使用游离碱形式的鲁拉西酮, 任选其可药用酸加成盐形式, 和 / 或任选其水合物和 / 或溶剂化物形式。合适的酸加成盐包括, 例如, 选自下列酸的加成盐: 琥珀酸, 氢溴酸, 乙酸, 富马酸, 马来酸, 甲磺酸, 乳酸, 磷酸, 盐酸, 硫酸, 酒石酸和柠檬酸。也可以使用上述酸加成盐的混合物。在上述酸加成盐之中, 优选盐酸盐和氢溴酸盐, 尤其是盐酸盐。

[0050] 本发明包括鲁拉西酮的前体药物或其可药用酸加成盐和 D₄ 受体激动剂。通常, 这种前体药物是本发明化合物的功能性衍生物, 其容易体内转变为所需要的化合物。

[0051] 本发明的示范性前体药物包括但不限于下列类型:

母体药物的羟基或氨基的磷酸酯(盐)前体药物。

[0052] 母体药物的羧基、羟基或氨基的碳酸酯(盐)或氨基甲酸酯(盐)前体药物。

[0053] 母体药物的羧酸或氨基的酰胺前体药物。

[0054] 母体药物的羧酸或氨基的氨基酸连接的前体药物。

[0055] 母体药物的酮、脒或胍基团的脒前体药物。

[0056] 例如, 本发明的前体药物可以利用下面所公开的方法来制备: *Nature Reviews Drug Discovery* 7; 255-270 (2008); 或 *Journal of Medicinal Chemistry* 2005,

48(16), 5305-5320。

[0057] 术语“治疗有效量”是指药物或药学试剂的数量,该数量可以引起研究人员或临床医师所探求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应。

[0058] 本文使用的术语“治疗”包括疾病的任何治疗(例如,改善症状,消除症状,抑制症状的发展,等等)以及疾病的任何预防(例如,预防发病和/或疾病的进展)。

[0059] 本文使用的术语“药物产品”意在包括含有具体数量的具体组分的产品,以及可直接或间接地由具体数量的具体组分的联用形式中得到的任何产品。

[0060] 本文使用的术语“ADHD”是指注意缺陷/多动障碍,更详细地说,其是一种发育障碍,其特征为:疏忽、机能亢进和冲动。症状包括:难以集中精力、机能过度 and 疏忽。

[0061] 此外,ADHD 的改善包括抑制攻击行为,攻击行为的具体行为障碍包括:针对自身和/或其它人的攻击行为、敌意、机能亢进、严重的冲动,等等。

[0062] 可以通过视觉/知觉探寻和/或系统/持续倾听(作为改善的标志)来评价对持续专心损害的改善、对快速反应减弱的改善和对活力降低的改善,这些是本发明的 ADHD 中的注意功能得以改善的例子。

[0063] 在本发明的联用药中,鲁拉西酮或其可药用酸加成盐和 D_4 受体激动剂可以单独给药,或在一个药物组合物中一起给药。此外,本发明的联用药的一种成分可以在给予该联用药的另一种成分之前、与其同时或在其之后给予。可以将这些组分配制为单一剂型或两个独立剂型。

[0064] 本发明的鲁拉西酮和 D_4 受体激动剂可以容易与可药用酸反应,形成其盐。这种酸包括无机酸,例如盐酸,硫酸,磷酸和氢溴酸;和有机酸,例如草酸,马来酸,富马酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸和苯甲酸。优选的鲁拉西酮的盐包括其盐酸盐。

[0065] 本发明的活性组分(鲁拉西酮或其可药用酸加成盐,或鲁拉西酮或其可药用酸加成盐与 D_4 受体激动剂的联用药)可以通过口服、肠胃外(例如,肌内,腹膜内,静脉内或皮下注射,或植入物)、口腔、鼻部、阴道、直肠、舌下或局部(例如,眼药水)给药途径来给药,并且可以单独配制或一起配制在合适剂量单位制剂中,这种剂量单位制剂含有适合于每个给药途径的常规无毒的可药用载体、助剂和赋形剂。

[0066] 本发明的活性化合物鲁拉西酮和其可药用酸加成盐,可以以适合于该活性组分的需要数量来口服给药,通常使用的剂型为:例如片剂,胶囊剂,糖浆剂和混悬剂,或胃肠外给予注射剂形式,例如溶液剂,乳剂,混悬剂和贴片。

[0067] 通过活性化合物与常规添加剂(例如载体、赋形剂、粘合剂和稳定剂)一起配制,可以制备上述药物形式。在注射剂的情况下,例如,也可以使用可接受的缓冲剂、增溶剂、等渗剂和 pH 值调节剂。

[0068] 对本发明活性组分的剂量没有限制,但它可以每个活性组分的剂量数量、给药频率、给药形式、患有疾病的患者的条件而改变。例如,对于成年人来说,每天可以口服给予 1-200 mg,优选 20-160 mg,剂量的本发明的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐,每天给予一次至若干次。对于成年人来说,每天可以口服给予 1-600 mg 剂量的 D_4 受体激动剂,每天给予一次至若干次。

[0069] 当制备这些活性组分的单一剂型时,每一重量份数的鲁拉西酮或其可药用酸加成盐,通常包含 0.1 至 10 份重量份数的 D_4 受体激动剂,优选 0.3 至 3 份重量份数。联用药可

以以组分总量占 0.1-70%(w/w) 包括于制剂中,但不限于此。

实施例

[0070] 在下文中,通过实施例进一步说明本发明,但不应该视为本发明局限于此。

[0071] 实施例 1

(方法)

已经报道了 ORD 试验(对象检索迂回试验(object retrieval with detour test))作为评价灵长类的执行功能(注意功能/冲动)的方法。本发明人发现,该方法可以用作评价 ADHD 的模型实验,然后按照该方法进行下列试验。

[0072] 使用体重 250-450 g 的雄性和雌性普通狨猴。将氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平、利培酮和盐酸鲁拉西酮分别悬浮在 0.5% 甲基纤维素(MC)中,然后将每个混悬剂口服给予狨猴,剂量为 5 mL/kg。另一方面,将 L-745,870(其是 D₄ 拮抗剂)和 Ro 10-5824(其是 D₄ 激动剂)分别溶于盐水中,然后将每个液剂肌肉内给予股部位,剂量为 0.5 mL/kg。

[0073] 按照文献(Psychopharmacology(2008)196:643-648)所描述的、部分改变的方法,如下进行 ORD 试验(参见图 1)。

[0074] (ORD 试验的训练)

将清澈的聚丙烯四方盒子(尺寸:4 cm x 4 cm x 4 cm)(一面开口)放置在图 1 所示的粘性(thick)框架上。在每个盒子中,将 0.3-0.5 g 树蛋糕(作为食物奖赏)放在图 1 中的每个三角的位置。狨猴可以从笼(显示为虚线的区域)伸出爪子(reach out),获得放入聚丙烯盒子中的奖赏。图 1 是从正上面观察的视图。在盒子的每个方向和奖赏的每个位置之间的环境中,5 个模式(视线、左侧外部、左侧中间、右侧外部和右侧内部)定义为“容易任务”,另外 2 个模式(左侧深处和右侧深处)定义为“困难任务”。当试验动物在一个实验中可以获得奖赏时,记录为“正确”,当动物在第二个实验或随后可以获得奖赏时,记录为“错误”。

[0075] 按照下表所描述的顺序进行 ORD 试验,在每个实验之间没有任何间隔时间,将其称为“一个系列”。将狨猴训练一个系列,一天一次。

[表 2]

试验编号	奖赏的位置	水平	试验编号	奖赏的位置	水平
1	视线	容易	10	左侧外部	容易
2	视线	容易	11	左侧内部	容易
3	右侧外部	容易	12	左侧深处	困难
4	右侧深处	困难	13	左侧深处	困难
5	右侧外部	容易	14	右侧深处	困难
6	右侧内部	容易	15	左侧深处	困难
7	右侧深处	困难	16	右侧深处	困难
8	左侧外部	容易	17	视线	容易
9	左侧深处	困难			

[0076] 用 ORD 试验训练狨猴至少 10 次,然后在下面的主要试验中使用训练的狨猴。

[0077] 主要 ORD 试验进行如下。

[0078] (1) 在给予每个试验药物之前,进行 ORD 试验(前值)。在下文中,在一个系列中进行 ORD 试验,该系列包括对应于上述训练的 17 个实验。

[0079] (2) 给予每个试验药物之后两个小时,再次进行相同的 ORD 试验(后值)。在联合给药的情况下,给予第一个药物(盐酸鲁拉西酮);一个小时以后,给予第二个药物(D_4 拮抗剂或 D_4 激动剂);然后,在给予第二个药物之后一个小时,进行 ORD 试验。

[0080] (3) 为了评价每个药物的效果,按照下式计算困难任务中的正确 % 率的变化。例如,在给药之前试验的“正确计数”(前值)是 3、给药之后试验的“正确计数”(后值)是 5 的情况下,计算的“正确 %”升高 $25\% = (5-3)/8 \times 100\%$ (基于每个系列的困难任务的实验计数是 8 的事实)。

[0081] 正确 % 率的变化 = {困难任务的两个正确计数之间的差值(后值 - 前值)} / 8 $\times$ 100

(4) 在一个系列中,树蛋糕的数量是 $0.5 \text{ g} \times 17 = 8.5 \text{ g}$ 。猕猴每天可以试验至多 2 组,即,这证明猕猴每天可以摄取至多 17 g 树蛋糕,但所有试验猕猴不能满足于 17 g 树蛋糕。

[0082] (5) 在再次使用药物治疗的猕猴的情况下,给予该猕猴 2 周药物假期,并且在试验之前,应该确定先前的药物不会影响该试验。

[0083] (6) 每一个试验组使用 5 至 6 只猕猴。当猕猴遭受药物诱导的呕吐或僵直症时,则不能使用该猕猴进行 ORD 试验,并且排除该猕猴的数据。当一个药物的试验进行 2 天时,在这 2 天中进行溶剂试验(对照组)。因此,在某些情况下,对照组可以包括使用至多 12 个动物(6 个动物 $\times$ 2 次)的数据。

[0084] (结果 1)

如图 2 至 5 所示,各自单独给药的氟哌啶醇、氯氮平、利培酮和奥氮平以剂量依赖性方式降低 ORD 试验的正确 %。另一方面,盐酸鲁拉西酮以剂量依赖性方式提高 ORD 试验的正确 %,如图 6 所示。也就是说,单独给药的盐酸鲁拉西酮可以提高 ADHD 中的注意功能,并且抑制冲动。

[0085] (结果 2)

虽然单独肌内给予 L-745,870(其是 D_4 拮抗剂)(10 mg/kg)对 ORD 评分没有影响,如图 7 所示,但与盐酸鲁拉西酮(10 mg/kg, p. o.)联合给予 L-745,870(3 mg/kg, i. m.),使通过给予盐酸鲁拉西酮而提高的正确 % 降低。与除鲁拉西酮之外的 SDAs(血清素多巴胺拮抗剂)的强 D_4/D_2 受体拮抗作用相对照,由于鲁拉西酮的 D_4 拮抗作用弱,鲁拉西酮似乎不能降低 ORD 评分。

[0086] (结果 3)

如图 8 所示,单独给予 Ro 10-5824(其是 D_4 激动剂),以剂量依赖性方式提高 ORD 评分。同样,当盐酸鲁拉西酮(3 mg/kg, p. o.)(其对正确 % 没有影响)与 Ro 10-5824(0.3 mg/kg, i. m.)(其同样对正确 % 没有影响)联合给予时,ORD 评分显著地提高。这些结果说明,在 ADHD 治疗中,作为联用药的鲁拉西酮与 D_4 激动剂一起使用,可以提高治疗效果。这些结果还表明,同时具有 SDA 作用和 D_4 激动剂作用的化合物有可能是治疗 ADHD 的药物。在注意功能的缺陷(其是 ADHD 的症状)之中,尤其预期这种药物将提高持续专心程度、快速反应和视觉/知觉探寻。

[0087] 实施例 2

按照五项选择连续反应时间任务试验(5-CSRT 试验)(其基于 Neuropharmacology.

2006 Aug ;51(2) :238-50. Epub 2006 May 6. 或 Brain Res Cogn Brain Res. 2004 Apr ;19(2) :123-3 所描述的方法),可以评价本发明的化合物或联用药对于改善注意功能缺陷(其是 ADHD 的症状)的效果,尤其是在持续专心程度、快速反应和视觉/知觉探寻方面。

[0088] (动物)

使用普通狨猴(雄性/雌性,250-450 g 重量)。

[0089] (诱导认知损害)

通过肌肉给予狨猴盐酸氯胺酮(1.0-3.0 mg/kg),引起狨猴暂时的认知损害。给药之后15分钟,开始5-CSRT 试验。

[0090] (药物、制剂和给药方法)

口服给予狨猴(0.1-30 mg/kg)0.5% 盐酸鲁拉西酮的甲基纤维素(MC)悬浮液。另一方面,将 L-745,870(其是 D₄ 拮抗剂)和 Ro 10-5824(其是 D₄ 激动剂)分别溶于盐水中,然后肌肉内给予股部位,剂量分别为 0.1-10 mg/kg 和 0.1-3 mg/kg。在给予氯胺酮之前 1-2 小时,给予这些药物。

[0091] (5-CSRT 试验)

按照下列方法进行 5-CSRT 试验,这种方法是通过部分地改变上述参考文献(Neuropharmacology. 2006 Aug ;51(2) :238-50. Epub 2006 May 6.) 的方法而得到的。

[0092] 使用被称为 CANTAB 的系统(Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery),在该系统中,可以将计算机化的任务提供在个人电脑上,并且对于正确答案给予食物奖赏。通过 CNTAB 装置给予每个个体一块树蛋糕(0.1-0.3 g)作为正确答案的食物奖赏。狨猴从笼中伸出爪,回答 CANTAB 装置提供的任务,并且做出获得食物奖赏的动作。

[0093] 在 5-CSRT 试验的任务中,具有 3 cm 直径的白色圆圈出现于边长 10 cm 的等边三角形的每个顶点,5 个圆圈中只有一个圆圈在白线内部用灯光显示黄色 0.2 至 1.0 秒,然后将黄色信号熄灯。狨猴可以触摸发光圆圈,如果它们在发光期间或在发光圆圈熄灭之后 15 秒之内触摸发光圆圈,对于它们的正确答案给予奖赏。每 5 秒输入每个任务,记录正确答案、错误答案和遗漏的数量和对任务作出反应的时间,以评价药物的效果。任务由至多 30 个任务组成,全部试验时间至多 10 分钟。

[0094] 实施例 3

适当设计的评价 ADHD 的注意功能缺陷的临床试验包括:连续作业测试(CPT)(参考文献 URL1)、注意力多项参数测试(T. O. V. A)(参考文献 URL2)。或者,可以使用在 NIH(National institute of health)的 NIDCD(National institute on deafness and other communication disorders)中运用的注意力的 NIH 测试(参考文献 URL2)和基于新的 CPT(参考文献 URL3)(其是 CPT 测试的变体)的临床试验,确定本发明的化合物和联用药对 ADHD 中的注意功能缺陷的改善。

[0095] 参考文献 URL1

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00546910

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00546910>

参考文献 URL2

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00776737

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776737>

参考文献 URL3

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00646464

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00646464>。

[0096] 实施例 4

可以使用基于参考文献 1 和参考文献 2 中所描述方法的临床试验作为合适设计的评价 ADHD 中的注意功能缺陷的临床试验,确定本发明的化合物和联用药对 ADHD 中的注意功能缺陷的改善。

[0097] 参考文献 1: *Rinsho Seishin Yakuri*, vol. 12, issue. 9, 1957-1964 页 (2009. 09)。

[0098] 参考文献 2: *Rinsho Seishin Yakuri*, Vol. 12, issue 9, 1965-1977 页 (2009. 09)。

[0099] 具体地说,例如,在给予满足 ADHD 诊断标准(基于 DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第 4 版))的 6 至 18 岁患者一定时间(例如但不限于:8 周)的本发明化合物或联用药之前和之后,通过比较 ADHD RS-IV(ADHD 评价量表-IV,日文版(临床医师版本))的总分,可以确定注意功能缺陷(其是 ADHD 的症状)的改善(参考文献 1,1958-1960 页)。

[0100] 在上面描述的试验中,可以适当地修改条件,例如患者、给药时间、剂量和评价方法。例如,除了 ADHD RS-IV 的总分以外,还可以使用按照由 9 个术语组成的 Inattention Subscale of ADHD RS-IV 的评分所进行的评价、按照由 9 个术语组成的 Hyperactivity-Impulsiveness Subscale 的评分所进行的评价和/或按照 ADHD 一般化的严重程度(CGI-ADHD-S)所进行的评价。此外,还可以使用参考文献 1 和参考文献 2 所描述的其它试验、这些参考文献中的参考文献所描述的试验以及适当修改上面试验的条件所得到的试验。

[0101] 实施例 5

按照 Y-迷宫试验(使用幼体中风倾向的自发高血压大鼠(SHRSP)),可以评价盐酸鲁拉西酮对注意功能的效果,用自发变换行为作为注意力或专心的指标(Behav Brain Funct. 2005 Jul 15;1:9)。此外,可以通过 Y-迷宫试验中进入臂的总次数来确定盐酸鲁拉西酮对机能亢进(其是 ADHD 的核心症状之一)的效果。

[0102] (使用 SHRSP 大鼠的 Y-迷宫试验)

方法:

为了评价疏忽行为,使用雄性幼体 SHRSP 大鼠作为 ADHD 模型,WKY 大鼠作为参比(4 周大,n=8-10/组)。这些动物购买于 Charles River Laboratories Japan,inc. 或 Hoshino Laboratory animals,inc. 将盐酸鲁拉西酮(例如 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 和 10 mg/kg; Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. 生产)溶于 0.5% 甲基纤维素和 0.2% Tween 80 中,在评价之前 30 分钟,腹膜内给予 1 ml/kg 的体积。

[0103] 在其它地方(Behav Pharmacol. 2002 Feb;13(1):1-13)已经报道了 Y-迷宫试验的方法。“臂进入”是指所有四个爪都进入一个臂中。“变换行为”(其是实际变换)是指连续进入到三个不同臂中。在一个阶段中,进行试验 8 分钟,并统计大鼠进行臂进入的总数。“最大变换”是指臂进入的总数减去 2。以变换行为的百分数形式来计算注意力的指标,如

下所述。

[0104] 变换行为的百分数 = (变换行为的总数) / (最大变换) × 100。

[0105] 结果：

相比于 WKY 大鼠，观察到 SHRSP 大鼠的臂进入的总数增加和变换行为的百分数降低，这分别显示了 SHRSP 的机能亢进和疏忽行为。给予 0.1、0.3 或 1.0 mg/kg 盐酸鲁拉西酮之后，SHRSP 大鼠的变换行为改善，在 0.3 mg/kg 时具有统计显著性 ($p=0.0124$)。此外，给予 0.1、0.3 或 1.0 mg/kg 剂量的盐酸鲁拉西酮的 SHRSP，显示出臂进入的总数减少，具有在 0.3 ($p=0.0096$) 和 1 ($p=0.0047$) mg/kg 剂量下的统计显著性，表明 SHRSP 的机能亢进减弱。由此断定，盐酸鲁拉西酮改善了 SHRSP 的疏忽行为和机能亢进。

[表 3]

表3：疏忽

动物种类	剂量(mg/kg)	变换行为的% 平均值±SE
WKY	0	82 ± 3
SHRSP	0	61 ± 2
SHRSP	0.1	70 ± 5
SHRSP	0.3	75 ± 2 *
SHRSP	1.0	72 ± 2

*: $P<0.05$

[表 4]

表4：机能亢进

动物种类	剂量(mg/kg)	臂进入总数 平均值±SE
WKY	0	20 ± 1
SHRSP	0	27 ± 1
SHRSP	0.1	24 ± 1
SHRSP	0.3	22 ± 2 *
SHRSP	1.0	21 ± 1 *

*: $P<0.05$

[0106] 实施例 6

使用 SHRSP 的高架十字迷宫可以评估盐酸鲁拉西酮对冲动行为（其是 ADHD 的主要症状之一）的效果 (Behav Brain Funct. 2005 Jul 15 ;1:9)。尤其是，通过测定在高架十字迷宫中的开口臂上消耗的时间和 / 或进入开口臂的次数，可以确定盐酸鲁拉西酮对冲动行为的效果。WKY 大鼠适合作为正常动物。

[0107] （使用 SHRSP 大鼠的高架十字迷宫）

方法：

按照先前所描述的方法 (Behav Pharmacol. 2002 Feb ;13(1):1-13)，在高架十字迷宫的开口臂上消耗的时间可以用作冲动类行为的指标。为了评估冲动行为，使用雄性幼体 SHRSP 大鼠作为 ADHD 模型，WKY 大鼠作为参比（5 周大， $n=8-10$ /组）。这些动物购买于

Charles River Laboratories Japan, inc. 或 Hoshino Laboratory animals, inc. 将盐酸鲁拉西酮（例如 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 和 10 mg/kg ;Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. 生产）溶于 0.5% 甲基纤维素和 0.2% Tween 80 中，在评价之前 30 分钟，腹腔内给予 1 ml/kg 的体积。将带有两个开口和闭合臂（50 cm x 10 cm）的十字迷宫升高，高于底部 50 cm。给予盐酸鲁拉西酮之后，将 SHRSP 或 WKY 大鼠放置在中心区域，并使其能自由进入每个臂 10 分钟时段。用视频跟踪软件 EthoVision®XT (Noldus Information Technology) 进行分析，其中“臂进入”是指身体中心进入。

[0108] 在 SHRSP 和 WKY 之间，在闭合臂上消耗的时间没有显著性差异，而 SHRSP 在开口臂上消耗的时间更长。这表明了 SHRSP 的冲动行为和 / 或焦虑性更小。SHRSP 在高架十字迷宫的开口臂上消耗的时间降低表明，该化合物使冲动行为得到改善。由此，可以评价盐酸鲁拉西酮对冲动行为的改善效果。

狢猴

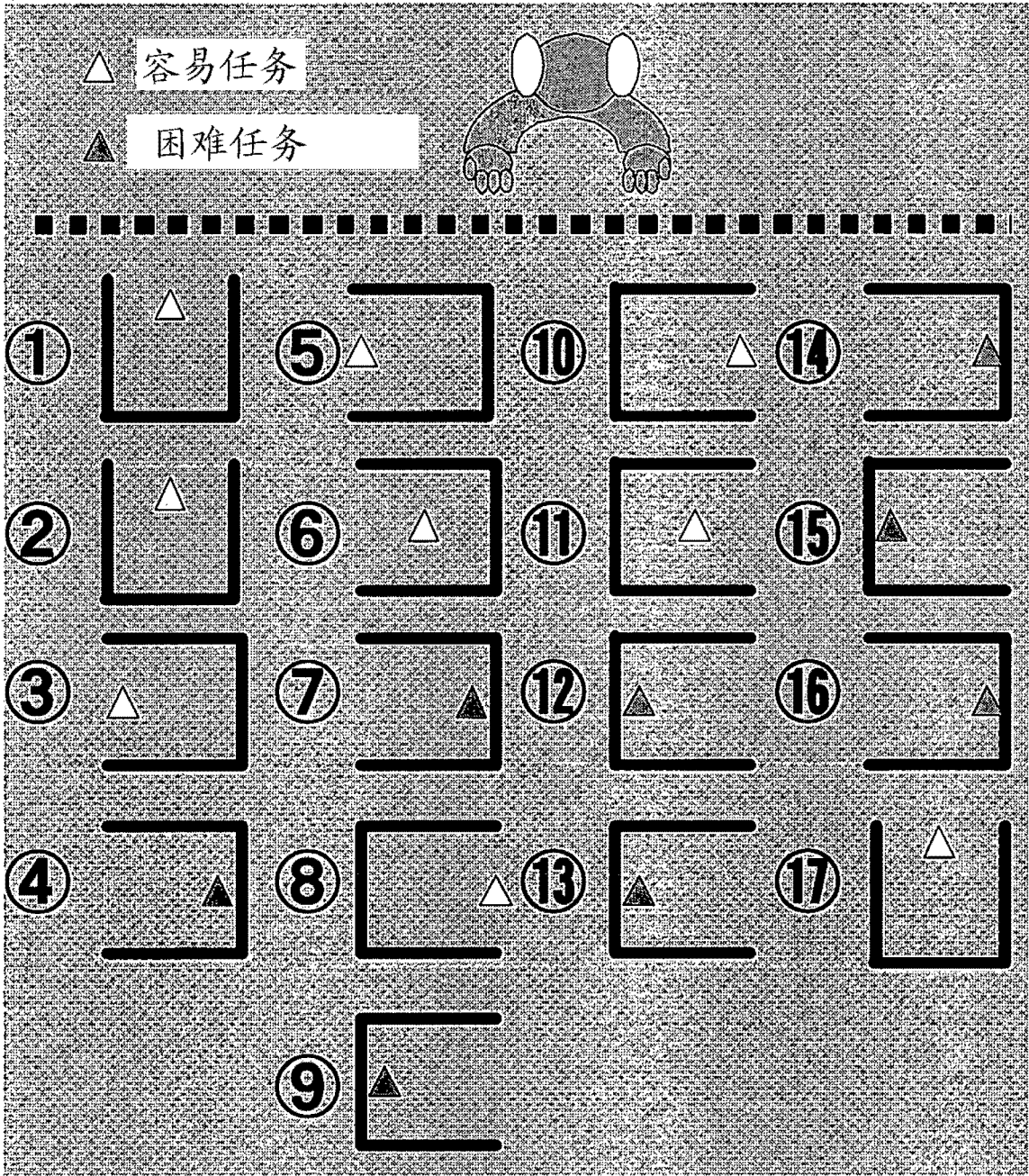
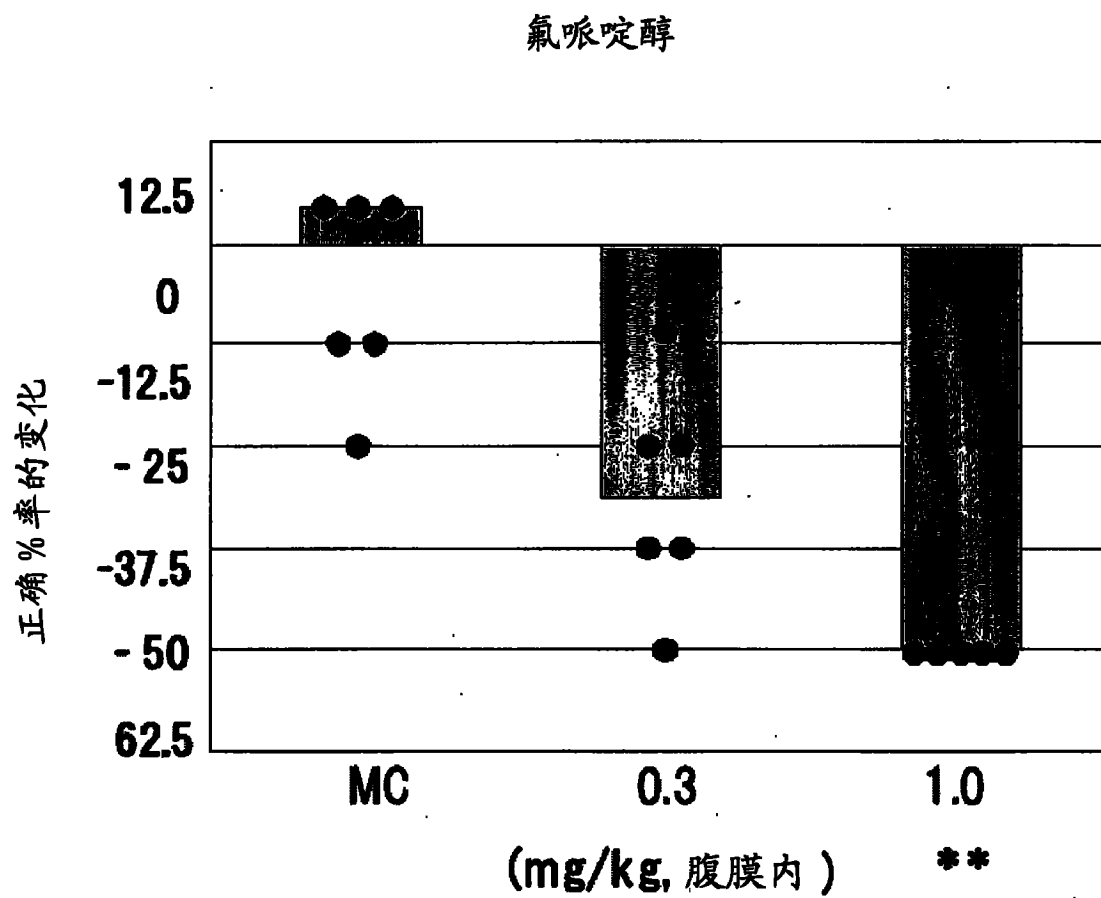


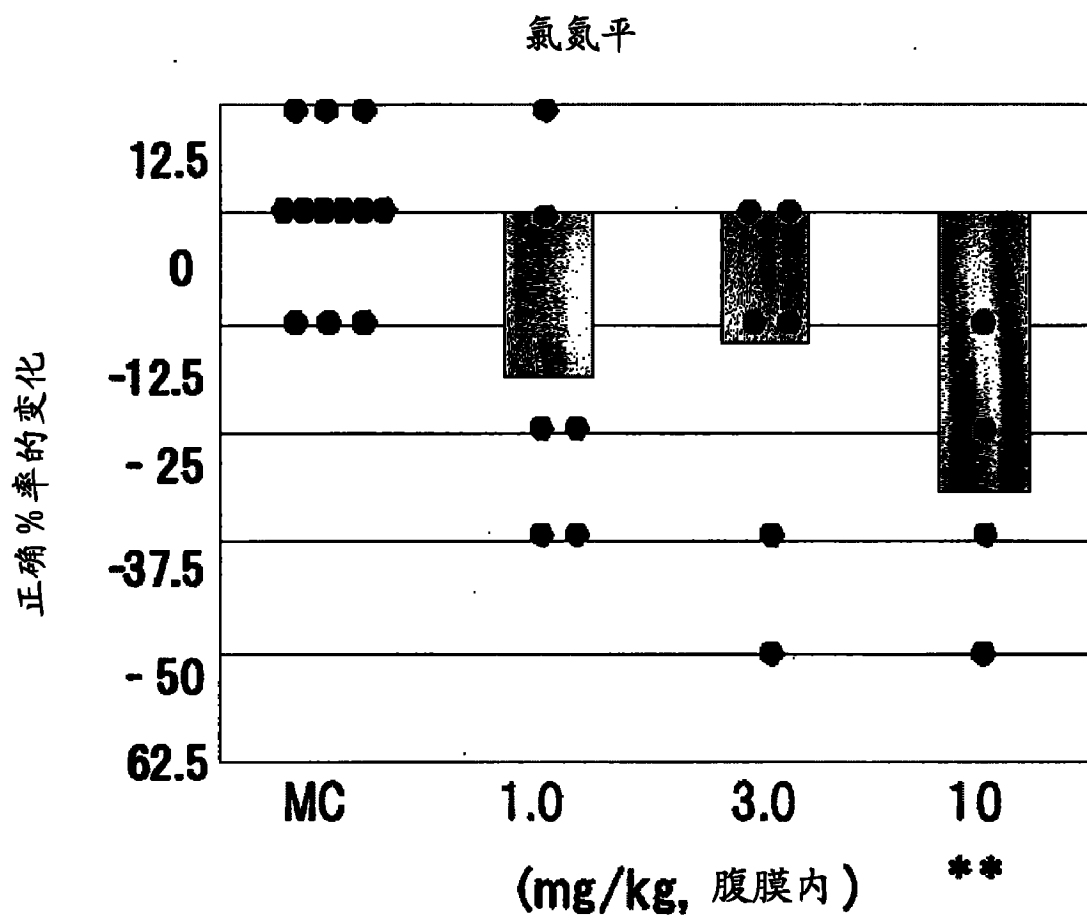
图 1



非参数 Dunnet's 检验

** : $P < 0.01$

图 2



非参数 Dunnet's 检验

** : $P < 0.01$

图 3

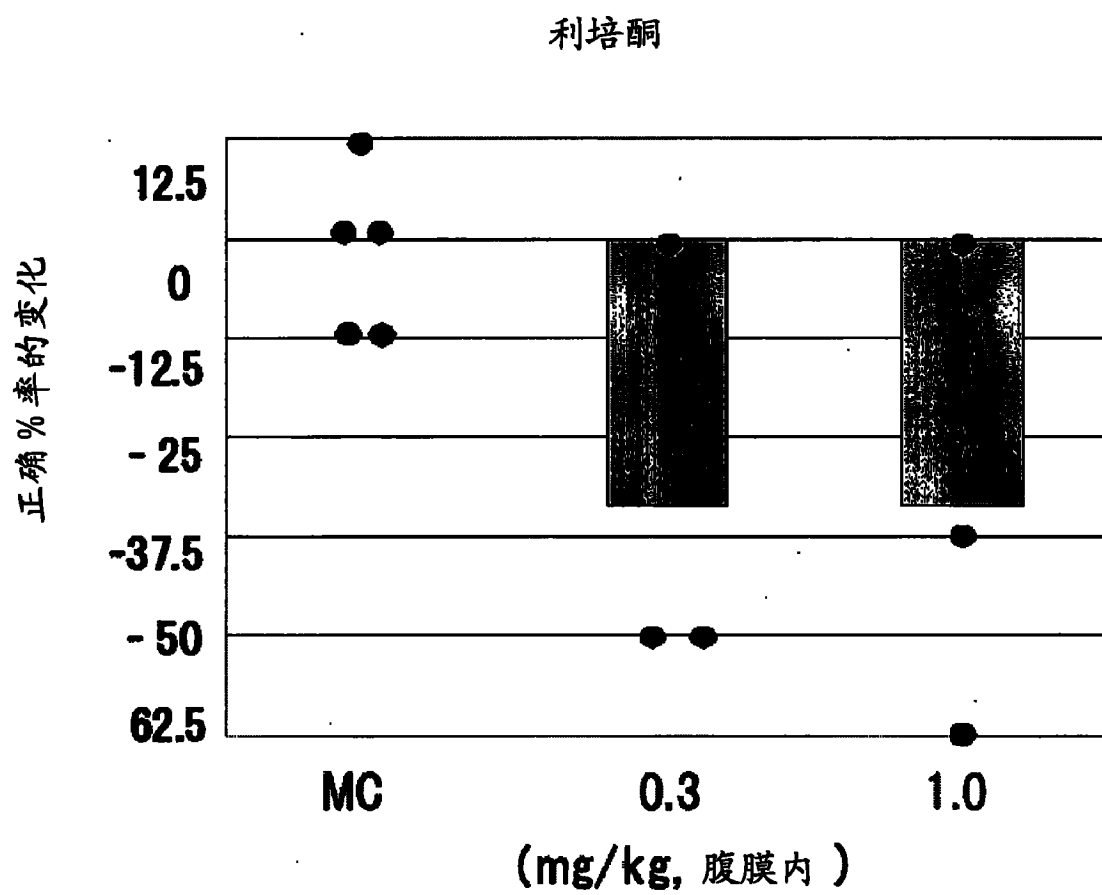
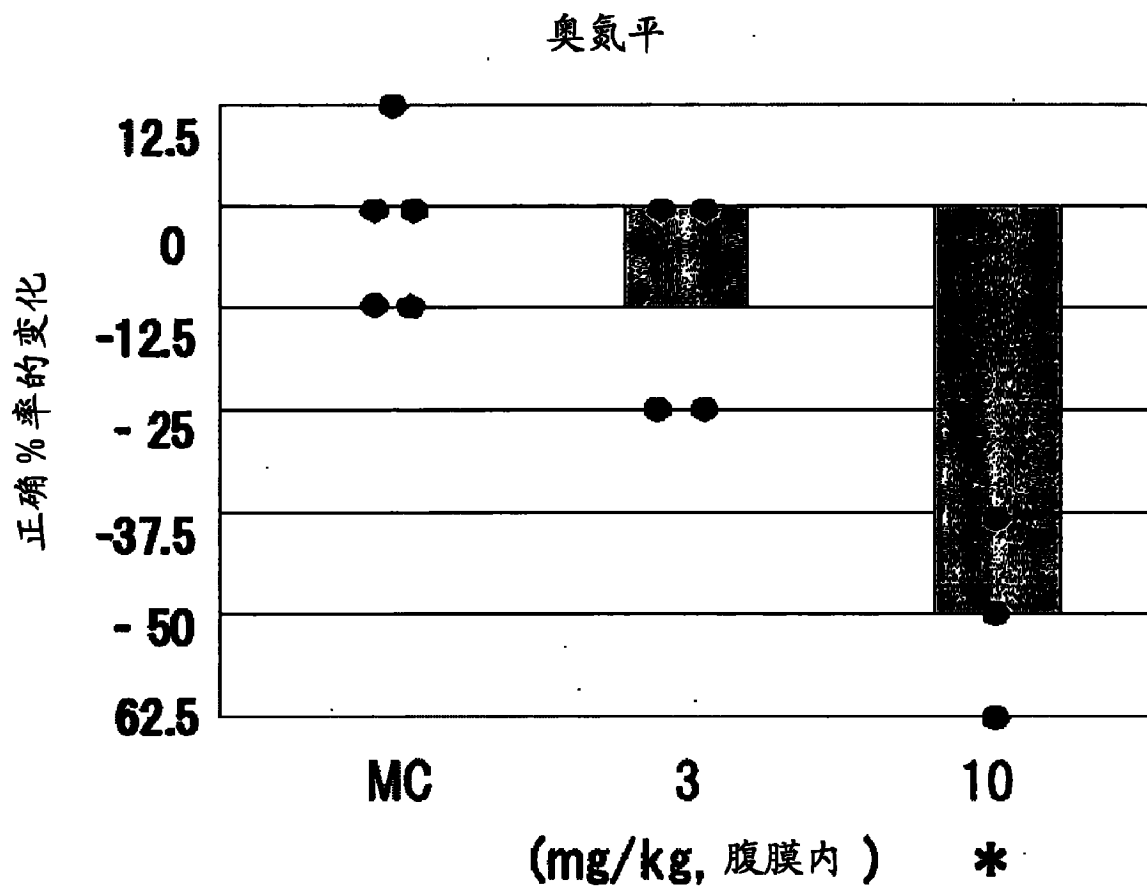


图 4



非参数 Dunnet's 检验

* : $P < 0.05$

图 5

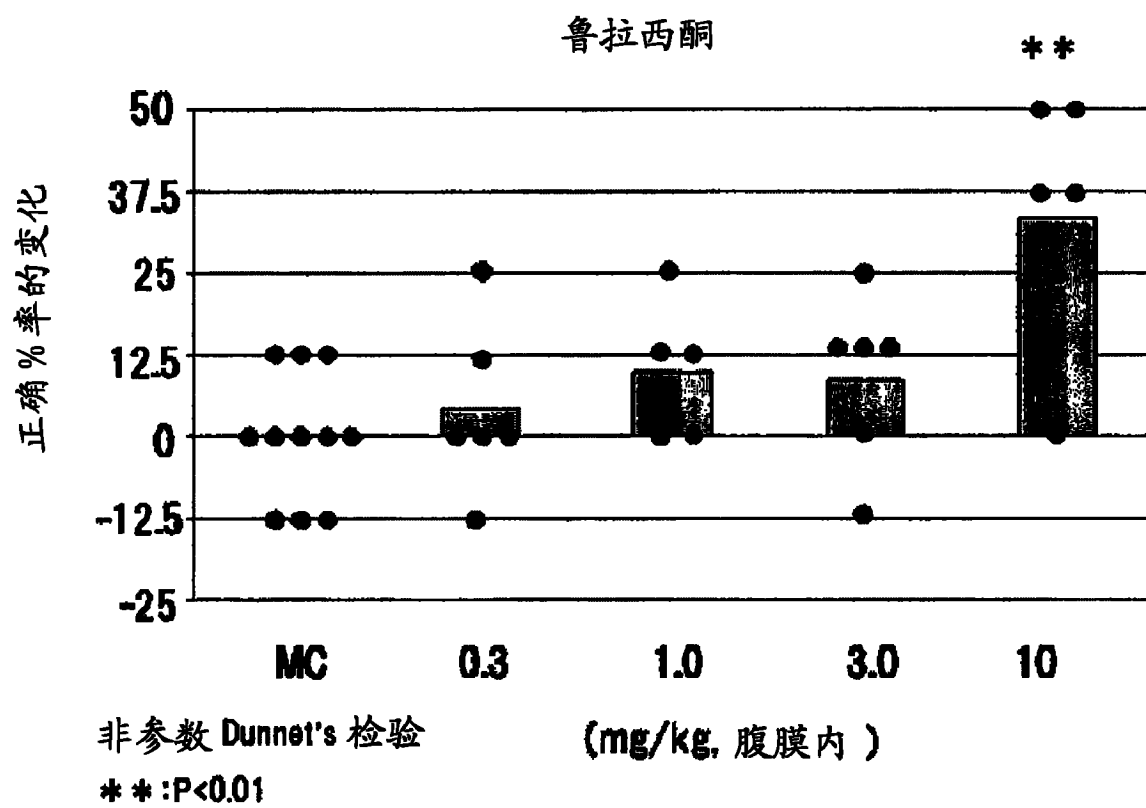


图 6

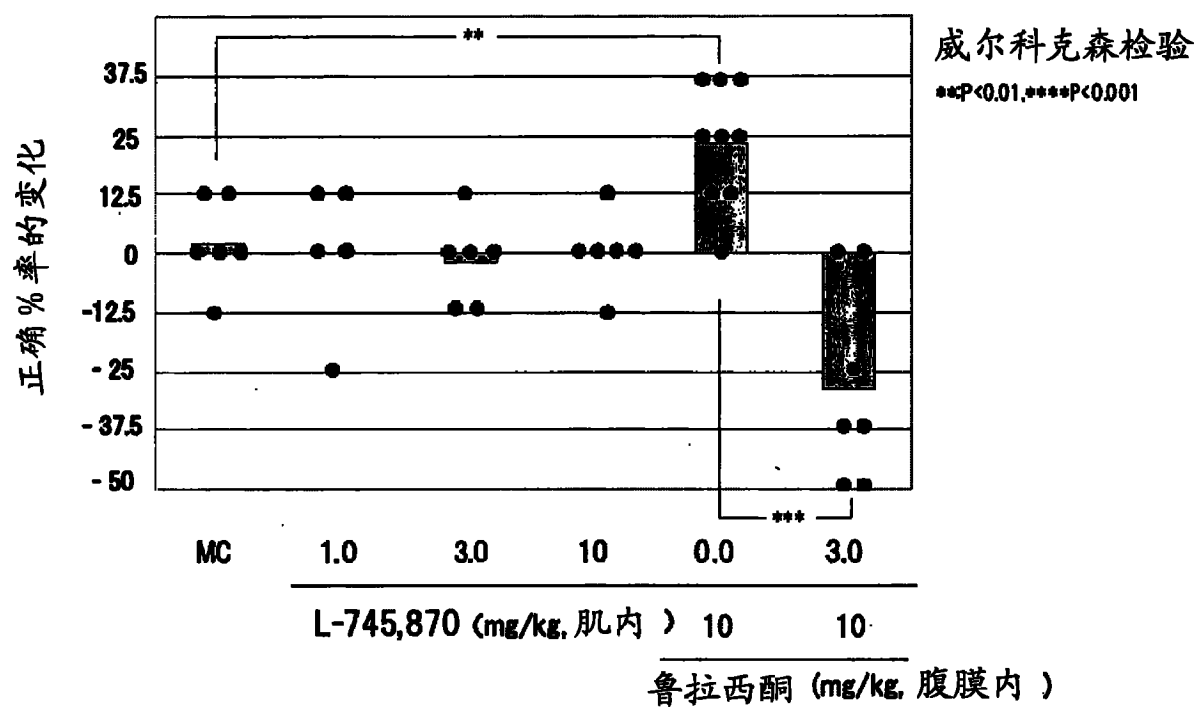


图 7

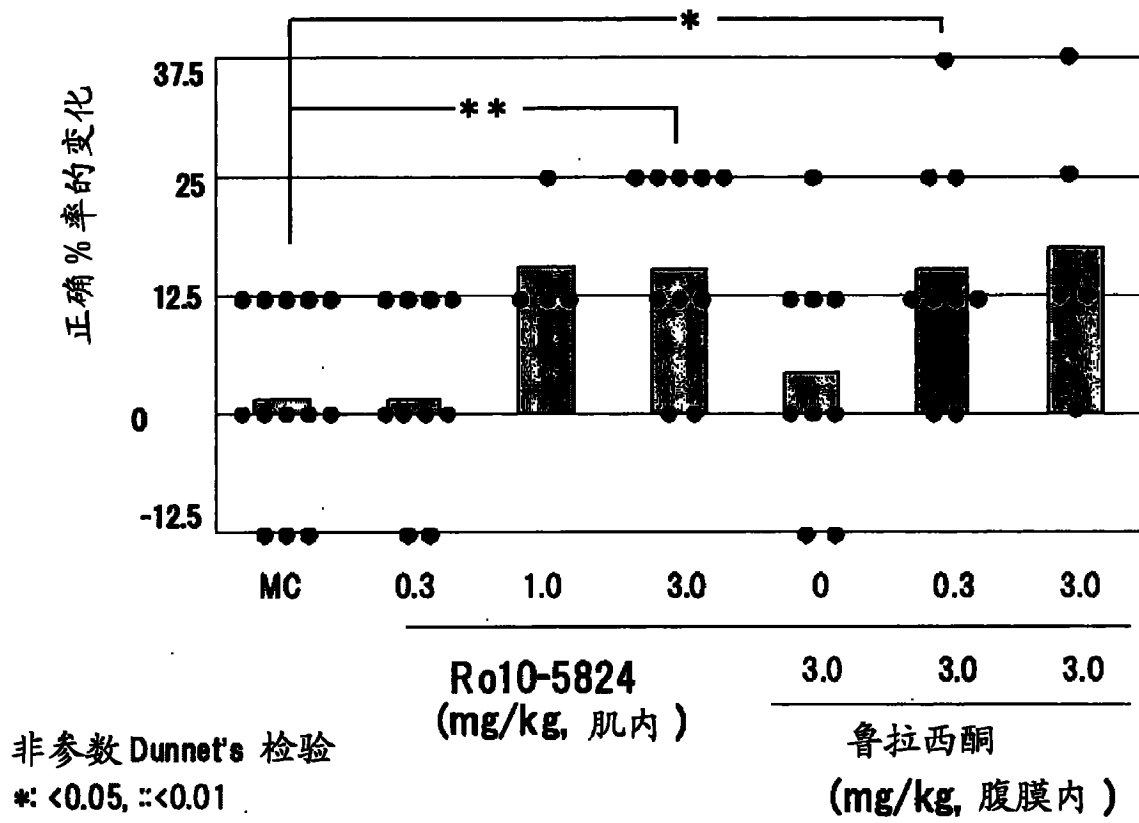


图 8