(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107405341 A
(43)申请公布日 2017.11.28

(21)申请号 201680012849.8

(22)申请日 2016.03.18

(30)优先权数据
2015-055532 2015.03.19 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.08.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2016/059788 2016.03.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/148308 EN 2016.09.22

(71)申请人 协和发酵麒麟株式会社
地址 日本东京都

(72)发明人 堀田崇子

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 高健 缑正煜

(51)Int.Cl.
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

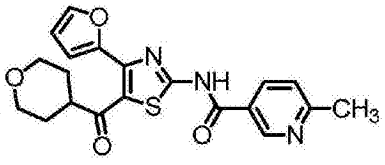
权利要求书2页 说明书12页

(54)发明名称

用于额叶功能障碍的治疗性药剂

(57)摘要

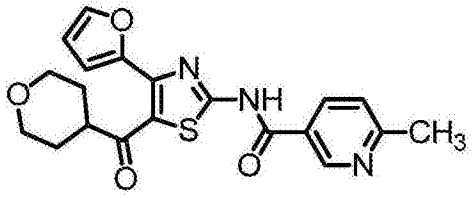
本发明提供一种用于例如以下疾病的治疗性和/或预防性药剂:额叶功能障碍(例如认知障碍(例如帕金森氏病中的认知障碍、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆等)等)、路易体病(例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等)等,所述药剂含有由式(I)表示的化合物或其可药用盐作为活性成分。



(I)

CN 107405341 A

1.一种用于额叶功能障碍的治疗性和/或预防性药剂,其包含由式(I)表示的化合物或其可药用盐作为活性成分:



(I)

。

2.根据权利要求1所述的药剂,其中所述额叶功能障碍是认知障碍。

3.根据权利要求2所述的药剂,其中所述认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹或额颞叶痴呆。

4.根据权利要求2所述的药剂,其中所述认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍。

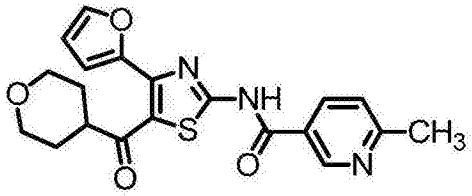
5.根据权利要求4所述的药剂,其中所述帕金森氏病中的认知障碍是执行功能障碍、记忆障碍、视觉空间认知障碍或嗅觉障碍。

6.根据权利要求2所述的药剂,其中所述认知障碍是由慢性应激引起的认知障碍。

7.根据权利要求2所述的药剂,其中所述认知障碍是路易体痴呆。

8.根据权利要求1所述的药剂,其中所述额叶功能障碍是由于内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退所致的认知障碍。

9.一种用于路易体病的治疗性和/或预防性药剂,其包含由式(I)表示的化合物或其可药用盐作为活性成分:



(I)

。

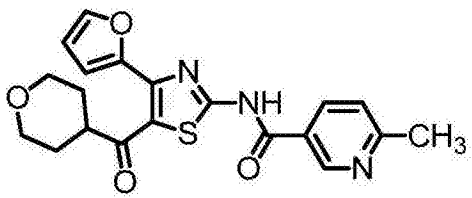
10.根据权利要求9所述的药剂,其中所述路易体病是帕金森氏病中的认知障碍。

11.根据权利要求9所述的药剂,其中所述路易体病是弥漫性路易体病。

12.根据权利要求9所述的药剂,其中所述路易体病是路易体痴呆。

13.根据权利要求9所述的药剂,其中所述路易体病是与路易体病相关的运动障碍。

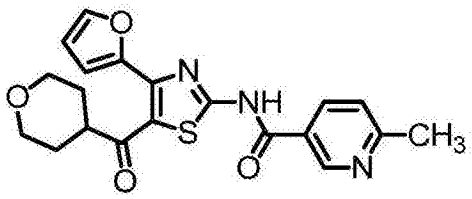
14.一种用于治疗和/或预防额叶功能障碍的方法,其包括施用有效量的由式(I)表示的化合物或其可药用盐的步骤:



(I)

。

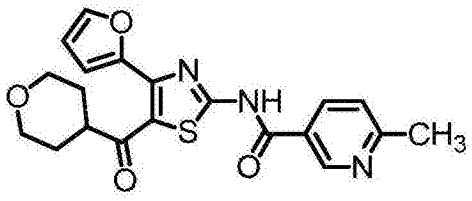
15.一种用于治疗和/或预防路易体病的方法,其包括施用有效量的由式(I)表示的化合物或其可药用盐的步骤:



(I)

。

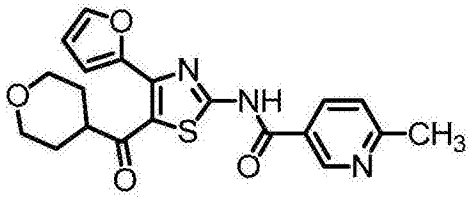
16.一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐：



(I)

所述化合物或其可药用盐用于治疗和/或预防额叶功能障碍。

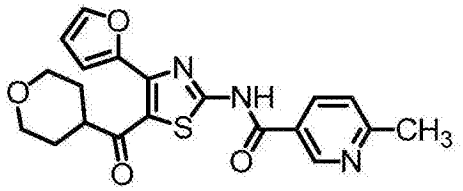
17.一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐：



(I)

所述化合物或其可药用盐用于治疗和/或预防路易体病。

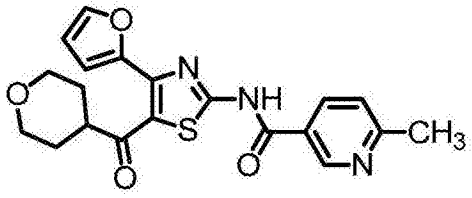
18.一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐在制造用于额叶功能障碍的治疗性和/或预防性药剂中的用途：



(I)

。

19.一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐在制造用于路易体病的治疗性和/或预防性药剂中的用途：



(I)

。

用于额叶功能障碍的治疗性药剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于例如以下疾病的治疗性和/或预防性药剂:额叶功能障碍(例如认知障碍(例如帕金森氏病中的认知障碍(例如执行功能障碍、记忆障碍(特别是短期记忆障碍)、视觉空间认知障碍、嗅觉障碍等)、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆等)等)、路易体病(例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等)等。

背景技术

[0002] 脑额叶的前额皮层负责认知功能(例如理解、判断、计算能力、定向、执行功能等)。神经递质(如多巴胺、血清素、去甲肾上腺素、γ-氨基丁酸等)参与前额皮层的功能,并且这些物质缺乏会引起认知障碍。例如,已经报道在老年人中,多巴胺功能减退与认知功能减退是相关的(American Journal of Psychiatry 155:3,第344页(1998))。还报道前额皮层中多巴胺功能减退可能与帕金森氏病中的认知障碍和由慢性应激引起的认知障碍有关(Archives of Neurology,57,第470页(2000);The Journal of Neuroscience,20(4),第1568页(2000))。已经报道在患有痴呆的帕金森氏病患者和路易体痴呆患者的前额皮层中多巴胺缺乏(Neurology,74,第885页(2010))。

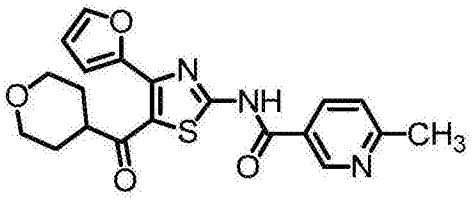
[0003] α-突触核蛋白是大量存在于脑内突触前末梢中的蛋白质,并且参与突触可塑性和神经传递(Journal of Chemical Neuroanatomy,42,第242页(2011))。α-突触核蛋白病是以α突触核蛋白积聚和α-突触核蛋白聚集的形成为特征的神经变性疾病的通用术语,并且其实例包括路易体病(例如帕金森氏病性痴呆、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等)、多系统萎缩(例如橄榄体脑桥小脑萎缩、纹状体黑质变性、香-德综合征(Shy-Drager syndrome)等)等。

[0004] 在路易体病中,在神经细胞中发现含有α-突触核蛋白聚集体作为主要组分的路易体,并且在多系统萎缩中,在胶质细胞中发现α-突触核蛋白阳性包涵体。各种症状(如帕金森症、认知障碍、自主性症状、小脑共济失调等)自身的表现都取决于这些病变的分布水平(Parkinsonism and related disorders,20S1,第S62页(2014))。

[0005] 据认为,路易体病中的认知障碍涉及额叶中的多巴胺能和胆碱能功能减退(Brain,137,第2493页(2014);Neurology,74,第885页(2010))。脑中额叶的前额皮层是负责认知功能(例如理解、判断、计算能力、定向、执行功能等)的区域。神经递质(如多巴胺、血清素、去甲肾上腺素、γ-氨基丁酸等)参与前额皮层的功能,并且这些物质缺乏会引起认知障碍。

[0006] 另一方面,关于腺苷A_{2A}受体与认知功能之间的关系,已知腺苷A_{2A}受体缺陷型小鼠示出了提高的工作记忆(非专利文件1)。已知具有腺苷A_{2A}受体拮抗活性的三唑并三嗪衍生物改善高血压大鼠的短期社交记忆障碍(非专利文件2)。此外,已知腺苷A_{2A}受体拮抗剂伊曲茶碱(istradefylline)对神经变性具有抑制活性(例如专利文件1)、对帕金森氏病中的认知障碍具有改善作用(非专利文件3)等。

[0007] 已知由式(I)表示的化合物对腺苷A_{2A}受体具有亲和性并且对帕金森氏病具有治疗作用(专利文件2)。还已知这种化合物可用作运动障碍的治疗性和/或预防性药剂(专利文件3)。

[0008] 

(I)

[0009] [现有技术文件]

[0010] 专利文件

[0011] [专利文件1]WO 99/12546

[0012] [专利文件2]WO 2005/063743

[0013] [专利文件3]WO 2010/126082

[0014] 非专利文件

[0015] [非专利文件1]“Brain Research”,2009,第1303卷,第74页

[0016] [非专利文件2]“Behavioural Brain Research”,2005,第159卷,第197页

[0017] [非专利文件3]“Psychopharmacology”,2013,第230卷,第345页

发明内容

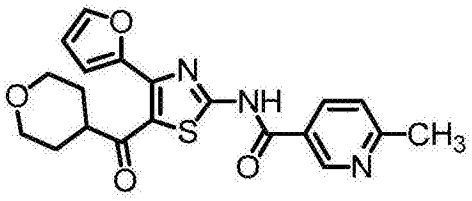
[0018] 本发明待解决的问题

[0019] 本发明的目的在于提供一种用于例如以下疾病的治疗性和/或预防性药剂:额叶功能障碍(例如认知障碍(例如帕金森氏病中的认知障碍(例如执行功能障碍、记忆障碍(特别是短期记忆障碍)、视觉空间认知障碍、嗅觉障碍等)、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆等)等)、路易体病(例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等)等。

[0020] 解决问题的手段

[0021] 本发明涉及以下(1)-(52)。

[0022] (1)一种用于额叶功能障碍的治疗性和/或预防性药剂,其包含由式(I)表示的化合物或其可药用盐作为活性成分:

[0023] 

(I)。

[0024] (2)根据(1)所述的药剂,其中额叶功能障碍是认知障碍。

[0025] (3)根据(2)所述的药剂,其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹或额颞叶痴呆。

[0026] (4)根据(2)所述的药剂,其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍。

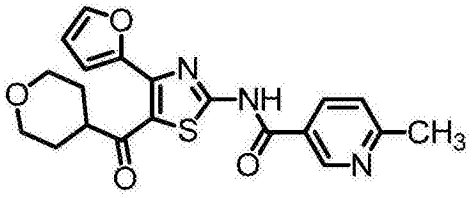
[0027] (5)根据(4)所述的药剂，其中帕金森氏病中的认知障碍是执行功能障碍、记忆障碍、视觉空间认知障碍或嗅觉障碍。

[0028] (6)根据(2)所述的药剂，其中认知障碍是由慢性应激引起的认知障碍。

[0029] (7)根据(2)所述的药剂，其中认知障碍是路易体痴呆。

[0030] (8)根据(1)所述的药剂，其中额叶功能障碍是由于内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退所致的认知障碍。

[0031] (9)一种用于路易体病的治疗性和/或预防性药剂，其包含由式(I)表示的化合物或其可药用盐作为活性成分：

[0032] 

(I)。

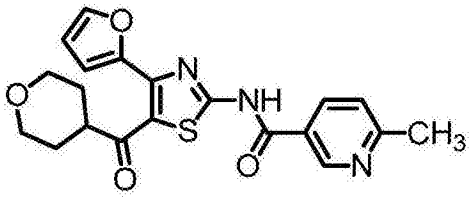
[0033] (10)根据(9)所述的药剂，其中所述路易体病是帕金森氏病中的认知障碍。

[0034] (11)根据(9)所述的药剂，其中路易体病是弥漫性路易体病。

[0035] (12)根据(9)所述的药剂，其中路易体病是路易体痴呆。

[0036] (13)根据(9)所述的药剂，其中所述路易体病是与路易体病相关的运动障碍。

[0037] (14)一种用于治疗和/或预防额叶功能障碍的方法，其包括施用有效量的由式(I)表示的化合物或其可药用盐的步骤：

[0038] 

(I)。

[0039] (15)根据(14)所述的方法，其中额叶功能障碍是认知障碍。

[0040] (16)根据(15)所述的方法，其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹或额颞叶痴呆。

[0041] (17)根据(15)所述的方法，其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍。

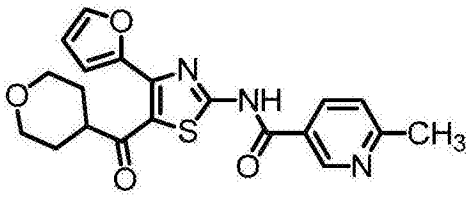
[0042] (18)根据(17)所述的方法，其中帕金森氏病中的认知障碍是执行功能障碍、记忆障碍、视觉空间认知障碍或嗅觉障碍。

[0043] (19)根据(15)所述的方法，其中认知障碍是由慢性应激引起的认知障碍。

[0044] (20)根据(15)所述的方法，其中认知障碍是路易体痴呆。

[0045] (21)根据(14)所述的方法，其中额叶功能障碍是由于内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退所致的认知障碍。

[0046] (22)一种用于治疗和/或预防路易体病的方法，其包括施用有效量的由式(I)表示的化合物或其可药用盐的步骤：

[0047] 

(I)

。

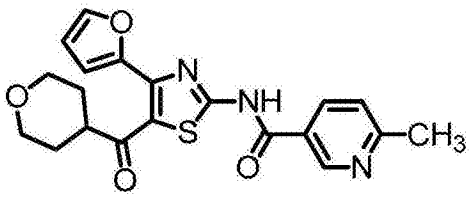
[0048] (23)根据(22)所述的药剂，其中路易体病是帕金森氏病中的认知障碍。

[0049] (24)根据(22)所述的药剂，其中路易体病是弥漫性路易体病。

[0050] (25)根据(22)所述的药剂，其中路易体病是路易体痴呆。

[0051] (26)根据(22)所述的药剂，其中路易体病是与路易体病相关的运动障碍。

[0052] (27)一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐：

[0053] 

(I)

[0054] 所述化合物或其可药用盐用于治疗和/或预防额叶功能障碍。

[0055] (28)根据(27)所述的化合物或其可药用盐，其中额叶功能障碍是认知障碍。

[0056] (29)根据(28)所述的化合物或其可药用盐，其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹或额颞叶痴呆。

[0057] (30)根据(28)所述的化合物或其可药用盐，其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍。

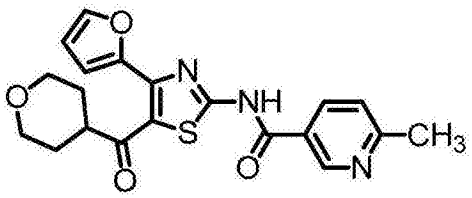
[0058] (31)根据(30)所述的化合物或其可药用盐，其中帕金森氏病中的认知障碍是执行功能障碍、记忆障碍、视觉空间认知障碍或嗅觉障碍。

[0059] (32)根据(28)所述的化合物或其可药用盐，其中认知障碍是由慢性应激引起的认知障碍。

[0060] (33)根据(28)所述的化合物或其可药用盐，其中认知障碍是路易体痴呆。

[0061] (34)根据(27)所述的化合物或其可药用盐，其中额叶功能障碍是由于内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退所致的认知障碍。

[0062] (35)一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐：

[0063] 

(I)

[0064] 所述化合物或其可药用盐用于治疗和/或预防路易体病。

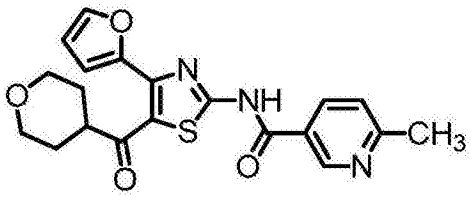
[0065] (36)根据(35)所述的化合物或其可药用盐，其中路易体病是帕金森氏病中的认知障碍。

[0066] (37)根据(35)所述的化合物或其可药用盐，其中路易体病是弥漫性路易体病。

[0067] (38)根据(35)所述的化合物或其可药用盐，其中路易体病是路易体痴呆。

[0068] (39)根据(35)所述的化合物或其可药用盐，其中路易体病是与路易体病相关的运动障碍。

[0069] (40)一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐在制造用于额叶功能障碍的治疗性和/或预防性药剂中的用途：

[0070] 

(I)。

[0071] (41)根据(40)所述的用途，其中额叶功能障碍是认知障碍。

[0072] (42)根据(41)所述的用途，其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹或额颞叶痴呆。

[0073] (43)根据(41)所述的用途，其中认知障碍是帕金森氏病中的认知障碍。

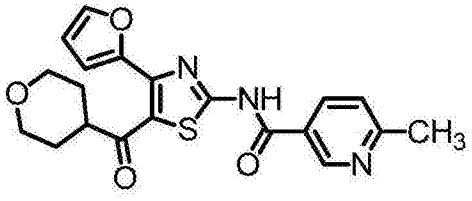
[0074] (44)根据(43)所述的用途，其中帕金森氏病中的认知障碍是执行功能障碍、记忆障碍、视觉空间认知障碍或嗅觉障碍。

[0075] (45)根据(41)所述的用途，其中认知障碍是由慢性应激引起的认知障碍。

[0076] (46)根据(41)所述的用途，其中认知障碍是路易体痴呆。

[0077] (47)根据(40)所述的用途，其中额叶功能障碍是由于内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退所致的认知障碍。

[0078] (48)一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐在制造用于路易体病的治疗性和/或预防性药剂中的用途：

[0079] 

(I)。

[0080] (49)根据(48)所述的用途，其中路易体病是帕金森氏病中的认知障碍。

[0081] (50)根据(48)所述的用途，其中路易体病是弥漫性路易体病。

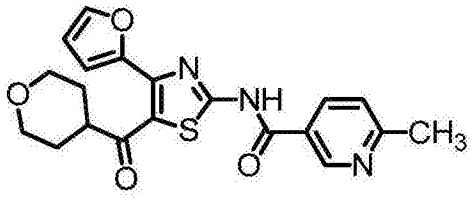
[0082] (51)根据(48)所述的用途，其中路易体病是路易体痴呆。

[0083] (52)根据(48)所述的用途，其中路易体病是与路易体病相关的运动障碍。

[0084] 本发明的效果

[0085] 根据本发明，提供一种用于如下疾病的治疗性和/或预防性药剂等：额叶功能障碍(例如认知障碍(例如帕金森氏病中的认知障碍(例如执行功能障碍、记忆障碍(特别是短期记忆障碍)、视觉空间认知障碍、嗅觉障碍等)、路易体痴呆、由慢性应激引起的认知障碍、进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆等)等)、路易体病(例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等)等，所述药剂包含由式(I)表示的化合

物或其可药用盐作为活性成分：

[0086] 

(I)。

[0087] 本发明的治疗性和/或预防性药剂可以用于治疗和/或预防例如以下疾病，如额叶功能障碍等，尤其是由于内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退所致的认知障碍。

具体实施方式

[0088] 在本发明中，额叶功能障碍的实例包括认知障碍(例如帕金森氏病中的认知障碍(例如执行功能障碍、记忆障碍(特别是短期记忆障碍)、视觉空间认知障碍、嗅觉障碍等)、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆等)等。这些疾病与内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退有关。

[0089] 在本发明中，路易体病的实例包括帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等。

[0090] 在下文中，由式(I)表示的化合物有时被称为化合物(I)。

[0091] 化合物(I)的可药用盐涵盖例如可药用酸加成盐、金属盐、铵盐、有机胺加成盐、氨基酸加成盐等。化合物(I)的可药用酸加成盐的实例包括无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐，如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐等；等。可药用金属盐的实例包括碱金属盐，如钠盐、钾盐等；碱土金属盐，如镁盐、钙盐等；铝盐；锌盐等。可药用铵盐的实例包括铵、四甲基铵等盐；可药用有机胺加成盐的实例包括与吗啉、哌啶等的加成盐；并且可药用氨基酸加成盐的实例包括赖氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等的加成盐。

[0092] 本发明中使用的化合物(I)或其可药用盐可以例如通过WO2005/063743的实施例504中所述的方法来产生。

[0093] 在需要化合物(I)的盐并且获得盐形式的化合物(I)时，其仅需要进行直接纯化，或在化合物(I)以游离形式获得时，将其溶解或悬浮在适合的溶剂中，并且添加酸或碱来形成盐，将该盐分离并且纯化。

[0094] 化合物(I)或其可药用盐也可以以与水或各种溶剂的加合物形式存在，并且此类加合物还可以用作本发明的治疗性和/或预防性药剂。

[0095] 接下来，通过实验性实施例具体说明化合物(I)的代表性药理学作用。

[0096] [实验性实施例1]化合物(I)在使用内侧前额叶多巴胺能神经末梢病变的大鼠进行的物体识别测试中的作用

[0097] 已知，物体识别测试是认知功能的评估系统，其利用了动物自愿探查新物体的特性(Behavioural Brain Research 31，第47页(1988))。将动物放置在含有两个相同物体的装置中并且允许其自由探查(采集试验)，然后将装置中的一个物体换成具有不同形状的物体(新物体)并且允许动物自由探查(测试试验)。当动物记得采集试验中提供的物体的形状

时，其表现出较长时间地探查新物体的特性。在此测试中，这种特性被作为认知功能的指数进行评估。此测试中所用的内侧前额叶多巴胺能神经末梢病变的大鼠表现出内侧前额叶皮层的多巴胺含量和多巴胺释放基础水平减少以及工作记忆障碍，并且被认为是一种反映前额叶皮层功能减退的模型(Psychopharmacology，230，第345页(2013))。

[0098] <制备动物模型>

[0099] 使CD(SD)IGS大鼠(雄性，Charles River)腹膜内接受戊巴比妥钠盐(Tokyo Chemical Industry Co.，Ltd.，30mg/kg)并且在麻醉下固定在脑立体定位装置(SR-6，Narishige kagaku kikai kenkyusho)上。使用微量注射泵(CMA/100，Carnegie Medicine)在约1min内在如下位置注射多巴胺能神经毒素6-羟基多巴胺盐酸盐(6-OHDA，Sigma-Aldrich)以使内侧前额叶皮层中的多巴胺能神经末梢病变：各自从大鼠的前卤缝计，(1)前面3.2mm、左侧0.8mm和腹侧3.0mm，(2)前面3.2mm、右侧0.8mm和腹侧3.0mm，(3)前面3.2mm、左侧0.8mm和腹侧5.0mm，(4)前面3.2mm、右侧0.8mm和腹侧5.0mm，(5)前面4.2mm、左侧0.8mm和腹侧4.0mm，以及(6)前面4.2mm、右侧0.8mm和腹侧4.0mm。以4μg/μL的浓度制备6-OHDA，以1μL/min的流速在1min内注射并且静置1min。在假手术组中，将不锈钢插管插在相同坐标中。在此情况下，为防止去甲肾上腺素能神经元病变，在6-OHDA注射前约30min腹膜内施用地昔帕明盐酸盐(Sigma-Aldrich，25mg/kg)。基于施用当天测量的体重，以1和5mL/kg计算戊巴比妥钠和地昔帕明盐酸盐的给药体积。在手术后不少于5天的恢复期后，将大鼠用于功效研究。

[0100] <物体识别测试>

[0101] 使用具有圆形形状的黄白色装置(直径82cm，高度20cm)。使用棕色玻璃瓶(直径5cm，高度8cm)和灰色玛瑙研钵(直径8.5cm，高度5cm)作为物体。将两个物体放置在装置中距壁20cm处。将装置和物体在用50％乙醇清洁后用于各试验。

[0102] 为使大鼠熟悉实验者，在测试前将其把玩3天。在测试前60min，以0.3mg/kg的剂量口服施用化合物(I)(悬浮在0.5w/v％甲基纤维素400(MC)水溶液中并且制备成每100g施用当天大鼠体重0.5mL)，或以每100g施用当天大鼠体重0.5mL口服施用不含测试化合物的介质(0.5w/v％MC水溶液)。将两个相同物体装入装置中，并且将大鼠放置在其中，允许其自由探查10min(采集试验)并且放回居住笼中。3分钟后，将与采集试验中提供的物体具有相同形状的物体(熟悉的物体)和具有不同形状的物体(新物体)放置在装置中，将大鼠放置在装置中，并且允许其自由探查3min(测试试验)。测量大鼠在测试试验中探查(嗅)各物体所耗用的时间，并且计算相对于总探查时间的比率(％)。为进行数据分析，仅使用在测试试验中总探查时间不少于5秒的大鼠的数据。

[0103] <结果>

[0104] 表1以平均值±标准误差示出了熟悉的物体和新物体探查时间相对于总探查时间的比率。为进行统计分析，使用统计分析软件SAS(Release 9.1.3，SAS Institute Inc.)。为比较熟悉的物体和新物体的探查时间，在通过夏皮洛-威尔克检验(Shapiro-Wilk test)证实正态分布后执行配对t-检验。统计显著性水平设定在$p<0.05$。

[0105] 表1

[0106] 化合物(I)对探查时间的影响

[0107]

组	手术/施用	探查时间的比率（%）		动物数量（大鼠）
		熟悉的物体	新物体	
假手术	假手术/介质	31.76 ± 3.98	68.24 ± 3.98	10

[0108]

施用介质	病变/介质	49.12 ± 3.53	50.88 ± 3.53	10
施用化合物（I）	病变/化合物（I）	34.97 ± 2.88	65.03 ± 2.88	10

[0109] 在表中，“病变”意指执行使内侧前额叶皮层中的多巴胺能神经末梢病变的手术。

[0110] 在假手术组中，新物体的探查时间显著长于熟悉的物体的探查时间（$p<0.01$）。在介质施用组中，探查时间在新物体与熟悉的物体之间没有不同。相比之下，在化合物(I)施用组中，新物体的探查时间显著长于熟悉的物体的探查时间（$p<0.001$）。

[0111] 通过上述测试，证实化合物(I)改善由于内侧前额叶皮层中的多巴胺功能减退所致的认知障碍。

[0112] 也就是说，化合物(I)或其可药用盐被认为可用于治疗和/或预防额叶功能障碍，例如认知障碍（例如帕金森氏病中的认知障碍（例如执行功能障碍、记忆障碍（特别是短期记忆障碍）、视觉空间认知障碍、嗅觉障碍等）、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆等）等。

[0113] [实验性实施例2]化合物(I)在α-突触核蛋白病模型中的作用

[0114] 通过参考文章（Science，338，第949页（2012）；Behavioral Brain Reexplore，208，第274页（2010）），产生能够证实对α-突触核蛋白病（例如路易体病（例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等））的治疗和/或预防作用的动物模型。

[0115] 将适当剂量的溶解在磷酸盐缓冲盐水（PBS）中的α-突触核蛋白（rPeptide，S-100）或NAC61-95（定制（custom），Sigma）的溶液注射到SLC:ICR雄性小鼠的纹状体或侧脑室来诱发认知障碍和/或运动障碍。证实病变诱发后，向小鼠施用适当剂量的化合物(I)。通过行为药理学评估（如Y迷宫、自发运动活动量、CATWALK等）来证实施用后数小时内小鼠病变的改善。

[0116] 从上述测试，可以证实化合物(I)对α-突触核蛋白病例如路易体病（例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等）等具有治疗和/或预防作用。

[0117] [实验性实施例3]化合物(I)在α-突触核蛋白病模型中的作用

[0118] 通过参考文章（Science，338，第949页（2012）；Behavioral Brain Reexplore，208，第274页（2010）），如下产生能够证实对α-突触核蛋白病（例如路易体病（例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等））的治疗和/或预防作用的动物模型。

[0119] 使用自发交替任务评估认知功能。已知自发交替任务是认知功能的评估系统，其利用了动物自愿探查新环境的特性（Neuroscience and Biobehavioral Reviews 28，第497页（2004））。也就是说，如果动物在Y迷宫装置中探查时记得之前进入的臂，那么自发进入不同臂的行为由交替行为率表示并且用作认知功能的指数。通过使用步态分析系统分析自然行走条件下的步态功能来评估运动功能。

[0120] <制备动物模型>

[0121] 将NAC61-95(定制,Sigma)溶解在PBS中,以制备4μg/μL NAC61-95溶液。

[0122] 在戊巴比妥(Somnopentyl,Kyoritsuseiyaku,50mg/kg,腹膜内)麻醉下,使用配备有双针(27G,针长度3mm)的汉密尔顿(Hamilton)注射器(10μL)将5μL NAC61-95溶液在约1min内注射到Slc:ICR小鼠(雄性,Japan SLC)的右侧脑室中,并且静置1min来诱发认知障碍和/或运动障碍。用5μL PBS注射假处理组。

[0123] <自发交替任务:评估认知功能>

[0124] 使用Y迷宫装置,其中由黑色丙烯酸壁制成的三个臂(高度20cm,长度25cm,宽度5cm)各自以120度的角度连接。

[0125] 在测试前一天将小鼠带进实验室内以使其适应。将小鼠放置在Y迷宫装置的任一臂的顶端并且允许其在迷宫中自由探查7min。小鼠的四肢全部进入一个臂被定义为进入到臂中,并且记录小鼠进入到臂中的次序。连续进入到所有三个不同臂中的行为被定义为自发交替行为,并且通过以下计算式计算交替行为的百分率。

[0126] $$\text{交替行为（%）}=\frac{\text{自发交替行为的数目}}{\text{（总臂进入数）-2}}\times 100$$

[0127] 为计算交替行为,仅使用总臂进入数不少于10的小鼠的数据。

[0128] <步态分析:评估运动功能>

[0129] 使用步态分析系统(CatWalk XT,9.1版,Noldus)。该系统由具有压力依赖性发光玻璃和光源的走道、发光顶板、高灵敏度高速照相机和分析软件构成,并且通过将压力依赖性发光玻璃对压力做出响应而发射的光的亮度数字化来分析步态。只有当小鼠直接向前移动而不在走道上的预定区域中停止时,用分析软件自动记录并分析步态数据。

[0130] 将小鼠带进无光的实验室中并且使其适应不少于1小时。将小鼠放置在装置中,并且允许其自由行走直到为每只小鼠获得6个跑动数据为止。使用最早的三个可分析的跑动数据并且计算平均值。通过参考与帕金森氏病动物模型中的运动障碍有关的文章(Journal of Biomedical Science 17,第9页(2010)),使用最大接触面积(在最大爪接触时某个爪的总表面积)和印面积(爪印的总表面积)的减少以及步态模式的变化(4个爪的接触顺序)作为运动障碍的指数。

[0131] <药物处理>

[0132] 在测试前60min,以0.1mg/kg的剂量口服施用化合物(I)(悬浮在0.5w/v%MC水溶液中并且制备成每100g施用当天小鼠体重0.5mL),或以每100g施用当天小鼠体重0.5mL口服施用不含测试化合物的介质(0.5w/v%MC水溶液)。

[0133] <结果>

[0134] 表2以平均值±标准误差示出了自发交替任务中的交替行为。为进行统计分析,使用统计分析软件SAS(Release 9.2,SAS Institute Inc.)。为比较两个组,从F检验的结果假设同方差性,并且执行Student's t检验。统计显著性水平设定在$p<0.05$。

[0135] 表2

[0136] 化合物(I)对交替行为的影响

[0137]

组	处理/施用	交替行为（%）	动物数量（小鼠）
假处理	介质/介质	66.5 ± 1.6	16
施用介质	NAC61-95/介质	59.6 ± 1.6	16
施用化合物（I）	NAC61-95/化合物（I）	69.5 ± 2.4	16

[0138] 与假处理组相比，介质施用组表现出显著低的交替行为($p<0.01$)，并且通过NAC61-95处理诱发了认知障碍。相比之下，与介质施用组相比，化合物(I)施用组表现出显著高的交替行为($p<0.01$)，并且发现通过NAC61-95处理改善了认知障碍。

[0139] 表3以平均值±标准误差示出了步态测试中的各步态参数。

[0140] 表3

[0141] 化合物(I)对步态参数的影响

[0142]

组		假处理	施用介质	施用化合物（I）
处理/施用		介质/介质	NAC61-95/介质	NAC61-95/化合物(I)
动物数量（小鼠）		16	16	16
最大接触面积	右前爪	0.32 ± 0.03	0.24 ± 0.02	0.29 ± 0.02
	右后爪	0.33 ± 0.03	0.27 ± 0.02	0.30 ± 0.02
	左前爪	0.31 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.30 ± 0.02
	左后爪	0.31 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.31 ± 0.02
印面积	右前爪	0.43 ± 0.04	0.33 ± 0.02	0.39 ± 0.02
	右后爪	0.41 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.37 ± 0.03
	左前爪	0.42 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.40 ± 0.02
	左后爪	0.39 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.38 ± 0.03
步态模式	AA	0.00 ± 0.00	2.79 ± 2.36	0.00 ± 0.00
	AB	89.91 ± 3.36	74.11 ± 8.85	81.86 ± 4.25
	CA	4.18 ± 2.10	5.84 ± 2.45	13.39 ± 4.00
	CB	5.91 ± 2.30	17.26 ± 6.92	4.75 ± 1.79

[0143]

[0144] AA:右前爪→右后爪→左前爪→左后爪

[0145] AB:右前爪→左后爪→左前爪→右后爪

[0146] CA:右前爪→左前爪→右后爪→左后爪

[0147] CB:右前爪→左后爪→右后爪→左前爪

[0148] 与假处理组相比，介质施用组表现出右前爪和左后爪的显著小的最大接触面积和步态面积(两者$p<0.05$)，步态模式改变(模式AB减少，模式CB增加)，并且通过NAC61-95处理诱发了运动障碍。相比之下，与介质施用组相比，化合物(I)施用组表现出左后爪的显著大的最大接触面积和步态面积($p<0.05$)，右前爪的最大接触面积和步态面积大的趋势($p<0.1$)以及模式AB增加并且模式CB减少的步态模式。从上文，在化合物(I)施用组中发现由NAC61-95处理诱发的运动障碍的改善。

[0149] 从上述测试，可以证实化合物(I)对α-突触核蛋白病(例如路易体病(例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等)等)具有

治疗和/或预防作用。

[0150] 尽管化合物(I)或其可药用盐可以直接单独施用，但其通常理想地以各种药物制剂形式提供。此类药物制剂被用于动物或人类。

[0151] 本发明的药物制剂可以单独含有化合物(I)或其可药用盐作为活性成分，或含有化合物(I)或其可药用盐与任何其它活性成分的混合物。此外，通过将活性成分与一种或多种可药用载体(例如稀释剂、溶剂、赋形剂等)混合并且根据药物配制研究的技术领域中众所周知的任何方法来产生此类药物制剂。

[0152] 作为施用途径，理想地使用对治疗来说最有效的途径，其可以是口服或肠胃外，例如静脉内、透皮等。

[0153] 施用形式的实例包括片剂、注射液、外部制剂等。

[0154] 可以使用赋形剂(如乳糖等)、崩解剂(如淀粉等)、润滑剂(如硬脂酸镁等)、粘合剂(如羟基丙基纤维素等)等来产生适用于口服施用的形式(例如片剂等)。

[0155] 可以使用稀释剂或溶剂(如盐溶液、葡萄糖溶液、盐水与葡萄糖溶液的混合物等)等来产生适用于肠胃外施用的形式(例如注射液等)。

[0156] 尽管适用于外部制剂的剂型不受特别限制，但可以提及例如软膏、乳膏、搽剂、洗剂、糊剂、膏剂、胶带等。例如，可以通过例如将活性成分溶解或混合和分散在基质(如白凡士林等)中来产生软膏、乳膏等。

[0157] 化合物(I)或其可药用盐的剂量和施用频率取决于施用形式、患者的年龄和体重、待治疗症状的性质或严重性等而变化。在口服途径的情况下，一般每天一次至数次向成人施用0.01-1000mg，优选0.05-100mg。在肠胃外施用(如静脉内施用等)的情况下，一般每天一次至数次向成人施用0.001-1000mg，优选0.01-100mg。在透皮施用的情况下，一般通过涂抹一次至数次来施用含有0.001-10％化合物(I)或其可药用盐的外部制剂。然而，此类剂量和施用频率取决于上述各种病状而变化。

[0158] 在下文中通过参考实施例更详细地说明本发明，所述实施例不应理解为限制性的。

[0159] 实施例

[0160] [实施例1]

[0161] 通过常规方法制备具有以下组成的片剂。混合化合物(I)(40g)、乳糖(286.8g)和马铃薯淀粉(60g)并且向其中添加10％羟基丙基纤维素水溶液(120g)。将混合物揉捏、粒化、干燥并且筛分，以产生用于通过常规方法压片的颗粒。将颗粒与硬脂酸镁(1.2g)混合并且通过具有8mm冲头的压片机(由Kikusui制造，RT-15)将混合物压片，以产生片剂(每片片剂含有20mg活性成分)。

[0162] 表4

[0163] 制剂

[0164]

化合物（I）	20 mg
乳糖	143.4 mg
马铃薯淀粉	30 mg
羟基丙基纤维素	6 mg
硬脂酸镁	0.6 mg
	200 mg

[0165] [实施例2]

[0166] 通过常规方法制备具有以下组成的注射液。将化合物(I)(1g)与可注射蒸馏水混合，通过添加盐酸和氢氧化钠水溶液将pH调节到7，并且添加可注射蒸馏水以使总量达1000mL。将所获得的混合物无菌地填充在2mL玻璃小瓶中，以得到注射液(每个小瓶含有2mg活性成分)。

[0167] 表5

[0168] 制剂

[0169]

化合物（I）	2 mg
盐酸	适量
氢氧化钠水溶液	适量
可注射蒸馏水	适量
	2.00 mL

[0170] [参比实施例1]

[0171] 根据WO 2005/063743的实施例504中所述的方法获得化合物(I)。

[0172] 工业实用性

[0173] 本发明可以用于治疗和/或预防例如额叶功能障碍(例如认知障碍(例如帕金森氏病中的认知障碍(例如执行功能障碍、记忆障碍(特别是短期记忆障碍)、视觉空间认知障碍、嗅觉障碍等)、由慢性应激引起的认知障碍、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆等)等)、路易体病(例如帕金森氏病中的认知障碍、弥漫性路易体病、路易体痴呆、与路易体病相关的运动障碍等)等。

[0174] 本申请基于在日本提交的专利申请第2015-55532号，该申请的全部内容并入本文中。