



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109069466 B

(45) 授权公告日 2021.06.15

(21) 申请号 201780028711.1

WO 2009093206 A2, 2009.07.30

(22) 申请日 2017.05.09

Kevin G. Liu. Identification of a novel series of 3-piperidinyl-5-sulfonylindazoles as potent 5-HT6 ligands.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009, 第3214-3216页.

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109069466 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

Kjartan F. Herrik. The 5-HT6 receptor antagonist idalopirdine potentiates the effects of acetylcholinesterase inhibition on neuronal network oscillations and extracellular acetylcholine levels in the rat dorsal hippocampus.《Neuro pharmacology》.2016, (第107期),

(30) 优先权数据
PA201600286 2016.05.11 DK

Kevin G. Liu. Identification of a novel series of 3-piperidinyl-5-sulfonylindazoles as potent 5-HT6 ligands.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009, 第3214-3216页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.09

David Wilkinson. Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT6 receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.《Lancet Neurol》.2014, 第13卷(第11期),

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/060979 2017.05.09

S E Starkstein. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease.《J Neurol Neurosurg Psychiatry》.2005, 第77卷(第1期),

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/194496 EN 2017.11.16

(73) 专利权人 H.隆德贝克有限公司
地址 丹麦渥尔比

(72) 发明人 K·T·奥德格伦

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

代理人 吴小瑛

(51) Int.Cl.

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

CN 104619344 A, 2015.05.13

审查员 张冲

WO 2009093206 A2, 2009.07.30

权利要求书1页 说明书10页

B

CN 104619344 A, 2015.05.13

(54) 发明名称

5-HT₆受体拮抗剂用于治疗阿尔茨海默病伴情感淡漠共病

本发明涉及5-HT₆受体拮抗剂用于治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠,包括给予有效剂量的5-HT6受体拮抗剂以改善或增加乙酰胆碱酯酶抑制剂的作用。

CN 109069466

(57) 摘要

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

1. 艾达鲁毗啶或其药学上可接受的盐在制备通过改善或增强多奈哌齐或其药学上可接受的盐的作用以治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠的药物中的应用。

2. 根据权利要求1所述的应用,其中艾达鲁毗啶的药学上可接受的盐是盐酸盐。

3. 根据权利要求1所述的应用,其中所述多奈哌齐的药学上可接受的盐是盐酸盐。

4. 根据权利要求1所述的应用,其中艾达鲁毗啶的剂量范围是从30mg/天至60mg/天。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的应用,其中所述治疗减轻或缓解了认知缺损。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的应用,其中所述治疗改善了患者的日常生活活动。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的应用,其中所述治疗减轻或缓解了患者整体机能的缺损。

8. 根据权利要求1-4中任一项所述的应用,其中所述治疗改善了认知。

9. 艾达鲁毗啶或其药学上可接受的盐与多奈哌齐或其药学上可接受的盐在制备治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠的药物组合物中的应用。

10. 根据权利要求9所述的应用,其中艾达鲁毗啶的药学上可接受的盐是盐酸盐。

11. 根据权利要求9所述的应用,其中所述多奈哌齐的药学上可接受的盐是盐酸盐。

12. 根据权利要求9所述的应用,其中艾达鲁毗啶的剂量范围是从30mg/天至60mg/天。

13. 根据权利要求9所述的应用,其中所述治疗减轻或缓解了认知缺损。

14. 根据权利要求9所述的应用,其中所述治疗改善了患者的日常生活活动。

15. 根据权利要求9所述的应用,其中所述治疗减轻或缓解了患者整体机能的缺损。

16. 根据权利要求9所述的应用,其中所述治疗改善了认知。

5-HT₆受体拮抗剂用于治疗阿尔茨海默病伴情感淡漠共病

技术领域

[0001] 本发明涉及5-HT₆受体拮抗剂用于治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠,包括给予有效剂量的5-HT₆受体拮抗剂以改善或增强乙酰胆碱酯酶抑制剂的作用。

背景技术

[0002] 痴呆是临床综合征,其特征在于无法通过正常衰老解释的多个认知区缺陷、功能显著下降和无谵妄。此外,神经精神症状通常在首次诊断时已经存在,然后随着疾病的进展随着时间的推移而增加数量和强度。阿尔茨海默病(AD)患者的神经精神症状是多样的,范围从情感淡漠到躁动。

[0003] 已有建议使用选择性5-HT₆受体拮抗剂治疗认知功能障碍并且是基于若干推理。例如,已经表明选择性5-HT₆受体拮抗剂调节胆碱能和谷氨酸能神经元功能。已经在认知功能动物模型中证实了选择性5-HT₆受体拮抗剂的活性。自从第一个选择性5-HT₆受体拮抗剂被披露以来,已经有若干报道是关于这些选择性化合物在认知功能体内模型中的活性。

[0004] N-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-苄胺(INN名称为艾达鲁毗啶)是一种当前处于临床开发中的有效且具选择性的5-HT₆受体拮抗剂。N-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-苄胺也已经被披露为Lu AE58054。

[0005] N-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-苄胺被首次披露于WO 02/078693中并且N-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-苄胺的剂量范围被披露于WO 2014/037532中。

[0006] Lancet Neurol[柳叶刀神经病学]2014;13:141-49(于2014年10月6日在线发表)已经报道了一项随机、双盲、安慰剂对照的2期试验。该研究(在下文中称为LADDER研究)评估了多奈哌齐治疗的中度AD患者对艾达鲁毗啶认知性能的影响。

[0007] Avineuro制药公司(Avineuro Pharmaceuticals)正在开发一种口服小分子5-HT₆受体拮抗剂AVN-211(CD-008-0173),用于潜在治疗认知症状和阿尔茨海默病。AVN-211是一种3-磺酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物并且在WO 2009/093206中被披露为3-苯磺酰基-5,7-二甲基-2-甲基硫烷基-吡唑并[1,5-a]嘧啶。

[0008] Axovant科学有限公司(Axovant Sciences Ltd)正在开发一种口服小分子5-HT₆受体拮抗剂RVT-101(SB-742457,CAS登记号607742-69-8),用于潜在治疗阿尔茨海默病。RVT-101是一种8-哌嗪-1-基喹啉衍生物并且在WO 2009/093206中被披露为3-苯基磺酰基-8-哌嗪-1-基-喹啉。

发明内容

[0009] 本发明提供了用5-HT₆受体拮抗剂治疗阿尔茨海默病,作为乙酰胆碱酯酶抑制剂对共病情感淡漠患者的辅助治疗。

具体实施方式

[0010] 情感淡漠的特征在于丧失参加活动的起始和动机,回避社交和情绪冷漠。患有情感淡漠的患者逐渐患有日常功能减退和特定认知缺陷(例如执行认知功能障碍)的风险增加。因此,这类患者往往比其他患有阿尔茨海默病的患者更早地依赖家庭提供更多的护理,这导致家庭的压力增加。

[0011] 本发明的诸位发明人出人意料地发现,情感淡漠是阿尔茨海默病患者亚组的表型标志物,该亚组对5-HT₆受体拮抗剂艾达鲁吡啶联合乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐((RS)-2-[(1-苯基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氨基-2,3-二氢茚-1-酮)的治疗响应增强。

[0012] 由于艾达鲁吡啶是一种具有高特异性且几乎不与其他药理学受体结合的5-HT₆受体拮抗剂,因而认为其他5-HT₆受体拮抗剂例如AVN-211和RTV-101,也会在阿尔茨海默病患者伴共病情感淡漠中产生增强的治疗响应。

[0013] 本发明的实施例

[0014] 在下文披露了本发明的实施例。第一实施例表示为E1,第二实施例表示为E2,等等。

[0015] E1 5-HT₆受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,其通过改善或增加乙酰胆碱酯酶抑制剂的作用以治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠。

[0016] E2在E1的一个实施例中,5-HT₆受体拮抗剂选自下组,该组由艾达鲁吡啶、AVN-211和RTV-101或所述5-HT₆受体拮抗剂的药学上可接受的盐组成。

[0017] E3在E1或E2的一个实施例中,5-HT₆受体拮抗剂是艾达鲁吡啶或其药学上可接受的盐。

[0018] E4在E1或E3的一个实施例中,5-HT₆受体拮抗剂是艾达鲁吡啶的盐酸盐。

[0019] E5在E1或E2的一个实施例中,5-HT₆受体拮抗剂是AVN-211 或其药学上可接受的盐。

[0020] E6在E1或E2的一个实施例中,5-HT₆受体拮抗剂是RTV-101 或其药学上可接受的盐。

[0021] E7在E1的一个实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂选自下组,该组由多奈哌齐、利凡斯的明和加兰他敏或所述乙酰胆碱酯酶抑制剂的药学上可接受的盐组成。

[0022] E8在E1或E7的一个实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐或其药学上可接受的盐。

[0023] E9在E1或E8的一个实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐的盐酸盐。

[0024] E10在E1或E7的一个实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是利凡斯的明或其药学上可接受的盐。

[0025] E11在E1或E10的一个实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是利凡斯的明的盐酸盐或酒石酸盐。

[0026] E12在E1或E7的一个实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是加兰他敏或其药学上可接受的盐。

[0027] E13在E1或E12的一个实施例中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是加兰他敏的氢溴酸盐。

[0028] E14在E1、E3或E8的一个实施例中,5-HT₆受体拮抗剂是艾达鲁吡啶并且乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐。

[0029] E15在E1或E14的一个实施例中,5-HT₆受体拮抗剂是艾达鲁毗啶的盐酸盐并且乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐的盐酸盐。

[0030] E16在E1、E14或E15的一个实施例中,艾达鲁毗啶的剂量范围是从10mg/天至90mg/天。

[0031] E17在E1、E3、E4、E14或E15的一个实施例中,艾达鲁毗啶的剂量范围是从30mg/天至60mg/天。

[0032] E18在E17的一个实施例中,艾达鲁毗啶的剂量是30mg/天。

[0033] E19在E17的一个实施例中,艾达鲁毗啶的剂量是60mg/天。

[0034] E20在E1、E8、E9、E14或E15的一个实施例中,多奈哌齐的剂量范围是从2mg/天至25mg/天,优选为从5mg/天至23mg/天。

[0035] E21药物组合物,其包含选自由艾达鲁毗啶、RVT-101和 AVN-211,或所述5-HT₆受体拮抗剂的药学上可接受的盐组成的组的 5-HT₆受体拮抗剂,和选自由多奈哌齐、利凡斯的明和加兰他敏或其药学上可接受的盐组成的组的乙酰胆碱酯酶抑制剂,用于治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠。

[0036] E22选自由艾达鲁毗啶、RVT-101和AVN-211或其药学上可接受的盐组成的组的5-HT₆受体拮抗剂在制造用于治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠的药物中的用途。

[0037] E23选自由艾达鲁毗啶、RVT-101和AVN-211,或药学上可接受的盐5-HT₆受体拮抗剂组成的组的5-HT₆受体拮抗剂,和选自由多奈哌齐、利凡斯的明和加兰他敏或乙酰胆碱酯酶抑制剂的药学上可接受的盐组成的组的乙酰胆碱酯酶抑制剂,在制造用于治疗阿尔茨海默病伴共病情感淡漠的药物中的用途。

[0038] E24在前述实施例中任一项的一个实施例中,阿尔茨海默病处于轻度至中度阶段。

[0039] E25在前述实施例中任一项的一个实施例中,阿尔茨海默病处于中度至重度阶段。

[0040] 定义

[0041] 在整个说明书中,术语“5-HT₆受体拮抗剂”和任何具体的5-HT₆受体拮抗剂,例如艾达鲁毗啶、AVN-211或RVT-101,旨在包括,除非另外说明,该化合物的任何形式,例如游离碱和药学上可接受的盐。游离碱和药学上可接受的盐包括无水形式和溶剂化形式(如水合物)。无水形式包括无定形形式和结晶形式,并且溶剂合物包括结晶形式。进一步地,除非另外说明,术语“5-HT₆受体拮抗剂”包括人类5-HT₆受体拮抗剂(也可以表示为“h5-HT₆受体拮抗剂”。

[0042] 同样地,术语“乙酰胆碱酯酶抑制剂”(缩写为“AChEI”)和任何具体的乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如“多奈哌齐”,旨在包括该化合物的任何形式,例如游离碱和药学上可接受的盐等。

[0043] 术语“乙酰胆碱酯酶抑制剂”(AChEI)是本领域的普通技术人员已知的并且包括选自下组的化合物,该组由以下组成:多奈哌齐 ((RS)-2-[(1-苯基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基-2,3-二氢茚-1-酮)、利凡斯的明 ((S)-3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基N-乙基-N-甲基氨基甲酸酯)、加兰他敏 ((4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-六氢-3-甲氧基-11-甲基-4aH-[1]苯并呋喃并[3a,3,2-ef][2]苯并氮杂-6-醇)和他克林(1,2,3,4-四氢吖啶-9-胺)。乙酰胆碱酯酶抑制剂的FDA批准的剂量由本发明涵盖。例如,在轻度至中度阿尔茨海默病的治疗的对照临床试验中显示有效的多奈哌齐剂量,是口服给予5mg或10mg,每天一次。多奈

哌齐的23mg口服每日一次剂量也被批准用于治疗中度至重度AD。

[0044] 在本发明上下文中,当5-HT₆受体拮抗剂例如艾达鲁毗啶、AVN-211或RVT-101或任何其他5-HT₆受体拮抗剂,与AChEI例如多奈哌齐、利凡斯的明、他克林或加兰他敏组合使用时,这表明在一个实施例中,所述两种化合物可以同时给予,例如以包含两种化合物的药物组合物进行给予。在另一个实施例中,当5-HT₆受体拮抗剂与 AChEI组合使用时,这表明所述两种化合物在合适的单独药物组合物中分开给予。这些单独的组合物可以同时地,例如在每天早晨或晚上、每天一次、以有规律地间隔进行给予;或者它们可以独立给予,例如:一种化合物在早晨、每天一次、以有规律地间隔给予,另一种化合物在晚上、每天一次、以有规律地间隔给予。

[0045] 在本发明的上下文中,共病是指与初步诊断(例如阿尔茨海默病)一起存在的一种以上的障碍或疾病(例如情感淡漠),其中初步诊断是患者被纳入和/或治疗的原因。

[0046] 情感淡漠在本发明的上下文中被定义为1或更高的分数,例如通过应用NPI仪器获得的2,或3,或4,或6,或8或12的分数。NPI 是一项经过12项验证的结构化访谈,由护理人员组成,被设计为评估痴呆患者的行为障碍,并且包括十个行为区域(包括情感淡漠)和两个植物性神经系统区域。NPI被进一步描述于Cummings JL等人, The Neuropsychiatric Inventory:comprehensive assessment of psychopathology in dementia[神经精神症状问卷:痴呆患者精神病理学的综合评估],Neurology[神经病学]1994;44:2308-14。

[0047] 5-HT₆受体拮抗剂的“治疗有效剂量”是与阿尔茨海默病(如通过 ADAS-cog所测量)(Rosen WG等人,A new scale for Alzheimer's disease[一份关于阿尔茨海默病的新量表],Am J Psychiatry[美国精神病学杂志]1984;141:1356-64)以及与联合疗法组合治疗的阿尔茨海默病相关痴呆的临幊上可观察到的体征和症状的基线相比,足以提供可观察到的治疗益处的量。

[0048] 术语“每日”意指给定的连续二十四(24)小时时间段。

[0049] 在此使用术语“剂量”意指向正治疗的患者给予处于一个剂型的 5-HT₆受体拮抗剂或乙酰胆碱酯酶抑制剂。在一些实施例中,该剂量是单一口服配制品。在一些实施例中,该剂量被配制为向患者给予的片剂、胶囊剂、丸剂或贴剂。

[0050] 在本发明上下文中,“单位剂型”是指药物组合物的配制单位,例如片剂或胶囊。

[0051] 术语“有效每日剂量”意指在连续二十四(24)小时时间段内向对疗法有需要的患者给予的5-HT₆受体拮抗剂或AChEI的总量。在此仅仅作为用于示意该术语的含义的非限制性实例,90mg的有效每日剂量应意指并且包括在二十四小时时间段内给予90mg的单一剂量,在二十四小时时间段内给予两个剂量(每个45mg),以及在二十四小时时间段内给予三个剂量(每个30mg),以此类推。当以此方式给予5-HT₆受体拮抗剂时,即在二十四小时时间段内给予超过一次,可以将此类给予均匀分布在二十四小时时间段内或甚至同时或接近同时给予。

[0052] 如在此所使用的术语“剂量范围”是指说明的试剂的量的可接受变化的上限和下限。典型地,可以向经历治疗的患者给予说明的范围内的任何量的试剂的剂量。

[0053] 在此使用术语“治疗”意指减轻、减少或缓解受试者的疾病的至少一种症状。例如,相对于痴呆,术语“治疗”可以意指减轻或缓解认知缺损(例如记忆和/或定向缺损)或总体机能(整体机能,包括日常生活活动)的缺损和/或减缓或逆转总体或认知缺损的进行性恶

化。

[0054] 药学上可接受的盐

[0055] 本发明还包括5-HT₆受体拮抗剂的盐,典型地是药学上可接受的盐。此类盐包括药学上可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。

[0056] 适合的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸以及类似物。适合的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、反丁烯二酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲烷磺酸(methanesulfonic)、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、苯乙醇酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、丁二酸、甲烷磺酸(methane sulfonic)、乙烷磺酸、酒石酸、抗坏血酸、帕莫(pamoic)酸、双亚甲基水杨酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、柠檬酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸以及8-卤代茶碱,例如8-溴茶碱以及类似物。药学上可接受的无机或有机酸加成盐的另外的实例包括在Berge, S.M.等人, J.Pharm.Sci.[药物科学杂志]1977, 66, 2中列出的药学上可接受的盐,将其内容通过引用特此结合。

[0057] 此外,本发明的化合物能以未溶剂化形式存在以及以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。通常,将溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式用于本发明的目的。

[0058] 在本发明的一个具体实施例中,5-HT₆受体拮抗剂是艾达鲁吡啶的盐酸盐形式。

[0059] 药物组合物

[0060] 本发明进一步提供了药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的5-HT₆受体拮抗剂以及药学上可接受的载体或稀释剂。本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的5-HT₆受体拮抗剂之一以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0061] 5-HT₆受体拮抗剂能以单剂量或多剂量形式单独给予或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合给予。根据本发明的药物组合物可以用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的佐剂和赋形剂根据常规技术配制,这些常规技术是例如在以下中披露的技术: Remington: The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第21版, Gennaro编, 马克出版公司(Mack Publishing Co.), 伊斯顿,宾夕法尼亚州, 2005。

[0062] 药物组合物可以被具体配制以通过任何适合途径给予,例如经口、经直肠、经鼻、经肺、局部(包括经颊和舌下)、经皮以及非经肠(包括皮下、肌内和静脉内)途径。将领会的是,该途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质以及活性成分。

[0063] 用于经口给予的药物组合物包括固体剂型,例如胶囊、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、粉剂以及颗粒剂。适当时,根据本领域中熟知的方法,这些组合物可以制备为具有包衣,例如肠溶衣,或者它们可以被配制以提供活性成分的控制释放,例如持续或长久释放。用于口服给予的液体剂型包括溶液、乳液、悬浮液、糖浆和酏剂。

[0064] 用于肠胃外给予的药物组合物包括无菌水性和非水性可注射溶液、分散液、悬浮液或乳液以及欲在使用之前在无菌可注射溶液或分散液中重构的无菌粉剂。其他合适的给予形式包括但不限于栓剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴片和植入物。

[0065] 典型的口服剂量范围从每日约0.001mg/kg体重至约100mg/kg 体重。典型的经口

剂量范围还在每日约0.01mg/kg体重至约50mg/kg 体重。典型的经口剂量范围进一步在每日约0.05mg/kg体重至约10 mg/kg体重。经口剂量通常以每日一剂量或多剂量,通常一至三剂量给予。精确剂量将取决于给予频率及模式,所治疗的受试者的性别、年龄、体重及一般状况,所治疗的病症以及任何欲治疗的伴随疾病的性质及严重程度以及本领域的普通技术人员显而易见的其他因素。

[0066] 这些配制品还可以通过本领域的普通技术人员已知的方法以单位剂型呈现。用于说明性目的,用于经口给予的典型单位剂型可以含有从约0.01mg至约1000mg、从约0.05mg至约500mg,或从约0.5 mg至约200mg。

[0067] 本发明的5-HT₆受体拮抗剂通常以游离物质形式或以其药学上可接受的盐形式利用。一个实例是与游离碱具有相同效用的5-HT₆受体拮抗剂的酸加成盐。当5-HT₆受体拮抗剂含有游离碱时,此类盐以常规方式通过用药学上可接受的酸处理5-HT₆受体拮抗剂的游离碱的溶液或悬浮液来制备。适合的有机酸及无机酸的代表性实例描述于上文。

[0068] 对于非经肠给药,可以采用5-HT₆受体拮抗剂在无菌水溶液、水性丙二醇或芝麻油或花生油中的溶液。必要时应该适当缓冲此类水溶液并且首先用足够盐水或葡萄糖使液体稀释剂变得等张。水溶液特别适于静脉内、肌内、皮下及腹膜内给药。可以使用本领域的普通技术人员已知的标准技术将5-HT₆受体拮抗剂容易地掺入已知的无菌水性介质中。

[0069] 合适的药物载体包括惰性固体稀释剂或填料、无菌水性溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例包括但不限于糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯和水。类似地,载体或稀释剂可以包括单独或与蜡混合的本领域中已知的任何持续释放物质,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。通过组合5-HT₆受体拮抗剂与药学上可接受的载体而形成的药物组合物接着以多种适于所披露的给予途径的剂型容易地给予。这些配制品可以方便地通过药学领域已知的方法以单位剂型呈现。

[0070] 适于经口给予的本发明的配制品能以不连续单位形式呈现,例如各自含有预定量的活性成分以及任选地适合的赋形剂的胶囊或片剂。此外,经口可用配制品可以呈粉剂或颗粒剂、水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或水包油或油包水液体乳液的形式。

[0071] 若将固体载体用于经口给予,则该制剂可以被压片、以粉剂或丸粒形式置于硬明胶胶囊中或它可呈糖锭或锭剂形式。固体载体的量将广泛变化,但将在每剂量单位从约25mg至约1g的范围。若使用一种液体载体,则该制剂可以呈糖浆、乳液、软明胶胶囊或无菌可注射液体(例如水性或非水性液体悬浮液或溶液)形式。

[0072] 可以通过本领域中的常规方法制备本发明的药物组合物。例如,可以如下制备片剂:混合活性成分与普通佐剂和/或稀释剂,并且随后在常规压片机中压缩该混合物以制备片剂。佐剂或稀释剂的实例包括:玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶以及类似物。可以使用通常用于此类目的的任何其他佐剂或添加剂,例如着色剂、调味剂、防腐剂等,其条件是它们与活性成分兼容。

[0073] 5-HT₆受体拮抗剂通常以游离物质形式或以其药学上可接受的盐形式利用。适合的有机酸及无机酸的实例描述于上文。

[0074] 给药方案

[0075] 5-HT₆拮抗剂的给药方案将取决于拮抗剂的实际药代动力学曲线,但通常剂量范围为5-200mg/天,每天一次或两次给药。对于艾达鲁毗啶,优选的剂量范围是10-90mg/天,每天一次或两次给药,优选为每天一次。对于艾达鲁毗啶,优选的剂量范围是30-60mg/天,每天一次给药。

[0076] AChEI的给药方案将取决于抑制剂的实际药代动力学曲线,但通常剂量范围为5-200mg/天,每天一次或两次给药。加兰他敏典型地以 8mg/天至24mg/天给药,利凡斯的明典型地以3mg/天至12mg/天给药,并且多奈哌齐典型地以5mg/天至23mg/天给药。

[0077] 5-HT₆拮抗剂可以与AChEI或5-HT₆拮抗剂同时给予,并且AChEI 可以彼此独立地给予。

[0078] 在5-HT₆拮抗剂与AChEI同时给予的情况下,两种化合物可以包含在相同的单位剂型中(例如包含5-HT₆受体拮抗剂和AChEI的单一片剂)或单独的单位剂型中(例如,分别包含5-HT₆受体拮抗剂和 AChEI的两种片剂)。

[0079] 除非另外说明,剂量是根据活性药物成分的游离碱计算的。

[0080] 在此所引用的所有文献(包括出版物、专利申请以及专利)均通过引用以其全部内容特此结合,并且引用的程度如同每个文献被单独地并且明确地指示通过引用结合并且以其全部内容在此阐述(至法律允许的最大程度)。

[0081] 标题和副标题在此仅为方便而使用,并且不应以任何方式被解释为限制本发明。

[0082] 除非另外指示,否则在本说明书中使用的任何及所有实例或示例性语言(包括“例如”、“比如”、e.g.)及“照此”均仅意欲更好地阐明本发明,并且不会对发明的范围造成限制。

[0083] 除非在此另外指示或与上下文明显矛盾,否则在描述本发明的上下文中(尤其是以下权利要求书的上下文中),术语“一个/种”和“该”的使用应解释为包括单数和复数两者。除非另外指出,否则术语“包括”、“具有”、“包括”以及“包含”应被解释为开放性术语(即,意指“包括但不限于”)。除非在此另外指示,否则在此叙述的数值范围仅仅旨在充当单独地提及每个落入该范围内的单独数值的速记方法,并且每个单独的数值如同它被单独地在此列举一样而结合进本说明书中。

[0084] 在此引用及并入专利文件仅是为了便利,并且不反映此类专利文件的有效性、专利性和/或可执行性的任何观点。

[0085] 如适用的法律所允许,本发明包括随附在此的权利要求书中所述的主题的所有修改及等效物。

[0086] 实验

[0087] 实例1:艾达鲁毗啶的结合亲和力

[0088] 先前进行的体外结合研究已经报道(Arnt J等人,Lu AE58054,a 5-HT₆receptor antagonist, reverses cognitive impairment induced by subchronic phencyclidine in a novel object recognition test in rats[Lu AE58054,一种5-HT₆受体拮抗剂在大鼠的新物体识别试验中逆转由亚慢性苯环利定诱导的认知障碍], Int J Neuropsychopharmacol[国际神经精神药理学杂志]2010;13:1021-1033),N- (2- (6-氟-1H-吲哚-3-基) - 乙基) -3- (2,2,3,3-四氟丙氧基) - 苄胺是一种有效的选择性人类5-HT₆受体拮抗剂,具有以下对人类5-HT₆受体和其他人类5-HT受体亚型的亲和力:

[0089]	受体	K_i (nM)
	h5-HT ₆	0.83
	h5-HT _{1A}	2300
	h5-HT _{1B}	>10,000
	h5-HT _{1D}	2600
	h5-HT _{1E}	>4600
	h5-HT _{1F}	2400
	h5-HT _{2A}	83
	h5-HT _{2B}	>4100
	h5-HT _{2C}	250
	h5-HT ₇	>10,000

[0090] 表1:艾达鲁吡啶对5-HT受体的抑制

[0091] 实例2:LADDER研究

[0092] LADDER研究旨在评估多奈哌齐治疗的患有中度阿尔茨海默病的患者对艾达鲁吡啶认知性能的影响。

[0093] LADDER研究在ClinicalTrials.gov(美国临床试验数据库)注册,编号为NCT01019421,并在Wilkinson D等人,Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[艾达鲁吡啶,一种5-HT₆受体拮抗剂,对中度阿尔茨海默病患者(LADDER)的安全性和有效性:一项随机、双盲、安慰剂对照的2期试验]Lancet Neurol[柳叶刀神经病学]2014; 13:141-49中报道。

[0094] 278名年龄在50岁或以上的男性和女性患者,在筛选和基线时的简易精神状态检查(MMSE)评分为12-19,并且在筛选前每天接受多奈哌齐治疗4个月或更长时间并稳定在每天10mg,持续3个月或更长时间,符合纳入研究的条件。患者被随机分配(1:1)用艾达鲁吡啶或安慰剂进行双盲治疗。

[0095] 70分、11项的阿尔茨海默病评估量表(ADAS-cog)的认知分量表在基线和第4、12和24周评分。Rosen WG等人在A new scale for Alzheimer's disease[一份关于阿尔茨海默病的新量表],Am J Psychiatry[美国精神病学杂志]1984;141:1356-64中描述了ADAS-Cog量表。第24周时ADAS-cog从基线的变化是主要终点,并且研究表明,与安慰剂相比,艾达鲁吡啶的认知功能改善显著地更好。

[0096] 此外,在第24周预先指定并评估了许多次要疗效终点。在第24周,艾达鲁吡啶对预先指定的次要终点的影响均无统计学意义的显著性。

[0097] 实例3:艾达鲁吡啶对阿尔茨海默病患者伴共病情感淡漠的认知的治疗效果

[0098] 在分析如上文实例2中所述的LADDER研究的主要和次要终点之后,进行事后分析。通过神经精神症状问卷(NPI)次要疗效终点测量,事后分析集中于参与研究的情感淡漠评分为1或更高的患者。

[0099] 大约44%的参与患者在基线时的情感淡漠评分为1或更高:

[0100]	情感淡漠评分(NPI)	频率
	0	156

1	14
2	22
3	18
4	36
6	16
8	11
12	5

[0101] 表2:参与LADDER研究的患者在基线时的情感淡漠评分

[0102] 对于事后分析,如果通过神经精神症状问卷(NPI)测量的情感淡漠评分为1或更高,则认为存在情感淡漠。

[0103] 统计分析预测:通过ADAS-Cog评分(负评分意味着认知技能的下降较少,因此是令人希望的)测量的情感淡漠评分和艾达鲁吡啶对认知的治疗效果之间处于5%显著性水平的显著相互作用:

	估计	P-值	下部	上部
[0104] 在第24周时每单位增加NPI情感淡漠得分,认知治疗效果的变化	-0.64	0.030	-1.2	-0.062

[0105] 表3:NPI情感淡漠得分在第24周时每单位增加对认知效果的变化估计

[0106] 预测的相互作用也反映在两个亚组(伴有或不伴有情感淡漠)的艾达鲁吡啶治疗的实际疗效估计中

	估计
在第24周对不伴有情感淡漠患者的认知治疗效果	-0.81
在第24周对伴有情感淡漠患者的认知治疗效果	-3.8

[0108] 表4:在第24周对伴有和不伴有情感淡漠患者的认知效果

[0109] 实例4:艾达鲁吡啶对阿尔茨海默病患者(共患情感淡漠)在日常生活活动(ADL)方面的治疗效果

[0110] 在事后分析中分析与实例3中相同的患者群体。

[0111] 对于事后分析,如果通过神经精神症状问卷(NPI)测量的情感淡漠评分为1或更高,则认为存在情感淡漠。

[0112] 统计分析预测:通过ADCS-ADL评分(Galasko等人;An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's Disease [评估阿尔茨海默病临床试验的日常生活活动的问卷],Alzheimer Dis Assoc Disord[阿尔茨海默病与相关疾病].1997;11(增刊2):22-32) (积极评分意味着改善),测量的情感淡漠评分和艾达鲁吡啶对日常生活活动的治疗效果之间处于5%显著性水平的显著相互作用:

	估计	P-值	下部	上部
[0113] NPI情感淡漠得分在第24周时每单位增加对ADL治疗效果的变化	0.92	0.039	0.048	1.8

- [0114] 表5:NPI情感淡漠得分在第24周时每单位增加对ADL治疗效果的变化估计
- [0115] 预测的相互作用也反映在两个亚组(伴有或不伴有情感淡漠)的艾达鲁毗啶治疗的实际疗效估计中

[0116]	估计
在第24周对不伴有情感淡漠患者ADL的治疗效果	0.39
在第24周对伴有情感淡漠患者ADL的治疗效果	2.89

- [0117] 表6:在第24周对伴有和不伴有情感淡漠患者ADL的影响

[0118] 这些观察结果是新颖且出人意料的,因为对于患有阿尔茨海默病和共病情感淡漠的患者,无论是提高认知能力方面还是提高ADL方面,都没有事先确定的增强疗效的治疗方法。

- [0119] 测试

[0120] 如Arnt J等人所述的测定5-HT结合亲和力。Lu AE58054,一种 5-HT₆受体拮抗剂在大鼠的新物体识别试验中逆转由亚慢性苯环利定诱导的认知障碍。Int J Neuropsychopharmacol [国际神经精神药理学杂志] 2010;13:1021-1033。

[0121] 相关的精神病学测试(由NPI评估的ADAS-cog和情感淡漠)已经在上面的描述中被引用并且在此将其全文并入本文中。