

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96121477

※ 申請日期：96/06/14

※IPC 分類：

C07C ²³⁷/₀₄ (2006.01)

A61K ³¹/₁₆₅ (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療認知障礙之 α -胺基醯胺衍生物

~~A61P~~ ²⁵/₂₈ (2006.01)

A61P ²⁵/₁₄ (2006.01)

ALPHA-AMINOAMIDE DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

紐隆製藥公司 / NEWRON PHARMACEUTICALS S. p. A.

代表人：(中文/英文)

盧卡 班納堤 / Luca BENATTI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

義大利布雷索市亞里歐索托路 21 號

Via L. Ariosto, 21 BRESSO, Italy

國 籍：(中文/英文)

義大利 / Italian

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

(1) 帕特里夏 薩爾瓦蒂 / SALVATI Patricia

(2) 史戴芬諾 羅塞堤 / ROSSETTI Stefano

(3) 盧卡 班納堤 / BENATTI Luca

國 籍：(中文/英文)

(1)~(3) 義大利 / Italian

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲；2006/06/15；06012352.8

2.

3.

4.

5.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於經由投予 α -胺基醯胺，特別為沙芬醯胺(safinamide)，於學習上及記憶上之認知缺陷之藥物治療領域。可使用本發明化合物治療之認知障礙實例係與下列障礙有關，諸如自閉症、閱讀障礙、注意力缺陷過動症、精神分裂、強迫症、精神病、躁鬱症、憂鬱症、妥瑞氏症候群、兒童、青少年及成人之輕度認知缺損(MCI)與學習障礙、老化相關聯之記憶力缺損、老化相關聯之認知降低、阿茲海默症、巴金森症、唐氏症候群、創傷性腦部受傷、杭丁頓氏病、進行性上核麻痺症(PSP)、人類免疫缺乏病毒(HIV)、中風、血管病、皮克氏病或庫賈氏病(Creutzfeldt-Jacob diseases)、多發性硬化(MS)、其它白質病症及藥物誘發之認知惡化。

六、英文發明摘要：

The present invention is in the field of pharmacotherapy of cognitive deficits in learning and memory by administering an α -aminoamide, particularly safinamide. Examples of disturbances in cognition that can be treated with compounds of the invention are the ones associated with disorders such as autism, dyslexia, attention deficit hyperactivity disorder, schizophrenia, obsessive compulsive disorders, psychosis, bipolar disorders, depression, Tourette's syndrome, Mild Cognitive Impairment (MCI) and disorders of learning in children, adolescents and adults, Age Associated Memory Impairment, Age Associated Cognitive Decline, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Down's Syndrome, traumatic brain injury Huntington's Disease, Progressive Supranuclear Palsy (PSP), HIV, stroke, vascular diseases, Pick's or Creutzfeldt-Jacob diseases, multiple sclerosis (MS), other white matter disorders and drug-induced cognitive worsening.

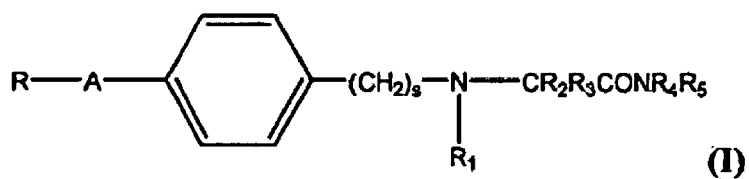
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係經由投予 α -胺基醯胺，特別為沙芬醯胺(safinamide)，對於認知障礙，亦即學習上及記憶缺陷藥物之治療領域。可使用本發明化合物治療之認知障礙實例係與下列障礙有關，諸如自閉症、閱讀障礙、注意力缺陷過動症、精神分裂、強迫症、精神病、躁鬱症、憂鬱症、妥瑞氏症候群、兒童、青少年及成人之輕度認知缺損(MCI)與學習障礙、老化相關聯之記憶力缺損、老化相關聯之認知降低、阿茲海默症、巴金森症、唐氏症候群、創傷性腦部受傷、杭丁頓氏病、進行性上核麻痺症(PSP)、人類免疫缺乏病毒(HIV)、中風、血管病、皮克氏病或庫賈氏病(Creutzfeldt-Jacob diseases)、多發性硬化(MS)、其它白質病症及藥物誘發之認知惡化。

【先前技術】

認知腦障礙之臨床特徵為記憶力、認知、推理、執行功能、規劃、判斷與情緒安定的進行性喪失，逐漸導致深度精神惡化。

寬廣範圍之病症係可導致認知障礙。

神經精神認知缺陷於患有神經精神障礙者常見。其中，精神分裂為精神病之慢性重度且造成失能的形式。科學家估計高度75%精神分裂病人有認知受損。傳統精神分裂之治療當以高劑量使用時無法有效治療精神分裂的認知缺陷。雖然曾經報告較為晚近發展出之精神分裂之治療，稱

作為非典型抗精神病藥，對認知缺陷有某些效果，但該等效果可能無法持久，或無法導致日常生活功能的改善。目前並無任何藥物核准用於治療精神分裂之認知缺陷。

更常見跨數種病理情況，隨著醫療上對癡呆篩檢的增加，識別出更多病人尚未符合癡呆的診斷標準，但仍然有顯著記憶或認知缺損，定義為輕度認知缺損(MCI)。

輕度認知缺損(MCI)為一種病症，其特徵為無癡呆但輕度新近記憶力喪失，或其它認知功能顯著受損至超出對該年齡層或教育程度所預期的程度。MCI 的診斷標準有：記憶方面疾病；日常生活活動異常；一般認知功能異常；對該年齡而言的記憶力異常；未精神錯亂。

落入 MCI、老化相關聯之記憶缺損、老化相關之記憶下降或類似診斷類別的病人數目參差不齊。例如根據 Barker et al. Br J Psychiatry, 1995 Nov; 167(5):642-8 之估計，單美國即有超過一千六百萬人有老化相關之記憶力缺損。

美國食品藥物管理局之顧問團於 2001 年 3 月 13 日規定 MCI「與阿茲海默症(AD)之癡呆不同的病症」為新藥治療的有價值標靶，而與該特定藥物是否也可減慢癡呆的進展無關。但目前已經用於治療本藥的藥物只有輕微的暫時效果。

曾經提倡多種藥物(包括非類固醇抗炎藥)、激素類(特別為雌激素)、維生素類(例如維生素 E)及草藥製劑(特別為銀杏(Ginkgo biloba))用於治療記憶力喪失。乙醯膽鹼

酯酶抑制劑係標準可用於阿茲海默症，也曾經用於治療 MCI。雖然若干此等藥劑仍然有展望，但由審慎執行經過明確控制的臨床試驗仍然存在有強勁效果。由於全部此等理由故，於 MCI 中尚未滿足醫療需求仍然極高。

以認知缺陷為特徵的腦部病症也可能引發進行性神經元退化，或繼發於創傷、梗塞、缺氧、感染或水腦之細胞死亡，係以記憶力受損為特徵，但也可能有其它認知缺陷，該等缺陷可導致癡呆的診斷。與認知缺陷及癡呆相關聯之疾病包括阿茲海默症、巴金森症、杭丁頓氏病、人類免疫缺乏病毒(HIV)、血管病、皮克氏病或庫賈氏病、多發性硬化(MS)、進行性上核麻痺(PSP)、及其它白質病症。此等疾病中，阿茲海默症佔美國最主要死因的第四位。2005 年，全美阿茲海默症患者佔超過 4 百萬人，於隨後之 20 年間預期患者數目不斷增加。已經研究多種藥物有關其用於改良阿茲海默症之認知方面及行為方面的效果。FDA 已經核准五種阿茲海默症的治療藥，但此等藥物最多只能提供輕度緩解，而無法進軍 AD 的起因。五種核准用於治療 AD 的藥物有 tacrine、donezepil、rivastigmine、galantamine、及 memantine。不幸地，此等藥物只能對認知缺陷獲得有限的與時間相依性的效果。

巴金森症(PD)是一種慢性進行性神經病變，臨床特徵為運動障礙，包括僵硬、運動遲緩、步態干擾、姿勢不穩、及震顫，震顫通常係於靜止時發生，但有些病人有姿勢震

顫及動作震顫成分。PD 在神經學上的特徵是黑質緻密部的多巴胺神經元的退化，結果導致該等多巴胺神經元所投射之紋狀體中之多巴胺的大為耗盡。認知缺損也是此種疾病的一項特徵，甚至係出現於非精神錯亂的早期 PD 病人，但非與該疾病的運動症狀有嚴格交互關聯。

顯然，已知巴金森症有與注意力、警覺性、知覺、動機、智慧及最後認知及記憶力相關缺陷。於大部分百分比病人（粗略為 50%），特別於早期巴金森症病人，此等缺陷並非全面性，也不嚴重而須歸類為癡呆。此外，於高度百分比之此等病人中，缺陷不會進行至癡呆。於某些個體，認知降低可能於輕度巴金森症相關皮質病理的存在下發展，相反地，廣泛皮質病變不一定會導致認知降低(Braak, H et al, Neurology, 64:1404-1410, 2005)。

目前最廣泛使用的巴金森症藥物為左多巴(levodopa)，儘管長期使用該藥物後嚴重運動併發症顯著，但左多巴仍然被視為最佳標準。自 1990 年代以來，多巴胺促效劑(DA)逐漸普及，多巴胺促效劑可作為延遲左多巴使用的早期治療，以及當單獨多巴胺促效劑的效果不足以控制病人的運動缺陷時，可作為左多巴的輔助治療。

不幸地，針對用於治癒巴金森症之該藥理介入治療，該藥物經由回復多巴胺狀態，誘發運動缺損，不僅實質上無法治癒認知缺陷，且經常對認知產生負面效果。

參考文獻中未曾報告使用左多巴對認知方面或甚至認知缺陷上有任何效果證據。此等負面發現係由全面性參考

文獻說明。以下為非排它表單：

Huber SJ et al. *Neurology*, 1987 Aug;37(8):1371-5;

Huber SJ et al. *Neurology*, 1989 Mar;39(3):438-40;

Poewe W et al., *Ann Neurol*. 1991 Jun;29(6):670-3;

Kulisevsky J et al., *Brain*, 1996 Dec;119 (Pt 6):2121-32;

Feigin A et al., *Brain* 2003 Jun 10;60(11):1744).

同時多巴胺促效劑(DA)乃一種寬廣處方的 PD 治療藥物類別，對巴金森症病人的認知功效也經常為負面效果。

Pergolide 是一種混合 D1/D2 多巴胺促效劑對認知功能的效果係於早期輕度巴金森症接受評估(Brusa L et al., *J Neural Transm*. 2005 Feb;112(2):231-7)。認知評估係於停藥洗出期之後進行，而於 8 週(研究結束)後重複，並未顯示認知試驗分數的改善。

於另一群同年齡組的輕度 PD 病人中，一種混合 D2/D3 多巴胺促效劑 pramipexole，比較左多巴，可輕微但顯著惡化言語流暢程度、損害短期語言記憶及注意力執行功能，但不超過正常值(Brusa L et al., *J Neural Transm*. 2003;110: 373-380)。

另一種多巴胺藥物阿朴嗎啡(apomorphine)對反應時間有不良影響，但於視覺空間工作記憶(WM)不影響表現準確度(Costa A et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(2):55-66)。

此等資料提示多巴胺劑，特別為左多巴及多巴胺促效劑雖然已經證實對巴金森症病人改善運動功能有效，但對認知的功效仍有爭議，甚至於某些特定研究工作中造成認知

的惡化。

另一方面，有大量參考文獻報告膽鹼藥物特別於阿茲海默症可改善認知的假說。更為晚近 Emre M. 等人 (New England Journal of Medicine, 2004, 351:2509-2518) 報告於患有巴金森症相關癡呆 (PDD) 病人之雙盲式隨機分配安慰劑對照試驗中，膽鹼酯酶抑制劑 (rivastigmine) 之第一大型多中心比較。使用 rivastigmine 之病人於兩項主要結果測量值亦即阿茲海默症評估分數認知次分數及臨床通用改變印象的結果較佳，以及對於全部二次結果測量值，包括神經精神清單、日常生活活動、執行功能及 MMSE 的反應較佳。但其差異為中等，於 rivastigmine 組 (17%) 比較安慰劑組 (8%) 有較多病人由於不良作用而從實驗中剔除，最常見係因噁心副作用。即使客觀評估巴金森症，於兩組間並無差異，但於 rivastigmine 組 (1.7%) 比較安慰劑組更常見報告主觀手臂震顫惡化，由藥物作用於膽鹼系統預期具有此種副作用。此等資料提示前文說明之藥理介入治療可產生某些效果，但經常必須犧牲嚴重病發的副作用諸如震顫的惡化來獲得若干成效。實際上，巴金森症的震顫經常可使用抗膽鹼藥物改善。抗膽鹼藥係包括 trihexyphenidyl、benztropine、及 procyclidine。但抗膽鹼治療的副作用，諸如口乾、視力模糊、排尿困難、昏亂及對認知造成的負面影響可能限制此等藥劑的使用。

整體而言此等資料顯示認知改善仍然並無有效藥物高度尚未滿足的醫療需求領域。使用若干藥物例如膽鹼酯酶

抑制劑觀察得中等且不一致的效果，造成需要有更多更有效更安全的治療。特別於巴金森症，膽鹼酯酶抑制劑造成震顫的惡化，醫療介入可用於恢復與疾病相關的運動改善諸如左多巴或 DA，經常造成認知功能的惡化，對於可改善認知而不會造成疾病之運動障礙的新藥需求極高。

【發明內容】

根據本發明，發現式(I) α -胺基醯胺化合物及其藥學上可接受之鹽，特別是沙芬醯胺(safinamide)，可有效用於治療於前述多種疾病所觀察到的認知障礙，可經口投予，而不會由於與諸如 phenserine、rivastigmine、donezepil、及 galanthamine 等化合物相關聯的抗膽鹼活性所造成的毒性副作用。

式(I) α -胺基醯胺化合物特別為 safinamide，並非膽鹼酯酶抑制劑。因此於投予式(I) α -胺基醯胺化合物，特別為 safinamide 後不會預期觀察到於巴金森症病人使用 rivastigmine 所觀察到的相同毒性作用，諸如噁心、嘔吐、眩暈、心搏過慢、震顫增加(Emre M. et al. NEJM, 351, 2509-2518, 2004)。

Safinamide 於病理性麩胺酸溢流的情況下為選擇性 MAO-B 抑制劑(對 MAO-A 不具有活性)及麩胺酸釋放抑制劑。Safinamide 並非麩胺酸受體拮抗劑，原因在於 Safinamide 對任何麩胺酸受體不具有親和力。其作用機轉說明於若干公開文獻，其中以下列舉非排它性表單。

Biochemical and Electrophysiological Studies on the Mechanism of Action of PNU-151774E, a Novel Antiepileptic Compound: Salvati P.; Maj R.; Caccia C.; Cervini M.A.; Lamberti E.; Pevarello P.; Skeen G.A.; White H.S.;

Wolf H.H.; Faravelli L.; Mazzanti M.; Mancinelli E.; Varasi M.; Fariello R.G.
J. Pharmac. Exp. Ther.; 288: 1151-1159, Mar 1999

Safinamide(NW-1015)於動物研究模型及健康志願者之 MAO-B 抑制性質特徵。 C. Caccia, R. Musanti, M.

Calabresi, E. Lamberti, P. Tocchetti, L. Dal Bo, R.G. Fariello, L. Benatti, and P. Salvati. Abs 862.16 - 31st Annual Meeting Society for Neuroscience 2001 San Diego, California, Nov. 10-15

Safinamide 及其甲基化類似物於大鼠皮質神經元之神經保護效果。 Curatolo L., Faravelli L., Caccia C., and Salvati P. Poster G-36 -

Congresso Nazionale SINS - Torino, 8-11 Settembre 2001

Safinamide(NW-1015)為 MAO-B 與麩胺酸釋放抑制劑之新穎組合，於巴金森症之動物研究模型中具有神經保護效果。 R. Maj, C. Caccia, E. Lamberti, M. Calabresi, R.G. Fariello, L. Benatti and P. Salvati. Poster n. B91-XXX Congresso Nazionale SIF Genova, 30 Maggio-2 Giugno 2001。

也曾經提示除了於神經退化病症且特別於巴金森症及缺血之症狀療效之外，safinamide 可能具有長期神經保護效果。此種效果已經於動物研究模型中獲得驗證(F. Vaghi et al; 27 th annual meeting Neuroscience New Orleans 1997 October 25-30 abs n 212.9)。但曾經顯示 (Journal of Pharmacology and Experimental

Therapeutics, 1998, 285:397-403) safinamide「本身」於正常大鼠於大鼠的被動逃避試驗中無法改善認知，該試驗為據稱可與人類改善認知的抑制藥具有活性之試驗。

巴金森症病人之臨床資料顯示經過 3 個月治療後，safinamide 可顯著改善 UPDRS 分數。當 safinamide 與多巴胺促效劑併用時，此種改善特別顯著(Stocchi, F et al. Neurology, 2004 Aug 24;63(4):746-8)。

發明人今出乎意外地發現，於患有早期巴金森症之非精神錯亂病人進行為期六個月的雙盲式臨床試驗中，比較單獨使用多巴胺促效劑之該組(對照組)，safinamide 結合多巴胺促效劑(DA)不僅可顯著改善與疾病的運動症狀相關聯之 UPDRS 分數，同時於處理開始後的 3 個月和 6 個月檢查時，也可改善於對照組觀察得的認知惡化及/或比較處理前改善認知。詳言之，出乎意外地發現 safinamide 添加至穩定劑量之多巴胺促效劑可：a)比較基準線(惡化狀況係符合於前文摘述之參考文獻所述)，可對抗單獨使用多巴胺促效劑觀察得的認知惡化；b)比較處理開始前觀察得之基準線效能，於一連串試驗中可改善病人的表現。

此乃新穎發現，原因在於先前揭示已經將式 1 化合物與退化疾病，特別為巴金森症及缺血相關聯，於該等疾病中該等化合物及 safinamide 特別由於其 MAO-B 抑制活性及抗驚厥活性具有神經保護劑角色將扮演某種角色而造成疾病改善效果。式(1)化合物顯示可抑制由於 bicuculline 及巰基丙酸所引發的抽搐和致命，且可抑制 MAO 活性(WO

90/14334)。該揭示時提示 MAO-B 抑制劑具有神經保護效果 (Strolin Benedetti M and Doster P, Biochem. Pharmacol. 1988, 38, 555-561)。

未曾說明 safinamide 對本資料觀察得之認知效果的作用機轉。但該作用機轉極為可能為神經保護效果，諸如於動物研究模型中對 safinamide 所述，神經保護效果只於 12 週時間亦即相當短時間可測得，神經元細胞的死亡為不可逆。神經保護劑期望可減慢疾病的進行，於長期試驗（諸如兩年期試驗）中驗證藉藥物處理可顯著減輕對照組病人所觀察得的疾病惡化。

因此比較先前揭示，此種效果於如此短時間內變顯著係完全出乎意外。

於巴金森症(PD)病人觀察得寬廣範圍之相對輕微的認知缺陷。於諸如記憶力、視覺空間處理、注意力、概念形成以及執行功能的不同的認知領域觀察到有認知缺陷。

若干認知缺陷與前額葉皮質之下列局部病灶所報告的缺陷類似，連同多巴胺於將基底神經節與前額葉皮質鏈結的複雜電路調控上所扮演的角色，結果獲得多巴胺刺激程度變化可修改認知效能表現的假說。

但於患有巴金森症病人，左多巴及多巴胺促效劑二者皆曾經報告可改善、損害、或不影響前額葉認知效能，以及改善、損害或不影響如前文報告之記憶功能。

此等資料提示左多巴及多巴胺促效劑已經證實於巴金森症病人具有改善運動功能的效果，對認知具有之爭議性

效果，甚至於某些特定工作上造成認知的惡化。此種差異的原因在於過度多巴胺受體刺激可能對認知功能有害 (Murphy Bl et al, PNAS, 1996, vol 93 and Ruzicka E et al., J Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 57, 998-1001, 1994)。曾經提示多巴胺活性對獲得最佳認知功能的臨界範圍，超出此範圍則導致認知失調。

出乎意外地，safinamide 結合多巴胺促效劑可改善認知，而多巴胺促效劑本身依據前述參考文獻，於本試驗中造成若干認知功能的惡化。實際上如此當然會造成多巴胺的利用率升高，發明人相當確定會出現此種情況，原因在於於同一個試驗中，safinamide 改善運動分數 (UPDRS) 優於多巴胺促效劑的效果，而 UPDRS 係與多巴胺強度嚴格相關聯。實際上，發明人發現經過 DA 促效劑治療之病人觀察得的惡化，可能係由於前額葉皮質的多巴胺刺激程度過高，超過建議可改善認知的最理想多巴胺刺激程度。雖言如此，當將此 DA 促效劑添加至療法中，safinamide 可逆轉認知的損害。此點對於 MAO-B 抑制劑為全然出乎意外者。

此外，rasagiline 為一種用於 PD 治療上 MAO-B 抑制劑，據報告 rasagiline 不會改善認知，單純係不會惡化認知：「rasagiline 每日 1 次每次 1 毫克劑量可改善巴金森症之症狀，包括運動的起伏波動，而於早期 PD 病人及中等至惡化的 PD 病人不會顯著增加認知副作用及行為副作用的發生率」，如於 Agilet (rasagiline) 進行 TEMPO 及

PRESTO 關鍵性研究的再分析所引述，於澳大利亞薩爾斯堡，巴金森症精神功能異常會議，2004 年中提出。

此等 MAO-B 抑制劑對認知功能的效果曾經提示主要係與其神經保護效果有關，也有假說，該效果可能係由於神經傳遞物質且特別為多巴胺於相關腦區的利用率增加。也顯示多巴胺的短缺實際上涉及巴金森症病人的記憶力受損的病理生理學(J Neural Transm. (1994) 41:259-266; Trends in Pharmacological Sciences, (2005) 26:27-35)。

此外，safinamide 的麩胺酸釋放抑制效果也可說明對 PD 病人的認知功能之正向發現。

麩胺酸為哺乳動物中樞神經系統(CNS)的主要興奮性神經傳遞物質，且可媒介跨越大部分興奮性神經突觸之神經傳遞。麩胺酸可刺激多個突觸後受體，包括 NMDA 受體及 AMPA 受體。

如大量參考文獻證據證實，麩胺酸受體活性的減低特別 NMDA 受體活性的減低明顯破壞學習與記憶。實際上，曾經研究 NMDA 受體促效劑及 AMPA 受體促效劑(非拮抗劑)提升認知的可能(Weiser T, 2004, in Cognitive enhancing drugs, Buccafusco JJ editor, pp89-96-Birkhauser, Austria)。

因此好奇 NMDA 受體拮抗劑，memantine 是一種已經核准達到臨床階段的麩胺酸藥物。本實例及其特殊性特別係由 Youdim MB and Buccafusco JJ, Trends in

Pharmacological sciences (2005) 26:27-35)所敘述。Memantine 目前於美國核准用於治療中度至重度阿茲海默症(AD)。一項假說為此種效果可能與藥物的神經保護作用相關聯。另一項假說為 NMDA 型麩胺酸受體於阿茲海默症以張力方式而非相位方式被過度活化。此種連續溫和的活化，可能導致突觸可塑性(學習)的神經元損傷及受損。於此等情況下，於正常靜止情況下可阻斷 NMDA-閘控通道的 Mg^{2+} 離子無法再發揮其效果。一項假說為 memantine 是一種具有「改良鎂」特徵之麩胺酸拮抗劑，原因在於 memantine 模擬 Mg^{2+} ，memantine 經由取代 Mg^{2+} 的生理角色來緩和認知缺陷且恢復突觸的可塑性(Danysz W and Parsons CG.; Int J Geriatr Psychiatry (2003) 18 (Suppl 1):S23-32; Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G.; Neurotox Res. (2000) 2 (2-3):85-97)。

若此項假說為真，其係有關 NMDA 拮抗劑作為與 Mg^{2+} 結合位置相關聯之特定作用機轉之認知提升劑活性相關聯。通常並不適用於全部 NMDA 拮抗劑，如前文報告 NMDA 拮抗劑通常對認知造成負面影響；也不適用於諸如 safinamide 之化合物，其抑制麩胺酸之釋放，無法透過麩胺酸受體發揮作用。

所述作為麩胺酸釋放抑制劑之一種藥物為 riluzole。於臨床前期試驗中，本 riluzole 化合物顯示例如於大鼠實驗性腦部受傷改善認知，但其效果並非藉神經保護機轉

來媒介。實際上，該 riluzole 化合物於腦缺血及巴金森症的研究模型中也顯示作為神經保護劑(Benazzouz A et al., Eur. J. of Pharmacol. 1995, 284, 299-307; J Neurotrauma, 1996, 13, 767-80)。

Riluzole 於 1996 年於美國核准用於 ALS，目前正在 PD 和 AD 的臨床試驗中，但此等試驗原理係基於 riluzole 的神經保護劑效果。

由於此等理由故，如於本發明驗證，safinamide 之作用機轉與其用於多巴胺受體促效劑(多巴胺受體促效劑的本身造成認知功能受損)相關聯所觀察到的正面認知效果並無明顯切割關係。此點特別為真，考慮由於此處所述之試驗時間短，故無法主張神經保護效果，神經保護機轉較可能係與由 MAO-B 抑制劑或 NMDA 拮抗劑 memantine 或 riluzole 所引發之對認知的正面效果相關聯。也無法主張於相關中樞神經系統區，因 MAO-B 抑制作用而具有可提升多巴胺濃度的效果，原因在於 safinamide 並非以單一治療投予，反而 safinamide 係於多巴胺促效劑組合投予，而 DA 的「本身」可能由於過度多巴胺刺激作用而對認知造成損傷。

最後，重要地值得一提，記憶力係由數個分開程序呈現，不同型的記憶力可能與不同的腦區相關聯。因此理由故，有多種神經傳遞物質涉及認知，包括乙醯膽鹼、正腎上腺素、多巴胺血清素、GABA、麩胺酸、組織胺、胜肽類、及其受體。此等媒介物質共同發揮作用，但由於基於另一

個系統調節其中一個系統，故偶爾對多於一個標靶的組合活性可能無法預測。有不同治療標靶組合藥劑的實際應用於參考文獻中並不普遍。

更特別就發明人所知，於參考文獻中並無任何實例說明具有 MAO-B 抑制活性之化合物與麩胺酸鹽釋放抑制效果結合之實例，也無任何此種藥物對認知有正面效果的實例。

由於缺乏先前驗證，故此種機轉的結合確實對認知有正面效果，本發現全然出乎意外。

除了對疾病的運動方面及認知方面的有利效果之外，Safinamide 與 DA 組合的安全性輪廓資料極為有利。如此表示本發明之進一步治療優勢，考慮膽鹼酯酶抑制劑證實用於 PD 病人改善認知缺陷有中等效果，造成運動表現上的若干方面惡化，引發多種非期望的副作用。本發明之一具體例為 safinamide 或更常見為式(I)化合物可用於預防或改善由多巴胺促效劑對 PD 病人之認知效能所引起的負面影響。

考慮與 DA 結合使用時觀察到的顯著功效，考慮於 PD 的全部處理造成多巴胺狀態的增加，本發明之一具體例為 safinamide，且更常見為式(I)化合物可用於治療與使用左多巴以及其它用於治療 PD 的藥物結合用來處理認知受損。

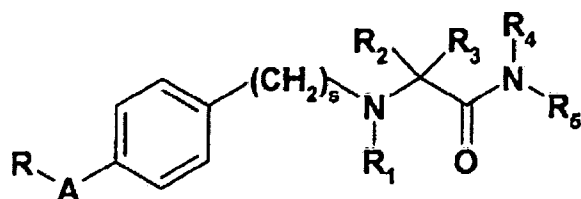
更常見，本發明提供經由利用通式(I)之 α -胺基醯胺化合物，提供優於既有處理之用於處理認知障礙之快速且高

度有效之方法。

發現式(I) α -胺基醯胺化合物且特別為 safinamide 可於哺乳動物(例如人類、非人靈長類或大鼠)改善認知功能及處理認知受損。改善認知功能包括「提升」認知功能(影響個體受損的認知功能，讓認知功能較為接近與年齡匹配的正常未受損個體的認知功能，包括影響比較正常個體之認知功能降低狀態)，以及「保有」認知功能(影響正常認知功能或受損的認知功能，故認知功能不會降低也不會降至低於於個體初次呈現認知受損或診斷受損時所觀察得的程度以下，例如不會降至於無治療存在下期望的認知功能下降的程度)。於本發明之一具體例中，哺乳動物具有改善的正常認知功能。於一具體例中，該哺乳動物呈現與老化相關的認知受損。於一具體例中，該哺乳動物為患有與疾病或病症相關聯之認知受損的個體。於一具體例中，該哺乳動物為具有與下列病症相關聯之認知功能受損之人類，諸如自閉症、閱讀障礙、注意力缺陷過動症、精神分裂、強迫症、精神病、躁鬱症、憂鬱症、妥瑞氏症候群、兒童、青少年及成人之輕度認知缺損(MCI)與學習障礙、老化相關聯之記憶力缺損、老化相關聯之認知降低、阿茲海默症、巴金森症、唐氏症候群、創傷性腦部受傷、杭丁頓氏病、進行性上核麻痺症(PSP)、人類免疫缺乏病毒(HIV)、中風、血管病、皮克氏病或庫賈氏病(Creutzfeldt-Jacob diseases)、多發性硬化(MS)、其它白質病症及藥物誘發之認知惡化。於一具體例中，認知功

能的受損係由於或歸因於阿茲海默症所引起。於另一具體例中，認知功能的受損係由於或歸因於輕度認知受損(MCI)所引起。

本發明係有關式(I)化合物之用途



其中：

- A 為 $(CH_2)_n-X$ 基團，其中 n 為 0 至 5 之整數，X 為 CH_2 、O、S 或 NH；

- s 為 1 或 2；

- R 為呋喃基環、噻吩基環、吡啶基環或苯基環，視需要經以各自分別選自於鹵素、羥基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、或三氟甲基之一個或兩個取代基取代；

- R₁ 為氫、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_7 環烷基；

- R₂ 及 R₃ 各自分別係選自氫；視需要可經以羥基或苯基取代之 C_1-C_4 烷基、視需要可經以選自於 C_1-C_6 烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷氧基或三氟甲基中之一個或兩個取代基取代之苯基，或 R₂ 及 R₃ 與其鍵聯之碳原子共同形成 C_3-C_6 環烷基環；

- R₄ 及 R₅ 各自分別為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基，或 R₄ 及 R₅ 與其鍵聯之氮原子共同形成一個 5-7 原子飽和雜環系環；

或其異構物、混合物及藥學上可接受之鹽用於製備改善

認知功能及治療認知缺損之藥物之用途。

烷基及烷氧基可為分支鏈基團或可為直鏈基團。

本發明化合物之醫藥上可接受之鹽例如包括與無機酸例如硝酸、鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸等所形成之酸加成鹽；或與有機酸諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、草酸、丙二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸、苯甲酸、桂皮酸、扁桃酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、及水楊酸等所形成之酸加成鹽。

若干式(I)化合物有非對稱性碳原子，因此可呈外消旋混合物或個別光學異構物(對映異構物)存在。如此，式(I) α -胺基醯胺之「醫藥上可接受之鹽」一詞也表示於其範圍內包括全部可能異構物及其混合物，以及任何醫藥上可接受之代謝產物、生物前驅物及/或前藥，亦即一種化合物具有與式(I)之 α -胺基醯胺中之一者不同的結構式，但當投予哺乳動物特別投予人類時可直接或間接於活體內轉成具有式(I)之化合物。

較佳式(I)化合物為下述化合物，其中 A 為選自於 CH_2 、 $(\text{CH}_2)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-S}$ 及 $(\text{CH}_2)_n\text{-O}$ 中之一個基團，其中 n 為 1 至 5 之整數；

- s 為 1 或 2；

- R 為苯基環，視需要經以各自分別選自於鹵素、三氟甲基、甲氧基中之一個或兩個取代基取代，或噻吩基環；

- R_1 為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

- R_2 及 R_3 各自分別為氫或視需要可經以羥基或苯基取代

之 C_1-C_4 烷基，或視需要可經以 1 或 2 個鹵原子取代之苯基，或 R_2 及 R_3 與其鍵聯之原子共同形成一個 C_1-C_6 環烷基環；

• R_4 及 R_5 為氫或 C_1-C_4 烷基或與其鍵聯之氮原子共同形成一個吡咯啉環或哌啉環，及其醫藥上可接受之鹽。

特定式(I)化合物之實例包括：

2-(4-苄氧基苄基胺基)-丙醯胺；

2-[4-(2-甲氧基苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(S)-(+)-2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(R)-(-)-2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-甲基-丙醯胺；

2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-N-甲基-丙醯胺；

N-{2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]}-丙醯基-吡咯啉；

2-[4-(3-甲氧基苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(3-氰基苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(S)-(+)-2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(R)-(-)-2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-甲基-丙醯胺；

2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-N-甲基-丙醯胺；

N-{2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]}-丙醯基-吡咯啉；

2-[4-(4-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-甲基-丙醯胺；

2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(S)-(+)-(2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(R)-(-)-(2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(S)-(+)-(2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

(R)-(-)-(2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-(4-苄氧基苄基胺基)-3-羥基-丙醯胺；

2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-3-羥基-丙醯胺；

2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-3-羥基-丙醯胺；

2-(4-苄氧基苄基胺基)-3-羥基-N-甲基-丙醯胺；

2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-3-羥基-N-甲基-丙醯
胺；

2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-3-羥基-N-甲基-丙醯
胺；

2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-3-羥基-N-甲基-丙醯
胺；

2-[4-(3-氯基苄氧基)-苄基胺基]-3-羥基-N-甲基-丙
醯胺；

2-[4-(3-氯基苄氧基)-苄基胺基]-2-甲基-3-羥基-N-
甲基-丙醯胺；

2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(2-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；

- 2-{4-[2-(3-氟苯基)-乙氧基]苄基胺基}-丙醯胺；
- 2-{4-[2-(3-氟苯基)-乙基]苄基胺基}-丙醯胺；
- 2-[N-(4-苄氧基苄基)-N-甲基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-苄硫基苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-(2-氟苄硫基)-苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-(2-氯苄硫基)-苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-(3-氟苄硫基)-苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-(3-氯苄硫基)-苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-(3-苯基丙氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-(4-苯基丁氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-[4-(5-苯基戊氧基)-苄基胺基]-丙醯胺；
- 2-(4-苄氧基苄基胺基)-3-苯基-N-甲基-丙醯胺；
- 2-(4-苄氧基苄基胺基)-3-甲基-N-甲基-丁醯胺；
- 2-(4-苄氧基苄基胺基)-2-苯基-乙醯胺；
- 2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-苯基-乙醯胺；
- 2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-苯基-乙醯胺；
- 2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基-N-甲基胺基]-2-苯基-乙醯
胺；
- 2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基-N-甲基胺基]-2-苯基-乙醯
胺；
- 2-[4-(3-氯苄氧基)-苄基胺基]-2-苯基-乙醯胺；
- 2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-(2-氟苯基)-乙醯
胺；
- 2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-(3-氟苯基)-乙醯

胺；

2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-(2-氟苯基)-乙醯

胺；

2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-(3-氟苯基)-乙醯

胺；

2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-2-(3-氟苯基)-乙醯

胺；

2-(4-(2-噻吩基氧基)-苄基胺基)-丙醯胺；

或其異構物、混合物及醫藥上可接受之鹽。

可以有效量用作為單一治療或與其它式(I)化合物組合用於治療病人之一種或多種認知障礙之較佳式(I)化合物為：(S)-(+)-2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺或(S)-(+)-2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺。

式(I)化合物由 W090/14334、W094/22808、W097/05102、W0 97/05111、W0 99/35123、及 W099/35215 已知為可用作對中樞神經系統具有活性之化合物，可用作為抗癲癇劑、抗巴金森症劑、神經保護劑、抗鬱劑、及解痙催眠劑(也參考 Pevarello P. et al. (1998), J. Med. Chemistry, 41:579-590)。

於一具體例中，接受治療之患者為有需要緩和或抑制認知障礙症狀之哺乳動物，包括人類。

特別，需要前述處理之哺乳動物被投予一劑如前文定義之式(I)之 α -胺基醯胺，該劑量係於由約 0.3 至約 100 毫克/千克體重/日之範圍。如此處使用之「處理」包括任何

藉手續或施用至哺乳類且特別為人類進行之照護，該等處理意圖用於：a)可能好發疾病/病症但尚未診斷出患有疾病/病症之個體預防疾病或病症的發生；b)抑制疾病/病症或病情，亦即停止疾病/病症或病情的發展；c)緩解疾病/病症或病情，亦即造成疾病/病症或病情的退行。

如此哺乳動物包括人類之認知障礙病情可獲得抑制或減輕。

於另一個態樣中，本發明包括作為於治療認知障礙具有活性之一醫藥上可接受之組成物之活性劑投予之式(I) α -胺基醯胺，該組成物可藉習知程序製備，例如將該活性劑與醫藥上可接受之治療上呈惰性之有機及/或無機載劑材料或賦形劑材料混合。

於本發明之一具體例中，哺乳動物具有認知功能，經由投予用來治療 PD 之藥物該認知功能進一步惡化。於該種情況下，本化合物係組合該等藥劑投予。組合治療(或「共同治療」)包括投予本發明之式(I) α -胺基醯胺化合物及至少一種第二藥劑，例如：

-多巴胺促效劑諸如 bromocriptine、cabergoline、lisuride、pergolide、ropinirole、apomorphine、sumanirole、rotigotine、talipexole、dihydroergocriptine、及 pramipexole，

-左多巴、左多巴加 carbidopa (SINEMET®)、左多巴加控制釋放 carbidopa (SINEMET-CR®)、左多巴加 benserazide (MADOPAR®)、左多巴加控制釋放

benserazide (MADOPAR-HBS),

-COMT 抑制劑諸如 tolcapone 及 entacapone,

-STALEVO®, Amantadine,

-作為一特定治療計劃之一部分，該治療計劃意圖經由對抗前述藥劑(單獨或於不同組合中)對認知功能的負面影響，且同時進一步改善 PD 的運動功能障礙來提供有利功效。

本發明之一具體例為式(I)化合物且特別為 safinamide 與用於巴金森症來治療震顫之抗膽鹼劑組合使用。實際上，巴金森症的震顫通常可使用抗膽鹼藥來改善。抗膽鹼藥包括 trihexyphenidyl、benztropine、及 procyclidine。但抗膽鹼治療之副作用有多種，包括對認知功能的負面影響。

本發明化合物也可組合其它藥物諸如膽鹼酯酶抑制劑及/或乙醯膽鹼調節劑使用，可用於但非限於改良諸如阿茲海默症、巴金森症及前述全部病症等病理情況中改善認知功能。

組合投予此等治療劑典型係於特定時間進行(通常依據所選用之組合而定為數分鐘、數小時、數日或數週)。「組合治療」可能意圖涵蓋，但通常並非意圖涵蓋將兩種或多種此等治療劑作為分開的單一治療計劃之一部分投予，相信可能導致本發明所意圖涵蓋的組合。「組合治療」意圖涵蓋以循序方式或同時投予此等治療劑。同時投予例如可經由對個體投予具有固定比例之各治療劑之單顆膠囊，或

以各治療劑之多顆單一膠囊形式投予。同時投予或實質上同時投予各治療劑可藉任何適當途徑執行，包括但非限於口服途徑、靜脈途徑、肌肉途徑，以及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可藉相同途徑或不同途徑投予。例如所選用之組合物中之第一治療劑可藉靜脈注射投予，而該組合之另一種治療劑可經口投予。

另外，例如全部治療劑可經口投予，或全部治療劑可藉靜脈注射投予。治療劑之投予順序並無狹窄限制。「組合治療」也涵蓋進一步與其它生物活性成分及非藥物治療（例如手術或輻射治療）組合來投予如前文說明之治療劑。此處組合治療進一步包含非藥物治療，非藥物治療可於任何適當時間進行，只要可達成治療劑與非藥物治療之組合的有利功效即可。

本發明之 α -胺基醯胺組成物可以多種不同劑型投予，例如經口投藥係呈錠劑、喉片、膠囊劑、糖衣錠或膜衣錠、液體溶液劑、乳液劑或懸浮液劑劑型；經直腸投藥係呈栓劑劑型；經腸道外投藥例如係藉肌肉或靜脈注射或輸注投予；以及經皮投藥係呈貼片、軟膏劑、乳液劑、洗劑、溶液劑、膠漿劑、乳膏劑、噴霧劑、及鼻噴霧劑劑型。

可用於製備此等組成物之適當醫藥上可接受之治療惰性有機及/或無機載劑或賦形劑材料例如包括水、明膠、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、纖維素、硬脂酸鎂、滑石、植物油類、環糊精類、聚烷二醇類等。式(I) α -胺基醯胺組成物可經滅菌，且可含有熟諳技藝人士眾所周知的額外成

分，諸如保藏劑、安定劑、濕潤劑、或乳化劑例如石蠟油、一油酸甘露酯、滲透壓調整鹽、緩衝劑等。

此外，固體口服劑型連同活性劑，可含有稀釋劑例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纖維素、玉米澱粉、或馬鈴薯澱粉；潤滑劑例如矽土、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣及/或聚乙二醇類；黏結劑例如澱粉類、阿拉伯膠類、明膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素或聚乙炔基吡咯啉酮；崩散劑例如澱粉、褐藻酸、褐藻酸鹽類、或乙醇酸澱粉鈉；發泡混合物；染料；甜味劑、濕潤劑例如卵磷脂、波麗索貝(polysorbates)、硫酸月桂酯類；以及醫藥調配物中一般使用的無毒且藥理上無活性物質。醫藥製劑可以任一種已知方式製造，例如利用混合、造粒、打錠、包糖衣、或包膜衣之製程製備。

口服調配物包含持續釋放調配物，持續釋放調配物可以習知方式製備，例如施用腸衣至錠劑及粒劑而製備。

口服投藥用之液體分散液可為例如糖漿劑、乳液劑及懸浮液劑。糖漿劑可額外含有例如蔗糖或蔗糖與甘油及/或甘露糖醇及/或山梨糖醇作為載劑。

懸浮液劑及乳液劑例如可含有天然樹膠、瓊脂、褐藻酸鈉、果膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素、或聚乙醇醇作為載劑。肌肉注射用之懸浮液劑或溶液劑連同活性化合物可含有醫藥上可接受之載劑，例如無菌水、橄欖油、油酸乙酯、甘醇類例如丙二醇，以及若有所需適量立杜卡因(lidocaine)鹽酸鹽。靜脈注射或靜脈輸注用之溶液劑例

如可含有無菌水作為載劑，或較佳可呈無菌水性溶液劑或等張食鹽水溶液劑劑型。

栓劑連同活性成分可含有醫藥上可接受之載劑，例如可可脂、聚乙二醇、聚氧伸乙基山梨聚糖脂肪酸酯界面活性劑或卵磷脂。

包括式(I) α -胺基醯胺類之組成物通常係呈每單位劑型例如含有 20 毫克至 7000 毫克活性成分之劑量單位形式。依據清除率而定，適當治療為每日投予一次或二次或三次。如此，期望劑量可以單劑提供，或以適當時間間隔以平分劑量提供，例如每日投予 2 至 4 次或更多次小劑量。

包括式(I) α -胺基醯胺之醫藥組成物每劑量單位例如膠囊、錠劑、粉末注射劑、茶匙、栓劑等，可含有 20 毫克至 7000 毫克活性劑。

欲投予至最佳治療有效劑量方便由熟諳技藝人士測定，基本上將隨製劑強度、投藥模式、病理情況的進展或所治療的特定記憶障礙或認知障礙而改變。此外，與接受治療的特定個體相關聯的因素，包括個體年齡、體重、飲食、及投藥時間，將導致須將劑量調整至適當治療有效程度。

如前文定義由本發明之使用及方法所衍生之優點有多項，包括基本上可治療任一型認知障礙症狀且有出乎意外的有利的安全性的資料輪廓。

【實施方式】

<實施例>

<臨床實施例>

實施例 1：Cogtest

Cogtest®(臨床試驗用電腦化認知試驗組)設計來提供最高品質的電腦化認知試驗供臨床試驗用。於 Cogtest®組中的全部認知試驗皆由學術界神經精神專家及臨床試驗專家所發展。如此確保於認知神經學之最新發展，包括神經生理證據、功能神經影像證據及藥理來源證據皆被結合入 Cogtest®之程序存庫中且結合入醫藥臨床試驗中。

基於 Cogtest 存庫中可用試驗之綜論，以及選擇最有用的該等試驗包括適合巴金森症的 Cogtest 組，已經準備妥 Cogtest PD 組。但同樣也適用於其它病理情況來測試認知、反應時間及反應能力的兩大領域。

試驗組耗時 20-30 分鐘投藥，適用於不同文化和不同國家。試驗組包括下列試驗：

試驗 1-聽覺數字排序

聽覺數字排序工作為工作記憶與執行功能的試驗。參與者被提供長度遞增(由 2 位數至最大 8 位數)的一組數字(例如 936)，要求受試者將該等數字排序，由最低排序至最高。此工作係由原先的庫伯(Cooper)數字排序工作(Cooper JA et al. (1991). Brain. 114: 2095-2122)調整修改，該工作顯示對藥理介入例如於巴金森症病人對藥理介入敏感

(Cooper JA et al. (1992) Brain. 115. 1701-1725; Cooper JA et al.(1993), Neuropsychologia, 31. 933-949; Gabrieli JDE et al.. (1996), Neuropsychology. 10. 322-332; Hoppe C et al., (2000). The Clinical Neuropsychologist, 14. 38-55)。

試驗 2-空間工作記憶力(SWM)

本工作的整體標的係判定簡短時間呈現視覺標的的空間所在位置，個體可如何準確地回憶起該標的空間位置。該工作涉及於顯示裝置上顯示於不同位置的幾個標的，讓個體觸摸螢幕上回憶起該標的出現的所在位置。經過指示後共出現兩種情況：(1)當標的仍然在螢幕上直接觸摸標的；(2)延遲情況，標的的呈現與反應間有延遲，使用等數試驗(隨機)分配，涉及於標的的呈現與有機會反應間有 2 秒或 12 秒的延遲。於呈現與回憶間的延遲期間，出現多個不同位置的轉移而需要個體主動觸摸。轉移情況有助於防止個體的視覺固定位置和手部位置免於留在該標的的位置附近。

試驗 3-策略標的檢測(STD)

本試驗係類似於紙筆「消去」試驗或 WAIS-III 之「打叉」次試驗，其係要求個體將嵌入多個注意力轉移物間的標的刺激打叉。本電腦化試驗中，參與者直接觸摸觸控式螢幕上的標的刺激(形狀)。本試驗的額外特徵為個體事前並未被告知哪一個刺激是「標的」。反而個體必須經由選擇多個刺激之一，觀察回授指示該項選擇為對或錯，來學習哪一個刺激是正確標的。本特徵係類似於威斯康辛卡片

分類試驗(WCST)所使用的特徵，WCST 中，個體只能由考試的回授中學習得正確的「規則」。所測量的變數為：總實驗時間(由「準備」之螢幕結束至末次反應終點，以毫秒表示)、總正確反應數、總保留錯誤(錯誤按下屬於前一組的標的但非本組標的)、策略效率變數(對各組試驗於螢幕上正確按壓位置間所橫過的地域之累進距離)，該變數係根據參考文獻(Weintraub, S., & Mesulam, M.M. (1987). Archives of Neurology 44 621-625)。

試驗 4-敲擊速度

敲擊速度試驗係評估單純運動速度及手部靈巧度。Cogtest 版本係類似 Halstead Reitan 神經精神試驗組的手指敲擊試驗或手指擺盪試驗，該等試驗已經全面性用於多項神經精神研究，對於抗精神病藥的運動效果以及對多種神經疾患(包括腦血管病和巴金森症)的影響敏感，於該等疾病中顯示對外側腦功能失調敏感度良好。除了計算兩手食指敲擊的總數之外，也記錄各次和每次反應的延遲，產生敲擊次數的變因指數。

摘要變數為：每次試驗平均敲擊速率(右手)(平均敲擊間隔，以毫秒表示)、全部試驗之標準差敲擊速率(右手)(平均敲擊間隔，以毫秒表示)、(總敲擊數)(右手)、每次試驗平均敲擊速率(左手)(平均敲擊間隔，以毫秒表示)、全部試驗之標準差敲擊速率(左手)(平均敲擊間隔，以毫秒表示)、(總敲擊數)(左手)，該等變數係根據參考文獻(Reitan, R.M.

(1979) Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratories, Inc.:

Reitan, R.M., & Wolfson, D. (1985); The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation. Tucson: Neuropsychology).

含括敲擊速度試驗的理由有二。第一，需要結合可作為共同變因的效能測量值，藉此「運動」效應部分係出自於「認知」效應。第二，含括敲擊速度可滿足於 CPMP EWP 指南的建議，其中建議須含括「計時效能工作」作為二次結果測量值。藥物對敲擊速度的影響可提供藥物有效的有用證據。本試驗工作也可作為實驗室中之運動徐緩的研究模型。

試驗 5-單純反應時間(SRT)

反應時間試驗為用來評估心理運動速度的傳統試驗。刺激完全為視覺刺激(不像設定位移試驗中也可聽到聲調刺激)，刺激係在出現十字線(十字線的水平與垂直交叉中點位在螢幕上)有隨機延遲之後出現視覺刺激，該十字線係用來讓參與試驗者的目光集中，隨後才開始刺激。本試驗有兩個不同期，亦即練習期和主要試驗期。練習期讓參與者可熟諳試驗，而於前進至主要試驗前達到穩定的基準線。呈現 24 個刺激，參與試驗者必須達到至少 20 個正確的標準才能繼續前進。本期整個期間皆提供回授。參與試驗者三次嘗試通過本期，否則試驗會前進至終端螢幕然後跳出試驗。若達成練習標準，則提供主試驗。以相同方式給予兩組 50 次試驗，讓參與試驗者於整個試驗期間中途

有休息時間。藉按下空隔按鍵作反應。摘述變因為：試驗期進行多少次；早期反應次數；無反應的試驗次數；完成的試驗次數；完成的正確試驗次數；回答正確的總數；正確反應時間平均值；不正確反應時間平均值；正確反應時間的標準差。

試驗 6-選擇反應時間(CRT)

反應時間試驗係用來評估心理運動速度的傳統試驗，本試驗係特別測量選擇反應時間。於本試驗中，指示參與者按下鍵盤上左手邊或右手邊與螢幕上紅圈或綠圈(刺激)出現該邊相對應的按鍵。刺激的出現完全為視覺(不似設定位移試驗，其中也可聽到音調刺激)，且係於十字線(水平與垂直取中於螢幕上)呈現後的一段任意延遲時間出現視覺刺激，十字線係用來將刺激開始之前集中參與者的目光注意力。本試驗有兩個不同期，亦即練習期和主要試驗期。練習期讓參與者熟諳試驗，於主試驗前達到穩定基準線。於螢幕左側或右側隨意呈現 20 個刺激，參與者必須達到 20 個中有至少 16 個的標準才能夠繼續進行試驗。整個期間皆提供回授。參與者可 3 次嘗試跨越本期，否則試驗將前進至最終畫面，然後跳出試驗。若達成練習標準，則隨後提供主試驗。以相同方式提供 100 次試驗，換言之於 750 毫秒至 1500 毫秒間的不等隨機暫停之後刺激出現於十字線的左側或右側。於本試驗期間並無切斷標準，也未提供回授。參與者必須將右手食指放在紅鍵上，來替代英文鍵盤上的「/」按鍵。左食指係放在綠色按鍵上，將

替代英文鍵盤上的「z」鍵。藉按下與該圓圈出現的畫面上該側相對應的按鍵作回應。檢驗者係按下滑鼠的左鍵來移動試驗。

<實施例 2>

<臨床方案>

進行有安慰劑對照平行組、隨機分配的多國雙盲式第 III 期研究來比較 2 口服劑量 safinamide 與安慰劑。安慰劑組係由接受穩定劑量多巴胺促效劑處理病人所組成。根據於不同國家的臨床程序，多巴胺促效劑可為臨床實務上所使用的該種多巴胺促效劑。共召募 269 位病人(每一支約 90 病人)且處理 6 個月。主要功效變因為 UPDRS III。全部隨機分配的病人皆係於篩選時、基準線、第 12 週及第 24 週(或早期中止)使用 Cogtest 來測試認知受損。

<結果>

基準線資料顯示比較 Cogtest 健康志願者樣本，跨整個樣本的認知功能受損顯著。執行功能以及非言語工作記憶力最為受損。

單獨使用 DA 處理的對照組顯示隨著時間而惡化，與此種處理所預期的惡化相吻合。使用低劑量和高劑量 safinamide 處理的兩組於 3 個月和 6 個月的評估時間對若干認知變因顯示比較基準線顯著改良。對執行功能(推理和解題)此種效果最顯著。

至於 safinamide 的功效之明顯實例，「策略標的檢測」試驗資料顯示二處理組(低劑量和高劑量 safinamide)自

基準線至 3 個月和 6 個月兩者皆觀察得顯著改良之分數 (Z-分數)。

十、申請專利範圍：

替換本

1. 一種選自(S)-(+)-2-[4-(2-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺及(S)-(+)-2-[4-(3-氟苄氧基)-苄基胺基]-丙醯胺之化合物用於製備改善認知功能及治療與認知缺損有關疾病之藥物的用途，該疾病係選自於自閉症、閱讀障礙、注意力缺陷過動症、精神分裂、強迫症、精神病、躁鬱症、妥瑞氏症候群、兒童、青少年及成人之輕度認知缺損(MCI)與學習障礙、老化相關聯之記憶力缺損、老化相關聯之認知降低、唐氏症候群及血管病中之一種。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中，該藥物係以約每日0.3至約100毫克/千克體重之劑量範圍投予。

3. 如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，該認知缺損係與申請專利範圍第1項中疾病之藥理治療有關。

4. 如申請專利範圍第3項之用途，其中，該藥理治療包括投予多巴胺(dopamine)促效劑或左多巴(levodopa)。

5. 如申請專利範圍第3項之用途，其中，該藥理治療包括投予抗膽鹼劑。

6. 如申請專利範圍第3項之用途，其中，該藥理治療包括投予膽鹼酯酶抑制劑及/或乙醯膽鹼調節劑。