



(10) 授权公告号 CN 114761008 B

(45) 授权公告日 2024.07.19

(21) 申请号 202080083764.5

(22) 申请日 2020.12.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 114761008 A

(43) 申请公布日 2022.07.15

(30) 优先权数据  
201941049513 2019.12.02 IN  
201941049515 2019.12.02 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.06.02

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2020/061367 2020.12.02

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02021/111320 EN 2021.06.10

(73) 专利权人 苏文生命科学有限公司  
地址 印度泰伦加纳邦

(72) 发明人 罗摩克里希纳·尼罗吉  
阿尼尔·卡巴里·欣德  
威那·雷巴利  
普拉迪普·贾亚拉扬

雷尼·亚伯拉罕  
文卡特斯瓦卢·贾斯蒂  
拉杰什·拜丹吉  
维贾伊·西德拉姆·贝纳德

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227  
专利代理师 张福誉 刘振佳

(51) Int.Cl.  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/13 (2006.01)  
A61K 31/27 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 109069449 A, 2018.12.21  
CN 109069468 A, 2018.12.21

审查员 梁艳辉

权利要求书1页 说明书17页 附图3页

(54) 发明名称

用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法

(57) 摘要

本发明提供了用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,其包括施用有效剂量的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂。本发明还涉及包含纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂的药物组合,特别是用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物组合。本发明还提供了所述化合物在制备旨在用于治疗本文中所述病症的药物和包含所述化合物的药物组合物中的用途。

1. 马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂在制备用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物中的用途,其中所述药物配制成用于施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐或其可药用盐;并且所述NMDA受体拮抗剂是美金刚或其可药用盐;其中患有痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想、幻觉、或者妄想和幻觉。

2. 如权利要求1所述的用途,其中马舒匹定的所述可药用盐是二甲磺酸盐一水合物。

3. 如权利要求1所述的用途,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂是盐酸多奈哌齐。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述NMDA受体拮抗剂是盐酸美金刚。

5. 马舒匹定二甲磺酸盐一水合物和盐酸多奈哌齐在制备用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物中的用途,其中所述药物配制成用于施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物和盐酸多奈哌齐;其中患有痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想、幻觉、或者妄想和幻觉。

6. 马舒匹定二甲磺酸盐一水合物和盐酸美金刚在制备用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物中的用途,其中所述药物配制成用于施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物和盐酸美金刚;其中患有痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想、幻觉、或者妄想和幻觉。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的用途,其中所述痴呆选自阿尔茨海默病痴呆、与精神分裂症相关的痴呆、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆或额颞痴呆。

8. 如权利要求1所述的用途,其中所述痴呆是阿尔茨海默病痴呆,并且患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的所述行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想、幻觉、或者妄想和幻觉。

9. 如权利要求1所述的用途,其中所述痴呆是帕金森病痴呆,并且患有帕金森病痴呆的患者中的所述行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想、幻觉、或者妄想和幻觉。

10. 如权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括每天向所述患者施用25mg至125mg的马舒匹定或其可药用盐。

11. 如权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括每天向所述患者施用25mg至75mg的马舒匹定或其可药用盐。

12. 如权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括每天向所述患者施用75mg至125mg的马舒匹定或其可药用盐。

13. 如权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括每天向所述患者施用50mg或100mg的马舒匹定或其可药用盐。

14. 如权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括每天向所述患者施用5mg至25mg的多奈哌齐或其可药用盐。

15. 如权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括每天向所述患者施用5mg至30mg的美金刚或其可药用盐。

16. 如权利要求1至6中任一项所述的用途,其中所述药物配制成用于通过经口、经鼻或局部途径施用于所述患者。

17. 如权利要求1至6中任一项所述的用途,其中所述药物配制成用于每天一至三次、每周一至三次或每月一至三次施用于所述患者。

## 用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法

### 技术领域

[0001] 本发明提供了用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,其包括施用有效剂量的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂。本发明还涉及包含纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂的药物组合,特别是用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物组合。本发明还提供了所述化合物在制备旨在用于治疗本文中所述病症的药物和包含所述化合物的药物组合物中的用途。

### 背景技术

[0002] 在思维、记忆、行为和进行日常生活活动的能力方面的恶化属于痴呆的更广泛的域。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)痴呆是最常见的痴呆形式。另一些主要形式包括路易体痴呆(Lewy body dementia,LBD)、血管性痴呆(vascular dementia,VD)、帕金森病(Parkinson's disease,PD)痴呆、与精神分裂症相关的痴呆和额颞痴呆(frontotemporal dementia,FTD)。尽管它们在病理上彼此不同,但它们具有共同的并且通常共存的混合形式的症状。行为和心理症状是在痴呆的形式中观察到的常见症状之一,其表示一组异质性的非认知症状和行为。痴呆的行为和心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia,BPSD)也称为神经精神症状。BPSD构成痴呆综合征的主要组分,而无论其亚型如何。据估计,BPSD在其病程中影响所有痴呆对象中的多至90%并且与不良结局独立相关,所述不良结局包括患者和照料者之间的痛苦、早期和长期制度化(institutionalization)、药物滥用以及提高的健康护理成本。它们在临床上与认知症状一样是相关的,因为它们与功能和认知损害的程度密切相关。BPSD包括激越(agitation)/攻击性(aggression)、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨(elation)、烦躁(dysphoria)、易激惹、抑郁、冷漠、脱抑制(disinhibition)、妄想、幻觉以及睡眠或食欲改变。临床证据表明,与这些症状相关的行为相关回路和网络之间存在广泛的重叠。神经精神问卷(Neuropsychiatric Inventory,NPI)量表被广泛用于在患有痴呆的患者中评估神经心理症状。

[0003] 精神病症状在痴呆类型中是常见的,其中患病率为20%至70%。除了发生在患有AD的患者中之外,精神病也发生在患有广泛多种病因的其他痴呆的患者中(J Cell Mol Med 2012;16:995-1012)。据报道,在患有AD精神病的患者中,严重精神病的发生率提高与妄想和幻觉以及激越/攻击性症状的存在提高相关。目前,无药物治疗被批准用于患有AD精神病的患者,特别是经历严重精神病症状的患者。

[0004] 激越/攻击性在患有痴呆的患者中高度普遍,其涉及患者和照料者的情绪困扰、制度化风险以及较快的疾病状态进展速度。来自NPI的激越/攻击性、运动行为异常、发声异常、易激惹/不稳定性、焦虑和脱抑制的个别项目可表示激越/攻击性。目前,无药物治疗被批准用于治疗患有痴呆的患者中的激越/攻击性。冷漠通常也在痴呆中被观察到,并且是照料者痛苦的主要原因。冷漠的特征在于缺乏动机、主动性降低、运动不能和情绪冷漠。目前,无药物治疗被批准用于治疗患有痴呆的患者中的冷漠。抑郁在痴呆群体中也是常见的。尽

管抗抑郁剂被用于管理,但效用的证据好坏参半。在痴呆患者中也观察到睡眠障碍的高患病率。

[0005] 非药物干预和谨慎使用药物干预的组合是用于管理BPSD的推荐的治疗策略。已发表的文献表明,适度的症状益处与使用非典型抗精神病剂例如利培酮(risperidone)、奥氮平(olanzapine)和阿立哌唑(aripiprazole)对患有BPSD的患者进行短期治疗相关。然而,长期治疗的益处较不清楚(N Engl J Med.2006;355(15):1525-1538)。此外,必须平衡适度的益处与和这些药物相关的重大安全问题,包括加速认知衰退、卒中和死亡的风险,特别是在长期使用的环境下。非典型抗精神病剂与患有AD的患者中的认知恶化的统计学显著加速相关。最近被批准用于PD精神病的5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂匹莫范色林(pimavanserin)显示出,在第6周对神经精神问卷疗养院版(Neuropsychiatric Inventory Nursing Home Version, NPI-NH)精神病量表的统计学显著作用,然而,在AD研究中对激越无作用(The lancet neurology, 2018, 17, 213-222; NCT02992132)。在AD研究中用于激越的西酞普兰(citalopram) (30mg日剂量)显示186名患有AD的患者中的激越显著降低(JAMA 2014;311:682-91)。在西酞普兰治疗组中看到认知恶化和QT间期延长。

[0006] 鉴于目前治疗的适度效力,迫切需要确定新的药理学机制,通过这些机制可解决目前的限制,例如治疗BPSD时的副作用、认知恶化。

[0007] W02015083179公开了用于大规模产生1-[(2-溴苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-1H-吡啶二甲磺酸盐一水合物的方法。

[0008] W02017199071公开了用于治疗认知障碍的纯5-HT<sub>6</sub>受体(5-HT<sub>6</sub>R)拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂的组合。

[0009] W02017199072公开了用于治疗认知障碍的纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂与NMDA拮抗剂的组合。

[0010] W02019008484公开了纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂,特别是1-[(2-溴苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-1H-吡啶或其可药用盐的用途。然而,该专利申请未公开用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂的组合。

[0011] 5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂显示出对NPI域中的一种即冷漠的活性(W02017/194496)。在该所述专利W02017/194496中,没有关于对NPI的其他重要域的潜在效用的信息。尽管NPI域被归为单一尺度,但这些症状中的每一种的致病生物学原因是不同的。本领域技术人员不会预期,如果5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂在一个域中具有活性则意味着其也将在其他域中显示活性。多奈哌齐(donepezil)的作用主要在NPI域即冷漠中被观察到(Int J Geriatr Psychiatry.2011Feb; 26(2):150-7)。此外,评价了多奈哌齐对患有阿尔茨海默病的患者中的激越/攻击性的治疗,然而,与安慰剂相比,多奈哌齐未能显示出显著作用(N Engl J Med.2007Oct 4;357(14):1382-92)。

[0012] 预期NMDA受体拮抗剂美金刚通过阻断脑中的谷氨酸来发挥作用(Neurotox Res (2013)24:358-369),而5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂除了其他机制,包括提高乙酰胆碱水平之外通过提高脑中的谷氨酸水平来发挥作用(Expert Opin Investig Drugs.2015;24(12):1515-28)。因此,鉴于这些不同的机制,预期纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂与NMDA受体拮抗剂的组合不显示出对BPSD域中其药理学活性的一致性积极作用。

[0013] 马舒匹定(Masupirdine) (1-[(2-溴苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-1H-吡啶)是相对于密切相关的血清素亚型具有高选择性的纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂。

[0014] 本发明提供了纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂或其可药用盐,其与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂组合或者作为乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂的辅助来治疗BPSD。本发明基于这样的意想不到和出人意料的发现:纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂与充当乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐)或NMDA受体拮抗剂(美金刚)的化合物的组合在患有痴呆的患者中解决了一系列行为和心理症状,例如激越/攻击性、精神病(妄想和/或幻觉)、焦虑、冷漠和睡眠障碍等。基于这些结果,可推断纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂的这样的组合施用和/或共治疗导致在人中的治疗效力的改善。此外,本发明的纯5-HT<sub>6</sub>R拮抗剂马舒匹定或其可药用盐与多奈哌齐或美金刚组合治疗BPSD更有效。

### 发明内容

[0015] 本发明提供了用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,其包括施用有效剂量的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂。

[0016] 在一个方面中,本发明提供了用于在患有阿尔茨海默病痴呆、与精神分裂症相关的痴呆、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆和额颞痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,其包括施用有效剂量的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂。

[0017] 在另一个方面中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,其包括施用有效剂量的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂,其中痴呆中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为、或者食欲和进食改变。

[0018] 在另一个方面中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,其包括施用有效剂量的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂,其中纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂为马舒匹定或其可药用盐。

[0019] 在另一个方面中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂,其中乙酰胆碱酯酶抑制剂选自多奈哌齐、卡巴拉汀(rivastigmine)和加兰他敏(galantamine)或其可药用盐。

[0020] 在另一个方面中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂美金刚或其可药用盐。

[0021] 在另一个方面中,本发明涉及纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂在制备用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物中的用途,其中纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂是马舒匹定或其可药用盐。

[0022] 在另一个方面中,本发明涉及马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂在制备用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物中的用途,其中乙酰胆碱酯酶抑制剂选自多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏或其可药用盐。

[0023] 在另一个方面中,本发明涉及马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂美金刚或其可药用盐在制备用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物中的用途。

[0024] 在另一个方面中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物组合物,所述药物组合物包含纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂,其中乙酰胆碱酯酶抑制剂选自多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏或其可药用盐。

[0025] 在另一个方面中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的药物组合物,所述药物组合物包含纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂美金刚或其可药用盐。

[0026] 在另一个方面中,本发明涉及纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂的药物组合,其用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状,其中乙酰胆碱酯酶抑制剂选自多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏或其可药用盐。

[0027] 在另一个方面中,本发明涉及纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂美金刚或其可药用盐的药物组合,其用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状。

### 附图说明

[0028] 图1:与单独的马舒匹定或多奈哌齐相比,经组合的马舒匹定与多奈哌齐对攻击性水平的作用。

[0029] 图2:与单独的马舒匹定或美金刚相比,经组合的马舒匹定与美金刚对攻击性水平的作用。

[0030] 图3:与单独的马舒匹定或多奈哌齐相比,经组合的马舒匹定与多奈哌齐对幻觉的作用。

[0031] 图4:在雄性Wistar大鼠前额叶皮质中,与多奈哌齐相比,经组合的马舒匹定与多奈哌齐对多巴胺和去甲肾上腺素水平的作用。

[0032] 图5:在雄性Wistar大鼠前额叶皮质中,与美金刚相比,经组合的马舒匹定与美金刚组合对多巴胺和去甲肾上腺素水平的作用。

### 具体实施方式

[0033] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的以下术语具有以下给出的含义:

[0034] 本文中使用的术语“5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂”是指对5-HT<sub>6</sub>受体显示亲和力、阻断或抑制5-HT<sub>6</sub>受体激动剂的功能/结合的配体或药物。

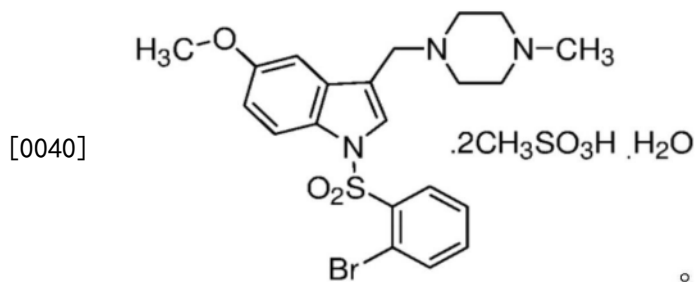
[0035] 本文中使用的术语“纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂”是指这样的5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂:其相对于密切相关的血清素亚型例如5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>5A</sub>和5-HT<sub>7</sub>具有非常高的选择性(>250倍)。

[0036] 纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂的一个实例是(1-[(2-溴苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-1H-吡啶)。

[0037] (1-[(2-溴苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-1H-吡啶)的国际非专利名称(international nonproprietary name, INN)是马舒匹定。

[0038] 上述纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定的可药用盐的一个实例是二甲磺酸盐一水合物。

[0039] 马舒匹定二甲磺酸盐一水合物也称为SUVN-502,其具有如下所示的化学结构:



[0041] 马舒匹定通常作为马舒匹定二甲磺酸盐一水合物施用。在美国专利US7875605、US9540321和文章J. Med. Chem. 2017, 60, 5, 1843-1859中描述了化合物马舒匹定二甲磺酸盐一水合物及其制剂。

[0042] 本文中使用的术语“活性成分”或“活性化合物”或“化合物”是指5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂或乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂。优选地,5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂是(1-[ (2-溴苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[ (4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-1H-吡咯)或其药用盐,乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏或其药用盐,以及NMDA受体拮抗剂是美金刚或其药用盐。

[0043] 本文中使用的术语“乙酰胆碱酯酶抑制剂”是抑制乙酰胆碱酯酶分解乙酰胆碱从而提高神经递质乙酰胆碱水平的化学物质或药物。乙酰胆碱酯酶抑制剂的一些实例是:多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏。优选地,乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、或其药用盐。

[0044] 多奈哌齐是批准用于治疗AD的轻度、中度和重度痴呆的药物。多奈哌齐是酶乙酰胆碱酯酶的可逆抑制剂,并作为盐酸盐以商品名 **Aricept**<sup>®</sup> 出售。

[0045] 卡巴拉汀是批准用于治疗AD的轻度、中度和重度痴呆的药物。卡巴拉汀是可逆的胆碱酯酶抑制剂,并作为酒石酸盐以商品名 **Exelon**<sup>®</sup> 和 **Exelon Patch**<sup>®</sup> 出售。

[0046] 加兰他敏是批准用于治疗AD的轻度、中度和重度痴呆的药物。加兰他敏是可逆的竞争性乙酰胆碱酯酶抑制剂,并作为氢溴酸盐以商品名 **Razadyne**<sup>®</sup> 出售。

[0047] 本文中使用的术语“NMDA受体拮抗剂”是指通过抑制NMDA受体作用于谷氨酸能系统的一类化合物。NMDA受体拮抗剂的一个实例是美金刚。美金刚是批准用于治疗AD的中度至重度痴呆的药物。美金刚作为盐酸盐以商品名 **Namenda**<sup>®</sup> 和 **Namenda XR**<sup>®</sup> 出售。

[0048] 短语“有效量”或“有效剂量”定义为本发明化合物的以下量:(i) 治疗本文中所述的特定疾病、病症或障碍,(ii) 消除本文中所述的特定疾病、病症或障碍的一种或更多种症状,以及(iii) 延迟本文中所述的特定疾病、病症或障碍的一种或更多种症状的发作。

[0049] 本文中使用的术语“药用盐”是指活性化合物的盐,并且通过与合适的有机或无机酸或酸衍生物反应来制备,这取决于本文中所述的化合物上存在的特定取代基。药用盐包括但不限于二甲磺酸盐、二盐酸盐、草酸盐、琥珀酸盐和酒石酸盐等。优选地,药用盐是二盐酸盐和二甲磺酸盐。更优选地,药用盐是二甲磺酸盐或盐酸盐。

[0050] 本文中使用的术语“患者”是指动物。优选地,术语“患者”是指哺乳动物。术语哺乳动物包括动物,例如小鼠、大鼠、狗、兔、猪、猴、象、骆驼、马和人。更优选地,术语“患者”是指

人。

[0051] 术语“行为和/或心理症状”也称为神经精神症状,是指在患有痴呆的患者中发生的一组异质性的非认知症状和行为。BPSD构成痴呆综合征的主要组分,而无论其亚型如何。行为和/或心理症状包括域例如激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为或食欲和进食改变。其也指痴呆患者的具有伤害他人或使他人厌恶的作用的任何身体或言语行为,并且包括攻击性行为,例如打、踢、咬和尖叫。

[0052] 本文中使用的术语“痴呆”包括阿尔茨海默病(AD)痴呆、与精神分裂症相关的痴呆、帕金森病(PD)痴呆、路易体痴呆(LBD)、血管性痴呆和额颞痴呆(FTD)。

[0053] 本文中使用的术语“激越/攻击性”是指“激越和/或攻击性”。

[0054] 本文中使用的术语“妄想和/或幻觉”是指“妄想或幻觉,或者妄想和幻觉”。

[0055] 本文中使用的术语“阿尔茨海默病”是指引起记忆、思维和行为问题的痴呆。阿尔茨海默病可以是轻度、中度或重度的。

[0056] 本文中使用的术语“治疗”或“进行治疗”是指在哺乳动物中对疾病的任何治疗,其包括:(a)减缓或阻止临床症状的发生;和/或(b)导致临床症状的消退。

[0057] 本文中使用的术语“用于……的化合物”包括以下的任何一种或更多种:(1)化合物的用途,(2)化合物的使用方法,(3)在治疗……中的用途,(4)用于制备用于治疗……的药物组合物/药物的用途,或者(5)治疗/预防/降低/抑制方法,其包括向有此需要的患者施用有效量的活性化合物。

[0058] 实施方案

[0059] 本发明涵盖但不限于本文中所述的所有实例,然而,本文中以下实施方案的形式讨论了本发明的一些优选方面和要素。

[0060] 在一个实施方案中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和/或心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0061] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和/或心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂。

[0062] 在一些实施方案中,痴呆选自阿尔茨海默病痴呆、与精神分裂症相关的痴呆、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆和额颞痴呆。

[0063] 在一些实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和/或心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0064] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗行为和/或心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0065] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有与精神分裂症相关的痴呆的患者中治疗行为和/或心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0066] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有帕金森病痴呆的患者中治疗行为和/或心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑

制剂。

[0067] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有路易体痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0068] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有血管性痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0069] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有额颞痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0070] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂。

[0071] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有与精神分裂症相关的痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂。

[0072] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有帕金森病痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂。

[0073] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有路易体痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂。

[0074] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有血管性痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂。

[0075] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有额颞痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与NMDA受体拮抗剂。

[0076] 在一些实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0077] 在一些实施方案中,患有与精神分裂症相关的痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0078] 在一些实施方案中,患有帕金森病痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0079] 在一些实施方案中,患有路易体痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0080] 在一些实施方案中,患有血管性痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷

漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0081] 在一些实施方案中,患有额颞痴呆的患者中的行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、妄想、幻觉、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0082] 在一些实施方案中,乙酰胆碱酯酶抑制剂选自多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏或其可药用盐。

[0083] 在一些实施方案中,NMDA受体拮抗剂是美金刚或其可药用盐。

[0084] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与多奈哌齐或其可药用盐。

[0085] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有痴呆的患者中治疗行为和心理症状的方法,所述方法包括施用有效剂量的马舒匹定或其可药用盐与美金刚或其可药用盐。

[0086] 在一些实施方案中,马舒匹定的可药用盐选自甲磺酸盐、盐酸盐、草酸盐、琥珀酸盐和酒石酸盐。

[0087] 在某些实施方案中,马舒匹定的可药用盐是二甲磺酸盐一水合物。

[0088] 在一些实施方案中,多奈哌齐的可药用盐是盐酸多奈哌齐。

[0089] 在一些实施方案中,美金刚的可药用盐是盐酸美金刚。

[0090] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是激越/攻击性。

[0091] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是妄想和/或幻觉。

[0092] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是妄想。

[0093] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是幻觉。

[0094] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是睡眠和夜间行为改变。

[0095] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是食欲和进食改变。

[0096] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是运动行为异常。

[0097] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是发声异常。

[0098] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是易激惹。

[0099] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是冷漠。

[0100] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是抑郁/烦躁。

[0101] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是脱抑制。

[0102] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是情感高涨/欣快。

[0103] 在一个优选实施方案中,患有痴呆的患者中的行为和心理症状是焦虑。

[0104] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是激越/攻击性。

[0105] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是妄想和/或幻觉

[0106] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是妄想。

[0107] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是幻

觉。

[0108] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是睡眠和夜间行为改变。

[0109] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是食欲和进食改变。

[0110] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是运动行为异常。

[0111] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是发声异常。

[0112] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是易激惹。

[0113] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是冷漠。

[0114] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是抑郁/烦躁。

[0115] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是脱抑制。

[0116] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是情感高涨/欣快。

[0117] 在一个优选实施方案中,患有阿尔茨海默病痴呆的患者中的行为和心理症状是焦虑。

[0118] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗激越/攻击性的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0119] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗妄想和/或幻觉的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0120] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗妄想的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0121] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗幻觉的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0122] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗睡眠和夜间行为改变的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0123] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗食欲和进食改变的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0124] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗运动行为异常的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0125] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗发声异常的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0126] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗焦虑的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0127] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗易激惹的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0128] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗冷漠的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0129] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗抑郁/烦躁的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0130] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗脱抑制的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0131] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗情感高涨/欣快的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0132] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗焦虑的方法,其包括施用有效剂量的马舒匹定二甲磺酸盐一水合物与盐酸多奈哌齐或盐酸美金刚。

[0133] 在另一个实施方案中,本发明涉及如上所述的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂在制备用于在患有阿尔茨海默病痴呆、与精神分裂症相关的痴呆、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆和额颞痴呆的患者中治疗行为和和心理症状的药物中的用途,其中行为和和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0134] 在另一个实施方案中,本发明涉及如上所述的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或可药用盐与NMDA受体拮抗剂在制备用于在患有阿尔茨海默病痴呆、与精神分裂症相关的痴呆、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆和额颞痴呆的患者中治疗行为和和心理症状的药物中的用途,其中行为和和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、妄想、幻觉、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0135] 在本发明的一些实施方案中,如上所述的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂可同时、分别或顺序施用于患者。

[0136] 在本发明的一些实施方案中,如上所述的纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂可与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂组合或者作为乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂的辅助来施用于患者。

[0137] 在另一个实施方案中,本发明涉及纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂的药物组合;其中纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂是马舒匹定或其可药用盐,并且乙酰胆碱酯酶抑制剂是多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏或其可药用盐。

[0138] 在另一个实施方案中,本发明涉及纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂与NMDA受体拮抗剂的药物组合;其中纯5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂是马舒匹定或其可药用盐,并且NMDA受体拮抗剂是美金刚或其可药用盐。

[0139] 在另一个方面中,本发明涉及药物组合,其包含马舒匹定二甲磺酸盐一水合物和盐酸多奈哌齐。

[0140] 在另一个方面中,本发明涉及药物组合,其包含马舒匹定二甲磺酸盐一水合物和盐酸美金刚。

[0141] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆、与精神分裂症相关的痴呆、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆和额颞痴呆的患者中治疗行为和心理症状的所述药物组合,其中行为和心理症状选自激越/攻击性、妄想和/或幻觉、运动行为异常、发声异常、焦虑、情感高涨/欣快、易激惹、抑郁/烦躁、冷漠、脱抑制、睡眠和夜间行为改变、以及食欲和进食改变。

[0142] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗激越/攻击性的所述药物组合。

[0143] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于在患有阿尔茨海默病痴呆的患者中治疗妄想和/或幻觉的所述药物组合。

[0144] 在又一个方面中,本发明的活性成分可以以所有可能的施用途径来施用。

[0145] 在又一个方面中,本发明的活性成分可通过经口、经鼻、局部或肠胃外途径施用。

[0146] 在又一个方面中,本发明的活性成分可通过相同或不同的施用途径来施用。例如,本发明的5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂可经口施用,并且乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂可经皮施用。

[0147] 在又一个方面中,本发明的活性成分通常根据标准药理学实践通过将活性成分配制成药物组合物来施用。

[0148] 本发明的药物组合物可使用一种或更多种可药用赋形剂以常规方式进行配制。可药用赋形剂是稀释剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂、助流剂、聚合物、包衣剂、溶剂、共溶剂、防腐剂、润湿剂、增稠剂、消泡剂、甜味剂、调味剂、抗氧化剂、着色剂、增溶剂、增塑剂、分散剂等。赋形剂选自微晶纤维素、甘露糖醇、乳糖、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、玉米淀粉或其衍生物、聚维酮、交聚维酮、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)、滑石、胶体二氧化硅、硬脂酸镁、月桂基硫酸钠、硬脂富马酸钠(sodium stearyl fumarate)、硬脂酸锌、硬脂酸或氢化植物油、阿拉伯胶、氧化镁、葡萄糖、脂肪、蜡、天然或硬化油、水、生理氯化钠溶液或醇类(例如乙醇、丙醇或甘油)、糖溶液(例如葡萄糖溶

液或甘露糖醇溶液)等或多种赋形剂的混合物。

[0149] 在又一个方面中,本发明的活性成分可以以丸剂、片剂、包衣片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、丸粒剂(pellet)、贴剂、植入剂、膜剂、半固体剂、液体剂、凝胶剂、气雾剂、乳剂、酞剂等的形式配制。这样的药物组合物及用于制备其的方法是本领域公知的。

[0150] 在又一个方面中,本发明的药物组合物包含按重量计1%至90%、5%至75%和10%至60%的本发明的活性化合物或其可药用盐。药物组合物中活性化合物或其可药用盐的量可以是约1mg至约500mg或约5mg至约400mg或约5mg至约250mg或约7mg至约150mg或在落入1mg至500mg的较宽范围内的任何范围内。

[0151] 在又一个方面中,本发明的药物组合物可以是常规制剂(例如立即释放制剂)、修饰释放制剂(例如持续释放制剂、延迟释放制剂和延长释放制剂)或新的递送系统(例如经口崩解制剂和经皮贴剂)。

[0152] 活性化合物的剂量可根据以下因素而变化:例如患者的年龄和体重、性质、施用途和待治疗疾病的严重程度,以及这样的其他因素。

[0153] 在又一个方面中,5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或其可药用盐可以以25mg至125mg的日剂量;例如25、30、50、75、100或125,优选以25、30、50、75、100或125mg的日剂量,并且最优选以10、25、50、75、100或125mg的日剂量与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂一起施用。

[0154] 在又一个方面中,乙酰胆碱酯酶抑制剂可以以5mg至30mg的日剂量;5、6、8、9.5、10、12、13、13.3、15、16、23、24、25或30mg,优选以5、6、8、9.5、10、12、13、13.3、16、23、24或25mg的日剂量,并且最优选以5、6、8、9.5、10、12、13.3、16、23或24mg的日剂量与5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂共施用。

[0155] 在又一个方面中,乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐可以以5mg至30mg的日剂量;例如5、10、15、23、25或30mg,优选以5、10、23或25mg的日剂量,并且最优选以5、10或23mg的日剂量与5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂共施用。

[0156] 在又一个方面中,NMDA受体拮抗剂美金刚可以以5mg至40mg的日剂量;例如5、7、10、14、20、21、28或40mg,优选以5、7、10、14、21或28mg的日剂量与5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂共施用。

[0157] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用25mg至125mg的马舒匹定或其可药用盐。

[0158] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用50mg至100mg的马舒匹定或其可药用盐。

[0159] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用25mg至50mg的马舒匹定或其可药用盐。

[0160] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用75mg至100mg的马舒匹定或其可药用盐。

[0161] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用25mg至75mg的马舒匹定或其可药用盐。

[0162] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用75mg至125mg的马舒匹定或其可药用盐。

[0163] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用5mg至25mg的多奈哌齐或其可药用盐。

[0164] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用5mg、10mg或23mg的多奈哌齐或其可药用盐。

[0165] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用5mg至30mg的美金刚或其可药用盐。

[0166] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用5mg至25mg的美金刚或其可药用盐。

[0167] 在又一个方面中,治疗包括每天向患者施用5mg、7mg、14mg、10mg、21mg、25mg、28mg或30mg的美金刚或其可药用盐。

[0168] 在又一个方面中,治疗包括每天一至三次、每周一至三次或每月一至三次向患者施用5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂马舒匹定或其可药用盐与乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂。优选地,治疗包括每天一次、每天两次或每天三次向患者施用化合物。更优选地,治疗包括每天一次或每天两次向患者施用化合物。

[0169] 实施例

[0170] 缩写:

[0171]	5-HT <sub>1A</sub>	:	5-羟色胺1A受体
[0172]	5-HT <sub>1B</sub>	:	5-羟色胺1B受体
[0173]	5-HT <sub>1D</sub>	:	5-羟色胺1D受体
[0174]	5-HT <sub>2A</sub>	:	5-羟色胺2A受体
[0175]	5-HT <sub>2C</sub>	:	5-羟色胺2C受体
[0176]	5-HT <sub>4</sub>	:	5-羟色胺4受体
[0177]	5-HT <sub>5A</sub>	:	5-羟色胺5A受体
[0178]	5-HT <sub>6</sub>	:	5-羟色胺6受体
[0179]	5-HT <sub>7</sub>	:	5-羟色胺7受体
[0180]	cAMP	:	环腺苷一磷酸
[0181]	CaCl <sub>2</sub>	:	氯化钙
[0182]	DOI	:	2,5-二甲氧基-4-碘苯丙胺
[0183]	EC <sub>50</sub>	:	半数最大有效浓度
[0184]	EDTA	:	乙二胺四乙酸
[0185]	GPCR	:	G蛋白偶联受体
[0186]	g	:	克
[0187]	HCl	:	盐酸
[0188]	h	:	小时
[0189]	i.p	:	腹膜内
[0190]	K <sub>b</sub>	:	结合常数
[0191]	K <sub>i</sub>	:	抑制常数
[0192]	kg	:	千克
[0193]	KCl	:	氯化钾
[0194]	LC-MS/MS	:	液相色谱/串联质谱
[0195]	MgCl <sub>2</sub>	:	氯化镁
[0196]	mg	:	毫克
[0197]	min	:	分钟

- [0198] MgCl<sub>2</sub> : 氯化镁  
[0199] nM : 纳摩  
[0200] p.o. : 经口  
[0201] μM : 微摩  
[0202] μL : 微升  
[0203] mmol或mM : 毫摩  
[0204] NaCl : 氯化钠  
[0205] s.c. : 皮下

[0206] 实施例1:

[0207] 确定对5-HT<sub>6</sub>受体的K<sub>b</sub>值:

[0208] 将表达重组人5-HT<sub>6</sub>受体和pCRE-Luc报道系统的稳定CHO细胞系用于基于细胞的测定。所述测定提供了基于非放射性的方法以确定化合物与GPCR的结合。在该特定测定中,测量通过受体的激活或抑制调节的胞内cAMP的水平。重组细胞具有在cAMP应答元件的控制下的萤光素酶报道基因。

[0209] 将以上细胞在包含10%胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)的Hams F12培养基中在96孔透明底白色板中培养。在添加化合物或标准激动剂之前,将细胞血清饥饿过夜。向细胞添加提高浓度的受试化合物以及OptiMEM培养基中的10μM血清素。在CO<sub>2</sub>培养箱中在37℃下继续孵育4小时。除去培养基,并用磷酸缓冲盐水洗涤细胞。将细胞裂解,并在发光计中测量萤光素酶活性。使用GraphPad Prism软件将发光相对于化合物浓度绘图。化合物的EC<sub>50</sub>值定义为使萤光素酶活性降低50%所需的浓度。通过在同一软件中输入测定中使用的激动剂浓度及其EC<sub>50</sub>值来计算K<sub>b</sub>值。

[0210] 参考文献:Molecular Brain Research,2001,90,110-117和British Journal of Pharmacology,2006,148,1133-1143。

[0211] 马舒匹定在基于CRE-Luc的报道基因测定中对人重组5-HT<sub>6</sub>受体表现出拮抗活性,其中没有可检出的激动剂活性。马舒匹定的K<sub>b</sub>值为4.2±0.9nM。

[0212] 实施例2:

[0213] 确定对5-HT<sub>6</sub>受体的K<sub>i</sub>值

[0214] 根据以下程序,在MDS pharma services和Novascreen对化合物进行测试。

[0215] 材料和方法:

[0216] 受体来源:在HeLa细胞中表达的人重组5-HT<sub>6</sub>受体

[0217] 放射性配体:[<sup>3</sup>H]-LSD(60至80Ci/mmol)

[0218] 最终配体浓度-[1.5nM]

[0219] 非特异性配体:5μM血清素(5-HT)

[0220] 参照化合物:甲磺酸甲硫替平(methiothepin mesylate)

[0221] 阳性对照:甲磺酸甲硫替平

[0222] 孵育条件:反应在包含10mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM EDTA的50mM Tris-HCl(pH 7.4)中在37℃下进行60分钟。通过迅速真空过滤到玻璃纤维过滤器上使反应终止。确定捕获在过滤器上的放射性并将其与对照值进行比较,以确定受试化合物与克隆的血清素5-HT<sub>6</sub>结合位点的任何相互作用。

[0223] 参考文献:Molecular Pharmacology,1993,43,320-327。

[0224] 当通过体外放射性配体结合技术对人重组5-HT<sub>6</sub>受体进行测试时,马舒匹定与5-HT<sub>6</sub>受体选择性地结合。马舒匹定的K<sub>i</sub>值为2.04nM。

[0225] 实施例3:

[0226] 确定对5-HT<sub>2A</sub>受体的K<sub>i</sub>值

[0227] 根据以下程序对化合物进行测试。

[0228] 材料和方法:

[0229] 受体来源:重组哺乳动物细胞

[0230] 放射性配体:[<sup>3</sup>H]-酮色林([<sup>3</sup>H]-Ketanserine) (47.3Ci/mmol)

[0231] 最终配体浓度-[1.75nM]

[0232] 非特异性配体:0.1mM 1-萘哌啉(1-NP)

[0233] 参照化合物:1-萘哌啉(1-NP)

[0234] 阳性对照:1-萘哌啉(1-NP)

[0235] 孵育条件:反应在67mM Tris-HCl (pH 7.4) 中在37°C下进行1小时。通过迅速真空过滤到玻璃纤维过滤器上使反应终止。确定捕获在过滤器上的放射性并将其与对照值进行比较,以确定受试化合物与克隆的血清素5-HT<sub>2A</sub>结合位点的任何相互作用。

[0236] 参考文献:Methods in Molecular Biology,2002,190,31-49

[0237] 当通过体外放射性配体结合技术对人重组5-HT<sub>2A</sub>受体进行测试时,马舒匹定与5-HT<sub>2A</sub>受体弱结合。马舒匹定的K<sub>i</sub>值为2514±377nM。

[0238] 实施例4:

[0239] 还在Novascreen的商用组(commercial panel)中评价了马舒匹定的相对于密切相关的血清素亚型(例如5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>5A</sub>和5-HT<sub>7</sub>)的其5-HT<sub>6</sub>受体选择性。

[0240] 马舒匹定已显示出相对于这些受体亚型超过250倍的选择性。

[0241] 实施例5:常驻者入侵者任务(Resident-Intruder task)

[0242] 实验过程:

[0243] 使用重量范围为30至40g(常驻者)和15至25g(入侵者)的雄性瑞士白化(Swiss albino)小鼠。使常驻者小鼠与卵巢切除的雌性小鼠在各笼中单独适应至少2周,并且使入侵者社交适应至少5天。在适应期间,将β-雌二醇以0.2mg/kg的剂量s.c.施用于卵巢切除的雌性小鼠。在适应3周之后,将入侵者在常驻者的饲养笼中暴露于常驻者小鼠持续10分钟的时间并持续两天记录攻击的持续时间(第1天和第2天)。在这10分钟的暴露期期间,将卵巢切除的雌性小鼠从常驻者笼中移出,将常驻者动物基于其攻击持续时间随机化。在第4天(从最初的暴露开始),对常驻者动物施用相应的处理。在试验之前60分钟施用马舒匹定(0.30mg/kg, p.o.),并且在试验之前30分钟施用多奈哌齐(0.30mg/kg, i.p.)或美金刚(0.30mg/kg, i.p.)。在给药后间隔之后,将常驻者小鼠暴露于同一入侵者持续10分钟,并记录攻击持续时间。使用GraphPad Prism软件分析数据。

[0244] 观察结果:

[0245] 当与其基础比较时,载剂处理组显示出相同的攻击持续时间。当与其基础比较时,单独使用马舒匹定(0.30mg/kg, p.o.)处理的组显示出相同的攻击持续时间。当与其基础比

较时,单独使用多奈哌齐(0.30mg/kg, i. p.)或美金刚(0.30mg/kg, i. p.)处理的组显示出降低的攻击持续时间;然而其统计学上不显著。当与其基础比较时,使用马舒匹定与多奈哌齐或美金刚的组合处理的组显示出显著降低的攻击持续时间( $p < 0.01$ ),这表明当作为组合施用时具有协同作用(图1和图2)。

[0246] 结论:

[0247] 在瑞士白化小鼠的常驻者入侵者任务中,马舒匹定与多奈哌齐或美金刚的经组合的抗侵袭样活性优于任一种的单独处理。

[0248] 实施例6:头部抽搐响应

[0249] 实验过程:

[0250] DOI诱导的头部抽搐(Head twitch)响应被认为是幻觉的行为模型(Pharmacol Rep. 2012; 64 (6) : 1567-72)。对200至290g的雄性Wistar大鼠进行称重,并根据其体重随机化。在第1天,大鼠首先适应场地15分钟。在第2天,在试验之前1小时施用马舒匹定。在试验之前30分钟施用多奈哌齐。在试验之前15分钟,使大鼠进行适应,并在适应之后立即施用DOI, 5mg/kg s. c.然后将大鼠置于场地中并记录头部抽搐10分钟。使用GraphPad Prism软件分析数据。

[0251] 观察结果:

[0252] 与经载剂处理的大鼠相比,用DOI(5mg/kg, s. c.)处理的大鼠显示出提高的头部抽搐。1mg/kg, p. o.剂量的马舒匹定显著降低了头部抽搐的次数。与护理标准(多奈哌齐)相比,马舒匹定与多奈哌齐的组合显著降低了头部抽搐的次数(图3)。

[0253] 结论:马舒匹定与多奈哌齐的组合可减弱幻觉。

[0254] 实施例7:皮质中去甲肾上腺素和多巴胺水平的调节

[0255] 实验过程:

[0256] 在异氟烷麻醉下,在雄性Wistar大鼠(240至300g体重)的前额皮质中立体定位植入微透析引导插管(PFC; AP: +3.2mm, ML: -0.5mm, DV: -1.0mm)。根据大鼠脑的图谱(Paxinos和Watson 2004)获取坐标,其中参考点取自前囟并且与头颅骨垂直。使大鼠在圆底树脂玻璃(Plexiglas)碗中单独恢复四天,同时自由获取饲料和水。

[0257] 在研究开始之前16小时,通过引导插管将预平衡的微透析探针(4mm透析膜)插入到PFC中。在研究当天,用人工脑脊液(aCSF; NaCl 150mmol, KCl 3.0mmol, MgCl<sub>2</sub> 0.9mmol, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 1.7mmol, pH 6.2)以1.5μL/分钟的流量灌注探针并维持2小时的稳定期。在马舒匹定(3mg/kg, p. o.)或载剂处理之前,以30分钟的间隔收集四个基础样品。在施用马舒匹定之后30分钟施用多奈哌齐(1mg/kg, s. c.)或美金刚(1mg/kg, s. c.)或载剂。在马舒匹定(3mg/kg, p. o.)处理之后收集透析液样品持续另外的4小时时间。在分析之前,将透析液储存在低于-50℃。

[0258] 使用LC-MS/MS方法量化透析液中的去甲肾上腺素和多巴胺水平。

[0259] 计算神经递质水平的百分比变化的曲线下面积(area under the curve, AUC)值,并使用students未配对t检验相对于多奈哌齐处理,比较组合处理之后平均AUC值之间的统计学显著性。在p值小于0.05时,认为具有统计学显著性。

[0260] 观察结果:

[0261] 用多奈哌齐(1mg/kg, s. c.)处理产生了皮质去甲肾上腺素水平的提高,其中AUC值

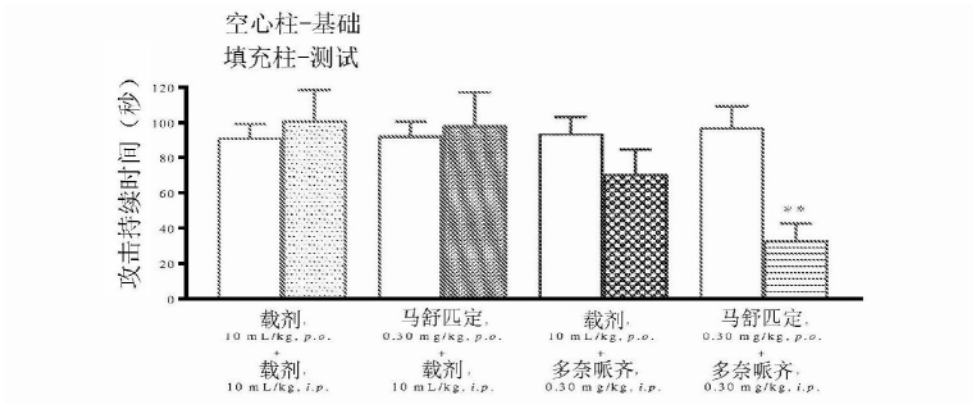
为 $333.77 \pm 39.77$ ,而马舒匹定(3mg/kg,p.o.)与多奈哌齐(1mg/kg,s.c.)的组合与单独的多奈哌齐相比,产生了显著更高的AUC( $590.6 \pm 53.01$ )。这些结果表明,该组合产生了皮质去甲肾上腺素水平约77%的较高提高(图4)。

[0262] 类似地,用多奈哌齐(1mg/kg,s.c.)处理产生了皮质多巴胺水平的提高,其中AUC值为 $307.79 \pm 52.22$ ,而马舒匹定(3mg/kg,p.o.)与多奈哌齐(1mg/kg,s.c.)的组合与单独的多奈哌齐相比,产生了显著更高的AUC( $732.12 \pm 124.42$ )。来自该研究的结果表明,该组合产生了皮质多巴胺水平约138%的较高提高(图4)。

[0263] 用美金刚(1mg/kg,s.c.)处理产生了皮质去甲肾上腺素水平的提高,其中AUC值为 $371.34 \pm 22.45$ ,而马舒匹定(3mg/kg,p.o.)与美金刚(1mg/kg,s.c.)的组合与单独的美金刚相比,产生了显著更高的AUC值( $539.31 \pm 69.12$ )。这些结果表明,该组合产生了皮质去甲肾上腺素水平约45%的较高提高(图5)。

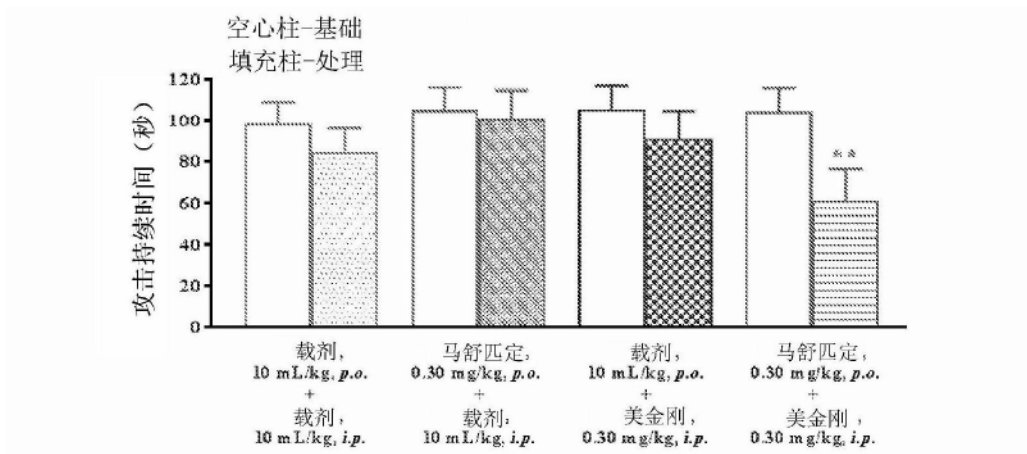
[0264] 类似地,用美金刚(1mg/kg,s.c.)处理产生了皮质多巴胺水平的提高,其中AUC值为 $327.75 \pm 24.99$ ,而马舒匹定(3mg/kg,p.o.)与美金刚(1mg/kg,s.c.)的组合与单独的美金刚相比,产生了显著更高的AUC值( $587.31 \pm 32.47$ )。来自该研究的结果表明,该组合产生了皮质多巴胺水平约79%的较高提高(图5)。

[0265] 结论:皮质中的去甲肾上腺素和多巴胺水平在神经精神疾病的管理中发挥重要作用。马舒匹定增强了多奈哌齐或美金刚对这些神经递质的皮质水平的作用,这表明马舒匹定与多奈哌齐或美金刚的组合可具有治疗行为和精神病症的潜力。



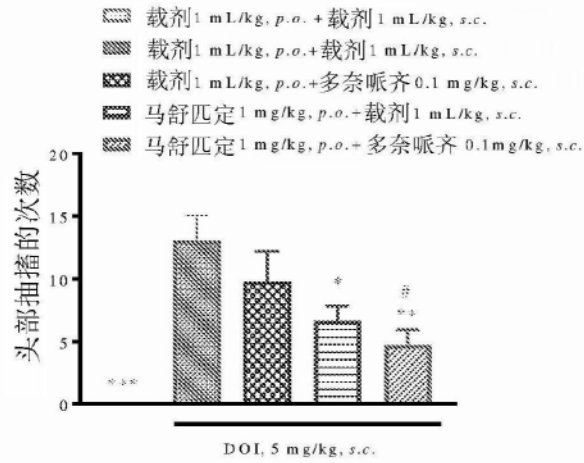
数据表示攻击持续时间的平均值±SEM, Student's 配对t检验, \*\*p<0.01 Vs 基础, n=9 与单独的马舒匹定或多奈哌齐相比, 经组合的马舒匹定与多奈哌齐对攻击性水平的作用。

图1



数据表示攻击持续时间的平均值±SEM, Student's 配对t检验, \*\*p<0.01 vs 基础, n=9至10。与单独的马舒匹定或美金刚相比, 经组合的马舒匹定与美金刚对攻击性水平的作用。

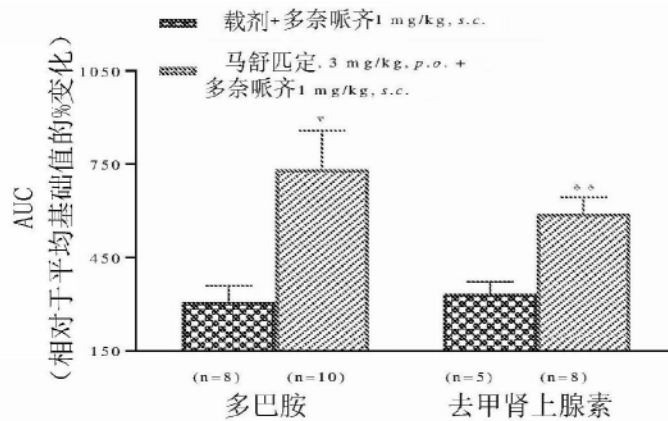
图2



数据表示头部抽搐的平均值±SEM。

\*\*\*P<0.001, \*\*P<0.01, \*P<0.05 vs. DOI, 单因素ANOVA, 随后是 Dunnett' s 检验 (n=8至9)。#P<0.05 vs. 多奈哌齐 (Student' s未配对t检验)。与单独的马舒匹定或多奈哌齐相比, 经组合的马舒匹定与多奈哌齐对幻觉的作用

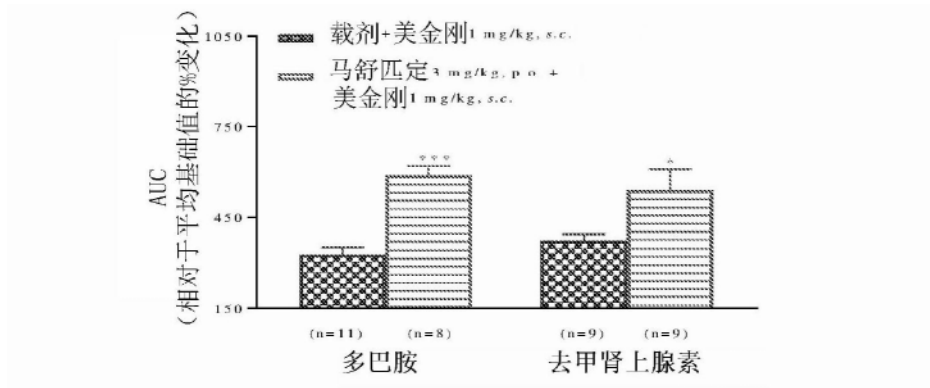
图3



数据表示平均值±SEM。\*\*\*P<0.01, \*P<0.05 vs. 单独的多奈哌齐 (Student' s未配对t检验)。

在雄性Wistar大鼠前额叶皮质中, 与单独的多奈哌齐相比, 经组合的马舒匹定与多奈哌齐对多巴胺和去甲肾上腺素水平的作用。

图4



数据表示平均值±SEM。\*\*\* $P < 0.001$ ，\* $P < 0.05$  vs. 单独的美金刚（未配对t检验）。

在雄性Wistar大鼠前额叶皮质中，与单独的美金刚相比，经组合的马舒匹定与美金刚对多巴胺和去甲肾上腺素水平的作用。

图5