

申請日期	88.6.10
案 號	88109701
類 別	A61K360

A4
C4

486367

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	增加乙醯膽鹼含量之方法
	英 文	METHODS FOR INCREASING LEVELS OF ACETYLCHOLINE
二、發明 人	姓 名	1.亨利 優曼 布萊特 3.史蒂芬 馬克 保羅 2.米契爾 安納特 葛林 4.吳新
	國 籍	1-3美國 4.加拿大
住、居所		1.美國印第安那州印第安那普利市卡梅貝克路7840號 2.美國印第安那州印第安那普利市卡迪納爾柯維街7864號 3.美國印第安那州卡梅爾市羅瑞伍德路1145號 4.美國印第安那州卡梅爾市培瑟爾巷11810號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國 籍	美國
住、居所 (事務所)		美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代 表 人 姓 名	彼得. G. 史君格

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 1998年6月16日 60/089,488 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係有關於醫藥化學、神經生理、及神經藥理等學科。特定言之，本發明係有關於利用給予2-芳基-3-芳基氧基苯并[b]噻吩來增加乙醯膽鹼含量。

膽鹼激導性神經元構成了中樞及周圍神經的主要神經系統。膽鹼激導性神經元特別與神經傳導素乙醯膽鹼相關。於中樞神經系統中，乙醯膽鹼為神經傳導素之一，除其它區域外，尚可見於大腦海馬及皮質前部中。

大腦之海馬區，特別是已知與膽鹼激導性神經元有關的區域，據信其功能係有關於認知、學習、及記憶。具有如認知、學習、及記憶喪失等症狀之退化性疾病與膽鹼激導性神經元之喪失有關。如已知於罹患阿茲罕默氏症(Alzheimer's disease)之病患，其海馬之膽鹼激導性神經元數量顯著減少。這些膽鹼激導性神經元之進行性喪失反映在病患身上即呈現出進行性的記憶及認知功能喪失。據信這些神經元數量減少的原因之一為神經傳導素(乙醯膽鹼)之功能喪失或減少。許多設計來增加乙醯膽鹼含量的可能治療法正於臨床評估中。

神經元內乙醯膽鹼之含量基本上係取決於其生物-合成及生物-降解間之平衡。膽鹼乙醯轉移酶(ChAT)係主要負責其合成之酵素，而乙醯膽鹼酯酶(AChE)則負責其降解。欲增加乙醯膽鹼含量之治療策略之一即基於抑制AChE來阻斷其降解，如使用AChE抑制劑[如毒扁豆鹼水楊酸鹽、塔可林(tacrine)氫氯化物、當普仁(donepezil)氫氯化物及其類似物]。雖然AChE抑制劑在臨床使用上有一些令人鼓舞的結果，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

特別是用於早期阿茲罕默氏症，但這些藥劑普遍具有不良副作用，起因為其非-特異及系統性作用。目前，塔可林已核准應用於治療早期阿茲罕默氏症狀，[請見"古德曼(Goodman)及吉爾曼(Gilman's)氏，治療之藥理學基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics)"，吉爾曼等人編，裴葛蒙(Pergamon)出版社，第8版，第7章，(1990年)及其中所引述之參考文獻]。

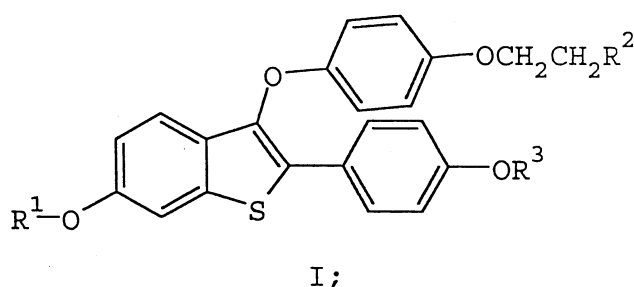
另一增加乙醯膽鹼含量之治療策略係基於調昇神經元之ChAT。已發現激素、動情素可藉調昇鼠海馬之ChAT而增加乙醯膽鹼之含量[請見"給予雌二醇後於鼠視葉前區之膽鹼乙醯轉移酶濃度增加之免疫化學驗證(Immunochemical demonstration of increased choline acetyltransferase concentration in rat preoptic area after estradiol administration)"，魯因(Luine)等人，Brain Res., 191: 273-277頁，1980年，"雌二醇於雌鼠之特定基底前大腦核及投射區增加膽鹼乙醯轉移酶活性(Estradiol Increases Choline Acetyltransferase Activity in Specific Basal Forebrain Nuclei and Projection Areas of Female Rats)"，魯因，V., Exp. Neurology, 89: 484-490頁，1985年，"卵巢類脂醇喪失導致雌性史普勞格-道威爾(Sprague-Dawley)鼠之可逆性學習損害及膽鹼激導性功能受損(Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats)"，席恩(Singh), M. 等人，Brain Res., 644: 305-312頁，1994年]。

五、發明說明 (3)

因此，據推測並經初步臨床資料證實，給予停經期後女性激素替代療法治療(動情素或再加上黃體素)可能較不易罹患阿茲罕默氏症或應使現有症狀緩和。

然而，動情素療法有不良副作用，包括子宮滋養性的作用、可能增加乳癌機率、浮腫、月經恢復等，因而限制病患的意願。因此，需要新穎及改良之增加乙醯膽鹼含量之治療干涉法)。

本發明係有關於一調昇哺乳動物膽鹼乙醯轉移酶(ChAT)含量之方法，其包括對有此需要之哺乳動物投予有效量之式I化合物：



或醫藥酸式附加鹽或其溶劑化物；其中：

R^1 及 R^3 各為氫原子、甲基、苯甲醯基、經取代苯甲醯基、或 $C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

R^2 係選自派洛立啉(pyrolidin)-1-基、六氫吡啶-1-基、及六亞甲基亞胺-1-基，其中 R^2 視情況所需可為N-氧化物；及視情況所需可為乙醯膽鹼酯酶(AChE)抑制劑。

五、發明說明(4)

除此之外，本發明係有關於增加哺乳動物大腦皮質前部及/或海馬區乙醯膽鹼含量之方法，其包括對有此需要之哺乳動物投予有效量式I化合物，或其醫藥酸式附加鹽或溶劑化物，及視情況所需之膽鹼酯酶抑制劑。

另外，本發明係有關於一抑制因哺乳動物大腦皮質前部及/或海馬區缺乏膽鹼乙醯轉移酶及/或乙醯膽鹼所造成病況或有害結果之方法，其包括對有此需要之哺乳動物投予有效量之式I化合物，或醫藥鹽類或溶劑化物，及視情況所需之膽鹼酯酶抑制劑。

此外，本發明係有關於一醫藥調配物，包括式I化合物，或其醫藥酸式附加鹽或溶劑化物、乙醯膽鹼酯酶(AChE)抑制劑；及醫藥載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明係有關於發現一特選2-芳基-3-芳基氧基苯并[b]噻吩(即式I化合物)群組可用於調昇ChAT，並因而可有效增加含有乙醯膽鹼及ChAT之神經元的乙醯膽鹼含量。

本發明所有方法之一較佳具體實施例中需投予式I化合物之哺乳動物為人類，特別是女性，且特別是缺乏動情素之女性。然而，男性亦包含於"哺乳動物"一詞，特別是缺乏睾脂酮之男性。

另一本發明較佳具體實施例為因阿茲罕默氏症而大腦皮質前部及/或海馬區膽鹼乙醯轉移酶及/或乙醯膽鹼減少所造成之病況。

此外，本發明所有方法之另一較佳具體實施例為式I化合物醫藥酸式附加鹽之用途，其中 R^1 為氫原子， R^3 為甲基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

且 R^2 為派洛立啖-1-基。該鹽類較佳為氫氯化物。此較佳化合物名為2-(4-甲氧基苯基)-3-(4-[2-(派洛立啖-1-基)乙氧基]苯氧基)-6-羥苯并[b]噻吩氫氯化物。

本發明所有方法中之一更佳具體實施例為式I化合物醫藥酸式附加鹽之用途，其中 R^1 為氫原子， R^3 為甲基，且 R^2 為六氫吡啶-1-基。該鹽類最佳為氫氯化物。該最佳化合物名為2-(4-羥苯基)-3-(4-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]苯氧基)-6-羥苯并[b]噻吩氫氯化物。

本發明包括視情況所需而使用目前已知之AChE抑制劑，如毒扁豆鹼水楊酸鹽、塔可林氫氯化物、當普仁氫氯化物及其類似物，以及往後發現可作為AChE抑制劑之藥劑。

在此所使用"有效量"一詞指可調昇ChAT，及/或增加大腦海馬及皮質前部區乙醯膽鹼含量，及/或抑制因哺乳動物膽鹼乙醯轉移酶及/或乙醯減少所造成之病況或有害結果的式I化合物量。當式I化合物與AChE抑制劑共同投予時，"有效量"一詞亦指可抑制AChE之藥劑用量。

"動情素缺乏"一詞係指自然發生或臨床引發之病況，其中女性無法製造足夠動情激素以維持依賴動情素之功能，如月經、骨質等穩性、神經功能、心血管狀況等。該動情素缺乏情況起因於(但不限於)停經期及手術或化學卵巢切除術，包含其功能相等物，如以GnRH興奮劑或拮抗劑、ICI 182780、及其類似物進行藥物治療。

因大腦皮質前部及/或海馬區之ChAT及/或乙醯膽鹼缺乏所造成之抑制情況或有害結果中之"抑制"一詞包含一般所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

接受之意義，即阻止、抑制、減輕、改善、減緩、停止、或反轉因ChAT及乙醯膽鹼減少所導致之病情發展或嚴重性及後遺症(即因前述原因所造成之症狀)。

"調昇ChAT"一詞係指增加ChAT酵素活性，即促進膽鹼轉化為乙醯膽鹼。此種促進可包含增加ChAT及膽鹼之反應效率及/或速率及/或增加作用處之ChAT量。這種酵素量之增加可由於基因調節或其他酵素形成之合成步驟及/或減少酵素之去活性作用及代謝作用。

在此用於描述化合物之一般名詞符合其一般意義。如"C₁-C₆烷基"係指1至6個碳原子所構成之直鏈、支鏈或環狀脂鏈，包含甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、正-丁基、戊基、己基及其類似物。

"取代苯甲醯基"一詞係指具有一至五個各選自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、羥基、硝基、氯基、氟基、或三(氯或氟)甲基之取代基的苯甲醯基。

"醫藥"一詞在此當做形容詞，指對接受者實質上非毒性及實質上無害。

而"醫藥調配物"一詞更進一步指載劑、溶劑、賦形劑及鹽類必須相容於調配物之主成分(一式I化合物)。

"酸式附加鹽"一詞係指以式I化合物與無機酸或有機酸反應所製備之式I化合物鹽類。醫藥酸式附加鹽類之範例請見如伯格(Berge), S.M, 拜雷(Bighley), L.D., 及芒克豪斯(Monkhouse), D.C., J. Pharm. Sci., 66 : 1, 1977年。

五、發明說明(7)

"溶劑化物"一詞代表一種集合物，包括一或多種溶質分子，如式I化合物，以及一或多種醫藥溶劑分子，如水、乙醇及其類似物。

R^1 及/或 R^3 為氫原子或甲基之式I化合物可以已知方法製備，如詳述於美國專利第5,510,357、5,723,474及5,731,342號，其內容在此皆做為參考資料。羧酸酯型之式I化合物(R^1 及/或 R^3 為 $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基)、苯甲鹽基或取代苯甲鹽基)可由 R^1 及/或 R^3 為實質氫原子之式I化合物、經由描述於美國專利第5,393,763號之方法來製備，其內容在此做為參考資料。

本發明之醫藥酸式附加鹽類一般係以式I化合物與等量或過量酸反應而形成。反應物一般混合於互溶劑中，如乙醚、四氫呋喃、甲醇、乙醇、異丙醇、苯及其類似物。鹽類一般於約一小時至約10天內由溶液中沉澱出來，可藉過濾或其他傳統方法來分離。

一般用於形成酸式附加鹽之酸為無機酸，如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸及其類似物，以及有機酸，如對-甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、草酸、對-溴苯磺酸、碳酸、丁二酸、檸檬酸、酒石酸、苯甲酸、醋酸及其類似物。

毒扁豆鹼水楊酸鹽、塔可林氫氯化物、當普仁氫氯化物及其他AChE抑制劑有市售成品。

醫藥調配物可藉此技藝之已知方法來製備。如一式I化合物，及視情況所需之AChE抑制劑，可與一般賦形劑、稀釋劑或載劑一起調配，且並製成錠劑、膠囊、及其類似物。

五、發明說明(8)

因此，式I化合物及AChE抑制劑可共同調配及投藥。式I化合物及AChE抑制劑亦可分開投藥。

適用於調配物之賦形劑、稀釋劑及載劑實例包含下列填充劑及增量劑，如澱粉、糖、甘露糖醇及矽衍生物；結合劑，如羧甲基纖維素及其他纖維素衍生物、藻酸鹽、明膠及聚乙烯吡咯烷酮；濕潤劑，如甘油；分解劑，如瓊脂、碳酸鈣及碳酸氫鈉；阻溶劑，如石蠟；重吸收促進劑，如四級銨化合物；表面活性劑，如十六烷醇、甘油單硬脂酸酯；吸附載劑，如陶土及皂土；及潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣及硬脂酸鎂及固體聚乙二醇。最終醫藥型式可依所用之賦形劑型式而為藥丸、錠劑、粉末、糖錠、糖漿、氣溶膠、小藥囊、扁囊劑、甘香酒劑、懸浮液、乳劑、軟膏、栓劑、無菌注射溶液或無菌包裝粉末。

除此之外，式I化合物非常適合調配成持續釋出劑型。調配物亦可因此僅於或較佳於腸道特定部位持續釋出主成分(可經過一段時間後)。這種調配物就牽涉到包衣、封膜、或由聚合物或蠟製成之保護基質。

如本發明式I化合物用於調昇ChAT所需之特定劑量，及視情況所需之用於抑制AChE之AChE抑制劑劑量，視所治療病況之特定情況而不同。如劑量、投藥途徑、及投藥頻率等考量應由主治醫生決定為佳。通常，式I化合物之最小有效口服或腸道外投藥劑量約1、5、10、15或20毫克。典型的最大有效劑量約800、100、60、50或40毫克。最典型的劑量範圍介於5至60毫克(以式I化合物之游離鹼量表示)。可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

對有此治療需要之病患投以該劑量，每日由一次至三次或如所需的頻率，以有效調昇ChAT，及/或增加大腦皮質前部及/或海馬區之乙醯膽鹼含量，及/或抑制因大腦皮質前部及/或海馬區膽鹼乙醯轉移酶及/或乙醯膽鹼缺乏所造成之病況或有害結果。

以下所列調配物係為說明之用，並非欲以任何方式限制本發明。該調配物之總主成分佔調配物由0.1至99.9重量百分比。"主成分"一詞指式I化合物、或其醫藥鹽類或溶劑化物，及視情況所需之AChE抑制劑。較佳式I化合物為氫氯鹽，其中R¹為氫原子，R³為甲基，且R²為派洛立啖-1-基。更佳之式I化合物調配物為氫氯鹽，其中R¹為氫原子，R³為甲基，且R²為六氫吡啶-1-基。

調配物 1
明膠囊

成分	量(毫克/膠囊)
主成分	50-600
澱粉NF	0-500
澱粉可流性粉末	0-500
聚矽氧液350厘司托克 (centistrokes)	0-15

將成分混合，通過45號網目U.S.篩，並裝入硬膠囊。

五、發明說明 (10)

調配物 2

錠劑

成分	量(毫克/錠)
主成分	50-600
澱粉	10-50
微晶纖維素	10-20
聚乙烯吡咯烷酮(10%水溶液)	5
羧甲基纖維素鈉	5
硬脂酸鎂	1
滑石	1-5

將主成分、澱粉、及纖維素通過45號網目U.S.篩且完全混合。將聚乙烯吡咯烷酮溶液與所成粉末混合後再通過14號網目U.S.篩。將所產生之顆粒於50-60°C之溫度下乾燥，並通過18號網目U.S.篩。將預先通過60號網目U.S.篩之羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、及滑石加入上述顆粒，並完全混合。將產生物質以打錠機壓縮以獲得錠劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (14)

調配物 3

氣溶膠

成分	重量百分比
主成分	0.50
乙醇	29.50
推進劑 22(氯二氟甲烷)	70.00

將主成分與乙醇混合，並將該混合物加入部分推進劑 22，冷卻至 30°C，並轉移至填充裝置中。將所需量填充至不鏽鋼容器中，並以剩餘推進劑稀釋。再將活門組裝在容器上。

調配物 4

懸浮液

成分	重量/體積
主成分	100 毫克
羧甲基纖維素鈉	50 毫克
糖漿	1.25 毫升
苯甲酸溶液 (0.1 M)	0.10 毫升
香料	隨意量
色素	隨意量
純水加至總量為	5 毫升

將主成分通過 45 號網目 U.S. 篩，並與羧甲基纖維素鈉及糖漿混合，形成平滑漿料後，製備成每 5 毫升含 100 毫克式 I

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (12)

化合物之懸浮液。加入以水稀釋過之苯甲酸溶液、香料及色料，將混合物攪拌完全。添加額外水份使全部混合物達到所需量。

下列本發明方法之示範的目的係為說明之用，並非意欲以任何方法限制本發明範圍。

由哈爾連(Harlan)取得40隻雌性史普勞格-道威爾鼠(重量範圍介於300至325克，6月齡)。對動物施以雙側卵巢切除(OVX)或接受假(Sham)手術步驟，並於一週後再運送。抵達後，以每籠3或4隻的數量飼養於金屬吊籠中，並供應充足食物及飲水兩個星期。室溫維持於 $22.2^{\circ}\pm 1.7^{\circ}\text{C}$ ，最小相對濕度為40%。室內光周期為12小時光照及12小時黑暗。

對動物每日以皮下注射或強迫口服投予化合物1(2-(4-羥苯基)-3-(4-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]苯氧基)-6-羥苯并[b]噻吩氫氯化物)，3毫克/公斤/天(載劑包含10%環糊精)、雌二醇苯甲酸鹽0.03或0.3毫克/公斤/天、或控制組載劑。動物依此處理3或10天。每劑量飼有20隻動物。於適當時間間隔，犧牲動物並解剖其大腦。將大腦特定部位均化並分析。處理海馬及皮質前部之組織均質漿，並藉乙醯膽鹼生物合成之放射線標記分析來測定ChAT活性。該方法可見於司寇普(Schoepp)等人，J. Neural Transmiss., 78 : 183-193頁，1989年，其內容在此做參考資料用。

如同預期的，與假手術之控制組相比，OVX動物的ChAT含量減少>50% ($p<0.001$)。相對地，接受化合物1或雌二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

醇苯甲酸鹽之動物與 OVX 控制組相比有顯著地 ($p < 0.05$) ChAT 含量的增加，而與假手術控制組相比無明顯差異。

因此，本發明提供常見於動情素缺乏女性，特別是停經期後女性，之記憶、學習、及認知功能喪失等相關症狀之治療及預防的方法。此類症狀實例為阿茲罕默氏症型之老年癡呆。長期投予本發明化合物後之有益效果(如減少記憶喪失)逐漸明顯。如罹患阿茲罕默氏症之停經期後女性於投予 2-12 個月之 2-(4-羥苯基)-3-(4-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]苯氧基)-6-羥苯并[b]噻吩氫氯化物後，可預期其疾病顯示改善。

本發明方法亦可用於預防療法。如藉標準試驗評估一群停經期前或後之女性之認知及記憶功能。建立基礎線後，對這些女性投予 2-(4-羥苯基)-3-(4-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]苯氧基)-6-羥苯并[b]噻吩氫氯化物達 1-5 年。於期間終了，以標準試驗再次評估認知及記憶功能，其顯示相對於同期間投予安慰劑病患之配對組而言，這類功能之喪失程度減少。

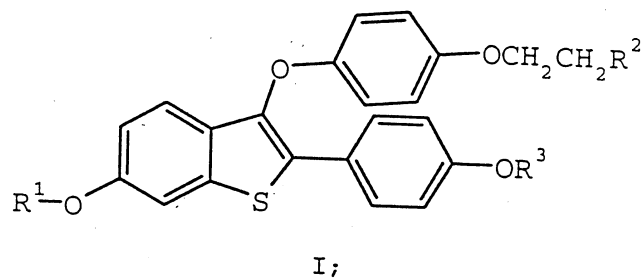
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 增加乙醯膽鹼含量之方法)

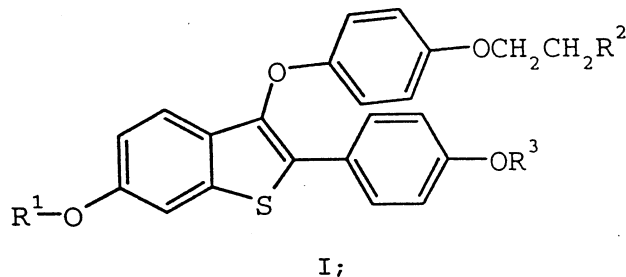
本發明係有關於一種增加乙醯膽鹼含量之方法，其包括給予有此需要之哺乳動物一有效量之式I化合物：



及視情況所需之一AChE抑制劑。

英文發明摘要 (發明之名稱： METHODS FOR INCREASING LEVELS OF ACETYLCHOLINE)

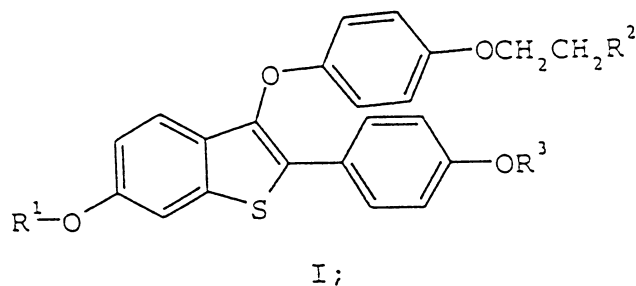
The current invention relates to a method for increasing levels of acetylcholine comprising administering to a mammal in need thereof, an effective amount of a compound of formula I:



and optionally an AChE inhibitor.

六、申請專利範圍

1. 一種用於調昇哺乳動物之膽鹼乙醯轉移酶(ChAT)之醫藥組合物，其包括式I化合物：

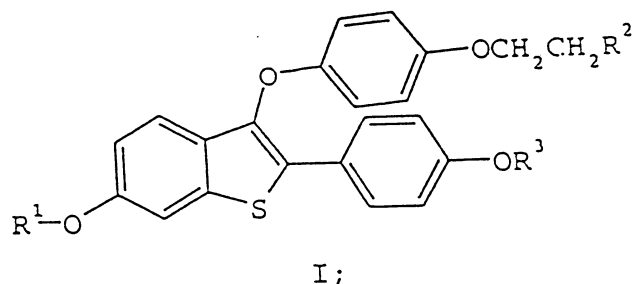


或其醫藥酸式附加鹽或溶劑化物；其中：

R¹及R³各為氫原子、甲基、苯甲醯基、經取代苯甲醯基、或C(O)-(C₁-C₆烷基)；

R²係選自包括派洛立啉(pyrolidin)-1-基、六氫吡啶-1-基、及六亞甲基亞胺-1-基；其中R²視情況所需可為N-氧化物；及視情況所需可為乙醯膽鹼酯酶(AChE)抑制劑。

2. 一種用於增加哺乳動物大腦皮質前部及/或海馬區之乙醯膽鹼含量之醫藥組合物，其包括式I化合物：



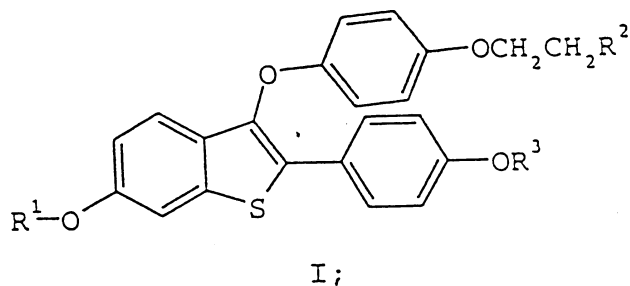
或其醫藥酸式附加鹽或溶劑化物；其中：

六、申請專利範圍

R^1 及 R^3 各為氫原子、甲基、苯甲醯基、經取代苯甲醯基、或 $C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

R^2 係選自包括派洛立啖-1-基、六氫吡啶-1-基、及六亞甲基亞胺-1-基；其中 R^2 視情況所需可為 N-氧化物；及視情況所需可為乙醯膽鹼酯酶 (AChE) 抑制劑。

3. 一種用於抑制因哺乳動物大腦皮質前部及/或海馬區缺乏膽鹼乙醯轉移酶及/或乙醯膽鹼所造成之病況或有害結果之醫藥組合物，其包括式 I 化合物：



或其醫藥酸式附加鹽或溶劑化物；其中：

R^1 及 R^3 各為氫原子、甲基、苯甲醯基、經取代苯甲醯基、或 $C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

R^2 係選自 N-派洛立啖-1-基、六氫吡啶-1-基、及六亞甲基亞胺-1-基；其中 R^2 視情況所需可為 N-氧化物；及視情況所需可為乙醯膽鹼酯酶 (AChE) 抑制劑。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組合物，其中該哺乳動物為女性人類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

5. 如申請專利範圍第4項之組合物，其中該女性人類缺乏動情素。
6. 如申請專利範圍第5項之組合物，其中該式I化合物為醫藥酸式附加鹽， R^1 為氫原子， R^3 為甲基，且 R^2 為六氫吡啶-1-基。
7. 如申請專利範圍第6項之組合物，其中該式I化合物為氫氣鹽。
8. 如申請專利範圍第5項之組合物，其中該式I化合物為醫藥酸式附加鹽， R^1 為氫原子， R^3 為甲基，且 R^2 為派洛立啖-1-基。
9. 如申請專利範圍第8項之組合物，其中該式I化合物為氫氣鹽。
10. 如申請專利範圍第3項之組合物，其中該哺乳動物為人類，且其所抑制之病況為阿茲罕默氏症 (Alzheimer's disease)。
11. 如申請專利範圍第10項之組合物，其中該人類為缺乏動情素之女性。
12. 如申請專利範圍第11項之組合物，其中該式I化合物為醫藥酸式附加鹽， R^1 為氫原子， R^3 為甲基，且 R^2 為六氫吡啶-1-基。
13. 如申請專利範圍第12項之組合物，其中該式I化合物為氫氣鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

14. 如申請專利範圍第2或3項之組合物，其中該乙醯膽鹼酯酶 (AChE) 抑制劑係選自毒扁豆鹼水楊酸鹽、塔可林 (tacrine) 氫氯化物、及當普仁 (donepezil) 氫氯化物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製