200815008

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：96120714

※ 申請日期：96.6.8　　※IPC 分類：A61K31/496 (2006.01)
A61K31/5395 (2006.01)
A61K31/4045 (2006.01)
A61K31/47 (2006.01)
A61K45/06 (2006.01)
A61P25/28 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

用於強化認知功能之方法

METHOD FOR ENHANCING COGNITIVE FUNCTION

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

惠氏公司 / WYETH

代表人：（中文/英文）

卡南　威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國紐澤西州麥迪遜市・吉拉達農場 5 號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國 / U.S.A.

三、發明人：（共 5 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 希斯特　瓦倫 D. / HIRST, WARREN D.
2. 康梅里　湯瑪斯 A. / COMERY, THOMAS A.
3. 亞許梅斯　蘇珊 / ASCHMIES, SUZAN
4. 羅森茲威格-利普森　夏隆 J. / ROSENZWEIG-LIPSON, SHARON JOY
5. 薛查特　李 E. / SCHECHTER, LEE ERWIN

國　籍：（中文/英文）

1. 英國 / ENGLAND
2. 加拿大 / CANADA

3.-5. 美國 / U.S.A.

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：。

☑ 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. 美國、　2006/06/09、　60/812,198

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關治療認知功能障礙之方法。特別本發明係有關治療認知功能障礙之方法，包括投予5-HT_{1A}結合劑，特別5-HT_{1A}受體拮抗劑組合認知強化劑；以及本發明關於含有協同性有效量之5-HT_{1A}結合劑及認知強化劑之藥學組成物。

【先前技術】

發明背景

認知功能障礙例如與阿茲海默氏病有關之認知缺陷中目前療法具有非期望的副作用輪廓資料，諸如肝損傷、胃腸道問題(例如噁心、腹瀉、及嘔吐)、食物消化上之問題、食慾喪失、腹痛、倦怠、及眩暈。由於與此等藥物相關聯之副作用嚴重程度或副作用出現相關的考量，典型上不建議使用組合治療。此外，使用目前治療觀察到的正向認知效果無法持續較長時間。如此需要找出可有效用於改善或預防認知功能障礙，諸如阿茲海默氏病相關聯之認知缺陷之治療化合物及治療計劃。同理，需要認知具有較低副作用發生率風險之化合物及治療計劃。

【發明內容】

依據本發明之一實施例，係特地提出一種於一有需要之病人治療認知病症之方法，該方法包含對該病人投予協同性有效量之化合物，該化合物為5-HT_{1A}拮抗劑及認知強

化劑。

依據本發明之一實施例，係特地提出一種於一有需要之病人認知強化之方法，該方法包含對該病人投予協同性有效量之化合物，該化合物為5-HT_{1A}拮抗劑及認知強化劑。

依據本發明之一實施例，係特地提出一種治療認知病症之藥學組成物，該組成物包含5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑。

依據本發明之一實施例，係特地提出一種包含5-HT_{1A}拮抗劑及認知強化劑之包裝，其中該等指示包含治療認知病症之指示。

依據本發明之一實施例，係特地提出一種藥品，含有5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑呈組合製劑供同時、分開或循序用於治療認知病症之療法中。

依據本發明之一實施例，係特地提出一種5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑用於製造認知病症治療用藥之用途。

依據本發明之一實施例，係特地提出一種認知強化劑用於製造藥物之用途，供與5-HT_{1A}拮抗劑共同用於治療認知病症。

依據本發明之一實施例，係特地提出一種5-HT_{1A}拮抗劑用於製造藥物之用途，供與認知強化劑共同用於治療認知病症。

圖式簡單說明

第1圖為新穎物件認知(NOR)試驗結果之列表代表圖，

顯示使用載媒劑、單獨使用0.5毫克/千克愛憶欣(Aricept)(0.5)、單獨使用0.3毫克/千克405、及405與愛憶欣之組合治療小鼠間之探查差異。

第2圖為NOR試驗結果之列表代表圖，顯示使用載媒劑、單獨使用0.5毫克/千克愛憶欣(0.5)、單獨使用0.3毫克/千克405、及405與愛憶欣之組合治療小鼠間之認知及記憶力之統計差異。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

發現當5-HT_{1A}受體拮抗劑化合物與認知強化劑一起投藥時，對認知強化上具有協同性效果。於若干實施例中，5-HT_{1A}拮抗劑化合物與認知強化劑係以個別低於治療劑量之劑量投予。如此，忽然發現5-HT_{1A}拮抗劑為多種中樞神經系統病症包括認知功能障礙之強力治療藥物，但出乎意外地且未預期地發現低於治療劑量之兩種藥劑依據不同的生理機轉操作，將產生協同性作用來提供認知功能的強化。

如此，本發明係有關一種於有需要之病人治療認知病症之方法。該方法包括對病人投予協同性有效量之屬於5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑。於一個實施例中，投予有需要之病人之認知強化劑用量係低於與5-HT_{1A}拮抗劑分開投予時認知強化劑之有效量。於一個實施例中，投予有需要之病人之5-HT_{1A}拮抗劑化合物用量係低於當與認知強化劑分開投予時可強化認知之有效量。

認知病症或認知功能障礙包括但非限於輕度認知受損

(MCI)、癡呆、譫妄、健忘症、阿茲海默氏病、巴金森氏病、杭丁頓氏病、記憶力障礙包括與憂鬱症相關聯之記憶力缺陷、老年癡呆、阿茲海默氏病癡呆、與包括例如巴金森氏病(PD)、杭丁頓氏病(HD)、阿茲海默氏病、憂鬱及精神分裂(及其它精神病症諸如偏執狂及躁鬱症)神經病症相關聯之認知缺陷或認知功能障礙；精神分裂症之認知功能障礙；注意力及學習障礙諸如注意力缺陷障礙(例如注意力缺陷過動症(ADHD))及閱讀障礙；與諸如唐氏症候群及脆性X症候群等發育障礙相關聯之認知功能障礙；喪失執行功能、喪失所習得的資料、血管性癡呆、精神分裂症、認知功能低下、神經退化病症、及其它癡呆諸如因人類免疫缺乏病毒(HIV)病、頭部創傷、巴金森氏病、杭丁頓氏病、皮克氏病(Pick's disease)、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)所引起的癡呆或因多重病因所引起的的癡呆。認知相關病症包括但非限於與MCI及癡呆相關聯之認知功能障礙，諸如路威體(Lewy Body)癡呆、血管性癡呆、及中風後癡呆。與手術、創傷性腦部手術或中風相關聯之認知功能障礙也可根據本發明治療。

5-HT_{1A}拮抗劑化合物為可選擇性與5-HT_{1A}受體結合之化合物。更特別，此等化合物可拮抗5-HT_{1A}受體活性。5-HT_{1A}拮抗劑化合物容易由熟諳技藝人士使用多種技藝界已知方法包括諸如本文所述之該等標準藥理試驗程序辨識。

如此處使用「投予」或「投藥」等詞係指直接將化合

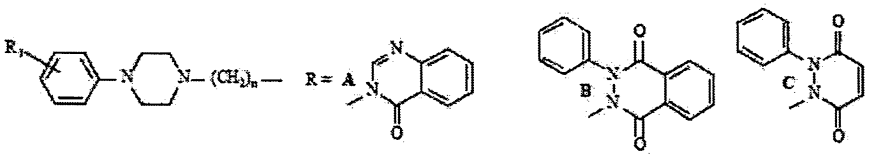
物或該化合物之藥學上可接受之鹽或組成物投予動物，或將該化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽或組成物投予動物之前藥衍生物或類似物投予動物，其可於動物體內形成相當量之活性化合物。

如此處使用，「動物」一詞包括但非限於人、小鼠、大鼠、天竺鼠、犬、貓、馬、牛、豬、猴、黑猩猩、狒狒、或恆河猴。於一個實施例中，該動物為哺乳動物。於另一個實施例中，該動物為人類。

於一個實施例中，5-HT_{1A}拮抗劑化合物包括於美國專利案6,127,357及6,465,482、美國專利申請案11/396,307，名稱「治療性功能障礙之血清素激性劑」，申請日2006年3月30日、美國專利申請案_____，名稱「哌呾-哌啶拮抗劑及5-HT_{1A}受體激動劑」，申請日2006年6月9日，及國際專利公告案WO 97/03982及WO 95/33743所述之化合物，各案皆以引用方併入此處。此等化合物可根據此等專利案及專利公告案所述之方法製備。於一個實施例中，5-HT_{1A}拮抗劑包括於Caliendo等人「作為5-HT_{1A}受體配體之衍生物-過去與目前」，流行藥物化學，12：1721-1753 (2005)所述之化合物，該文以引用方式併入此處。由Caliendo等人所述之5-HT_{1A}拮抗劑之非限制性實例包括胺基四氫萘類(例如S-UH301及5-Me-OH-DPAT)、麥角啉類(ergolines)、芳基哌呾類(例如SDZ 216,525、DU 125530、DU 125430、表1中之化合物100-106、表2中之化合物124、125、127及128、表3中之化合物114、及表4中之化合物131及132)、吲哚基烷基

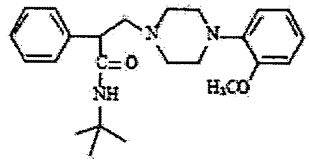
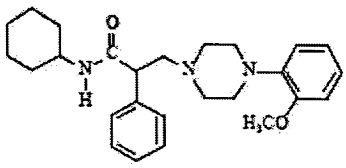
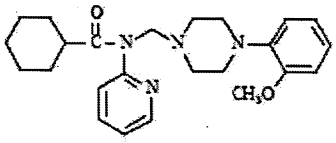
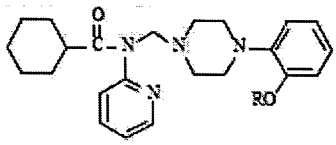
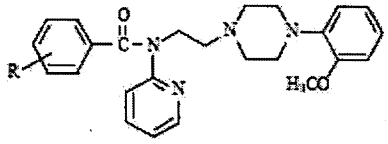
胺類、阿朴吩類(apophines) (例如化合物A)及芳氧基烷基胺類。

表1



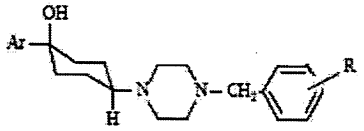
				Ki(nM)	
化合物	R_1	H	R	5-HT_{1A}	5-HT_{2A}
99	3-Cl	3	A	253	16
100	3-Cl	4	A	50	68
101	2-OCH_3	4	A	36	566
102	2-OCH_3	3	B	30	300
103	2-OCH_3	4	B	43	375
104	3-Cl	4	C	50	1830
105	2-OCH_3	3	C	54	2120
106	2-OCH_3	4	C	11	1450

表2

		Ki(nM)		
化合物	結構式	5-HT_{1A}	D_2	α_1
化合物Y		(±)20 (S)23 (R)104	(±)14 (S)20 (R)4	(±)718 (S)1440 (R)1240
118		10	-	1870
化合物X		0.24	79	45
119R=H		2.10*		
120R=$(CH_2)_2F$		1.55		
121R=$(CH_2)_3F$		6.05	-	-
122R=SO_2CH_3		7.25		
123R=SO_2CF_3		36		
124(p-MPPI) R=1		2.6	19	35
125(m-MPPI) R=I		1.7		
126(o-MPPI) R=I		10.4		
127(p-MPPF) R=F		3.3		
128(p-MPPN)R=NO_2		1.6		

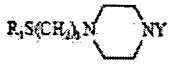
資料係以IC_{50}值表示

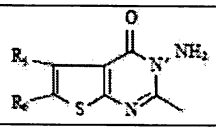
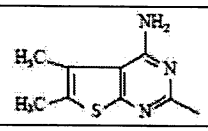
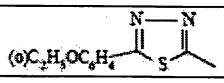
表3

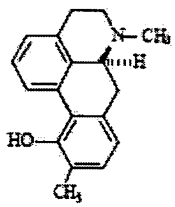


			IC_{50}(nM)
化合物	Ar	R	5-HT_{1A}
112	3,4-(-OCH_2O)-Ph	H	20
113	4-OCH_3-Ph	H	50
114	3,4-(OCH_2O)-Ph	3-OCH_3	2.2

表4



					Ki(nM)	
化合物	R_1	R_5	R_6	Y	5-HT_{1A}	α_1A
129		-$(CH_2)_3$-		$C_6H_4OCH_3$(o)	9.26	7.39
130		H	C_3H_7	$C_6H_4OCH_3$(o)	1.40	19.65
131		H	C_2H_5	$C_6H_4NO_2$(o)	9.69	194.8
132		H	H	$C_6H_4NO_2$(o)	3.0	39.87
133		H	C_2H_5	2-嘧啶基	9.40	1946
134		H	H	2-嘧啶基	5.06	366.31
135				$C_6H_4OCH_3$(o)	2.45	10.8
136				$C_6H_4OCH_3$(o)	6.84	31.50
137				$C_6H_4NO_2$(o)	135	437



化合物A

本發明可用之化合物之非限制性實例包括但非限制性：

(R)-4-氟基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁呯-5-基)哌呯-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺(萊可佐坦(lecozotan))及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌呯基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌呯基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺(化合物405)及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌呯-1-基)哌啶-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌呯-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌呯-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌呯-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

8-{4-[4-(1H-吲哚-4-基)-哌呯-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-{4-[4-(5-氟-苯并呋喃-3-基)-哌呯-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

7-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌呯-1-基)哌啶-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-(4-(1-喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-(4-(1-喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基)哌啡-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌啡-1-基]-5-三氟甲基-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌啡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-[4-(4-喹啉-8-基-哌啡-1-基)-哌啶-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，及

8-[4-(4-苯并呋喃-3-基-哌啡-1-基)-哌啶-1-基]-6-氟-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

於若干實施例中，5-HT_{1A}拮抗劑化合物為下列中之任一者：

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁啡-5-基)-哌啡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺(萊可佐坦)及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌啡基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌啡基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌啡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌啡-1-基]-喹啉及

其藥學上可接受之酸加成鹽。

於特定實施例中，5-HT_{1A}拮抗劑化合物為：

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁呯-5-基)-哌呯-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺(萊可佐坦)及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌呯基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌呯基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌呯-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

於更特定實施例中，5-HT_{1A}拮抗劑化合物為：

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁呯-5-基)-哌呯-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺(萊可佐坦)及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌呯基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽。

於最特定實施例中，5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁呯-5-基)-哌呯-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺(萊可佐坦)及其藥學上可接受之酸加成鹽。

藥學上可接受之鹽通常為酸加成鹽，其可由此處所述通式化合物與藥學上可接受之酸諸如苯甲酸、磷酸、硫酸、鹽酸、氫溴酸、檸檬酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、

黏酸、硝酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乙酸、乳酸、巴姆酸(pamoic acid)、泛酸、苯磺酸、己二酸或甲磺酸所形成之酸加成鹽。於本發明之若干實施例中，酸加成鹽為鹽酸或丁二酸。也可使用其它熟諳技藝人士已知之藥學上可接受之鹽。

與本發明之5-HT_{1A}拮抗劑化合物共同投予之認知強化劑包括但非限制性：可調節神經傳遞物質濃度之藥物(例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑或膽鹼酯酶抑制劑、膽鹼激性受體激動劑或血清素受體拮抗劑)，可調節可溶性Aβ、類澱粉蛋白原纖維形成之濃度之藥物、或可調節類澱粉蛋白斑塊負載之藥物(例如γ-分泌酶抑制劑、β-分泌酶抑制劑、抗體治療、及分解酶)、及可保護神經元的完好之藥物[例如抗氧化劑類、激酶抑制劑類、卡斯柏蛋白酶(caspase)抑制劑類、及激素類]。其它可與本發明化合物共同投予之代表性候選藥物包括膽鹼酯酶抑制劑[例如塔克林(tacrine)、寇尼斯(COGNEX)、朵內沛佐(donepezil)(愛憶欣)、利瓦提明(rivastigmine)(艾斯隆(EXELON))、格拉他明(galantamine)(瑞米尼(REMINYL))、美奇弗內(metrifonate)、毒扁豆鹼、及胡波金(Huperzine)A]、N-甲基-D-天冬酸酯、(NMDA)拮抗劑及激動劑[例如德多米索芬(dextromethorphan)、美馬汀(memantine)、第左西平(dizocilpine)、順丁烯二酸(MK-801)、氙、利馬西麥(remacemide)、伊利普迪(eliprodil)、亞曼塔定(amantadine)、D-環瑟林(cycloserine)、菲巴美(felbamate)、伊芬普迪(ifenprodil)、CP-101606(輝瑞

(Pfizer))、德路賽明(Delucemine)、及美國專利6,821,985及6,635,270所述之化合物]、安帕金類(ampakines) [例如環賽亞才(cyclothiazide)、亞尼瑞斯坦(aniracetam)、CX-516安帕雷(Ampalex)、CX-717、CX-516、CX-614及CX-691 [克提斯藥品公司(Cortex Pharmaceuticals, Inc.)，加州，艾文]，7-氯-3-甲基-3,4-二氫-2H-1,2,4-苯并噻二吡S,S-二氧化物(參考Zivkovic等人，1995，J. Pharmacol. Exp. Therap.，272：300-309；Thompson等人，1995，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，92：7667-7671)、3-二環[2,2,1]庚-5-烯-2-基-6-氯-3,4-二氫-2H-1,2,4-苯并噻二吡-7-磺醯胺-1,1-二氧化物(Yamada等人，1993，J. Neurosc. 13：3904-3915)；7-氟-3-甲基-5-乙基-1,2,4-苯并噻二吡-S,S-二氧化物；及美國專利案6,620,808及國際專利公告案WO 94/02475、WO 96/38414、WO 97/36907、WO 99/51240及WO 99/42456所述化合物]、苯并二吖呯(BZD)/GABA受體複體調節劑[例如普噶拜(progabide)、珍噶班(gengabine)、查雷隆(zaleplon)、及美國專利案5,538,956、5,260,331及5,422,355所述之化合物]；血清素拮抗劑{例如5-HT_{1A}拮抗劑以外之5-HT受體調節劑[例如5-HT_{1A}拮抗劑以外之5-HT受體調節劑之實例包括但非限於5-HT_6拮抗劑(此等化合物之非限制性實例係說明於美國專利案6,727,236、6,852,212、6,995,176、及7,041,695)]}；菸鹼類(例如菸鹼酸)；蕈毒鹼類[例如沙諾美林(xanomeline)、CDD-0120、西維美林(cevimeline)、塔沙利定(talsaclidine)、歐西布汀(oxybutin)、托特洛定

(tolterodine)、普皮弗林(propiverine)、多普辛(tropsium)氯化物及達利芬辛(darifenacin)]；單胺氧化酶型B (MAO B)抑制劑[例如拉沙吉林(rasagiline)、瑟雷吉林(selegiline)、德瑞尼(deprenyl)、拉查貝麥(lazabemide)、沙費納麥(safinamide)、克洛吉林(clorgyline)、帕吉林(pargyline)、N-(2-胺基乙基)-4-氯苄醯胺鹽酸鹽、及N-(2-胺基乙基)-5-(3-氟苯基)-4-噻唑羧醯胺鹽酸鹽]；磷酸二酯酶(PDE)抑制劑[例如PDE IV抑制劑、洛弗米雷(roflumilast)、亞洛菲林(arofylline)、西洛米雷(cilomilast)、洛利普蘭(rolipram)、RO-20-1724、茶鹼、點布菲林(denbufylline)、亞利弗洛(ARIFLO)、CDP-840(三芳基乙烷)、CP80633(嘧啶酮)、RP 73401(隆寶蘭羅爾公司(Rhone-Poulenc Rorer))、點布菲林(史密斯克蘭美占公司(SmithKline Beecham)、亞洛菲林(亞米拉公司(Almirall))、CP-77,059(輝瑞公司)、吡啶并[2,3d]嗒咿-5-酮類(辛特公司(Syntex))、EP-685479(拜耳公司(Bayer))、T-440(田邊製藥公司(Tanabe Seiyaku))，SDZ-ISQ-844((諾華公司(Novartis))]；G蛋白；通道調節劑；免疫治療劑(例如美國專利申請公告案US 2005/0197356及US 2005/0197379所述化合物)；抗類澱粉蛋白劑或類澱粉蛋白降低劑[例如巴皮紐住(bapineuzumab)及美國專利案6,878,742或美國專利申請公告案US 2005/0282825或US 2005/0282826所述化合物]；史塔汀類(statins)及過氧小體增生活化受體(PPARS)調節劑[例如珍費洛吉(gemfibrozil) (洛脂(LOPID))、芬諾法貝(fenofibrate)、(奇可(TRICOR))、羅

西利他佐馬利(rosiglitazone maleate)(亞凡第(AVANDIA))、皮歐利他佐(pioglitazone)(亞托斯(Actos))、羅西利他佐(亞凡第)、克洛法貝(clofibrate)及貝查法貝(bezafibrate)]；半胱胺醯基蛋白酶抑制劑；先進糖化終產物受體(RAGE)抑制劑[例如胺基胍、吡哆胺肌肽、啡吡二胺、OPB-9195及添尼沙坦(tenilsetam)]；直接或間接神經作用劑[例如瑟利布洛辛(Cerebrolysin)、皮瑞斯坦(piracetam)、歐西瑞斯坦(oxiracetam)、AIT-082 (Emilieu，2000，Arch. Neurol. 57：454)]；β-分泌酶(BACE)抑制劑、α-分泌酶、親免疫素類(immunophilins)、卡斯柏蛋白酶-3抑制劑、Src激酶抑制劑、組織胞質素原活化劑(TPA)活化劑、AMPA(α-胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸)調節劑、M4激動劑、JNK3抑制劑、LXR激動劑、H3拮抗劑及升壓素IV拮抗劑。其它認知強化劑包括但非限於乙醯基-1-肉鹼、citi膽鹼(citicholine)、胡波金、DMAE(二甲基胺基乙醇)、古貝草(Bacopa monneiri)萃取物、鼠尾草萃取物、L-α甘油基磷醯基膽鹼、銀杏(Ginko biloba)及銀杏萃取物、文波賽汀(Vinpocetine)、DHA、益智藥包括芬尼多平(Phenyltropin)、皮卡多平(Pikatropin)(得自創新化合物公司(Creative Compounds，LLC)，密蘇里州，史考特市)、貝西波定(besipirdine)、利諾波定(linopirdine)、西玻波定(sibopirdine)、雌激素及雌激素化合物、伊迪邊諾(idebenone)、T-588(富山化學公司(Toyama Chemical)，日本)及FK960(藤澤藥品公司(Fujisawa Pharmaceutical Co.

Ltd.))。美國專利案5,219,857、4,904,658、4,624,954及4,665,183所述化合物也可用作為如此處所述之認知強化劑。透過前述機轉中之一者或多者作用之認知強化劑也屬於本發明之範圍。

此處使用來提供本發明所涵蓋之化合物或物質所使用之「提供」一詞表示直接投予此種化合物或物質，或投予前藥、衍生物或類似物其將於體內形成當量化合物或物質。前藥也可如下述製備，諸如說明於「前藥設計」，Bundgaard，H.編輯(艾瑟維(Elsevier)，紐約，1985年)；「前藥作為新穎藥物輸送系統」，Higuchi，T及Stella，V.編輯，(美國化學會，華盛頓特區，1975年)；「透過前藥及類似物之生藥性質設計」，Roche，E.編輯(美國藥學會製藥科學會，華盛頓特區，1977年)；及前藥設計的代謝考量，Balant，L.P.及Doelker，E.「伯爵氏藥物化學及藥物輸送」，第五版，Wolff，M.編輯，第1期，949-982頁，(約翰威利父子公司，1995年)。

如此處所述化合物包括5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑可用於治療認知病症或用於強化認知之藥物。

如本發明使用，組合療法可同時給予或可以交錯方式投予，5-HT_{1A}拮抗劑化合物或5-HT_{1A}拮抗劑化合物之藥學鹽係於與認知強化劑給予之不同時間給予。兩種藥劑投予間之此種時間差異可能由數分鐘、數小時、數日、數週、或更長之範圍。因此，組合一詞並非必然表示同時投予或呈單一藥劑投予，反而各別成分係於期望的治療週期投

予。該藥劑也可藉不同途徑投予。例如於5-HT_{1A}拮抗劑化合物或其藥學鹽加上認知強化劑之組合物中，預期5-HT_{1A}拮抗劑化合物或其藥學鹽將經口或經腸道外投予，而認知強化劑可經腸道外、經口或藉其它可接受的手段投予。此等組合可每小時、每日、每週或甚至每月投予。

須了解於組合治療中之各成分之劑量將依據所用特定化合物、投藥模式、接受治療之病情情況及其嚴重程度、以及與所接受治療之個體相關之各種健康因素而改變。此外，須了解組合治療之有效劑量可隨所使用之特定化合物、投藥模式、接受治療之病情情況及其嚴重程度、以及與所接受治療之個體相關之各種健康因素而改變。

5-HT_{1A}拮抗劑化合物或5-HT_{1A}拮抗劑化合物之藥學上可接受之鹽及認知強化劑之組合物之有效量為可有效治療或預防認知病症之用量。此外，試管內檢定分析或活體內檢定分析視需要可用於輔助識別最佳劑量範圍。所使用之確切劑量也係依據投藥途徑、接受治療之病情情況及其嚴重程度、以及與所接受治療之個體相關之各種健康因素決定，且可根據健康照護從業人員的判定決定。相當劑量可於不等時間週期投予，包括但非限於約每2小時、約每6小時、約每8小時、約每12小時、約每24小時、約每36小時、約每48小時、約每72小時、約每週、約每2週、約每3週、約每個月及約每2個月。與完整療程相對應之劑量數目及頻率將根據醫療照護從業人員的判定決定。

投予作為組合治療之一部分之5-HT_{1A}化合物或該化合

物之藥學上可接受之鹽之用量典型係於每日約0.001毫克/千克至約600毫克/千克體重之範圍；於一個實施例中，低於約600毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約400毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約200毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約100毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約10毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約1毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約0.5毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約0.1毫克/千克體重/日；及於另一個實施例中，低於約0.001毫克/千克體重/日。於一個實施例中，投予作為組合治療之一部分之5-HT_{1A}化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽之用量係少於若未投予認知強化劑時之有效量。如此，5-HT_{1A}化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽之用量係低於治療量或低於臨界量。此種情況下，不欲受理論所限，相信5-HT_{1A}化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽與認知強化劑發揮協同性作用。於某種情況下，需要治療的病人係使用一種或多種其它治療劑處理。

於組成物中，認知強化劑之用量典型係於約0.001毫克/千克至約600毫克/千克體重/日之範圍；於一個實施例中，低於約600毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約400毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約200毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約100毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約10毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約1毫克/千克體重/日；於另一個

實施例中，低於約0.5毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約0.1毫克/千克體重/日；於另一個實施例中，低於約0.001毫克/千克體重/日。於一個實施例中，投予作為組合治療之一部分之認知強化劑之用量係低於但未投予5-HT_{1A}化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽時之認知強化劑之有效量。如此，認知強化劑之用量係低於有效量或低於臨界量。此種情況下，不欲受理論所限，相信5-HT_{1A}化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽及認知強化劑可協同性作用。於某種情況下，需要治療的病人可使用一種或多種其它治療劑處理。

如此處討論，藥物劑型可為包含5-HT_{1A}拮抗劑化合物或5-HT_{1A}拮抗劑化合物之藥學上可接受之鹽或認知強化劑；或包含5-HT_{1A}拮抗劑化合物或5-HT_{1A}拮抗劑化合物之藥學上可接受之鹽及認知強化劑二者。同理，如此處討論，藥學組成物可為任一種藥劑分開於一種組成物或兩種藥劑共同於一種組成物。

於一個實施例中，藥學組成物係呈單位劑型，例如呈錠劑、膠囊劑、散劑、溶液劑、懸浮液劑、乳液劑、粒劑、或栓劑。於此種形式中，組成物被再劃分成為含有適量活性成分之單位劑量；單位劑型可為包裝組成物，例如散劑藥包、小瓶劑、安瓿劑、預填充之注射劑或含有液體之藥袋。單位劑型例如為膠囊劑或錠劑本身，或可為適當數目之任何此等組成物呈包裝形式。此種單位劑型含有由約0.001毫克/千克至約250毫克/千克5-HT_{1A}化合物或該化合

物之藥學上可接受之鹽，而可以單劑或平分二劑或多劑投予。同理，此等單位劑型可含有約0.001毫克/千克至約250毫克/千克認知強化劑，而可呈單劑或平分二劑或多劑投予。依據接受治療之病人的種屬、體重及情況以及病人對藥物的個別反應而定，劑量必然出現變化。

於一個實施例中，單位劑型為約0.001毫克至約1000毫克5-HT_{1A}拮抗劑化合物或5-HT_{1A}拮抗劑化合物之藥學上可接受之鹽；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約500毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約100毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約50毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約25毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約10毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約5毫克；及於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約10毫克。

於一個實施例中，單位劑型為約0.001毫克至約1000毫克認知強化劑。於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約500毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約250毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約100毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約50毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約25毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約10毫克；於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫克至約5毫克；及於另一個實施例中，單位劑型為約0.01毫

克至約10毫克。

當投予動物時，化合物或化合物之藥學上之可接受之鹽可淨投予或呈包含生理上可接受之載劑或載媒劑之組成物中之一個成分而投予。本發明之藥學組成物可使用一種方法製備，該方法包含將化合物或該化合物之藥學上之可接受之鹽與生理上可接受之載劑、賦形劑、或稀釋劑混合。混合可使用眾所周知用於混合化合物或該化合物之藥學上之可接受之鹽與生理上可接受之載劑、賦形劑、或稀釋劑之方法達成。

包含化合物或本發明化合物之藥學上可接受之鹽且藥學組成物可經口投予。本發明化合物也可藉任何其它方便途徑投予，例如經由輸注或大劑量注射投予，經由上皮或黏膜皮膚襯層(例如口腔黏膜、直腸黏膜、陰道黏膜及腸道黏膜等)吸收，且可連同另一種治療劑一起投予。投藥可為系統性或局部。可使用多種已知之輸送系統，包括包囊於微脂粒、微粒、微囊及膠囊。

投藥方法包括但非限於皮內、肌肉、腹內、靜脈、皮下、鼻內、硬膜外、口服、舌下、腦內、陰道內、經皮、直腸、吸入、或局部投藥，特別係投予耳、鼻、眼、或皮膚。於某些情況下，投藥將導致化合物或化合物之藥學上可接受之鹽釋放入血流。投藥模式係依據執業醫師之裁斷決定。

於一個實施例中，本發明化合物係經口投予。

於另一個實施例中，本發明化合物係經靜脈投予。

於另一個實施例中，可能期望局部投予本發明化合物。例如可經由於手術期間局部輸送、局部施用，例如連同手術後的傷口敷料一起施用、藉注射、利用導管、利用栓劑或浣腸劑，或藉植體來達成，該植體可為多孔材料、無孔材料或明膠狀材料，包括膜、含矽彈性膜(sialastic membranes)或纖維。

於若干實施例中，可能期望藉任何適當途徑包括腦室內注射、鞘內注射、脊椎周圍注射、硬膜外注射、浣腸以藉周邊神經系統鄰近注射，來將本發明化合物導入中樞神經系統、循環系統或胃腸道內。腦室內注射可藉助於腦室內導管例如腦室內導管附接於貯器例如歐馬亞(Ommaya)貯器。

也可採用肺臟投藥，例如使用吸入器或噴霧器，以及使用氣溶膠劑之調配物，或透過於氟碳化合物或合成肺界面活性劑灌流而投予。於若干實施例中，化合物或化合物之藥學上可接受之鹽可使用傳統黏結劑及賦形劑諸如三酸甘油酯而調配成栓劑。

於另一個實施例中，本發明化合物可於囊泡特別於微脂粒中輸送[參考Langer，科學249：1527-1533 (1990)及Treat等人，傳染病及癌症治療中之微脂粒317-327及353-365 (1989)]。

於又另一個實施例中，本發明化合物可於控制釋放系統或持續釋放系統輸送(例如參考Goodson，控制釋放之醫療應用，第2期，115-138頁(1984年))。可使用其它由Langer，

科學249：1527-1533 (1990)所綜論之控制釋放系統或持續釋放系統。於一個實施例中，可使用幫浦[Langer，科學249：1527-1533 (1990)；Sefton，CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14：201 (1987)；Buchwald等人，手術88：507 (1980)；及Saudek等人，N. Engl. J Med. 321：574 (1989)]。於另一個實施例中，可使用聚合材料[參考控制釋放之醫療應用(Langer及Wise編輯，1974年)；經控制之藥物之生物利用率，藥物產品設計及效能(Smolen及Ball編輯，1984年)；Ranger及Peppas，J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 2：61 (1983)；Levy等人，科學228：190 (1935)；During等人，Ann. Neural. 25：315 (1989)；及Howard等人，J. Neurosurg. 71：105 (1989年)]。

本組成物視需要可包含適量生理上可接受之賦形劑。

此等生理上可接受之賦形劑可為液體諸如水及油類，包括石油、動物、植物、或合成來源之油類，諸如花生油、大豆油、礦油、芝麻油等。生理上可接受之賦形劑可為食鹽水、金合歡膠、明膠、澱粉糊、滑石、角質、膠體矽氧、尿素等。此外，可使用輔助劑、安定劑、增稠劑、潤滑劑、及著色劑。於一個實施例中，當投予動物時，生理上可接受之賦形劑為無菌。生理上可接受之賦形劑於製造及儲存條件下為安定，必須保藏免受微生物的污染。當化合物或化合物之藥學上可接受之鹽係經靜脈投予時，水為特別有用之賦形劑。食鹽水溶液及水性葡萄糖溶液及甘油溶液也可用作為液體賦形劑，特別用於注射液。適當生理上可接

受之賦形劑也包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽糖、稻米、麵粉、白堊、矽氧凝膠、硬脂酸鈉、一硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、乾燥脫脂乳、甘油、丙烯、甘醇、水、乙醇等。若屬期望，本組成物也可含有小量濕潤劑或乳化劑或pH緩衝劑。

液體載劑可用於製備溶液劑、懸浮液劑、乳液劑、糖漿劑、及酏劑。本發明化合物或化合物之藥學上可接受之鹽可溶解於或懸浮於藥學上可接受之液體載劑諸如水、有機溶劑、二者之混合物或藥學上可接受之油或脂肪。液體載劑可含有其它藥學上可接受之添加劑包括增溶劑、乳化劑、緩衝劑、保藏劑、甜味劑、矯味劑、懸浮劑、增稠劑、色料、黏度調節劑、安定劑或滲透壓調節劑。經口或經腸道外投藥用之液體載劑之適當實例包括水(特別含有前述添加劑，例如纖維素衍生物包括羧甲基纖維素鈉溶液)、醇類(包括一羥基醇類及多羥基醇類例如甘醇)及其衍生物、及油類(例如分餾椰子油及分餾花生油)。供腸道外投藥用，載劑也可為油性酯，諸如油酸乙酸及肉豆蔻酸異丙酯。無菌液體載劑可用於腸道外投藥用之無菌液體形式組成物中。加壓組成物用之液體載劑可為鹵化烴或其它藥學上可接受之推進劑。

本組成物可呈溶液劑、懸浮液劑、乳化劑、錠劑、丸劑、粒劑、膠囊劑、含液體之膠囊劑、散劑、持續釋放調配物、栓劑、乳液劑、氣溶膠劑、噴霧劑、懸浮液劑劑型、或任何其它適合使用之劑型。於一個實施例中，組成物係

呈膠囊劑劑型。其它適當生理上可接受之賦形劑之實例係說明於雷明頓製藥科學1447-1676 (Alfonso R. Gennaro編輯，第19版，1995年)。

於一個實施例中，化合物或化合物之藥學上可接受之鹽可根據例行程序調配成適合經口投予人類之組成物。經口輸送用之組成物例如可呈錠劑、菱形錠、頰用錠、喉片、水性或油性懸浮液劑或溶液劑、粒劑、散劑、乳液劑、膠囊劑、含液體膠囊劑、糖漿劑、氣溶膠劑、噴霧劑或酏劑等劑型。口服投藥用組成物可含例如甜味劑諸如果糖、阿斯巴甜或糖精；矯味劑諸如薄荷、冬綠油或櫻桃；著色劑；及保藏劑中之一種或多種添加劑來提供藥學可口製劑。於散劑中，載劑可為細分固體，載劑與經過細分之化合物或化合物之藥學上可接受之鹽混合。於錠劑中，化合物或化合物之藥學上可接受之鹽係與以適當比例具有所需壓縮性質之載劑混合，及壓成所需形狀及尺寸。散劑及粒劑可含有高達約99%化合物或化合物之藥學上可接受之鹽。

膠囊劑可含有化合物或化合物之藥學上可接受之鹽與惰性填充劑及/或稀釋劑諸如藥學上可接受之澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、或樹薯澱粉)、糖類、人工甜味劑、散狀纖維素(諸如結晶纖維素及微晶纖維素)、麵粉、明膠、樹膠類等之混合物。

錠劑調配物可藉習知壓縮法、濕造粒法、或乾造粒法製造，且利用藥學上可接受之稀釋劑、黏結劑、潤滑劑、崩散劑、表面改質劑(包括界面活性劑)、懸浮劑或安定劑(包

括但非限於硬脂酸鎂、硬脂酸、硫酸月桂酯鈉、滑石、糖類、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、聚乙烯基吡咯啶酮、褐藻酸、金合歡膠、黃膠、檸檬酸鈉、複合矽酸鹽類、碳酸鈣、甘胺酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、低熔蠟、及離子交換樹脂)。表面改質劑包括非離子性及陰離子性表面改質劑。表面改質劑之代表性實例包括但非限於波洛沙姆(poloxamer)188、氯化苄烷銨、硬脂酸鈣、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟基聚乙二醇乳化蠟、山梨聚糖酯類、膠體二氧化矽、磷酸鹽類、硫酸十二烷酯鈉、矽酸鎂鋁、及三乙醇胺。

此外，當呈錠劑或丸劑劑型，組成物可經包衣來延遲於胃腸道中的崩散與吸收，藉此提供經一段長時間之持續釋放。包圍滲透壓活性驅動化合物或化合物之藥學上可接受之鹽之選擇性通透膜也適合用於口服投藥組成物。於此等後述情況下，來自於膠囊周圍之流體可能被驅動化合物吸入，膨脹來通過孔口而置換藥劑或藥劑組成物。此等輸送平台係與即刻釋放調配物之有尖峰輪廓情況相反，可提供大致上零級的輸送輪廓資料。也可使用諸如一硬脂酸甘油酯或一硬脂酸甘油酯之時間延遲材料。口服組成物可包括標準賦形劑，諸如甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素及碳酸鎂。於一個實施例中，賦形劑屬於藥用等級。

於另一個實施例中，化合物或化合物之藥學上可接受

之鹽可調配供靜脈投藥。典型地，靜脈投藥用組成物包含無菌等張水溶液。當需要時，組成物也可包括增溶劑。靜脈投藥用組成物視需要可包括局部麻醉劑諸如利格諾卡因(lignocaine)來減輕注射部位的疼痛。通常，各成分係分開投予或共同混合於單位劑型投予，例如呈無水凍乾粉末或無水濃縮物於氣密式密封容器，諸如安瓿或藥袋投予且指示活性成分含量。若化合物或化合物之藥學上可接受之鹽係欲藉輸注投予，則例如可使用含有無菌藥用等級之水或食鹽水之輸注瓶配送輸注。若化合物或化合物之藥學上可接受之鹽係欲藉輸注投予，可提供無菌注射用水或食鹽水之安瓿，讓各成分可於投藥前混合。

於另一個實施例中，化合物或化合物之藥學上可接受之鹽可透過經皮貼片的使用來經皮投予。經皮投予包括跨體表及身體通道之內側包括上皮組織及黏膜組織投予。此等投藥方式可使用本化合物或化合物之藥學上可接受之鹽呈洗劑、乳膏劑、發泡劑、貼片、懸浮液劑、溶液劑及栓劑(例如直腸用栓劑或陰道用栓劑)等劑型投予。

經皮投予可經由使用經皮貼片達成，經皮貼片含有化合物或化合物之藥學上可接受之鹽及對化合物或化合物之藥學上可接受之鹽呈惰性之載劑，對皮膚為無毒，允許輸送經由皮膚系統性吸收入血流之藥劑。載劑可呈多種形式中之任一種，諸如乳膏劑或軟膏劑、糊劑、膠漿劑、或封阻裝置。乳膏劑或軟膏劑可為黏稠液體或半固體水包油型或油包水型乳液劑。也適合使用糊劑，糊劑包含吸收性粉

末分散於石蠟或親水石蠟含有活性成分。多種封阻裝置可用來將化合物或化合物之藥學上可接受之鹽釋放入血流，諸如半透膜覆蓋含有化合物或化合物之藥學上可接受之鹽且有或無載劑或含活性成分之基質之貯器。

本發明之化合物或化合物之藥學上可接受之鹽可呈習知栓劑劑型而經直腸或經陰道投予。栓劑調配物可由傳統材料包括可可脂製造，有或無添加蠟來變更栓劑之熔點及含有甘油。也可使用水溶性栓劑基劑，諸如多種分子量之聚乙二醇。

化合物或化合物之藥學上可接受之鹽可藉熟諳技藝人士眾所周知之控制釋放裝置或持續釋放裝置或輸送裝置投予。此等劑型可用來使用例如羥基丙基甲基纖維素、其它聚合物基質、明膠類、通透膜、滲透壓系統、多層包衣、微粒、微脂粒、微球、或其組合以不等比例來提供期望的釋放輪廓資料，因而提供一種或多種活性成分之控制釋放或持續釋放。熟諳技藝人士已知之適當控制釋放調配物或持續釋放調配物包括如此處所述，方便使用本發明之活性成分選定。如此，本發明涵蓋適合經口投予之單一單位劑型，諸如但非限於適合用於控制釋放或持續釋放之錠劑、膠囊劑、凝膠膠囊劑及橢圓片劑。

於一個實施例中，控制釋放組成物或持續釋放組成物包含最小量於最短時間內治療或預防認知病症之化合物或化合物之藥學上可接受之鹽。控制釋放組成物或持續釋放組成物之優點包括藥物之活性延長、給藥頻率減低、接受

治療的動物的順從性增加。此外，控制釋放組成物或持續釋放組成物可有利地影響作用起點時間或其它特性，諸如化合物或化合物之藥學上可接受之鹽之血中濃度，如此可減少不良副作用之發生率。

控制釋放組成物或持續釋放組成物初步釋放定量化合物或化合物之藥學上可接受之鹽，其即刻產生期望的治療效果或預防效果，以及徐緩且連續釋放其它數量之化合物或化合物之藥學上可接受之鹽來長時間維持此種治療效果或預防效果。為了於體內維持恆定濃度之化合物或化合物之藥學上可接受之鹽，化合物或化合物之藥學上可接受之鹽可以補充由體內代謝且被排泄出之化合物或化合物之藥學上可接受之鹽之數量之速率，而由該劑型中釋放。活性成分之控制釋放或持續釋放可藉多種條件刺激，包括但非限於改變pH、改變溫度、酵素之濃度或利用性、水之濃度或利用性、或其它生理條件或化合物。

於若干實施例中，本發明係針對本發明化合物或化合物之藥學上可接受之鹽之前藥。多種形式之前藥為技藝界所已知，例如討論於Bundgaard(編輯)，前藥設計，艾瑟維(Elsevier) (1985年)；Widder等人(編輯)，酶學方法，第4期，學術出版社(1985年)；Kgrogsgaard-Larsen等人(編輯)，「前藥之設計及應用」，藥物設計與發展教科書，第5章，113-119頁(1991年)；Bundgaard等人，藥物輸送綜論期刊，8：1-38(1992)；Bundgaard等人，製藥科學期刊，77：285等(1988年)；及Higuchi及Stella (編輯)，前藥作為新穎藥物輸送系

統，美國化學會(1975年)。

於一個態樣中，本發明包括含有5-HT_{1A}拮抗劑及認知強化劑作為組合製劑之藥品供同時、分開或循序用於治療認知病症。於另一個態樣中，本發明包括使用5-HT_{1A}拮抗劑及認知強化劑用於製造認知病症治療用藥之用途。於另一個態樣中，本發明包括認知強化劑用於製造藥物之用途，例如於5-HT_{1A}拮抗劑以及用於治療認知障礙。於另一態樣中，本發明包括5-HT_{1A}拮抗劑用於製造藥物之用途，例如於認知強化劑以及用於治療認知障礙。

實例

本發明係參照下列實例及額外資訊舉例說明。實驗例僅供舉例說明之用。而絕非意圖囿限本發明之範圍或內容。熟諳有機合成業界人士了解本發明化合物之其它合成途徑。此處使用之反應劑及中間物為市面上可得或可根據標準參考文獻之程序而製備。

本發明化合物對於認知功能障礙之效果之試驗方法說明如下。此等方法可用於識別可有效治療認知病症之5-HT_{1A}拮抗劑(亦即5-HT_{1A}受體拮抗劑)及認知強化劑。化合物對於認知功能障礙之功效之其它試驗方法為技藝界所已知，例如包括下列方案：情境的或提示的畏懼條件(Comery，T.A.等人，神經科學期刊25(39)：8898-8902(2005年9月28日))、被動逃避(Foley，A.G.等人，神經精神藥理學29：93-100 (2004))、放射狀臂迷宮(Boast，C.等人，學習與記憶之神經生理學71：259-271 (1999))、莫里斯水迷宮

(Day，M.及Langston，R.F.，神經科學137：19-28 (2006))、及5種選擇串列反應試驗(Robbins，T.W.，精神藥理學163：362-380 (2002))。

實例1

認知強化-新物件認知

乙醯膽鹼酯酶抑制劑目前用於治療由於阿茲海默氏病所導致之輕度認知缺陷。但乙醯膽鹼酯酶抑制劑的使用受到此類治療劑所常見的副作用的妨礙，效果有限。5-HT_{1A}拮抗劑(5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌啡-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉及(5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌啡-1-基)哌啶-1-基)喹啉)顯示對代表性乙醯膽鹼酯酶抑制劑，愛憶欣，的認知強化性質具有協同性功效，可減少於新物件認知模型中獲得功效所需兩種藥劑的劑量。

新物件認知模型：雄長伊凡氏(Long-Evans)單養的大鼠(試驗時體重約200克)個別圈養且自由給予食物及飲水。於塑膠所構成且含有含土壤之褥草(不含糞便)之圓形場地(直徑約70厘米，高30厘米)進行新物件認知(NOR)訓練及試驗。場地由黑布簾包圍來遮蔽外部環境的提示，且場地係置於昏暗之室內(試驗區約為10勒克斯)且有白雜訊(約65 dB存在)。動物效能係由視訊追蹤且由位在試驗室外側的實驗者監控。由都普樂(Duplo)積木(樂高(Lego))組成的物件可固定於地板上位在場地距離邊緣約10厘米均勻環繞場地隔開的4個所在位置之一。為了避免可能的嗅覺提示，整個實

驗中使用多套物件，且在不同動物的使用間以30%乙醇溶液來清潔。

視覺認知試驗係分成3段-馴養、樣品試驗及選擇試驗。於馴養期間，動物置於含有2個相同的黃色方塊(約10厘米x10厘米x10厘米)之場地，讓其探索場地10分鐘。於習慣後，將大鼠送回其本身的籠內。習慣後1日，動物給藥(5-HT_{1A}拮抗劑化合物、認知強化劑或5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑二者)，於前處理時間間隔後，開始樣本試驗。於樣本試驗期間，讓大鼠探查場地，選擇含有兩個完全相同的刺激(複雜多色的都普樂物件；約10厘米x10厘米x10厘米)位在場地的相對兩點，探索5分鐘。整個試驗期間記錄大鼠研究該物件的時間量。研究係定義為大鼠鼻子朝向該物件且於該物件的2厘米以內。於樣本試驗後，大鼠送返其本身的籠內經歷48小時的試驗間間隔，然後於所選擇的試驗測試認知記憶力。選擇試驗包含5分鐘時間探查含有熟悉的先前經過探查的物件以及新物件的場地，研究者再度記錄其接觸時間。物件所在位置於各處理組間平衡，對馴養試驗、樣本試驗及選擇試驗期間對各動物皆維持恆定。

於試驗one期間處理對物件探查效果係使用單向ANOVA對總接觸時間檢驗，接著為費雪氏(Fisher's)LSD群平均成對比較。跨各處理組間探查新事務及熟悉事務的時間量係使用重複測量ANOVA，接著為費雪氏LSD後比較來分析。探索新穎物件比較熟悉物件顯著耗用較多時間，表示該處理組之認知記憶力完好。對照動物及未經處理動物

於48小時延遲後對熟悉物件與新物件的探查間並未顯示顯著差異，顯示對樣本試驗不具有記憶力(於較短時間延遲，顯著差異明顯)。

愛憶欣及5-HT_{1A}拮抗劑化合物之低於臨界劑量(未對認知記憶力產生正向效果之劑量)投予試驗動物，其對認知記憶力的功效記錄如下。

處理：於樣本試驗前60分鐘，使用5-HT_{1A}拮抗劑化合物處理動物。各候選化合物係溶解於適當載媒劑內且經口投予。然後於樣本試驗前30分鐘，動物使用愛憶欣處理。愛憶欣係溶解於適當載媒劑且經腹內投予。

動物分別被投予低於臨界劑量之愛憶欣(0.5毫克/千克腹內注射)或5-HT_{1A}拮抗劑化合物(0.1毫克/千克口服)。當分開投予時，於熟悉環境及新環境中，動物的接觸時間並無統計差異($P<0.05$)。對各藥劑與分開投予試驗中使用相等劑量共同投予愛憶欣及各種5-HT_{1A}拮抗劑化合物，導致新穎環境比較熟悉環境之接觸時間有統計上顯著差異($P<0.05$)。接觸時間平均增加大於10秒。此等資料提示共同投予5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑，導致認知記憶力的正面效果，經由動物耗用在探查新物件比熟悉物件的時間顯著更多可證。此等資料驗證本試驗可有效識別5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑間增強認知作用的協同性效果。此等資料也驗證5-HT_{1A}拮抗劑化合物可與認知強化劑協同性作用來加強認知。

如上實例顯示可用於試驗此處所述藥劑改善認知功能

障礙之方法。其它技藝界已知試驗認知功能障礙之模型也可使用。

實例2

使用5-HT_{1A}拮抗劑(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌啡基)乙基)-N-(2-吡啶基)環己烷羧醯胺之認知強化

認知強化係使用實例1所述新穎物件認知程序測定。但有某些修改。例如5-HT_{1A}拮抗劑，(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌啡基)乙基)-N-(2-吡啶基)環己烷羧醯胺(化合物405)之使用劑量為0.3毫克/千克動物體重。此外，化合物405之前處理期為120分鐘而非60分鐘。

結果顯示使用載媒劑處理小鼠、單獨使用愛憶欣處理小鼠、單獨使用化合物405處理、及使用由愛憶欣及化合物405所組成之組合治療處理之小鼠間，小鼠之探查時間相當類似(第1圖)。使用包含愛憶欣及化合物405之組合治療處理之小鼠顯示顯著改善之注意力及認知(第2圖)。當曝露於熟悉環境時，比較使用載媒劑或使用個別劑量之愛憶欣或化合物405處理組，組合治療組顯示統計上顯著的接觸時間縮短(第2圖)。

實例3

試管試驗活性

下列方案可有效用於驗證候選化合物與5-HT_{1A}受體結合之能力。該等方案也可有效驗證候選化合物之拮抗效果。

細胞系

得自人基因體存庫之人5-HT_{1A}受體亞型之PCR轉殖先

前已經說明(Chanda等人，Mol. Pharmacol.，43：516 (1993))。整個試驗期間使用可表現人5-HT_{1A}受體亞型之穩定中國倉鼠卵巢細胞系(h5-HT_{1A}·CHO細胞)。細胞系維持於DMEM中，DMEM補充10%胎牛血清、非必需胺基酸及青黴素(penicillin)、鏈黴素(streptomycin)。

放射性配體結合

放射性配體結合檢定分析係如Dunlop，J.等人，J. Pharmacol.及Toxicol.方法40：47-55 (1998)所述進行，該文以引用方式併入此處。細胞生長至95-100%融合呈單層，隨後收穫細胞膜用於結合檢定分析。由培養板上刮下細胞，移至離心管內，於緩衝液(50 mM Tris；pH 7.5)藉離心(2000 rpm 10分鐘，4℃)洗滌兩次。所得丸粒取整份置於-85℃。於檢定分析當日，細胞於冰上解凍，再度懸浮於緩衝液。使用[^{3}H]8-OH-DPAT作為放射性配體進行研究。於96孔微力價孔板內於最終總量250微升緩衝液進行結合檢定分析。使用7種不同濃度之未加標記的藥物及最終配體濃度為1.5 nM進行競爭實驗。於10 μM 5HT存在下並未測定非特異性結合。經由使用濃度於0.3-30 nM範圍之[^{3}H]8-OH-DPAT進行飽和分析。於室溫培養30分鐘後，藉加入冰冷緩衝液，以及通過於0.5%聚伸乙基亞胺中預先浸泡30分鐘之GF/B過濾器，使用M-96(布蘭朵細胞收穫器(Brandel Cell Harvester))(麻里蘭州，蓋瑟堡)快速過濾來結束反應。

cAMP之測定

測定係如前文Dunlop，J.等人所述進行。經由將細胞與

含25 mM HEPES，5 mM茶鹼及10μM帕吉林(pargyline)之DMEM於37℃培養20分鐘時間進行檢定分析。經由使用弗克林(forskolin) (1μM終濃度)處理細胞，接著即刻藉試驗化合物(6種不同濃度)於37℃又處理10分鐘評估功能活性。於分開實驗中，6種濃度之拮抗劑前培養20分鐘，接著加入10 nM 8-OH-DPAT及弗克林。經由去除培養基及加入0.5毫升冰冷檢定分析緩衝液結束反應。孔板儲存於-20℃，隨後藉cAMP STA檢定分析(亞莫山公司(Amersham))評估cAMP之形成。

該方案可有效識別具有5-HT_{1A}激動劑活性及5-HT_{1A}拮抗劑活性之化合物。5-HT_{1A}激動劑活性係經由抑制弗克林誘導cAMP濃度增高的驗證，結果報告為EC_{50}值。具有5-HT_{1A}拮抗劑活性之化合物本身並未顯示對弗克林誘導cAMP濃度增高有任何效果，反而阻斷8-OH-DPAT所誘導之對弗克林刺激cAMP濃度增高的抑制效果。結果報告為IC_{50}值。

實例4

活體內功能活性

化合物於活體內作為5-HT_{1A}拮抗劑之能力係使用固定反應模型於大鼠評估(D. Blackman，「運算元條件：行為實驗分析」，J. Butcher，編輯，米森公司(Methuen and Co.，Ltd.)，倫敦)。於本模型中，訓練大鼠於定比30階食物呈現下回應(按下橫桿)來獲得食物丸粒加強劑。投予5-HT_{1A}激動劑8-OH-DPAT可減少對照組反應率(藉投予載媒劑安慰劑

進行評估)。試驗化合物之5-HT_{1A}拮抗劑活性係經由測量其拮抗此種激動劑誘導反應率的降低進行測定。完整拮抗功效作為one，其中試驗化合物可完全逆轉激動劑誘導的反應率，讓其返回對照程度。如此，本試驗可用於評估試驗化合物於活體內作為5-HT_{1A}拮抗劑之功能活性。

其它實施例

本發明可以其它特定形式具體實施，而未悖離本發明之精髓及主要屬性，如此須參照隨附之申請專利範圍而非前文說明書作為本發明之範圍之指示。

【圖式簡單說明】

第1圖為新穎物件認知(NOR)試驗結果之列表代表圖，顯示使用載媒劑、單獨使用0.5毫克/千克愛憶欣(Aricept)(0.5)、單獨使用0.3毫克/千克405、及405與愛憶欣之組合治療小鼠間之探查差異。

第2圖為NOR試驗結果之列表代表圖，顯示使用載媒劑、單獨使用0.5毫克/千克愛憶欣(0.5)、單獨使用0.3毫克/千克405、及405與愛憶欣之組合治療小鼠間之認知及記憶力之統計差異。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

提供使用協同性有效量之5-HT_{1A}受體拮抗劑及認知強化劑治療認知障礙之藥學組成物及方法。

六、英文發明摘要：

Pharmaceutical compositions and compositions are provided for treating cognitive disorders using synergistically effective amounts of 5-HT_{1A} receptor antagonists and cognition enhancers.

十、申請專利範圍：

1. 一種於一有需要之病人治療認知病症之方法，該方法包含對該病人投予協同性有效量之化合物，該化合物為5-HT_{1A}拮抗劑及認知強化劑。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該認知病症為癡呆、巴金森氏病、杭丁頓氏病、阿茲海默氏病、與阿茲海默氏病相關聯之認知缺陷、輕度認知受損、或精神分裂。

3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)哌吡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺或其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌吡基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺或其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌吡基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺或其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌吡-1-基)哌啶-1-基)喹啉或其藥學上可接受之酸加成鹽，或

5-氟-8-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌吡-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉或其藥學上可接受之酸加成鹽。

4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)哌吡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌吡基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌吡基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌吡-1-基)哌啶-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌吡-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

8-{4-[4-(1H-吲哚-4-基)-哌吡-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-{4-[4-(5-氟-苯并呋喃-3-基)-哌吡-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

7-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌吡-1-基)哌啶-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-(4-(1-喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基)哌吡-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吩-1-基]-5-三氟甲基-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吩-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-[4-(4-喹啉-8-基-哌吩-1-基)-哌啶-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

8-[4-(4-苯并呋喃-3-基-哌吩-1-基)-哌啶-1-基]-6-氟-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

5. 如申請專利範圍第3或4項中任一項之方法，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌吩-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌吩基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌吩基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吩-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吩-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

6. 如申請專利範圍第3至5項中任一項之方法，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-

基)-哌啡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌啡基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌啡基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌啡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

7. 如申請專利範圍第3至6項中任一項之方法，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁啡-5-基)-哌啡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌啡基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽。

8. 如申請專利範圍第3至7項中任一項之方法，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁啡-5-基)-哌啡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺(萊可佐坦)及其藥學上可接受之酸加成鹽。

9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為膽鹼酯酶抑制劑。

10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中該膽鹼酯酶抑制劑為塔克林(tacrine)、朵內沛佐(donepezil)、利瓦提明

(rivastigmine)、或格拉他明(galantamine)。

11. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為NMDA拮抗劑或NMDA激動劑。

12. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為安帕金(ampakine)類化合物。

13. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為BZD/GABA受體複體調節劑。

14. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為血清素拮抗劑。

15. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為菸鹼類化合物。

16. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為蕈毒鹼類化合物。

17. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為MAO-B抑制劑。

18. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為PDE抑制劑。

19. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為G蛋白類化合物。

20. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為通道調節劑。

21. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為免疫治療類化合物。

22. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知

強化劑為抗類澱粉蛋白劑或類澱粉蛋白降低劑。

23. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中該認知強化劑為史塔汀(statin)或PPARS調節劑。

24. 如申請專利範圍第1至23項中任一項之方法，其中該方法包含經口輸送屬於5-HT_{1A}拮抗劑之化合物。

25. 如申請專利範圍第1至24項中任一項之方法，其中該方法包含輸送持續釋放化合物。

26. 一種於一有需要之病人認知強化之方法，該方法包含對該病人投予協同性有效量之化合物，該化合物為5-HT_{1A}拮抗劑及認知強化劑。

27. 一種治療認知病症之藥學組成物，該組成物包含5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑。

28. 如申請專利範圍第27項之藥學組成物，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁呯-5-基)哌呯-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌呯基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌呯基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌呯-1-基)哌啶-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌呯

-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

8-{4-[4-(1H-吲哚-4-基)-哌吡-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-{4-[4-(5-氟-苯并呋喃-3-基)-哌吡-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

7-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌吡-1-基)哌啶-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-(4-(1-喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基)哌吡-1-基)喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吡-1-基]-5-三氟甲基-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吡-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，

5-氟-8-[4-(4-喹啉-8-基-哌吡-1-基)-哌啶-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

8-[4-(4-苯并呋喃-3-基-哌吡-1-基)-哌啶-1-基]-6-氯-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

29. 如申請專利範圍第27或28項中任一項之藥學組成物，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌吩-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌吩基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌吩基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吩-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吩-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

30. 如申請專利範圍第27至29項中任一項之藥學組成物，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-基)-哌吩-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌吩基]乙基]-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌吩基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之鹽，或

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌吩-1-基]-喹啉及其藥學上可接受之酸加成鹽。

31. 如申請專利範圍第27至30項中任一項之藥學組成物，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌吡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽，或

(R)-N-(2-甲基-(4-吲哚基-1-哌吡基)乙基)-N-(2-哌啶基)環己烷羧醯胺及其藥學上可接受之酸加成鹽。

32. 如申請專利範圍第27至31項中任一項之藥學組成物，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物為

(R)-4-氰基-N-{2-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-5-基)-哌吡-1-基]丙基}-N-吡啶-2-基-苄醯胺(萊可佐坦)及其藥學上可接受之酸加成鹽。

33. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為膽鹼酯酶抑制劑。

34. 如申請專利範圍第33項之藥學組成物，其中該膽鹼酯酶抑制劑為塔克林、朵內沛佐、利瓦提明、或格拉他明。

35. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為NMDA拮抗劑或NMDA激動劑。

36. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為安帕金類化合物。

37. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為BZD/GABA受體複體調節劑。

38. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為血清素拮抗劑。

39. 如申請專利範圍第22至27項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為菸鹼類化合物。

40. 如申請專利範圍第至27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為蕈毒鹼類化合物。

41. 如申請專利範圍第27至32項中任一項藥學組成物，其中該認知強化劑為MAO-B抑制劑。

42. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為PDE抑制劑。

43. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為G蛋白類化合物。

44. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為通道調節劑。

45. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為免疫治療類化合物。

46. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為抗類澱粉蛋白劑或類澱粉蛋白降低劑。

47. 如申請專利範圍第27至32項中任一項之藥學組成物，其中該認知強化劑為史塔汀或PPARS調節劑。

48. 如申請專利範圍第27至47項中任一項之藥學組成物，其中該方法包含適合經口輸送之調配物。

49. 如申請專利範圍第27至48項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物包含適合持續釋放之調配物。

50. 如申請專利範圍第27至49項中任一項之藥學組成物，其中該5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑係以協同性有效量存在。

51. 一種包含5-HT_{1A}拮抗劑及認知強化劑之包裝，其中該等指示包含治療認知病症之指示。

52. 一種藥品，含有5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑呈組合製劑供同時、分開或循序用於治療認知病症之療法中。

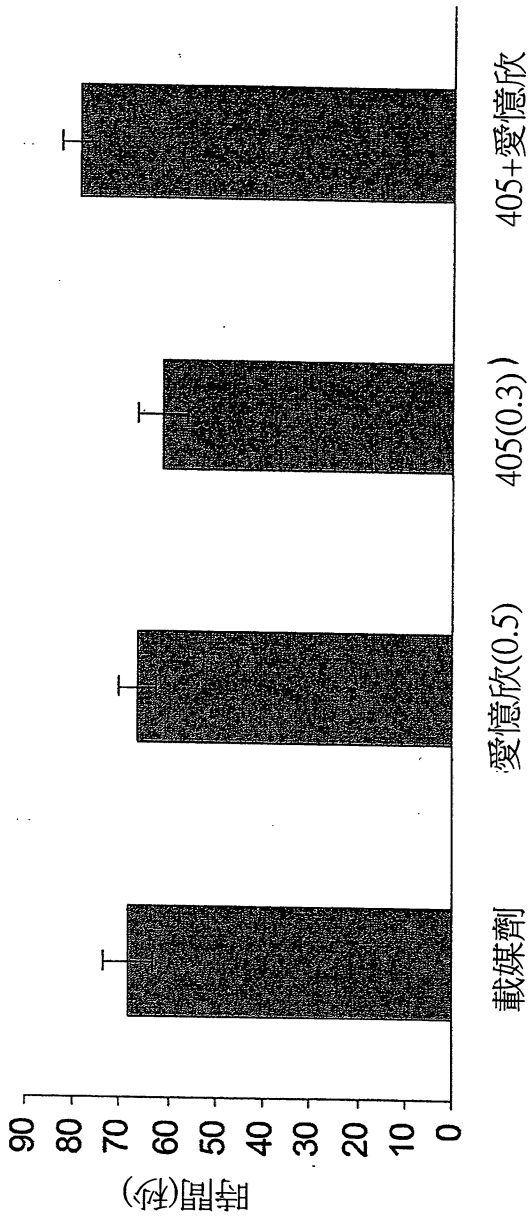
53. 一種5-HT_{1A}拮抗劑化合物及認知強化劑用於製造認知病症治療用藥之用途。

54. 一種認知強化劑用於製造藥物之用途，供與5-HT_{1A}拮抗劑共同用於治療認知病症。

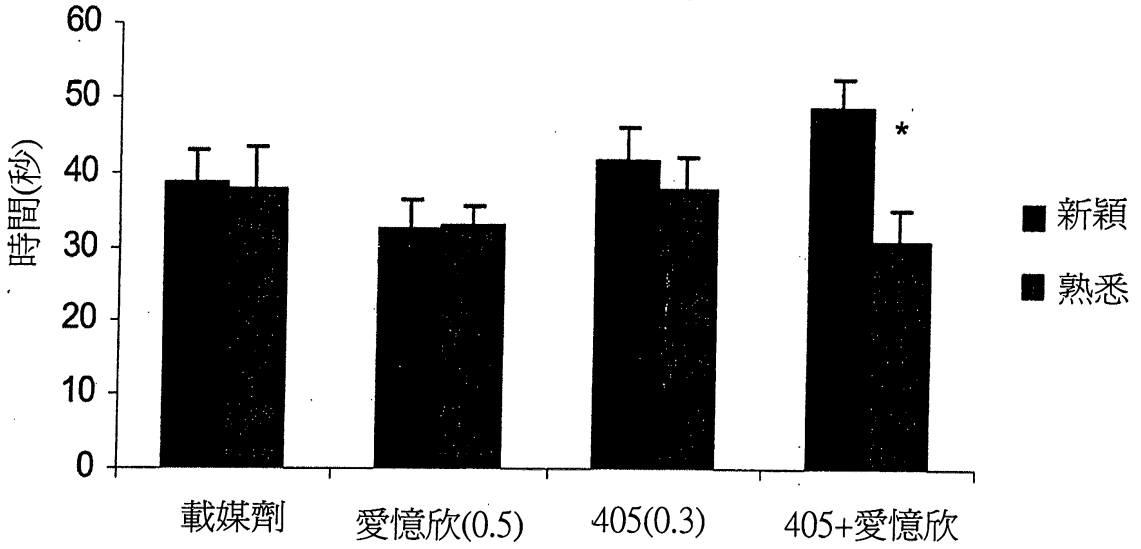
55. 一種5-HT_{1A}拮抗劑用於製造藥物之用途，供與認知強化劑共同用於治療認知病症。

200815008

第 1 圖



第 2 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(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：