



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201720439 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：105122509

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/415 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/15

美國

62/192,939

2015/10/02

美國

62/236,618

2015/12/01

美國

62/261,381

(71)申請人：艾克索凡特科學有限公司 (瑞士) AXOVANT SCIENCES GMBH (CH)

瑞士

(72)發明人：凡德赫夫 勞倫斯 FRIEDHOFF, LAWRENCE TIM (US)；拉馬斯瓦密 珊卡

RAMASWAMY, SHANKAR (US)；溫燕東 WEN, YANDONG (CN)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：1 共 207 頁

(54)名稱

用於預防及治療與神經退化性疾病相關的幻覺之作為 5-H T 2 A 血清素受體的二芳基及芳基雜芳基脲衍生物

DIARYL AND ARYLHETEROARYL UREA DERIVATIVES AS MODULATORS OF THE 5-HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR USEFUL FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HALLUCINATIONS ASSOCIATED WITH A NEURODEGENERATIVE DISEASE

(57)摘要

本發明係關於調節 5-HT_{2A} 血清素受體活性之特定的式(I)吡唑衍生物和其醫藥組成物，以及其用於治療與路易氏體失智症有關的幻視之用途。

The present invention relates to certain pyrazole derivatives of Formula (I) and pharmaceutical compositions thereof that modulate the activity of the 5-HT_{2A} serotonin receptor and their uses for the treatment and prophylaxis of visual hallucinations associated with Lewy Body dementia.

指定代表圖：

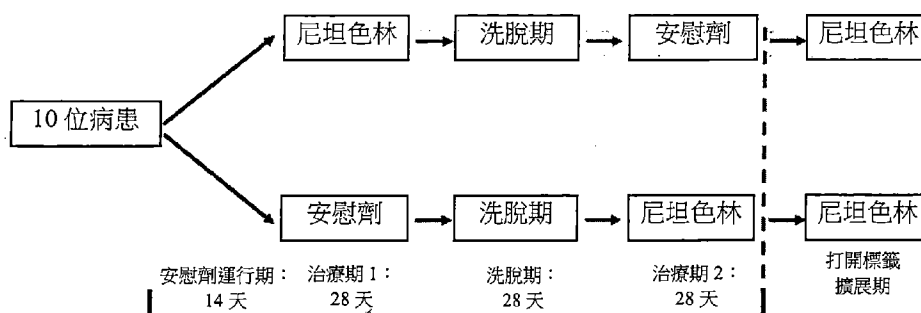
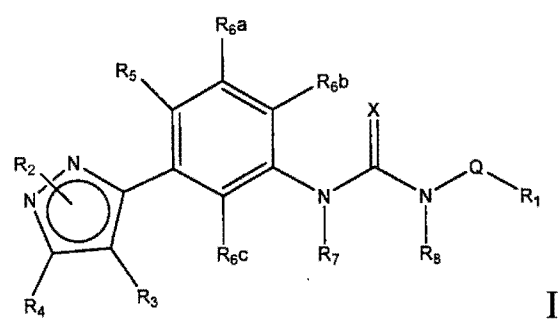


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105722509

※ 申請日：105.7.15

※IPC 分類：A61K³¹/₄₁₅ (2006.01)A61P²⁸/₂₈ (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

用於預防及治療與神經退化性疾病相關的幻覺之作為 5-HT_{2A} 血清素受體的二芳基及芳基雜芳基脲衍生物

DIARYL AND ARYLHETEROARYL UREA DERIVATIVES AS
MODULATORS OF THE 5-HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR USEFUL FOR
THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HALLUCINATIONS
ASSOCIATED WITH A NEURODEGENERATIVE DISEASE

【中文】

本發明係關於調節5-HT_{2A}血清素受體活性之特定的式(I)吡唑衍生物和其醫藥組成物，以及其用於治療與路易氏體失智症有關的幻視之用途。

【英文】

The present invention relates to certain pyrazole derivatives of Formula (I) and pharmaceutical compositions thereof that modulate the activity of the 5-HT_{2A} serotonin receptor and their uses for the treatment and prophylaxis of visual hallucinations associated with Lewy Body dementia.

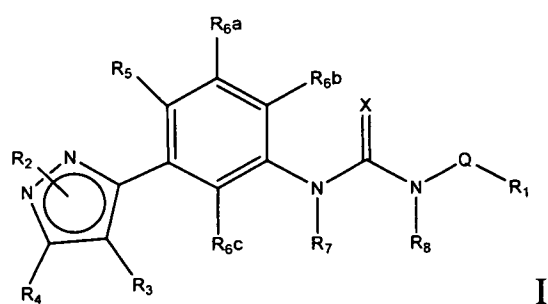
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於預防及治療與神經退化性疾病相關的幻覺之作為 5-HT_{2A} 血清素受體的二芳基及芳基雜芳基脲衍生物

DIARYL AND ARYLHETEROARYL UREA DERIVATIVES AS
MODULATORS OF THE 5-HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR USEFUL FOR
THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HALLUCINATIONS
ASSOCIATED WITH A NEURODEGENERATIVE DISEASE

【技術領域】

相關申請案之交互參照

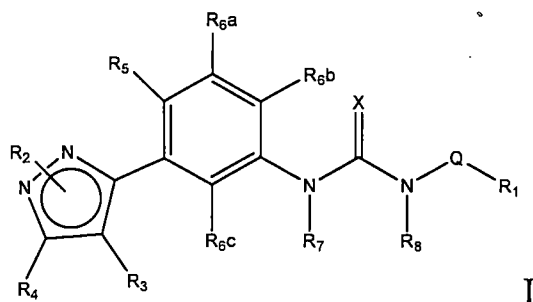
【0001】 本申請案係根據35 U.S.C. 119(e)申請下列之優先權：2015年7月15日申請的美國臨時申請案第61/192,939號；2015年10月2日申請的美國臨時申請案第62/236,618號及2015年12月1日申請的美國臨時申請案第62/261,381號，該等揭示文係以全文引用的方式併入。

【0002】 本發明係關於調節5-HT_{2A}血清素受體活性之特定的式(I)吡啶衍生物和其醫藥組成物，以及其用於治療與路易氏體失智症有關的幻視之用途。

【發明內容】

【0003】 本發明係關於調節 5-HT_{2A} 血清素受體活性之特定的式(I)二芳基和芳基雜芳基脲衍生物和其醫藥組成物。化合物及其醫藥組成物係關於可用預防及/或治療幻覺之方法。在某些實施例中，此幻覺可能與神經退化性疾病有關。在某些實施例中，此幻覺可能與路易氏體失智症有關。在某些實施例中，以此幻覺為幻視。

【0004】 本發明一方面係涵蓋如式 I 所示之特定的二芳基及芳基雜芳基脲衍生物：



或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物；

其中：

- i) R_1 為芳基或雜芳基，各視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、羰(carbo)- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、 C_{2-8} 二烷基磺醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵基烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、雜環、羥基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 共同與其相連接的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F、Cl 或 Br 取代；且其中該 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、雜環和苯基各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧

基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₈二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₆鹵基烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵基烷基亞磺醯基、C₁₋₆鹵基烷基磺醯基、C₁₋₆鹵基烷硫基、羥基、硫醇和硝基；

- ii) R₂係由下列組成之群中選出：H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和 C₃₋₇環烷基；
- iii) R₃係由下列組成之群中選出：H、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧醯胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺醯胺、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₈二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基和苯基；且其中各該 C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺醯胺、C₃₋₇環烷基、雜芳基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：
C₁₋₅醯基、C₁₋₅醯氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₈二烷基胺基、C₁₋₄烷基羧醯胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷基磺醯胺、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基脲基、胺基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄鹵基烷基亞磺醯基、C₁₋₄鹵基烷基磺醯基、C₁₋₄鹵基烷硫基、羥基、硝基和磺醯胺；
- iv) R₄係由下列組成之群中選出：H、C₁₋₆醯基、C₁₋₆醯氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧醯胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺醯胺、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基脲基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₈二烷基胺基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₈二烷基羧醯胺、C₂₋₈二烷基磺醯胺、鹵素、C₁₋₆鹵基烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵基烷基亞磺醯基、C₁₋₆鹵基烷基磺醯基、C₁₋₆鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基和磺醯胺；

- v) R_5 係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、 C_{2-8} 二烷基磺醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基和磺醯胺，其中該 C_{1-6} 烷氧基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺、 C_{1-4} 烷基亞磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、鹵素、 C_{1-4} 鹵基烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-4} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-4} 鹵基烷硫基、羥基、硝基和苯基；且其中該胺基和苯基各自視需要係經 1 至 5 個由鹵素和羰- C_{1-6} -烷氧基組成之群中選出的另外取代基取代；
- vi) R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出： H 、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、 C_{2-8} 二烷基磺醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基和磺醯胺；
- vii) R_7 和 R_8 獨立地為 H 或 C_{1-8} 烷基；
- viii) X 為 O 或 S ；且

ix) Q 為 C_{1-3} 伸烷基，其視需要經 1 至 4 個由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 鹵烷基、鹵素和側氧基；或 Q 為一個鍵。

【0005】 本發明一方面係涵蓋包含本發明化合物及醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

【0006】 本發明一方面係涵蓋用於一個體中預防及/或治療與神經退化性疾病有關的幻覺之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促進劑。本發明一方面係涵蓋用於一個體中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻覺之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促進劑。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0007】 本發明一方面係涵蓋用於一個體中預防及/或治療與神經退化性疾病有關的幻視之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。本發明一方面係涵蓋用於一個體中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻視之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。

【0008】 某些實施例係關於在一有此需要之對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0009】 某些實施例係關於在一有此需要之對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。

【0010】 在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係選自尼坦色林(nelotanserin)、匹莫范色林(pimavanserin)、普凡色林(pruvanserin)、依利色林(eplivanserin)、氟利色林(volinanserin)、格來色林(glemanserin)、酮色林(ketanserin)、利坦色林(ritanserin)、氯氮平(clozapine)或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑為尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係由下列組成之群中選出：I 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲，II 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲及其組合物。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 mg，約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg，約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 20 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 40 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 80 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係一天投予一次，一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係以醫藥組成物配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係於一醫藥組成

物中，且其中該醫藥組成物係經調配供口服給藥。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係每天給藥約 1 至 4 次，在早上每天一次，在該對象就寢前約 1 小時每天一次，或每天二次。

【0011】 在某些實施例中，此對象為人類。在某些實施例中，該人類為具有選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，該人類係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，該人類係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此人類係具有可能的路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此可能的 DLB 之診斷係以失智症及至少下列其中一項之存在來定義：至少二項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及一項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及至少一項選自 REM 睡眠行為障礙、嚴重的抗精神藥物敏感、DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收之建議標準；及其任

何組合。在某些實施例中，此人類係具有路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此人類具有大於或等於 18 分之簡易智能狀態測驗得分。在某些實施例中，此人類係具有與路易氏體型失智症相關的幻視之診斷。在某些實施例中，此人類為包括 50-85 歲的成人。在某些實施例中，此人類係經歷持續的幻視。在某些實施例中，持續的幻視存在係以篩檢時神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項)四分或以上的得分來定義。在某些實施例中，此人類係經歷一週至少五天的幻視。

【0012】 在某些實施例中，該對象係同時接受一治療上有效量之至少一種由下列組成之群中選出的另外治療劑：褪黑激素(melatonin)、喹硫平(quetiapine)、氯硝西洋(clonazepam)、左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、抗帕金森氏症藥物、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA 受體拮抗劑及其組合。在某些實施例中，此抗帕金森氏症藥物係選自 MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑、多巴胺促效劑或其任何組合。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑係由下列組成之群中選出：多萘哌齊(donepezil)、里斯的明(rivastigmine)、加蘭他敏(galantamine)及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為多萘哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為里斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，NMDA 受體拮抗劑係由下列組成之群中選出：美金剛(memantine)、阿曼他丁(amantadine)、氯胺酮(ketamine)及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合

物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。

【0013】 在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以治療及/預防幻覺。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以治療及/預防幻視。在某些實施例中，治療或預防使得幻視之頻率、嚴重度或其組合降低。在某些實施例中，該對象在投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑之前係具有 3 分或以上的 SAPS-H 得分。在某些實施例中，在 22 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，治療使得研究者整體功能評估改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，治療使得研究者整體功能評估改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，治療使得照護者負荷改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，治療使得照護者負荷改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，治療使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，治療使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，治療或預防使得幻視之

嚴重度、頻率或其組合降低。在某些實施例中，治療或預防使得患者之簡易智能狀態測驗得分改善。

【0014】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻覺之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0015】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻視之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0016】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻

覺之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0017】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0018】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括投予該對象約 80 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，約 80 mg 每日劑

量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0019】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象約 80 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 80 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻視之診斷以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0020】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括投予該對象約 160 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，約 160 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微

認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0021】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象約 160 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 160 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻視之診斷以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0022】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括於第一時間期投予該對象約 40 mg 劑量之尼坦色林，接著於第二時間期投予該對象約 80 mg 劑量之尼坦色林。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，該對象為具有一選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0023】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括於第一時間期投予該對象一約 40 mg 劑量之尼坦色林，

接著於第二時間期投予該對象一約 80 mg 劑量之尼坦色林。在某些實施例中，該對象為具有一選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0024】 某些實施例係關於在一有此需要之對象中預防及/或治療路易氏體型失智症之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係選自尼坦色林、匹莫范色林、普凡色林、依利色林、氟利色林、格來色林、酮色林、利坦色林、氯氮平或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑為尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係由下列組成之群中選出：I 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲，II 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲及其組合物。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 mg，約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg，約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 20 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 40 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 80 mg。在某些

實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係一天投予一次，一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係於一醫藥組成物中配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係於一醫藥組成物中，且其中該醫藥組成物係經調配供口服給藥。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係每天給藥約 1 至 4 次，在早上每天一次，在該對象就寢前約 1 小時每天一次，或每天二次。

【0025】 在某些實施例中，此對象為人類。在某些實施例中，該人類為具有選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，該人類係同時具有幻覺之診斷，以及一選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，該人類係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，

此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，該人類係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此人類係具有可能的路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此可能的 DLB 之診斷係以失智症及至少下列其中一項之存在來定義：至少二項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及一項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及至少一項選自 REM 睡眠行為障礙、嚴重的抗精神藥物敏感、在 DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收之建議標準；及其任何組合。在某些實施例中，此人類係具有路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此人類具有大於或等於 18 分之簡易智能狀態測驗得分。在某些實施例中，此人類係具有與路易氏體型失智症相關的幻視之診斷。在某些實施例中，此人類為包括 50-85 歲的成人。在某些實施例中，此人類係經歷持續的幻視。在某些實施例中，持續的幻視存在係以篩檢時神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項)四分或以上的得分來定義。在某些實施例中，此人類係經歷一週至少五天的幻視。

【0026】 在某些實施例中，該對象係同時接受一治療上有效量之至少一種由下列組成之群中選出的另外治療劑：褪黑激素、喹硫平、氯硝西洋、左旋多巴、卡比多巴、抗帕金森氏症藥物、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA 受體拮抗劑及其組合。在某些實施例中，此抗帕金森氏症藥物係選自

MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑、多巴胺促效劑或其任何組合。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑係由下列組成之群中選出：多奈哌齊、利斯的明、加蘭他敏及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為多奈哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為利斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，NMDA 受體拮抗劑係由下列組成之群中選出：美金剛、阿曼他丁、氯胺酮及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。

【0027】 在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以在一經歷幻覺之對象中治療及/或預防路易氏體失智症或其癥狀。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以在一經歷幻視之對象中治療及/或預防路易氏體失智症或其癥狀。在某些實施例中，治療或預防使得該對象的簡易智能狀態測驗得分、認知、注意力或其任何組合改善。在某些實施例中，治療或預防使得認知、注意力或其組合變動。

【0028】 文中所揭示的本發明之此等和其他方面將更詳細的陳述，如專利揭示文進行。

【圖式簡單說明】

【0029】 圖1係顯示在患有與路易氏體失智症有關之幻視的對象中，一多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照、交叉試驗之設計。

【實施方式】

【0030】 雖然任何類似或等同該等文中所述之方法和物質可用於施行或試驗本發明之實施例，但例示的方法、裝置和物質為目前所述。

【0031】 在文中所述的各實施例中，此方法可包括投予一治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽類、水合物或溶劑化物。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲亦可稱為尼坦色林或 RVT-102 且這些術語可交換使用。在文中所述的各實施例中，此方法基本上係由投予一治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物所組成。在文中所述的各實施例中，此方法可由投予一治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物所組成。術語「包括」係指(但不限於)「包含」。術語「基本上由...所組成」係指該方法或組成物包括特定所述的步驟或組份，且亦可包括該等實質上不會影響本發明之基本和新穎特性者。術語「由...所組成」係指該方法或組成物僅包括特定所述的步驟或組份。必須注意，如文中及所附的申請專利範圍中所用，除非另有明確指出，否則單數形「一」及「此」係包括多數形參照物。

【0032】 如文中所用，術語「幻覺」係指在缺乏外部刺激係具有真實知覺之質性的感覺。在某些實施例中，幻覺可能為鮮明的、實質的且被認為是為在外部目標空間。如文中所用，幻覺可能以任何感覺形態發生，其包括(但不限於)視覺、聽覺、嗅覺、味覺、觸覺、本體感受、平衡感、疼痛

感、熱感和時間知覺。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0033】 如文所用，術語「路易氏體失智症」或「LBD」係指慢性、進行性神經退化病症。LBD的特徵為稱為路易氏體之異常蛋白聚集在腦中。路易氏體失智症包括二種類似的症狀—路易氏體型失智症或 DLB，及帕金森氏症失智症或 PDD。

【0034】 如文中所用，術語「約」係指此所使用的數字之數值的正或負 10%。因此，約 50%係指在 45%-55%的範圍內。

【0035】 「視需要」可用來指後續所述的結構、事件或情況可能發生或可能不發生，且該所述者包括其中此事件發生之情況和不發生的情況。

【0036】 「給藥」當與治療劑聯合使用時係指直接或間接投予一治療劑至目標組織內或組織上而將治療劑投予病患，借以對其所靶向的組織有正向影響。「給藥」一組合物可藉由口服、鼻內、舌下、頰內、經皮、陰道或直腸給藥，注射、輸注、吸入、吸附或藉由任何方法與其他的已知技術結合來進行。「給藥」可包括自我給藥或由他人例如健康照護提供者來給藥。

【0037】 術語「改善」係用於表達本發明改變其所提供、施用或給藥的組織之外觀、形式、特性、結構、功能及/或實體屬性。「改善」亦可指已投予活性藥劑之個體的整體身體狀態。例如，若藉由活性劑的給藥減輕一或多項疾病、症狀或病症之癥狀，則個體的整體身體狀態可能「改善」。

【0038】 如文中所用，術語「治療劑」係指用於治療、對抗、改善或防止一病患之不欲的疾病、症狀或病症之藥劑。

【0039】 在文中所揭示的各實施例中，此等化合物和方法可用於需要此治療之對象，其亦可稱為「有此需要」。如文中所用，「有此需要」一詞係指該對象經鑑定具有特定的方法或治療之需求，且該治療已就該特定目的給予該對象。「有此需要」如文中所用亦指照護者(就人類的情況，例如醫師、護士、執業護士等；就動物的情況，包括非人類哺乳動物為獸醫)做出判斷，一個體或動物需要或將因預防及/或治療而受利。此判斷係在照護者的專業領域內基於各種因子所作，但係包括此個體或動物罹病或將會罹病之知識，由於疾病、症狀或病症其藉由本發明化合物為可治療的。一般而言，「有此需要」係指由照護者作出判斷該個體將會患病。就此而論，本發明之化合物可以保護或預防方式來使用。然而，「有此需要」係指由照護者作出判斷該個體已罹病；因此，本發明之化合物係用於減緩、抑制或改善疾病、症狀或病症。

【0040】 如文中所用，術語「病患」和「對象」或「個體」係交換使用，並可用來指可以本發明化合物治療之任何生物。因此，術語「病患」和「對象」可包括(但不限於)任何非人類哺乳動物、靈長類或人類。在某些實施例中，此「病患」或「對象」為一成人、年長成人、孩童、嬰兒或胎兒。在某些實施例中，年長成人為一約 50 歲或更年長的成人。又在另外的實施例中，年長成人為一年齡介於約 50 至 85 歲的年長成人。在某些實施例中，此「病患」或「對象」為人類。在某些實施例中，此「病患」或「對象」為哺乳物動物，例如小鼠、大鼠、其他嚙齒類、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類或人類。

【0041】 術語「治療上有效量」如文中所用係指引起研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所尋求在組織、系統、動物、個體或人類中引起生物或醫療反應的活性化合物或醫藥劑之量，其包括下列一或多項：(1)防止疾

病；例如於一可能具有疾病、症狀或病症之傾向但尚未經歷或表現疾病的病理或癥候之個體中，防止此疾病、症狀或病症，(2)抑制疾病；例如於經歷或表現疾病、症狀或病症的病理或癥候之個體中，抑制此疾病、症狀或病症(亦即遏阻此病理及/或癥候之進一步發展)，及(3)改善疾病；例如於經歷或表現疾病、症狀或病症的病理或癥候之個體中，改善此疾病、症狀或病症(亦即反轉此病理及/或癥候)。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 0.0001 至約 1,000 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 10 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 20 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 40 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 80 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為 0.001 mg 至約 1,000 mg，約 0.001 mg 至約 160 mg 或約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 10 mg、約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。

【0042】 術語「治療」可用來指預防特定病症、疾病或症狀，減輕與特定病症、疾病或症狀有關的癥狀及/或防止與特定病症、疾病或症狀有關的癥狀。在某些實施例中，此術語係指延緩此病症、疾病或症狀之進程或減輕與特定病症、疾病或症狀有關的癥狀。在某些實施例中，此術語係指減輕與特定病症、疾病或症狀有關的癥狀。在某些實施例中，此術語係指恢復因一特定疾病、病症或症狀受損或喪失的功能。

【0043】 術語「醫藥組成物」應指包括至少一種活性成份之組成物，藉此該組成物在哺乳動物(例如，不限於人類)中就明確、有效結果能經得起研究。基於技術者之需求，本項技術之一般技術者應了解和明瞭適合用於測定活性成份是否具有所欲有效結果之技術。醫藥組成物可，例如含有 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽類、水合物或溶劑化物作為活性成份。另一種選擇，醫藥組成物可含有 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽類、水合物或溶劑化物作為活性成份。

【0044】 「醫藥上可接受鹽類、水合物或溶劑化物」係指在良好醫療判斷範圍內，該等鹽類、水合物或溶劑化物適合用於與病患的組織接觸而無過份毒性、刺激性、過敏反應等，及具有相當的合理利益/風險比率。醫藥上可接受鹽類已為本項技術所熟知。例如，Berge 等人(1977) J. Pharm. Sciences, Vol 6. 1-19，詳細描述了醫藥上可接受的鹽類。醫藥上可接受「鹽」為任何酸加成鹽，較佳地醫藥上可接受的酸加成鹽，包括(但不限於)鹵酸鹽例如氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫氟酸鹽和氫碘酸鹽；無機酸鹽，例如硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽和磷酸鹽；有機酸鹽，例如磺酸鹽(甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽)、乙酸鹽、蘋果酸鹽、延胡索酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、扁桃酸鹽、

黏酸鹽、帕莫酸鹽、泛酸鹽、草酸鹽和馬來酸鹽；及胺基酸鹽，例如天門冬胺酸鹽或麩胺酸鹽。酸加成鹽可為單-或二-酸加成鹽，例如二-氫鹵酸鹽、二-硫酸鹽、二-磷酸鹽或二-有機酸鹽。在所有的情況下，酸加成鹽係用作非對掌試劑，其在任何預期或已知偏好本揭示文產物之特定光學異構物相互作用或沉澱基礎下則不會選擇。

【0045】 如文中所用，術語「每日劑量」係指每天投予病患或開立處方給病患之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽類、水合物或溶劑化物的量。此量可以多個單位劑量或單一單位劑量，在一天中單次或在一天中多次給藥。可在一天中投予多個劑量，例如 2、3 或 4 個劑量。在某些實施例中，此劑量係在早晨、中午、晚上每天給藥一次，或在該對象就寢前 1 小時每天給藥一次。在某些實施例中，該劑量係每天給藥二次。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 0.0001 至約 1,000 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 10 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 20 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 40 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上

可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 80 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 160 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，約 0.001 mg 至約 160 mg 或約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物之每日劑量為約 10 mg、約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。

【0046】 「組成物」應指包括至少二種化合物或二種組份之物質；例如且不限於，一醫藥組成物為包括一本發明化合物及一醫藥上可接受載劑之組成物。

【0047】 「化合物效用」應指化合物抑制或刺激接受者功能之能力的大小，而不是接受者的結合親和力。

【0048】 「組成性活化受體」應指組成性受體活化之受體對象。

【0049】 「組成性受體活化」應指藉由受體與其內生性配體或其化學同等物結合以外的方法處於活化狀態之受體的安定化。

【0050】 「接觸」應指，無論在活體外系統或在活體內系統中，將該所指基團集合一起。因此，5-HT_{2A} 受體與本發明化合物「接觸」包括將本發明化合物投予一具有 5-HT_{2A} 受體之個體，較佳地人類，以及例如將本發明化合物導入一含有細胞或含有 5-HT_{2A} 受體之更純化製備物的樣本。

【0051】 「內生性」應指哺乳動物天然產生的物質。關於內生性，例如且不限於，術語「受體」應指由哺乳動物(例如且不限於人類)或病毒天然產生者。

【0052】 相反地，術語「非內生性」就此應指並非由哺乳動物(例如且不限於人類)或病毒天然產生者。例如且不限於，一受體其內生性形式為非組成性活化的，但當經操縱變成組合性活化時，最佳地在文中係稱為「非內生性組合性活化受體」。二個術語可用於描述「活體內」和「活體外」系統。例如且不限於，在一篩選方法中，內生性或非內生性受體可指活體外篩選系統。作為另外的實例且不限於，當哺乳動物的基因體經操縱而包括一非內生性組合活化受體時，藉由活體外系統篩選候選化合物為可行的。

【0053】 關於術語「反應」之「抑制」應指在化合物的存在下反應減低或防止反應，而非在缺乏化合物下。

【0054】 「反向促效劑」應指與受體的內生性形式或受體的組合活化形式結合，且其將受體活化形式所引發的基線細胞內反應抑制至在缺乏促效劑或部分促效劑下所觀察到的活性正常基礎量以下，或降低 GTP 與膜結合之基團。相較於缺乏反向促效劑的基線反應，較佳地，在反向促效劑的存在下，係抑制基線胞內反應至少 30%，更佳地至少 50%，及最佳地至少 75%。

【0055】 「配體」應指對一內生性天然生成的受體具有專一性之內生性、天然生成的分子。

【0056】 如文中所用，術語「調節」應指增加或降低特定活性、功能或分子之量、質、反應或效應。

【0057】 以受體為主要內容的科學文獻已採納許多術語以指出對受體具有各種效應之配體。為了明確和一致性，本專利文件整體將使用下列定義。

【0058】 「促效劑」應指與受體相互作用或活化受體，例如 5-HT_{2A} 受體，以及引發受體之生理或藥理學反應特性的基團。例如，當基團在與受體結合後活化胞內反應，或促進 GTP 與膜結合。

【0059】 術語「拮抗劑」希望係指在促效劑(例如內生性配體)相同的位置與受體競爭性結合的基團，但其不會活化由受體活化形式所引發的胞內反應，且可藉此抑制促效劑或部分促效劑所造成的胞內反應。拮抗劑在缺乏促效劑或部分促效劑下不會減少基線胞內反應。

【0060】 術語「C₁₋₆ 醯基」係指與羰基相連接之 C₁₋₆ 烷基，其中該烷基之定義係具有如文中所述之相同定義；一些實例包括(但不限於)乙醯基、丙醯基、正丁醯基、異丁醯基、第二丁醯基、第三丁醯基(亦即三甲基乙醯基)、戊醯基等。

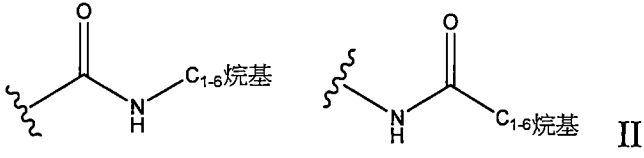
【0061】 術語「C₁₋₆ 醯氧基」係指與氧原子相連接之醯基，其中醯基係具有文中所述之相同定義；一些實例包括(但不限於)乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、第二丁醯氧基、第三丁醯氧基等。

【0062】 術語「C₂₋₆ 烯基」係指含有 2 至 6 個碳之基團，其中至少有一個碳-碳雙鍵存在，某些實施例具有 2 至 4 個碳，某些實施例具有 2 至 3 個碳，及某些實施例具有 2 個碳。術語「烯基」包括 E 和 Z 異構物二者。另外，術語「烯基」包括二-和三-烯基。因此，若有一個以上的雙鍵存在，則該鍵可全部為 E 或 Z，或 E 和 Z 之混合物。烯基之實例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基等。

【0063】 術語「C₁₋₆ 烷氧基」如文中所用係指如文中所定義的烷基直接與一氧原子相連。實例包括甲氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基等。

【0064】 術語「C₁₋₈ 烷基」係指含有 1 至 8 個碳之直鏈或支鏈碳基，某些實施例具有 1 至 6 個碳，某些實施例具有 1 至 4 個碳，某些實施例具有 1 至 3 個碳及某些實施例具有 1 至 2 個碳。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、第三戊基、新戊基、1-甲基丁基[亦即-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃]、2-甲基丁基[亦即-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃]、正己基等。

【0065】 術語「C₁₋₆ 烷基羧醯胺基」或「C₁₋₆ 烷基羧醯胺」係指單一 C₁₋₆ 烷基基團與醯胺基團的氮相連接，其中烷基係具有如文中所示之相同定義。C₁₋₆ 烷基羧醯胺基可以式 II 表示：



實例包括(但不限於)N-甲基羧醯胺、N-乙基羧醯胺、N-正丙基羧醯胺、N-異丙基羧醯胺、N-正丁基羧醯胺、N-第二丁基羧醯胺、N-異-丁基羧醯胺、N-第三丁基羧醯胺等。

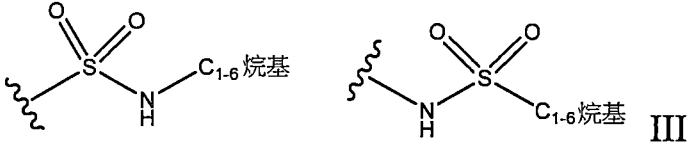
【0066】 術語「C₁₋₃ 伸烷基」係指 C₁₋₃ 二價直鏈碳基團。在某些實施例中，C₁₋₃ 伸烷基係指，例如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-等。在某些實施例中，C₁₋₃ 伸烷基係指-CH-、-CHCH₂-、-CHCH₂CH₂-等，其中這些實例一般係關於變數或申請專利範圍元素「Q」。

【0067】 術語「C₁₋₆ 烷基亞胺基」係指直接與-C(=NH)-基團的碳相連接之 C₁₋₆ 烷基，其中烷基之定義係具有如文中所述之相同定義；一些實例包括(但不限於)1-亞胺基-乙基[亦即-C(=NH)CH₃]、1-亞胺基-丙基[亦即-C(=NH)CH₂CH₃]、1-亞胺基-2-甲基-丙基[亦即-C(=NH)CH(CH₃)₂]等。

【0068】 術語「C₁₋₆ 烷基亞磺醯基」係指與化學式：-S(O)-的亞磺基相連接之 C₁₋₆ 烷基，其中烷基係具有如文中所述之相同定義。實例包括(但

不限於)甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、正丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、正丁基亞磺醯基、第二丁基亞磺醯基、異丁基亞磺醯基、第三丁基亞磺醯基等。

【0069】 術語「C₁₋₆ 烷基磺醯胺」係指式 III 之基團：

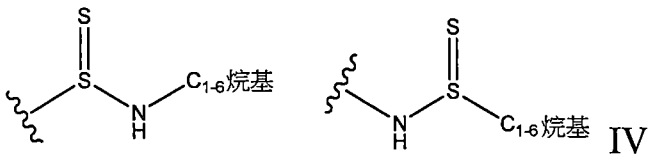


其中 C₁₋₆ 烷基具有如文中所述之相同定義。

【0070】 術語「C₁₋₆ 烷基磺醯基」係指與化學式：-S(O)₂-的磺基相連接之 C₁₋₆ 烷基，其中烷基係具有如文中所述之相同定義。實例包括(但不限於)甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正丁基磺醯基、第二丁基磺醯基、異丁基磺醯基、第三丁基磺醯基等。

【0071】 術語「C₁₋₆ 烷基硫基」係指與化學式：-S-的硫化物相連接之 C₁₋₆ 烷基，其中烷基係具有如文中所述之相同定義。實例包括(但不限於)甲基硫基(亦即 CH₃S-)、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、正丁基硫基、第二丁基硫基、異丁基硫基、第三丁基硫基等。

【0072】 術語「C₁₋₆ 烷基硫基羧醯胺」係指下式 IV 之硫醯胺：



其中 C₁₋₆ 烷基係具有如文中所述之相同定義。

【0073】 術語「C₁₋₆ 烷基硫脒基」係指化學式：-NC(S)N-之基團，其中一或二個氮係經相同或不同的 C₁₋₆ 烷基基團取代且烷基係具有如文中所述之相同定義。烷基硫脒基之實例包括(但不限於)CH₃NHC(S)NH-、NH₂C(S)NCH₃-、(CH₃)₂N(S)NH-、(CH₃)₂N(S)NH-、(CH₃)₂N(S)NCH₃-、CH₃CH₂NHC(S)NH-、CH₃CH₂NHC(S)NCH₃-等。

【0074】 術語「C₁₋₆ 烷基脲基」係指化學式：-NC(O)N-之基團，其中一或二個氮係經相同或不同的 C₁₋₆ 烷基基團取代且其中烷基係具有如文中所述之相同定義。烷基脲基之實例包括(但不限於)CH₃NHC(O)NH-、NH₂C(O)NCH₃-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NCH₃-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃CH₂NHC(O)NCH₃-等。

【0075】 術語「C₂₋₆ 炔基」係指含有 2 至 6 個碳及至少一個碳-碳叁鍵之基，某些實施例具有 2 至 4 個碳，某些實施例具有 2 至 3 個碳，及某些實施例具有 2 個碳。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。術語「炔基」包括二-和三炔基。

【0076】 術語「胺基」係指-NH₂ 基團。

【0077】 術語「C₁₋₆ 烷基胺基」係指連接一胺基之烷基，其中該烷基係具有如文中所述之相同意義。一些實例包括(但不限於)甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、第二丁胺基、異丁胺基、第三丁胺基等。某些實例為「C₁₋₂ 烷基胺基」。

【0078】 術語「芳基」係指含有 6 至 10 個環碳之芳香環基。實例包括苯基和萘基。

【0079】 術語「芳烷基」係定義為 C₁-C₄ 伸烷基，例如-CH₂-、-CH₂CH₂-等，其進一步經一芳基基團取代。

【0080】 術語「芳基羧醯胺基」係指與醯胺的氮相連接之單一芳基基團，其中芳基係具有如文中所示之相同定義。一實例為 N-苯基羧醯胺。

【0081】 術語「芳脲基」係指-NC(O)N-基團其中一個氮係經芳基取代。

【0082】 術語「苯甲基」係指-CH₂C₆H₅基團。

【0083】 術語「羰(carbo)-C₁₋₆-烷氧基」係指羧酸之 C₁₋₆ 烷基酯，其中該烷基基團係如文中所定義。實例包括(但不限於)羰甲氧基、羰乙氧基、羰丙氧基、羰異丙氧基、羰丁氧基、羰第二丁氧基、羰異丁氧基、羰第三丁氧基、羰正戊氧基、羰異戊氧基、羰第三戊氧基、羰新戊氧基、羰正己氧基等。

【0084】 術語「羧醯胺」係指-CONH₂基團。

【0085】 術語「羧基」係指-CO₂H 基團；亦稱為羧酸基團。

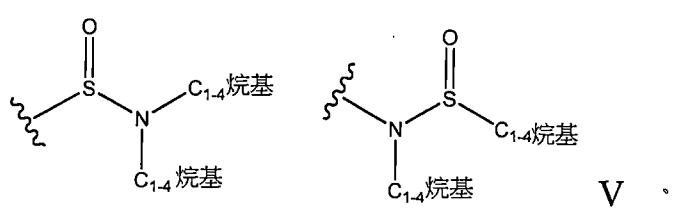
【0086】 術語「氰基」係指-CN 基團。

【0087】 術語「C₄₋₇環烯基」係指含有 4 至 7 個環碳及至少一個雙鍵之非芳香環基；某些實施例含有 4 至 6 個碳；某些實施例含有 4 至 5 個碳；某些實施例含有 4 個碳。實例包括環丁烯基、環戊烯基、環己烯基等。

【0088】 術語「C₃₋₇環烷基」係指含有 3 至 7 個碳之飽和環基；某些實施例含有 3 至 6 個碳；某些實施例含有 3 至 5 個碳；某些實施例含有 5 至 7 個碳；某些實施例含有 3 至 4 個碳。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。

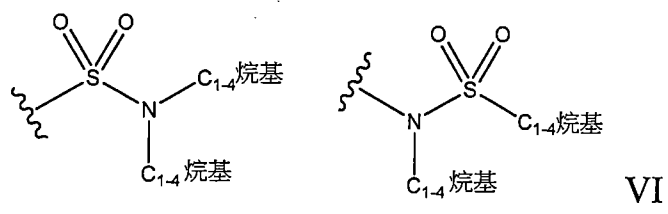
【0089】 術語「C₂₋₈二烷基胺基」係指經二個相同或不同的 C₁₋₄ 烷基取代之胺基，其中烷基係具有如文中所述之相同定義。一些實例包括(但不限於)二甲基胺基、甲基乙基胺基、二乙基胺基、甲基丙基胺基、甲基異丙基胺基、乙基丙基胺基、乙基異丙基胺基、二丙基胺基、丙基異丙基胺基等。某些實施例為「C₂₋₄二烷基胺基」。

【0090】 術語「C₂₋₈二烷基羧醯胺基」或「C₂₋₈二烷基羧醯胺」係指與醯胺基團相連接之二個相同或不同的烷基，其中烷基係具有如文中所述之相同定義。C₂₋₈二烷基羧醯胺基可用式 V 表示：



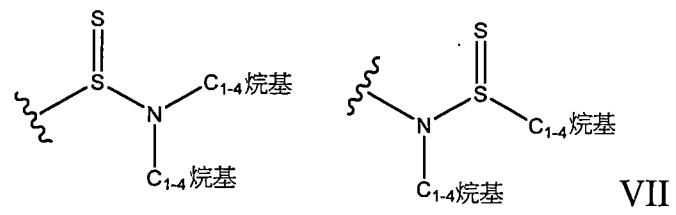
其中 C₁₋₄ 係具有如文中所述之相同定義。二烷基羧醯胺之實例包括(但不限於)N,N-二甲基羧醯胺、N-甲基-N-乙基羧醯胺、N,N-二乙基羧醯胺、N-甲基-N-異丙基羧醯胺等。

【0091】 術語「C₂₋₈ 二烷基磺醯胺」係指如式 VI 所示之下列基團之一：



其中 C₁₋₄ 係具有如文中所述之相同定義，例如(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基等。

【0092】 術語「C₂₋₈ 二烷基硫基羧醯胺基」或「C₂₋₈ 二烷基硫基羧醯胺」係指與一硫醯胺基團相連接之二個相同或不同的烷基，其中烷基係具有如文中所述之相同定義。C₂₋₈ 二烷基硫基羧醯胺基或 C₂₋₈ 二烷基硫基羧醯胺可用式 VII 表示：



【0093】 二烷基硫基羧醯胺之實例包括(但不限於)、N,N-二甲基硫羧醯胺、N-甲基-N-乙基硫羧醯胺等。

【0094】 術語「伸乙炔基」係指如式 VIII 所表示之碳-碳叁鍵：

VIII

【0095】 術語「甲醯基」係指-CHO 基團。

【0096】 術語「C₁₋₆ 鹵基烷氧基」係指如文中所定義之鹵烷基其直接與一氧原子相連接。實例包括(但不限於)二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等。

【0097】 術語「C₁₋₆ 鹵烷基」係指如文中所定義之 C₁₋₆ 烷基基團，其中該烷基係經一個鹵素取代至高全取代，且全取代的 C₁₋₆ 鹵烷基可以式 C_nL_{2n+1} 代表，文中 L 為鹵素而「n」為 1、2、3 或 4。當有一個以上的鹵素存在時，則其可為相同或不同且係由下列組成之群中選出：F、Cl、Br 和 I，較佳地 F。C₁₋₄ 鹵烷基基團之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等。

【0098】 術語「C₁₋₆ 鹵烷基羧醯胺」係指如文中所定義之烷基羧醯胺，其中該烷基經一個鹵素取代至高全取代，其係以式 C_nL_{2n+1} 代表，其中 L 為鹵素而「n」為 1、2、3 或 4。當有一個以上的鹵素存在時，則其可相同或不同且係由下列組成之群中選出：F、Cl、Br 和 I，較佳地 F。

【0099】 術語「C₁₋₆ 鹵烷基亞磺醯基」係指與一化學式：-S(O)-之亞磺基團相連接的鹵烷基，其中該鹵烷基係具有如文中所述之相同定義。實例包括(但不限於)三氟甲基亞磺醯基、2,2,2-三氟乙基亞磺醯基、2,2-二氟乙基亞磺醯基等。

【0100】 術語「C₁₋₆ 鹵烷基磺醯基」係指與一化學式：-S(O)₂-之磺基團相連接的鹵烷基，其中該鹵烷基係具有如文中所述之相同定義。實例包括(但不限於)三氟甲基磺醯基、2,2,2-三氟乙基磺醯基、2,2-二氟乙基磺醯基等。

【0101】 術語「C₁₋₆ 鹵基烷硫基」係指直接與硫相連接之鹵烷基，其中該鹵烷基係具有如文中所述之相同定義。實例包括(但不限於)三氟甲基硫

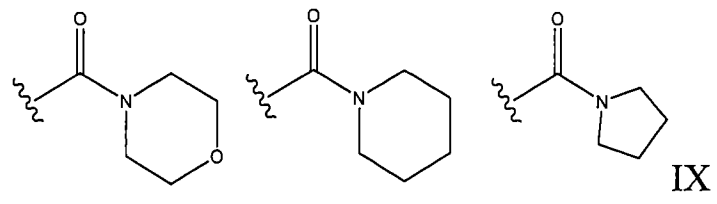
基 (trifluoromethylthio)(亦 即 $\text{CF}_3\text{S}-$, 亦 稱 為 三 氟 甲 基 硫 基 (trifluoromethylsulfanyl))、1,1-二氟乙基硫基、2,2,2-三氟乙基硫基等。

【0102】 術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴或碘基團。

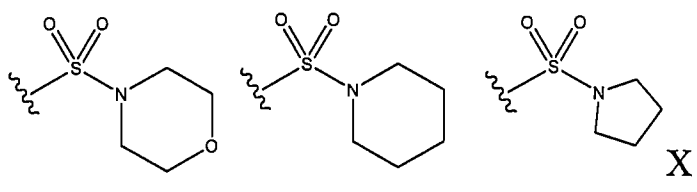
【0103】 術語「雜芳基」係指可為單環、雙稠合環或三稠合環之芳香環系，其中至少一個環碳係經選自(但不限於)O、S 和 N 組成之群中的雜原子取代，其中 N 可視需要經 H、 C_{1-4} 鹵基或 C_{1-4} 烷基取代。雜芳基基團之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、噻吩基、嘧啶基、三吡基、喹啉、苯并噁唑、苯并噻唑、1H-苯并咪唑、異喹啉、喹啉、喹噁啉等。在某些實施例中，此雜芳基原子為 O、S、NH。實例包括(但不限於)、吡咯、吡啶等。其他的實例包括(但不限於)表 1、表 2 中等。

【0104】 術語「雜環」係指非芳香碳環(亦即如文中所定義之 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-7} 環烯基)其中一、二或三個環碳係經選自(但不限於)O、S 和 N 組成之群中的雜原子取代，其中 N 可視需要經 H、 C_{1-4} 鹵基或 C_{1-4} 烷基取代且環碳原子視需要係經側氧基或硫側氧基取代，因而形成羰基或硫羰基基團。此雜環基團為一含 3-、4-、5-、6-或 7-員之環。雜環基團的實例包括(但不限於)吡環丙烷-1-基、吡環丙烷-2-基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、嗎福啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-3-基、[1,3]-二氧戊環-2-基等。

【0105】 術語「雜環羧酸胺基」係指如文中所定義之帶有一環氮的雜環基團，其中該環氮係直接與羰基鍵結形成一酰胺。實例包括，但不限於式 IX 等。



【0106】 術語「雜環磺醯基」係指如文中所定義之帶有一環氮的雜環基團，其中該環氮係直接與-SO₂-基團鍵結形成一磺醯胺。實例包括，但不限於式 X 等。

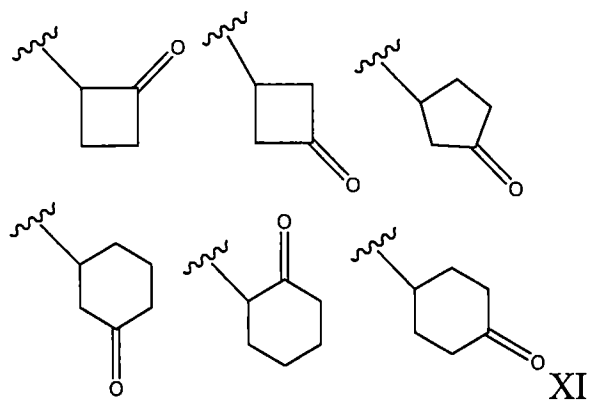


【0107】 術語「羥基」係指-OH 基團。

【0108】 術語「羥基胺基」係指-NHOH 基團。

【0109】 術語「硝基」係指-NO₂ 基團。

【0110】 術語「C₄₋₇ 側氧-環烷基」係指如文中所定義之 C₄₋₇ 環烷基，其中一個環碳係經羰基取代。C₄₋₇ 側氧-環烷基之實例包括(但不限於) 2-側氧-環丁基、3-側氧-環丁基、3-側氧-環戊基、4-側氧-環己基等，並各別以式 XI 之結構表示：



【0111】 術語「全氟烷基」係指式-C_nF_{2n+1} 之基團；換言之，全氟烷基為如文中所定義之烷基其中該烷基係經氟原子全取代且因此視為鹵烷基之子基。全氟烷基之實例包括 CF₃、CF₂CF₃、CF₂CF₂CF₃、CF(CF₃)₂、CF₂CF₂CF₂CF₃、CF₂CF(CF₃)₂、CF(CF₃)CF₂CF₃ 等。

【0112】 術語「苯氧基」係指 C₆H₅O-基團。

【0113】 術語「苯基」係指 C₆H₅-基團。

【0114】 術語「磺酸」係指-SO₃H 基團。

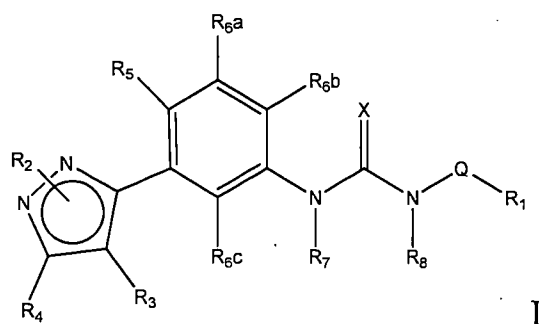
【0115】 術語「硫醇」係指係指-SH 基團。

【0116】 “「密碼子」應指一組三個核苷酸(或核苷酸的同等物)，其一般係包括與磷酸基團結合之核苷[腺苷(A)、鳥苷(G)、胞苷(C)、尿苷(U)和胸苷(T)]且當轉譯時，其係編碼一胺基酸。

【0117】 在描述本發明組成物和方法之前，應了解本發明不限於所述的特定製程、組成物或方法，因為這些可能改變。再者，在特定實例中所描述的製程、組成物和方法可相互交換。因此，例如，描述於特定實施例中的組成物、劑量療法、給藥路徑等等可用於其他特定實施例中所述的任何方法中。亦應了解，用於說明書中的術語僅作為描述特定版本或實施例之目的，且不希望限制本發明之範圍，本發明之範圍將僅受限於所附的申請專利範圍。除非另有定義，否則文中所用的所有技術和科學術語係具有如本發明所屬技術之一般技術者所正常理解之相同意義。雖然在施行或試驗本發明之實施時可使用任何類似或相當於該等與文中所述的方法和物質，但較佳的方法為目前所述。文中所提及的所有刊物和參考文獻係以引用的方式併入。其在文中皆不應解釋為承認本發明無權藉由先前發明而先於此揭示。

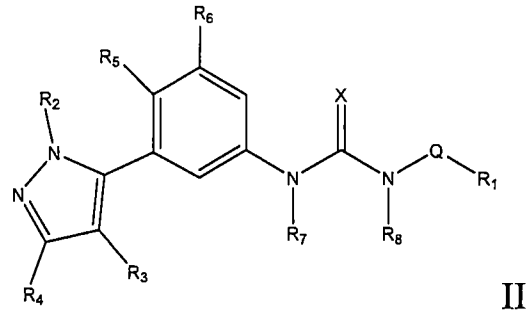
【0118】 本發明化合物：

【0119】 本發明一方面係涵蓋如式 I 所示之特定的二芳基及芳基雜芳基脲衍生物：



或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物；其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_7 、 R_8 、 X 和 Q 係具有如文中、上下文所述之相同定義。

【0120】 本發明某些實施例係涵蓋如下式 II 所示之特定的二芳基及芳基雜芳基脲衍生物：



其中：

- i) R_1 為芳基或雜芳基，各視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 酯基、 C_{1-6} 酯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺酯基、 C_{1-6} 烷基磺酯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧酯胺、 C_{2-8} 二烷基磺酯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺酯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺酯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 共同與其相連接的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F、Cl 或 Br 取代；且其中各該 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 酯基、 C_{1-6} 酯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺酯基、 C_{1-6} 烷基磺酯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酯胺、羧基、氰基、

C₃₋₇環烷基、C₂₋₈二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₆鹵基烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基亞磺醯基、C₁₋₆鹵烷基磺醯基、C₁₋₆鹵基烷硫基、羥基、硫醇和硝基；

- ii) R₂係由下列組成之群中選出：C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和 C₃₋₇環烷基；
- iii) R₃係由下列組成之群中選出：H、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧醯胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺醯胺、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₈二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基和苯基；且其中各該 C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺醯胺、C₃₋₇環烷基、雜芳基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：
C₁₋₅醯基、C₁₋₅醯氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₈二烷基胺基、C₁₋₄烷基羧醯胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷基磺醯胺、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基脲基、胺基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄鹵基烷氧基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄鹵烷基亞磺醯基、C₁₋₄鹵烷基磺醯基、C₁₋₄鹵基烷硫基、羥基、硝基和磺醯胺；
- iv) R₄係由下列組成之群中選出：H、C₁₋₆醯基、C₁₋₆醯氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧醯胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺醯胺、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基脲基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₈二烷基胺基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₈二烷基羧醯胺、C₂₋₈二烷基磺醯胺、鹵素、C₁₋₆鹵基烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基亞磺醯基、C₁₋₆鹵烷基磺醯基、C₁₋₆鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基和磺醯胺；

- v) R_5 係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、 C_{2-8} 二烷基磺醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基和磺醯胺，其中該 C_{1-6} 烷氧基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺、 C_{1-4} 烷基亞磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、鹵素、 C_{1-4} 鹵基烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-4} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-4} 鹵基烷硫基、羥基、硝基和苯基，且其中該苯基視需要係經 1 至 5 個鹵素原子取代；
- vi) R_6 係由下列組成之群中選出： H 、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、 C_{2-8} 二烷基磺醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基和磺醯胺；
- vii) R_7 和 R_8 獨立地為 H 或 C_{1-8} 烷基；
- viii) X 為 O 或 S ；及

ix) Q 為 C_{1-3} 伸烷基，視需要係經 1 至 4 個由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 鹵烷基、鹵素和側氧基；或 Q 為一個鍵；或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物。

【0121】 請了解，本發明之特定特色，為了明確起見係以個別的實施例內容來描述，其亦可以組合於單一實施例中來提供。相反地，本發明的各種特色，為了簡潔起見係以單一實施例內容來描述，其亦可個別或以任何適合的次組合來提供。

【0122】 如文中所用，「經取代」係指至少一個化學基團的氫原子係經非氫取代基或基團取代，該非氫取代基或基團可為單價或二價。當該取代基或基團為二價時，請了解，此基團係進一步經另外的取代基或基團取代。當文中的化學基團係經取代時，其可具有至高全價取代；例如，一甲基基團可經 1、2 或 3 個取代基取代，一伸甲基基團可經 1 或 2 個取代基取代，一苯基基團可經 1、2、3、4 或 5 個取代基取代，一萘基基團可經 1、2、3、4、5、6 或 7 個取代基取代等。同樣地，「經一或多個取代基取代」係指經一個取代基至高達基團物理上容許的全數取代基取代之基團取代。另外，當一基團係經一或多個基團取代時，其可為相同的或其可為不同的。

【0123】 本發明之化合物亦可包括互變異構物形式，例如酮-烯醇互變異構物等。互變異構物形式可處於平衡或藉由適合的取代空間上鎖定在一種形式。請了解，各種互變異構物形式係在本發明化合物之範圍內。

【0124】 本發明化合物亦可包括發生在中間物及/或最終化合物中的所有原子同位素。同位素包括該等具有相同原子數但不同質量數的原子。例如，氫的同位素包括氘和氚。

【0125】 請了解，本發明化合物可具有一或多個對掌中心，且因此可以鏡像異構物及/或非對映異構物存在。本發明請了解係延伸並包括此等鏡

像異構物、非對映異構物及其混合物，包括(但不限於)外消旋物。因此，本發明之某些實施例係關於其為 R 鏡像異構物之本發明化合物。另外，本發明之某些實施例係關於其為 S 鏡像異構物之本發明化合物。在其中有一個以上的對掌中心存在之實例中，本發明之某些實施例係包括其為 RS 或 SR 鏡像異構物之本發明化合物。在另外的實施例中，本發明化合物為 RR 或 SS 鏡像異構物。請了解，除非另有說明或顯示，否則本發明化合物希望代表所有的個別鏡像異構物及其混合物。

【0126】 在某些實施例中， R_1 為芳基或雜芳基，各視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、 C_{2-8} 二烷基磺醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、雜環、羥基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基，其中該 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、雜環和苯基各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇和硝基；

【0127】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基或萘基，各視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 共同與其相連的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F 取代；且其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亞胺基和雜環各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基和羥基。

【0128】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基，視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 共同與其相連的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F 取代；且其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亞胺基和雜環各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羧醯胺、氰基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基和羥基。

【0129】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基或萘基，各視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下

列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的， R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 共同與其相連的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F 取代；且其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亞胺基和雜環各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基和羥基。

【0130】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基，其視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 共同與其相連的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F 取代；且其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亞胺基和雜環各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基和羥基。

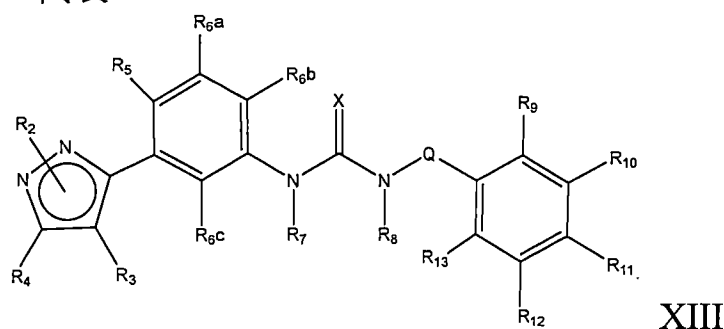
【0131】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基或萘基，各視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基[亦即 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$]、(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基 [亦即 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$]、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌啶-1-基、嗎福啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羥基、硝基和苯基。

【0132】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基各視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 、 R_{14} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基[亦即 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$]、(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基[亦即 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$]、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、4-甲基-哌啶-1-基、嗎福啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羥基、硝基和苯基。

【0133】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基或萘基視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ 。

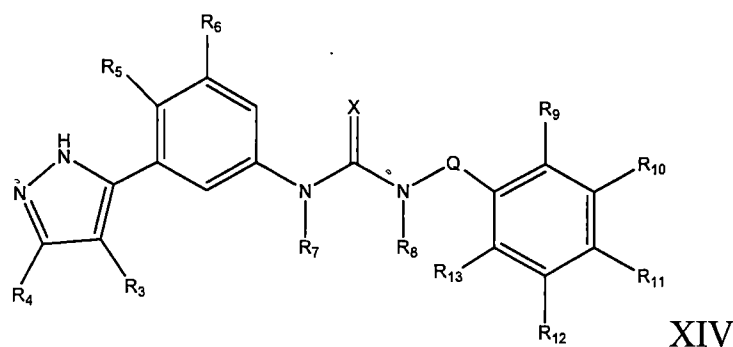
【0134】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ 。

【0135】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基並可用如下所示之式 XIII 代表：



其中上式中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。在某些實施例中， R_7 和 R_8 二者為 $-\text{H}$ ， Q 為一個鍵，而 X 為 O 。

【0136】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基並可用如下所示之式 XIV 代表：



其中：

R_9 至 R_{13} 取代基各自獨立地係由下列組成之群中選出：H、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的取代基共同與苯基形成一 C_{5-7} 環烷基基團，其視需要係包括 1 至 2 個氧原子；且其中各該 C_{1-6} 烷基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、羥基和硝基。

【0137】 在某些實施例中， R_1 為苯基，其視需要經獨立地由下列組成之群中選出的 R_9 至 R_{13} 取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、硝基和苯基；且其中該苯基可視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基和硝基。

【0138】 在某些實施例中， R_1 為苯基，其視需要經獨立地由下列組成之群中選出的 R_9 至 R_{13} 取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、硝基和苯基。

【0139】 在某些實施例中， R_1 為苯基，其視需要經獨立地由下列組成之群中選出的 R_9 至 R_{13} 取代基取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、F、Cl、Br、I、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、硝基和苯基。

【0140】 在某些實施例中， R_1 為苯基，其視需要經獨立地由下列組成之群中選出的 R_9 至 R_{13} 取代基取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基、(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、F、Cl、Br、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌啶-1-基、嗎福啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羥基、硝基和苯基。

【0141】 在某些實施例中， R_1 為苯基，其視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、F、Cl、Br、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、硝基和苯基。

【0142】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基或萘基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、羥基和硝基；且其中該 C_{1-6} 烷基可視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、羥基和硝基。

【0143】 在某些實施例中， R_1 為萘基，其視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基和硝基。

【0144】 在某些實施例中， R_1 為萘基，其視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-H_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCHF_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和硝基。

【0145】 在某些實施例中， R_1 為萘基，其視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和硝基。

【0146】 在某些實施例中， R_1 為萘基視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 和硝基。

【0147】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為雜芳基，其視需要係經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、雜環、

經基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 共同與其相連的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F 取代；且其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亞胺基和雜環各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基和經基。

【0148】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為雜芳基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基、(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌啶-1-基、嗎福啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、經基、硝基和苯基。

【0149】 本發明某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為雜芳基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$ 。

【0150】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為雜芳基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 酯基、 C_{1-6} 酯氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酯胺、 C_{1-6} 烷基磺酯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺酯基、 C_{1-6} 烷基磺酯基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酯胺、羧基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、經基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 共同與其相連的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團；且其中各該 C_{1-6} 烷基和苯基基團可視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、經基和硝基。

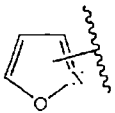
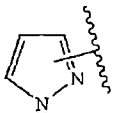
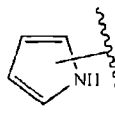
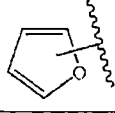
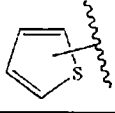
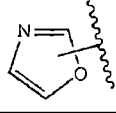
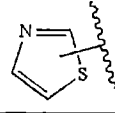
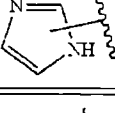
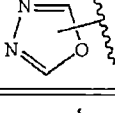
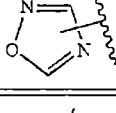
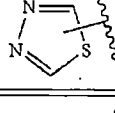
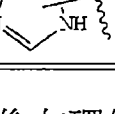
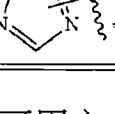
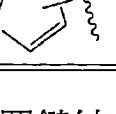
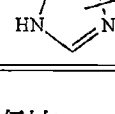
【0151】 在某些實施例中， R_1 為雜芳基視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、硝基和苯基；且其中該苯基可視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基和硝基。

【0152】 在某些實施例中， R_1 為雜芳基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、硝基和苯基。

【0153】 在某些實施例中， R_1 為雜芳基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、硝基和苯基。

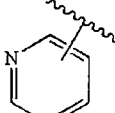
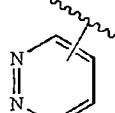
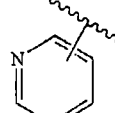
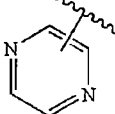
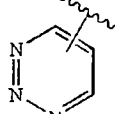
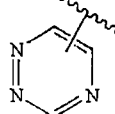
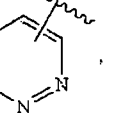
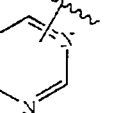
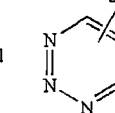
【0154】 在某些實施例中， R_1 為雜芳基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、硝基和苯基。在某些實施例中， R_1 為雜芳基視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： H 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、硝基和苯基。

【0155】 在某些實施例中， R_1 為在芳香環中具有 5-原子之雜芳基，其實例係以下列表 1 中的化學式代表：

表 1			
			
			
			
			

其中該 5-員雜芳基係在環的可用之位置鍵結，例如，一咪唑基環可在其中一個環氮上(亦即咪唑-1-基基團)或其中一個環碳上(亦即咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基基團)鍵結。

【0156】 在某些實施例中，R₁ 為 6-員雜芳基，例如表 2 所示之 6-員雜芳基：

表 2		
		
		
		

其中該雜芳基基團係在任何環碳上鍵結。在某些實施例中，R₁ 係由下列組成之群中選出：吡啶基、嗒咩基、嘧啶基和吡咩基。在某些實施例中，R₁ 為吡啶基。

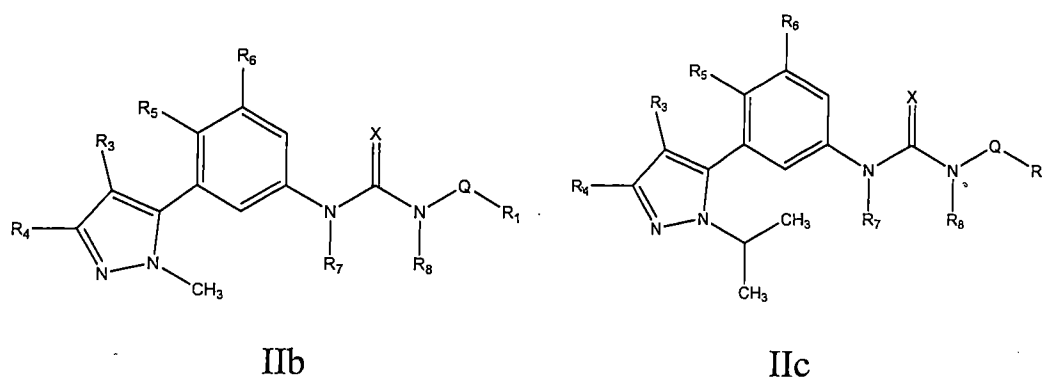
【0157】 在某些實施例中，R₁ 為雜芳基，例如但不限於該等表 1 和 2

所示者，其視需要係經 1 至 3 個由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、 C_{2-8} 二烷基磺醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基；且其中各該 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基羧醯胺、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵基烷硫基、羥基、硫醇和硝基。

【0158】 本發明之某些實施例係關於其中 R_2 為 H 或 C_{1-6} 烷基之化合物。

【0159】 本發明之某些實施例係關於其中 R_2 為 C_{1-6} 烷基之化合物。在某些實施例中， R_2 係由下列組成之群中選出： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。在某些實施例中， R_2 為 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

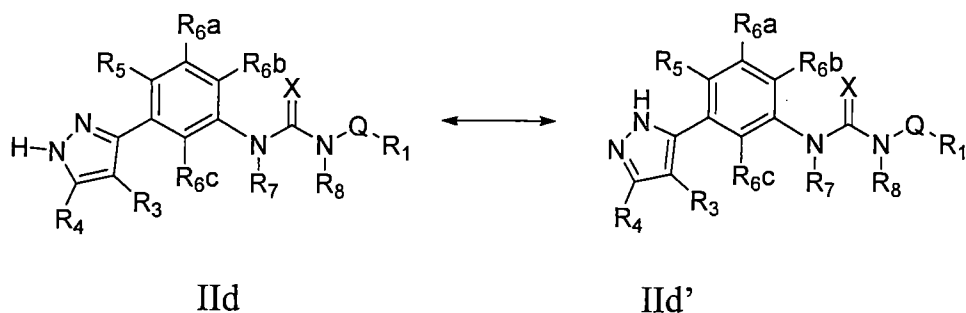
【0160】 本發明之某些實施例可分別由下列所示之式 IIb 和 IIc 代表：



其中式 IIb 和 IIc 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0161】 本發明之某些實施例係關於其中 R_2 為 H 之化合物。

【0162】 請了解，當 R_2 為 H 時，則互變異構物為可能的。請充份了解 and 明瞭在本項技術中吡唑可能以各種互變異構物形式存在。二種可能的互變異構物形式係如下列式 IIId 和 IIId' 所示：



【0163】 進一步請了解，互變異構物形式就其代表的互變異構物亦可具有對應的命名，例如式 IIId 和式 IIId' 可分別以通用化學名稱 1H-吡唑-3-基和 2H-吡唑-3-基來代表。因此，本發明包括所有的互變異構物及各種命名法之名稱。

【0164】 本發明之某些實施例係關於其中 R_2 為 C_{2-6} 烯基之化合物。在某些實施例中， R_2 為 $-CH_2CH=CH_2$ 。

【0165】 本發明之某些實施例係關於其中 R_2 為 C_{2-6} 炔基之化合物。

【0166】 本發明之某些實施例係關於其中 R_2 為 C_{3-7} 環烷基之化合物。在某些實施例中， R_2 為環丙基。

【0167】 本發明之某些實施例係關於其中 R_3 係由下列組成之群中選

出之化合物：H、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧醯胺、C₂₋₆炔基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇環烷基、鹵素、雜芳基或苯基；且其中各該 C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、雜芳基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₈二烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₂₋₆炔基、胺基、鹵素、C₁₋₄鹵基烷氧基和羥基。

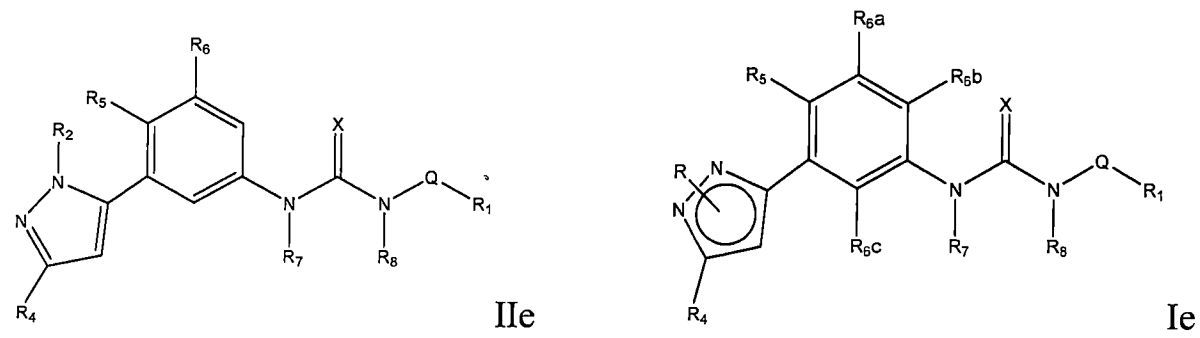
【0168】 在某些實施例中，R₃ 係由下列組成之群中選出：H、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇環烷基、鹵素、雜芳基或苯基；且其中各該 C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₂₋₈二烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₆炔基、鹵素、C₁₋₄鹵基烷氧基和羥基。

【0169】 在某些實施例中，R₃ 係由下列組成之群中選出：H、-CH=CH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-C≡CH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、羧基、氰基、環丙基、F、Cl、Br、I、噻吩-2-基、噻吩-3-基、苯基、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、-CH=CH-C≡CH、4-氟苯基、4-三氟甲氧基苯基、-CH₂OH 和 -CH₂CH₂OH。

【0170】 本發明之某些實施例係關於其中 R₃ 為 H 或鹵素之化合物。

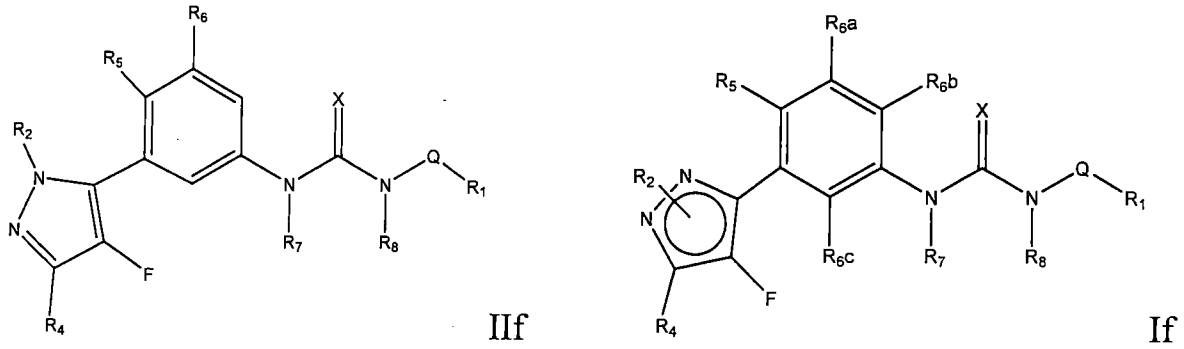
【0171】 在某些實施例中，R₃ 為 H、F、Cl 或 Br。

【0172】 本發明之某些實施例係關於如下列所示之式 IIe 和 Ie 化合物：



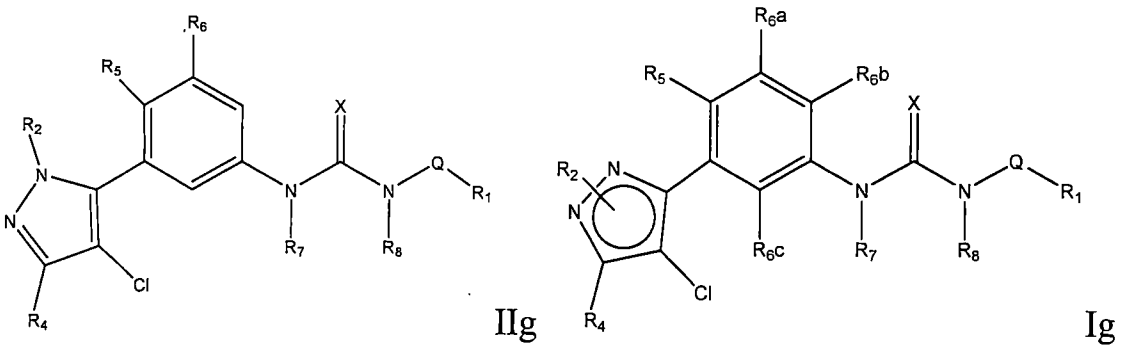
其中式 IIe 和 Ie 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0173】 本發明之某些實施例係關於如下所示之式 II_f 和 I_f 化合物：



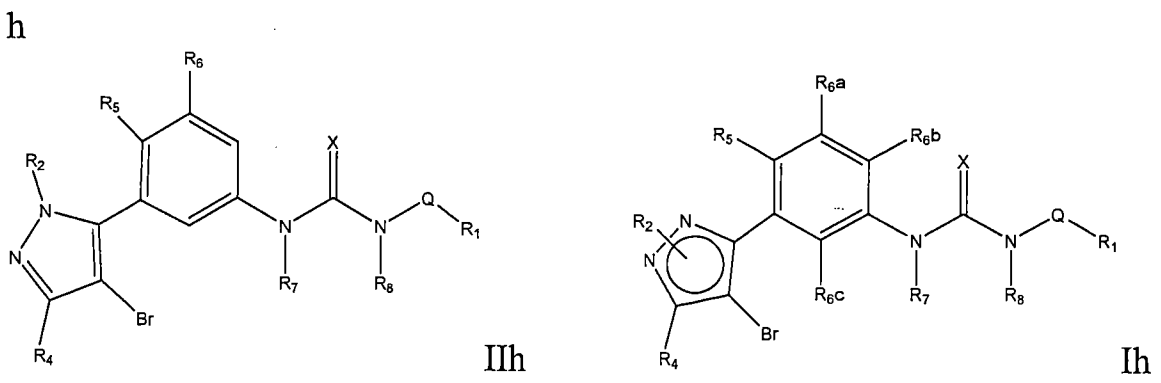
其中式 II_f 和 I_f 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0174】 本發明之某些實施例係關於如下所示之式 II_g 和 I_g 化合物：



其中式 II_g 和 I_g 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0175】 本發明之某些實施例係關於如下所示之式 II_h 和 I_h 化合物：



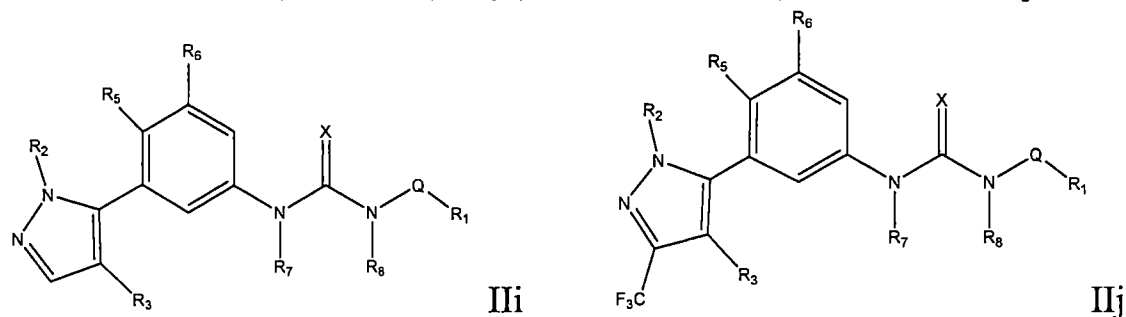
其中式 IIIh 和 Ih 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0176】 本發明之某些實施例係關於其中 R_4 係由下列組成之群中選出之化合物： H 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 鹵烷基。

【0177】 在某些實施例中， R_4 係由下列組成之群中選出： H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ 。

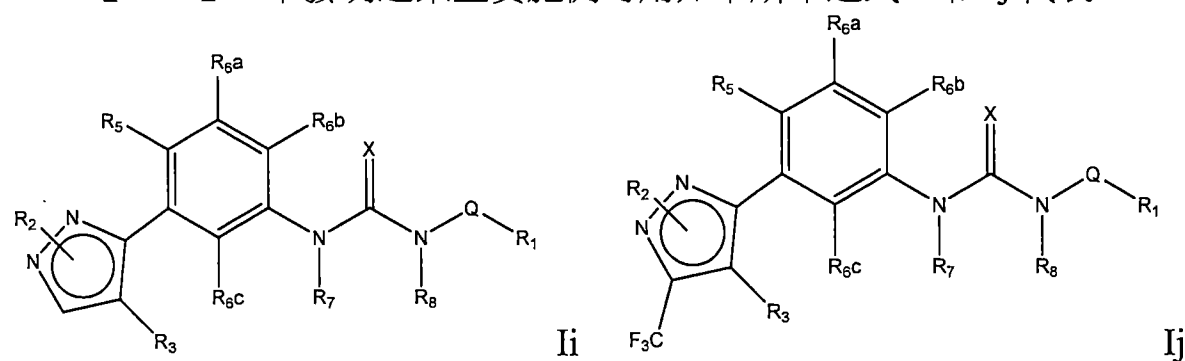
【0178】 在某些實施例中， R_4 係由下列組成之群中選出： H 或 $-CF_3$ 。

【0179】 本發明之某些實施例可用如下所示之式 IIIi 和 IIj 代表：



其中式 IIIi 和 IIj 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0180】 本發明之某些實施例可用如下所示之式 Ii 和 Ij 代表：



其中式 Ii 和 Ij 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0181】 本發明之某些實施例係關於其中 R_5 係由下列組成之群中選出之化合物： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基和羥基，其中該 C_{1-6} 烷氧基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8}

二烷基胺基、胺基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素和苯基，且其中該胺基和苯基各自視需要係經 1 至 5 個由下列組成之群中選出的另外取代基取代：鹵素和羰-C₁₋₆-烷氧基。

【0182】 本發明之某些實施例係關於其中 R₅ 為 C₁₋₆ 烷氧基或羥基之化合物，其中該 C₁₋₆ 烷氧基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、烷基亞磺醯基、C₁₋₄ 烷基磺醯基、C₁₋₄ 烷硫基、胺基、鹵素、C₁₋₄ 鹵基烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷基亞磺醯基、C₁₋₄ 鹵烷基磺醯基、C₁₋₄ 鹵基烷硫基、羥基和苯基，且其中該苯基視需要係經 1 至 5 個鹵素原子取代。

【0183】 本發明之某些實施例係關於其中 R₅ 係由下列組成之群中選出之化合物：C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵基烷氧基和羥基，其中該 C₁₋₆ 烷氧基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、羧基和苯基，且其中該胺基和苯基各自視需要係經 1 至 5 個由下列組成之群中選出的另外取代基取代：鹵素和羰-C₁₋₆-烷氧基。

【0184】 在某些實施例中，R₅ 為 C₁₋₆ 烷氧基或羥基，且其中該 C₁₋₆ 烷氧基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、胺基、C₁₋₄ 鹵基烷氧基、羥基和苯基，其中該苯基視需要係經 1 至 5 個鹵素原子取代。

【0185】 本發明之某些實施例係關於其中 R₅ 係由下列組成之群中選出之化合物：-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、羥基、苯甲基氧基、4-氯-苯甲基氧基、苯乙基氧基、2-二甲基胺基-乙氧基[亦即-OCH₂CH₂N(CH₃)₂]、3-二甲基胺基-丙氧基[亦即-OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]、羧基甲氧基[亦即-OCHC(O)OH]和 2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基[亦即-OCH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃]。

【0186】 在某些實施例中， R_5 係由下列組成之群中選出： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、羥基、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCFH_2$ 、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OCH_2CH_2C_6H_5$ 、 $-OCH_2C_6H_5-o-Cl$ 、 $-OCH_2C_6H_5-m-Cl$ 和 $-OCH_2C_6H_5-p-Cl$ 。

【0187】 在某些實施例中， R_5 係由下列組成之群中選出： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、羥基、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OCH_2CH_2C_6H_5$ 和 $-OCH_2C_6H_5-p-Cl$ 。

【0188】 在某些實施例中， R_5 為 $-OCH_3$ 。

【0189】 本發明之某些實施例係關於其中 R_6 係由下列組成之群中選出之化合物： H 、 C_{1-6} 烷氧基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素和羥基。

【0190】 在某些實施例中， R_6 為 H 。

【0191】 本發明之某些實施例係關於其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出之化合物： H 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、羥基和硝基。

【0192】 本發明之某些實施例係關於其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出之化合物： H 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羥基和硝基。

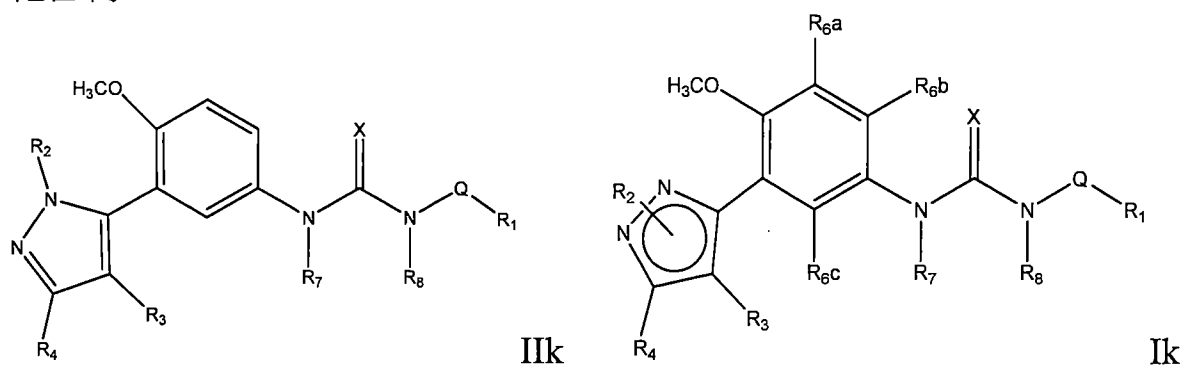
【0193】 本發明之某些實施例係關於其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出之化合物： H 、 C_{1-6} 烷氧基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素和羥基。

【0194】 本發明之某些實施例係關於其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 全部為 H 之化合物。

【0195】 本發明之某些實施例係關於其中 R_5 為 C_{1-6} 烷氧基而 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 全部為 H 之化合物。

【0196】 在某些實施例中， R_5 為 $-OCH_3$ 。

【0197】 本發明之某些實施例係關於如下所示之以式 IIk 和 Ik 代表的化合物：



其中式 IIK 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。在某些實施例中，本發明之化合物具有式 IIK 且 Q 為一個鍵。

【0198】 本發明之某些實施例係關於以式 Ik 代表的化合物，其中式 IK 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。在某些實施例中，本發明之化合物具有式 IK 且 Q 為一個鍵。

【0199】 本發明之某些實施例係關於其中 R_7 為 H 或 C_{1-8} 烷基之化合物。

【0200】 在某些實施例中， R_7 係由下列組成之群中選出： H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

【0201】 在某些實施例中， R_7 為 H。

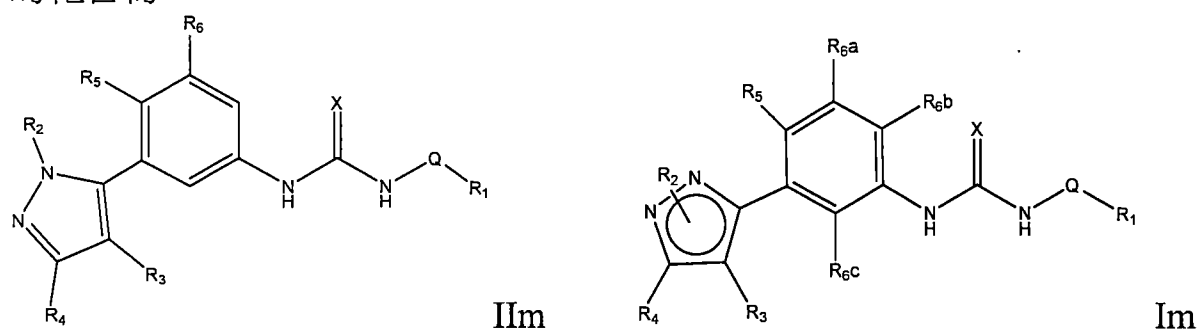
【0202】 本發明之某些實施例係關於其中 R_8 為 H 或 C_{1-8} 烷基之化合物。

【0203】 在某些實施例中， R_8 係由下列組成之群中選出：H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

【0204】 在某些實施例中， R_8 為 H。

【0205】 本發明之某些實施例係關於其中 R_7 和 R_8 二者為 H 之化合物。

【0206】 本發明之某些實施例係關於以如下所示之式 IIIm 和 Im 代表的化合物：



其中式 IIIm 和 Im 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0207】 本發明之某些實施例係關於其中 X 為 O (亦即，氧)之化合物。

【0208】 本發明之某些實施例係關於其中 X 為 S (亦即，硫)之化合物。

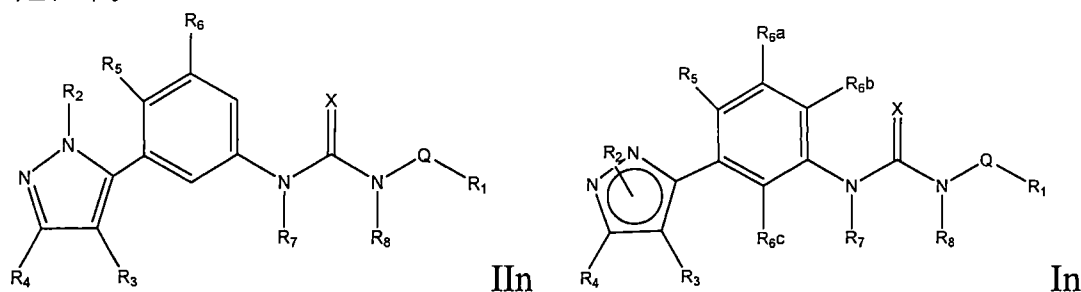
【0209】 本發明之某些實施例係關於其中 Q 為 C_{1-3} 伸烷基視需要經 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、鹵素和側氧取代之化合物。

【0210】 本發明之某些實施例係關於其中 Q 為 C_{1-3} 伸烷基視需要經側氧取代之化合物。如文中所用，側氧係指雙鍵氧。在某些實施例中，Q 為 $-C(O)-$ (亦即羰基)。

【0211】 在某些實施例中，Q 為 $-\text{CH}_2-$ 。

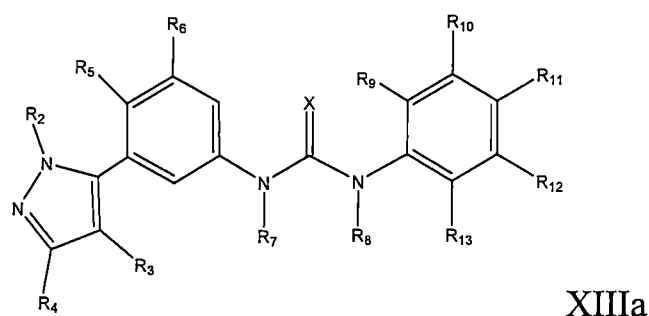
【0212】 本發明之某些實施例係關於其中 Q 為一個鍵之化合物。

【0213】 本發明之某些實施例係關於以如下所示之式 IIIn 和 In 代表的化合物：



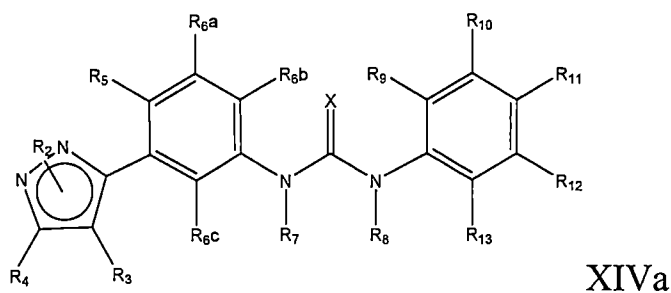
其中式 IIIn 和 In 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0214】 在某些實施例中，R₁ 為苯基並可用如下所示之式 XIIIa 代表：



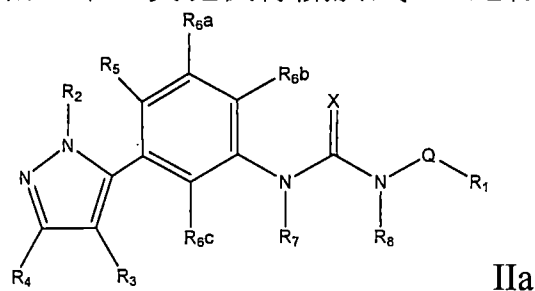
其中式 XIIIa 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。在某些實施例中，R₇ 和 R₈ 二者為 H。在某些實施例中，X 為 O (亦即氧)。

【0215】 在某些實施例中，R₁ 為苯基並可用如下所示之式 XIVa 代表：



其中式 XIVa 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。在某些實施例中，R₇ 和 R₈ 二者為 H。在某些實施例中，X 為 O (亦即氧)。

【0216】 本發明之某些實施例係關於式 IIa 之化合物：



其中：

R_1 為苯基或萘基視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基亞胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 共同與其相連的原子形成一 C_{5-7} 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F 取代；且其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亞胺基和雜環各自視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基和羥基；

R_2 為 C_{1-6} 烷基；

R_3 為 H 或鹵素；

R_4 係由下列組成之群中選出：H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 鹵烷基；

R_5 係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵基烷氧基和羥基，其中該 C_{1-6} 烷氧基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羧基和苯基，且其中該胺基和苯基各自視需要係經 1 至 5 個由下列組成之群中選出的另外取代基取代：鹵素和羧- C_{1-6} -烷氧基；

R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出：H、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、

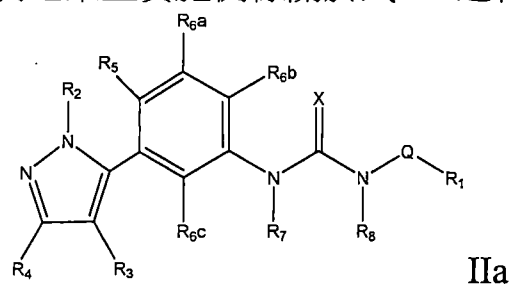
基、 C_{1-6} 鹵烷基、羥基和硝基

R_7 和 R_8 二者為 H；

X 為 O；及

Q 為一個鍵。

【0217】 本發明之某些實施例係關於式 IIa 之化合物：



其中：

R_1 為苯基或萘基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基、(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌啶-1-基、嗎福啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羥基、硝基和苯基；

R_2 為 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

R_3 為 H、F、Cl 或 Br；

R_4 為 H 或 $-CF_3$ ；

R_5 係由下列組成之群中選出： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羥基、苯甲基氧基、4-氯-苯甲基氧基、苯乙基氧基、2-二甲基胺基-乙氧基、3-二甲基胺基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基；

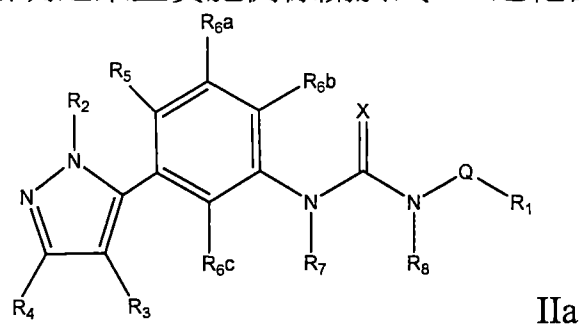
R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出：H、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羥基和硝基；

R_7 和 R_8 二者為 H；

X 為 O；及

Q 為一個鍵。

【0218】 本發明之某些實施例係關於式 IIa 之化合物：



其中：

R_1 為苯基視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基、(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、4-甲基-哌啶-1-基、嗎福啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羥基、硝基和苯基；

R_2 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；

R_3 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$ ；

R_4 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R_5 係由下列組成之群中選出： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基、苯甲基氧基、4-氯-苯甲基氧基、苯乙基氧基、2-二甲基胺基-乙氧基、3-二甲基胺基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基；

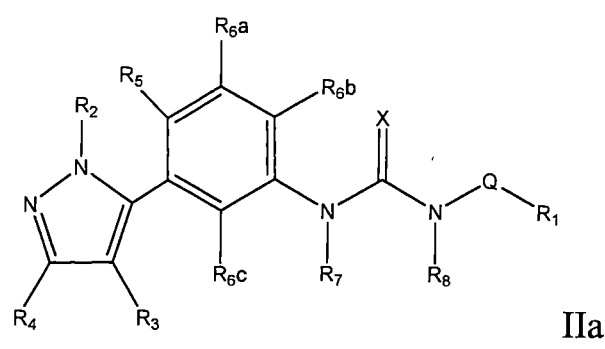
R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基和硝基；

R_7 和 R_8 二者為 H；

X 為 O；及

Q 為一個鍵。

【0219】 本發明之某些實施例係關於式 IIa 之化合物：



其中：

R₁ 為苯基，其視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出：-C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、氰基、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、羟基和硝基；

R₂ 為-CH₃；

R₃ 為—H、-F、-Cl 或 -Br；

R₄ 為—H；

R₅ 係由下列組成之群中選出：-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、羟基、苯甲基氧基、4-氯-苯甲基氧基、苯乙基氧基、2-二甲基胺基-乙氧基、3-二甲基胺基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基；

R_{6a}、R_{6b} 和 R_{6c} 各自為-H；

R₇ 和 R₈ 二者為-H；

X 為 O；及

Q 為一個鍵。

【0220】 本發明之某些實施例係包括如下所示之表 3 中所舉例之化合物：

表 3

化合物#	結構	化學名稱
1		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
2		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
3		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲
4		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
5		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)-脲
6		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲
7		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲
8		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
9		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲
10		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
11		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲
12		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
13		1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
14		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-脲
15		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲
16		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-3-硝基-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
17		1-(3-乙醯基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
18		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲
19		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲
20		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲
21		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲
22		1-聯苯-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
23		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基-苯基)-脲
24		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
25		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲
26		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
27		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
28		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
29		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
30		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲
31		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
32		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
33		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲
34		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-脲
35		1-(3-乙醯基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
36		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲
37		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4- 氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
38		1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
39		1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
40		1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
41		1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
42		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
43		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
44		1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
45		1-[3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
46		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
47		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
48		1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
49		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
50		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
51		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
52		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-4-氟-苯基)-脲
53		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲
54		1-[3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
55		1-[3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
56		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
57		1-[3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲
58		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羥基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
59		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
60		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
61		1-[4-苯甲基氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲

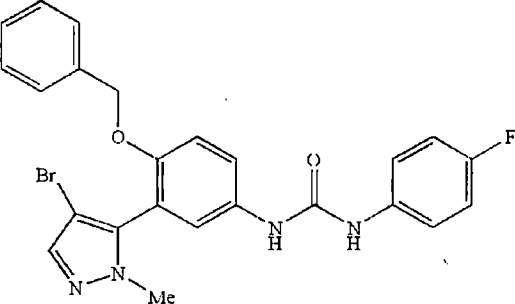
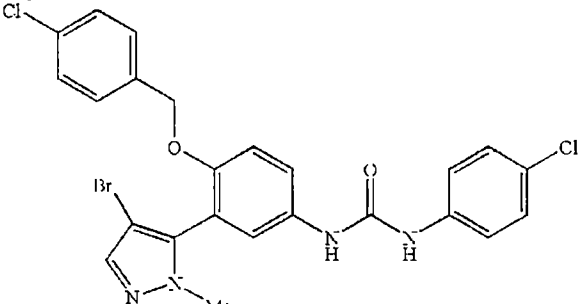
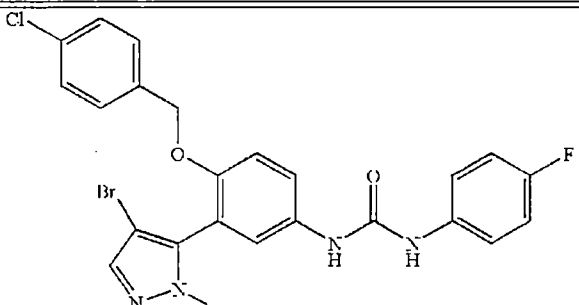
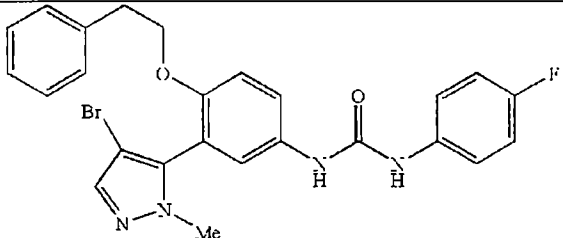
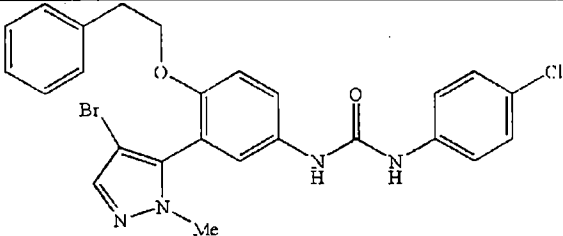
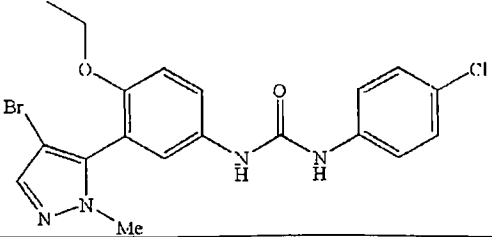
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
62		1-[4-苯甲基氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
63		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苯甲基氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
64		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苯甲基氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
65		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙基氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
66		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙基氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
67		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
68		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
69		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
70		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
71		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲
72		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲
73		1-苯甲醯基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
74		1-苯甲基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
75		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
76		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基-苯基)-脲
77		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲
78		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲
79		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲
80		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
81		1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
82		1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
83		1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
84		1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
85		1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
86		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲
87		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
88		1-(3-乙醯基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
89		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
90		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
91		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲
92		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
93		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲
94		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-脲
95		1-苯甲醯基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
96		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥基亞胺基-乙基)-苯基]-脲
97		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲
98		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
99		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲
100		1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲
101		1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
102		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-脲
103		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羥基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
104		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-嗎福啉-4-基-苯基)-脲
105		1-苯甲基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

表 3

化合物#	結構	化學名稱
106		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-脲
107		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羥基-苯基)-脲
108		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
109		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲
110		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲
111		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-{4-氯-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-脲
112		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-{4-氯-2-[(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基]-苯基}-脲
113		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
114		1-(3-乙硫基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲
115		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-脲
116		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲基胺基-苯基)-脲
117		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
118		{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙酸
119		1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
120		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
121		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羥基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
122		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
123		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
124		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
125		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
126		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
127		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
128		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-(丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
129		1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3-[4-(3-二甲基胺基-(丙氧基))-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
130		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲
131		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
132		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
133		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
134		1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
135		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
136		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
137		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
138		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲
139		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-脲
140		1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
141		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
142		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
143		1-(3-乙醯基-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-對苯甲基]-脲
144		1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
145		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯基-脲
146		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲
147		(2-{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(2,4-二氟-苯基)- 脲基]-苯氧基}-乙基)-胺甲酸第三丁酯

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
148		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
149		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-脲
150		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲
151		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
152		1-[3-(4-溴-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
153		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
154		1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

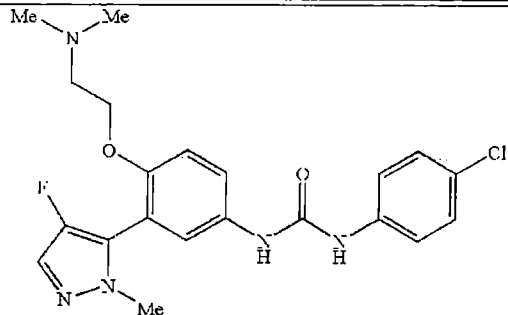
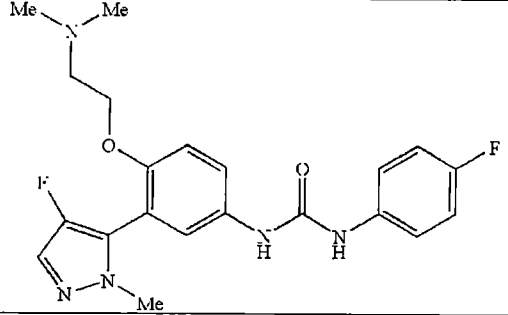
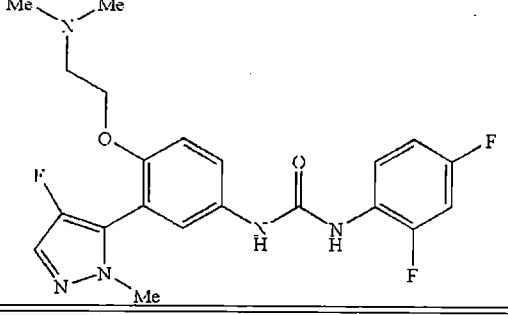
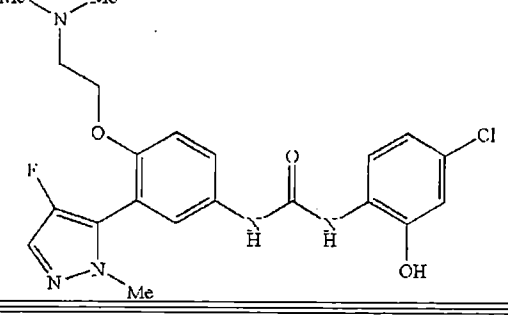
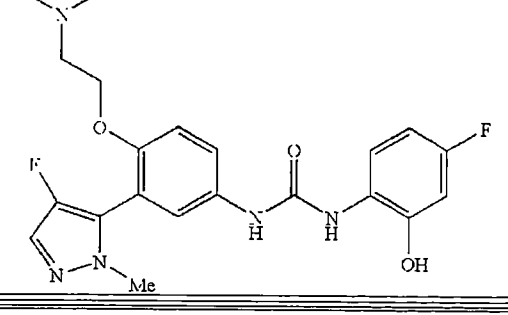
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
155		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲基 胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基 -2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
156		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧 基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3- 基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
157		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲 基胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲 基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
158		1-(4-氯-2-羟基-對苯甲 基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧 基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3- 基)-苯基]-脲
159		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧 基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3- 基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯 基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
160		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
161		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
162		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
163		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
164		1-(4-氯-2-羥基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
165		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲
166		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-脲
167		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
168		1-(4-氯-2-羥基-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
169		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲
170		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
171		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
172		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羥基-苯基)-脲
173		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲
174		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羥基-苯基)-脲
175		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲

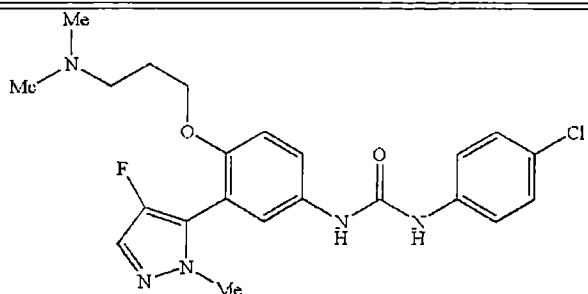
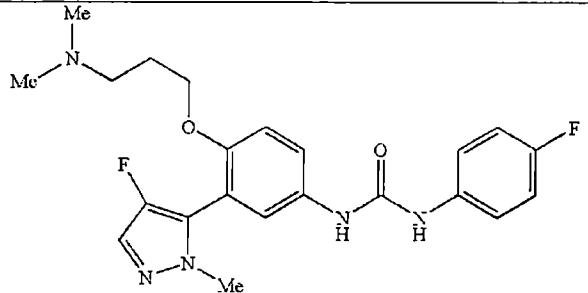
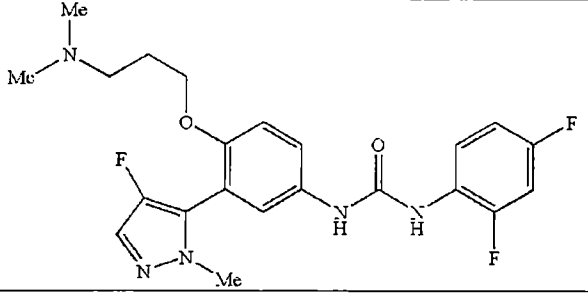
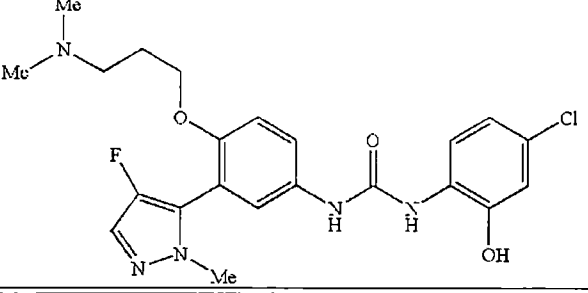
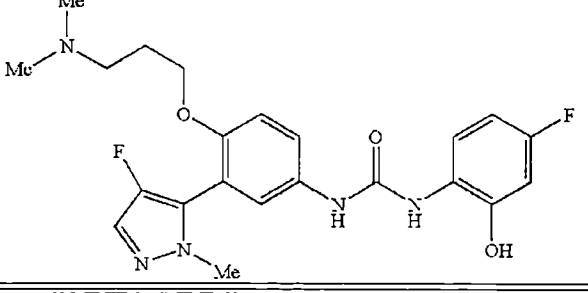
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
176		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
177		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
178		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
179		1-(4-氯-2-羥基-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
180		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
181		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
182		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
183		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
184		1-(4-氯-2-羥基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-脲
185		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲

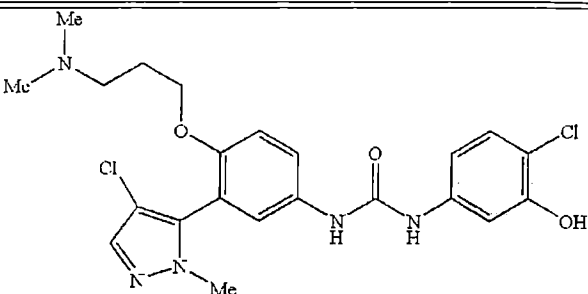
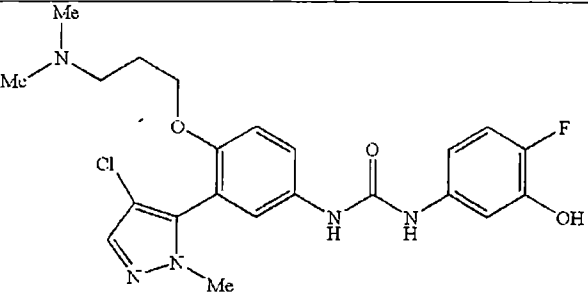
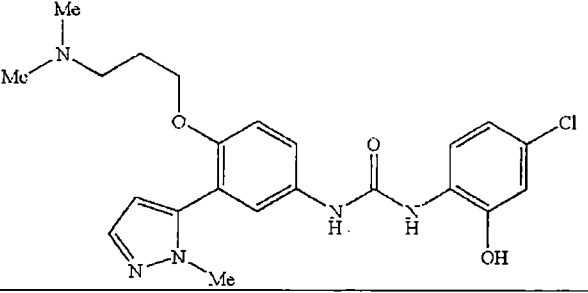
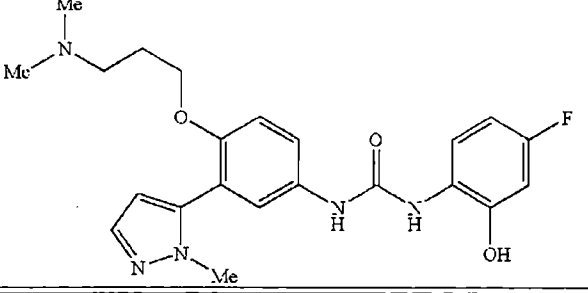
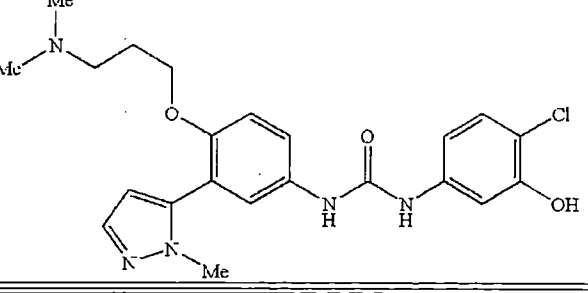
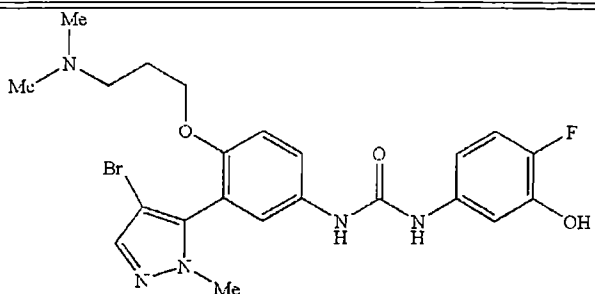
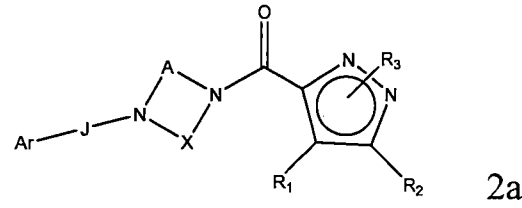
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
186		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-脲
187		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
188		1-(4-氯-2-羥基-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
189		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲
190		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
191		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
192		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
193		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羥基-苯基)-脲
194		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲
195		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羥基-苯基)-脲

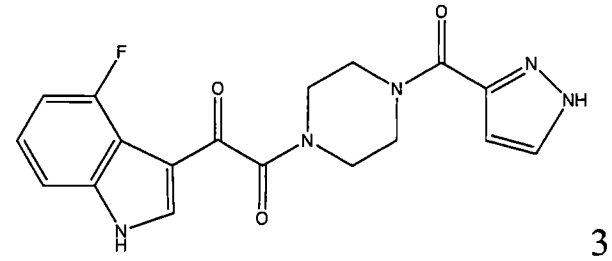
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
196		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲

【0221】 本發明一方面係關於如式 2a 所示之特定化合物：



或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物；其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、Ar、A、X 和 J 係具有如文中、上下文中所述之相同定義。

【0222】 在某些實施例中，本發明之化合物為不同於 1-(4-(1H-吡唑-3-羰基)哌啶-1-基)-2-(4-氟-1H-吡咯-3-基)乙-1,2-二酮，係以下式 3 代表：

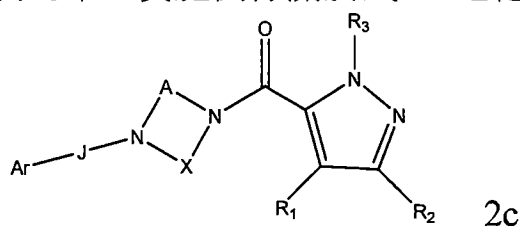


【0223】 請了解，本發明之特定特色，為了明確起見係以個別的實施例內容來描述，其亦可以組合於單一實施例中來提供。相反地，本發明的各種特色，為了簡潔起見係以單一實施例內容來描述中，其亦可個別或以任何適合的次組合來提供。關於包含在文中所述的通用化學式內以變數(例如 R_1 、 R_2 、 R_3 、Ar、A、X 和 J)表示之化學基團之實施例的所有組合例如(Ia、Ic 和 Ie)，係特別涵蓋在本發明中就如同其明確揭示至此等組合包含產生穩

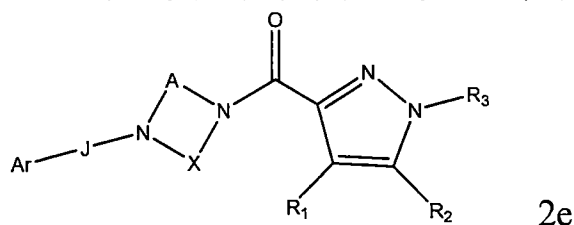
定化合物之化合物程度(亦即可就生物活性分離、定性和檢測之化合物)。此外，描述此等變數之實施例中所列的所有化學基團次組合，以及文中所述的用途和醫療適應症之所有次組合亦特別涵蓋在本發明中就如同在文中明確揭示此等化學基團之次組合及用途和醫療適應症之次組合。

【0224】 請了解及明瞭，式 2a 之化合物和與其相關的化學式可具有一或多個對掌中心，且因此可以鏡像異構物及/或非對映異構物存在。本發明請了解係延伸並包括此等鏡像異構物、非對映異構物及其混合物，包括(但不限於)外消旋物。請了解，除非另有說明或顯示，否則式 2a 化合物和整個揭示文中所用的化學式係希望代表所有個別的鏡像異構物及其混合物。

【0225】 本發明之某些實施例係關於式 2c 之化合物：



【0226】 本發明之某些實施例係關於式 2e 之化合物：



【0227】 在某些實施例中，各 R_1 和 R_2 係獨立的由下列組成之群中選出：H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基芳基、芳基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、鹵素、雜芳基和硝基。

【0228】 在某些實施例中， R_1 和 R_2 係獨立地由下列組成之群中選出：H、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、2-甲基苯基、苯基、環丙基、三氟甲基、氟、氯、溴、碘、呋喃-2-基和硝基。

【0229】 在某些實施例中， R_1 為 H、鹵素或 C_1 - C_6 烷基芳基；而 R_2 為 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、雜芳基或硝基。

【0230】 在某些實施例中， R_1 為 H、氟、氯、溴、碘或 2-甲基苯基而 R_2 為 H、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、苯基、環丙基、三氟甲基、呋喃-2-基或硝基。

【0231】 在某些實施例中， R_1 和 R_2 與其相鍵結的碳原子共同形成 C_3 - C_7 碳環基。

【0232】 在某些實施例中， R_1 和 R_2 與其相鍵結的碳原子共同形成 C_5 碳環基。

【0233】 在某些實施例中， R_3 係由下列組成之群中選出：H、 C_1 - C_6 烷基和芳基；且其中芳基視需要係經 C_1 - C_6 烷氧基取代。

【0234】 在某些實施例中， R_3 係由下列組成之群中選出：H、 C_1 - C_6 烷基和芳基；且其中芳基視需要係經甲氧基取代。

【0235】 在某些實施例中， R_3 係由下列組成之群中選出：H、甲基、乙基、第三丁基、苯基和 4-甲氧基苯基。

【0236】 在某些實施例中，A 和 X 各自為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，各自視需要係經 C_1 - C_3 烷基取代。

【0237】 在某些實施例中，A 和 X 各自為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，各自視需要係經甲基取代。

【0238】 在某些實施例中，A 和 X 各自獨立地為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。

【0239】 在某些實施例中，J 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 視需要係經 1、2、3 或 4 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_1 - C_3 烷基、羥基、側氧和 $=\text{NO}-C_1$ - C_3 烷基。

【0240】 在某些實施例中，J 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 視需要係經 1、2、3 或 4 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：甲基、羥基、側氧和 $=\text{NOCH}_3$ 。

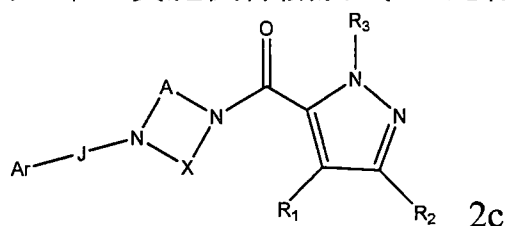
【0241】 在某些實施例中，J 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOCH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}=\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ，或 $-\text{CHOHCH}_2-$ 。

【0242】 在某些實施例中，Ar 為芳基或雜芳基，各自視需要係經 1、2、3、4 或 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵基烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、鹵素和雜環基。

【0243】 在某些實施例中，Ar 為芳基或雜芳基，各自視需要係經 1、2、3、4 或 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：甲氧基、甲磺醯基、三氟甲氧基、三氟甲基、氟、氯和吡咯啉-1-基。

【0244】 在某些實施例中，Ar 為萘基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲磺醯基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 6-氯-1,3-二氫-吡啶-2-酮。

【0245】 本發明之某些實施例係關於式 2c 之化合物：



或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或水合物；

其中：

R_1 為 H、鹵素或 C_1 - C_6 烷基芳基；

R_2 為 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、雜芳基或硝基；

或

R_1 和 R_2 與其相鍵結的碳原子共同形成一 C_3 - C_7 碳環基；

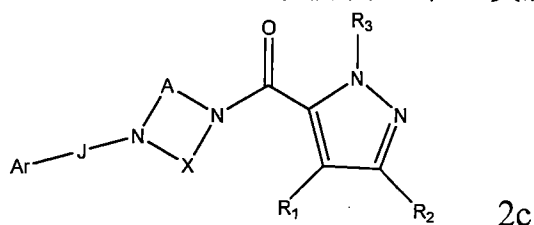
R_3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基或經 C_1 - C_6 烷氧基取代之芳基；

A 和 X 各自為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，各自視需要係經 C_1 - C_3 烷基取代；

J 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，其視需要係經 1、2、3 或 4 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_1 - C_3 烷基、羥基、側氧基和 $=\text{NO}-C_1$ - C_3 烷基；及

Ar 為芳基或雜芳基，各自視需要係經 1、2、3、4 或 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵基烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、鹵素和雜環基。

【0246】 本發明之某些實施例係關於式 2c 之化合物：



或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或水合物；

其中：

R_1 為 H、氟、氯、溴、碘或 2-甲基苯基；

R_2 為 H、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、苯基、環丙基、三氟甲基、呋喃-2-基或硝基；或

R_1 和 R_2 與其相鍵結的碳原子共同形成一 C_5 碳環基；

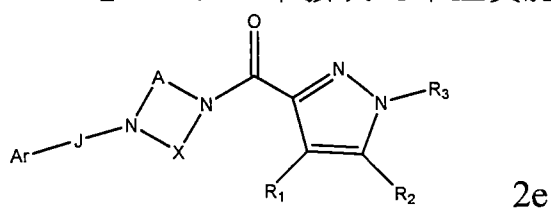
R_3 為 H、甲基、乙基、第三丁基、苯基或 4-甲氧基苯基；

A 和 X 各自獨立地為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ；

J 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOMe})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}=\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CHOHCH}_2-$ ；及

Ar 為萘基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲磺醯基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 6-氯-1,3-二氫-吡啶-2-酮。

【0247】 本發明之某些實施例係關於式 2e 之化合物：



或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或水合物；

其中：

R₁ 為 H、鹵素或 C₁-C₆ 烷基芳基；

R₂ 為 H、C₁-C₆ 烷基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、雜芳基或硝基；

或

R₁ 和 R₂ 與其相鍵結的碳原子共同形成一 C₃-C₇ 碳環基；

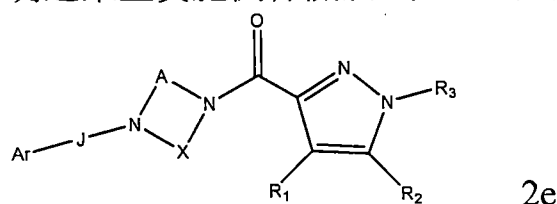
R₃ 為 H、C₁-C₆ 烷基、芳基或經 C₁-C₆ 烷氧基取代之芳基；

A 和 X 各自為 -CH₂CH₂-，各視需要係經 C₁-C₃ 烷基取代；

J 為 -CH₂CH₂-，其視需要係經 1、2、3 或 4 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₁-C₃ 烷基、羥基、側氧和 =NO-C₁-C₃ 烷基；及

Ar 為芳基或雜芳基，各自視需要係經 1、2、3、4 或 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基磺醯基、C₁-C₆ 鹵基烷氧基、C₁-C₆ 鹵烷基、鹵素和雜環基。

【0248】 本發明之某些實施例係關於式 2e 之化合物：



或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或水合物；

其中：

R 為 H、氟、氯、溴、碘或 2-甲基苯基；

R₂ 為 H、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、苯基、環丙基、三氟甲基、呋喃-2-基或硝基；或

R₁ 和 R₂ 與其相鍵結的碳原子共同形成一 C₅ 碳環基；

R₃ 為 H、甲基、乙基、第三丁基、苯基或 4-甲氧基苯基；

A 和 X 各自獨立地為 -CH₂CH₂- 或 -CH(CH₃)CH₂-；

J 為 -CH₂CH₂-、-C(=NOMe)CH₂-、-C=OCH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂- 或 -CHOHCH₂-；及

Ar 為萘基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲磺醯基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 6-氯-1,3-二氫-吡啶-2-酮。

【0249】 在某些實施例中，其中 R₁、R₂ 和 R₃ 皆為 H；而 A 和 X 二者為 -CH₂CH₂-；及 J 為 (CO)₂；而 Ar 為經鹵素取代之雜芳基以外的基團。

【0250】 本發明之某些實施例係包括一或多種由下表 4 中所示之基團選出的化合物之每種組合。

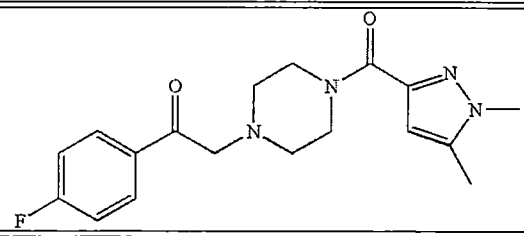
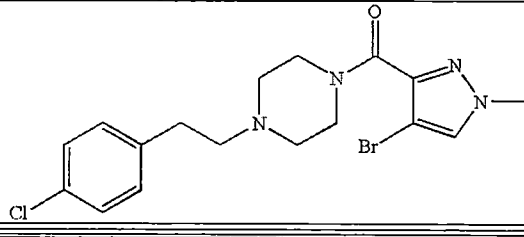
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
1		2-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
2		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-甲酮

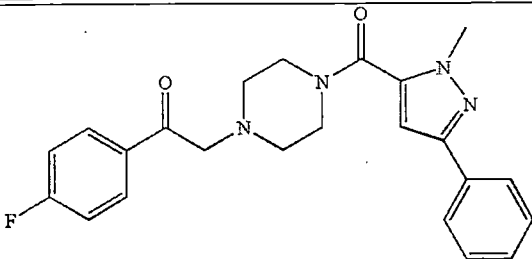
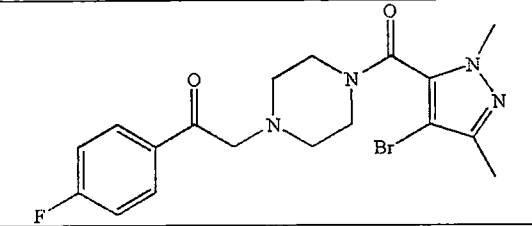
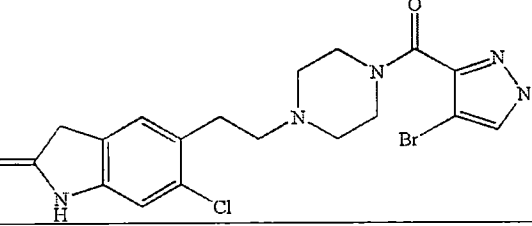
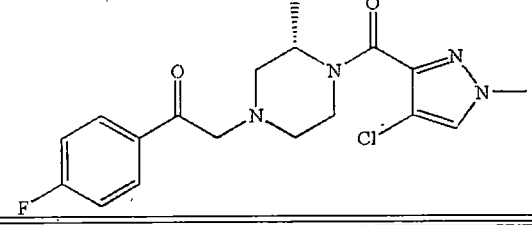
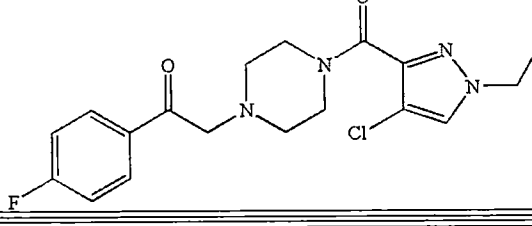
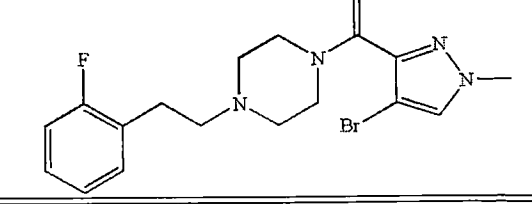
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
3		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
4		2-[4-(4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
5		5-{2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙基}-6-氯-1,3-二氫-吲哚-2-酮
6		2-[(S)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-3-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
7		2-[4-(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
8		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮

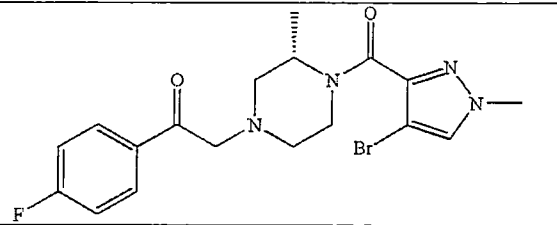
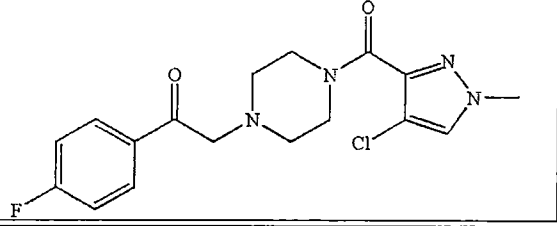
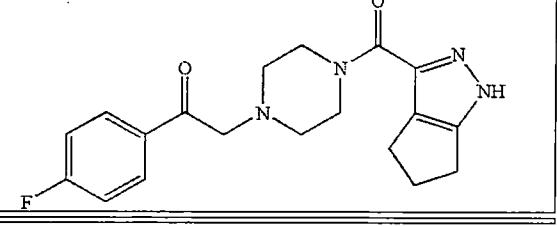
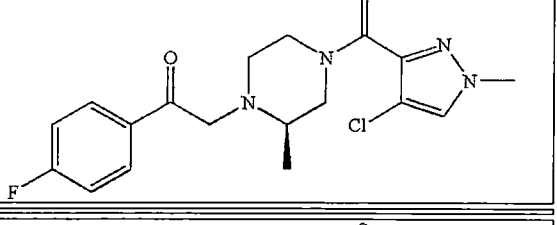
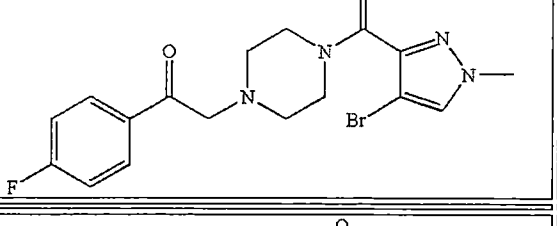
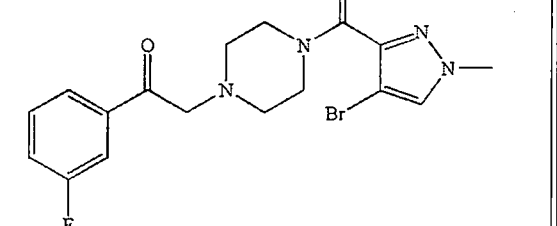
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
9		2-[(S)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-3-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
10		2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
11		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1,4,5,6-四氫-環戊吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
12		2-[(R)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
13		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
14		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(3-氟-苯基)-乙酮

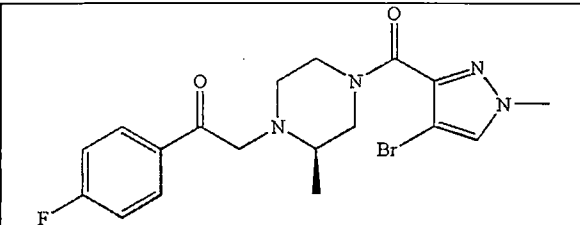
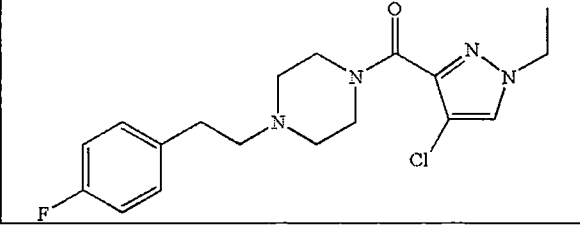
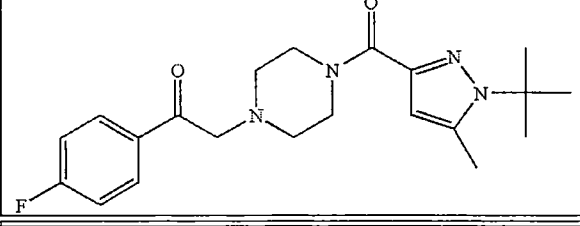
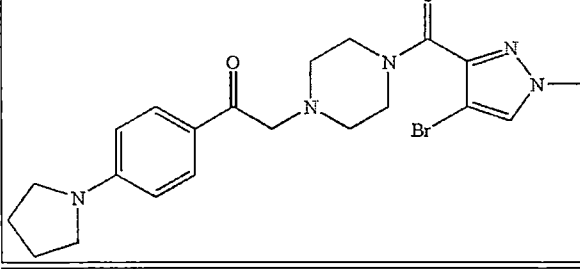
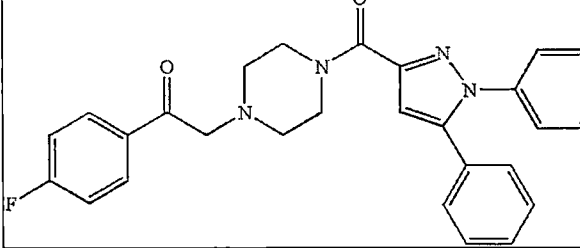
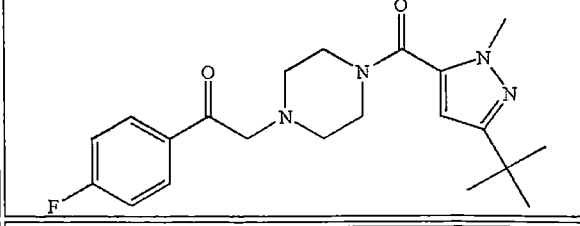
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
15		2-[(R)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
16		(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
17		2-[4-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
18		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-吡咯啉-1-基-苯基)-乙酮
19		1-(4-氟-苯基)-2-{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基]-哌啶-1-基}-乙酮
20		2-[4-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮

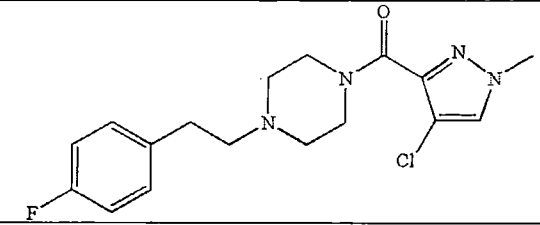
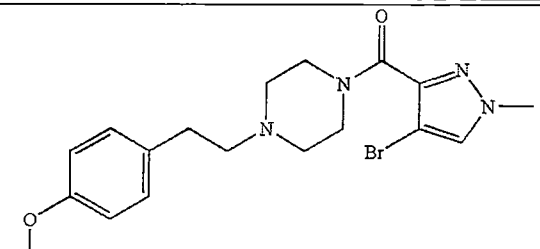
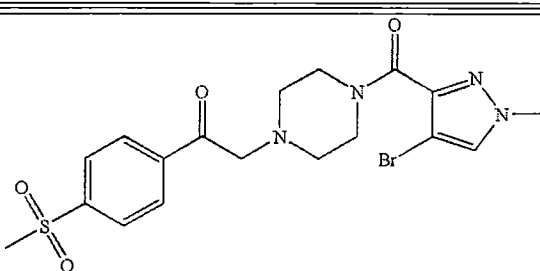
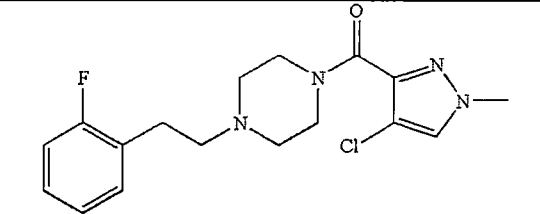
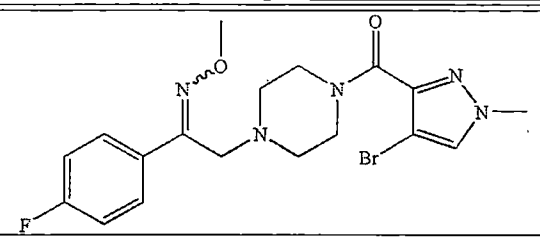
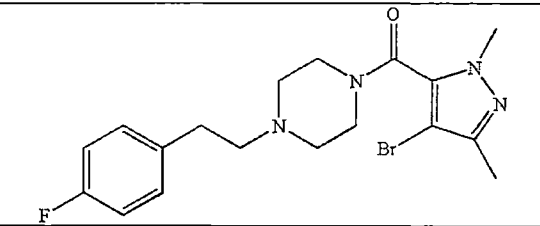
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
21		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
22		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
23		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-甲磺醯基-苯基)-乙酮
24		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
25		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮 O-甲基-脞
26		(4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
27		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-4-鄰-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
28		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮
29		2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(3-氟-苯基)-乙酮
30		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
31		(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
32		2-[4-(5-環丙基-4-氟-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
33		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酮
34		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
35		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
36		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
37		2-[4-(5-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
38		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮

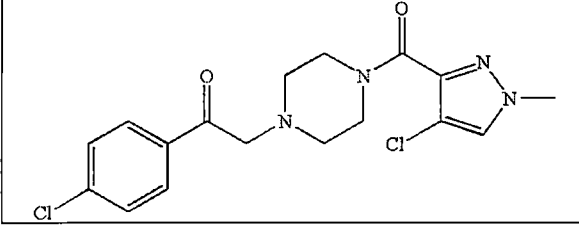
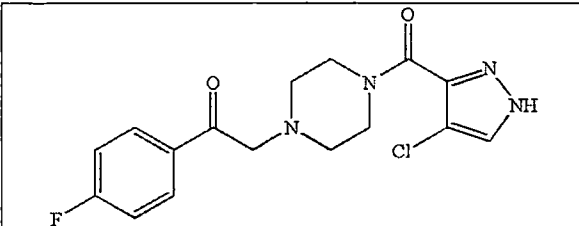
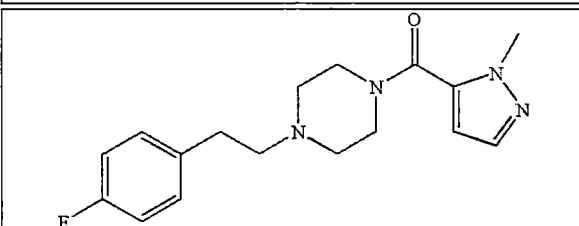
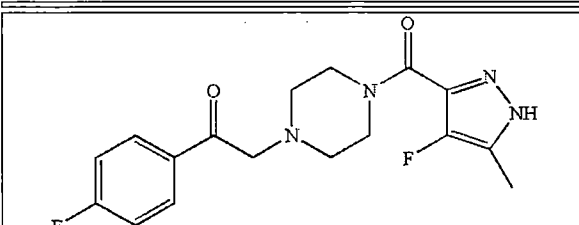
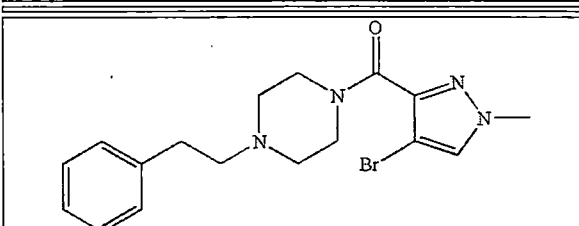
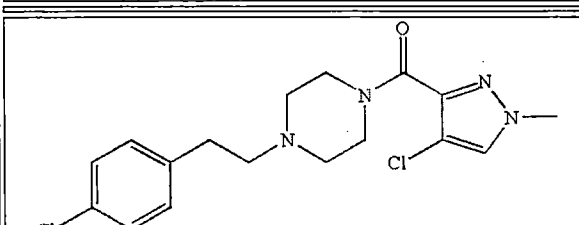
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
39		2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氯-苯基)-乙酮
40		2-[4-(4-氯-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
41		{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-甲酮
42		2-[4-(4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
43		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-苯乙基-哌啶-1-基)-甲酮
44		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
45		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-異丙基-2H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
46		(4-氯-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
47		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
48		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(3,4-二氟-苯基)-乙酮
49		5-{2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙醯基}-6-氯-1,3-二氫-吲哚-2-酮
50		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
51		(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
52		2-[4-(4-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
53		(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{(S)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌啶-1-基}-甲酮
54		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(S)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2-甲基-哌啶-1-基}-甲酮
55		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
56		{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-(5-異丙基-2H-吡唑-3-基)-甲酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
57		2-[4-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
58		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(S)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌啶-1-基}-甲酮
59		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(R)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2-甲基-哌啶-1-基}-甲酮
60		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
61		(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
62		2-[4-(4-氯-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
63		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-2-甲基-丙基]-吡啶-1-基}-甲酮
64		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-1-萘-2-基-乙酮
65		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮
66		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-呋喃-2-基-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-乙酮
67		{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡啶-1-基}-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲酮
68		2-[4-(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮

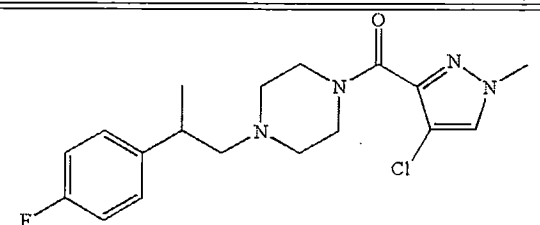
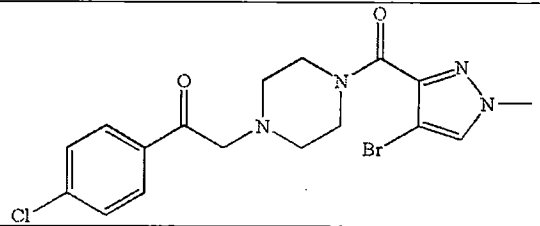
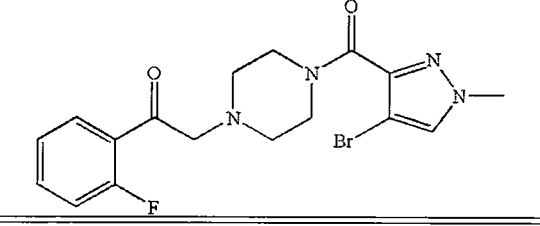
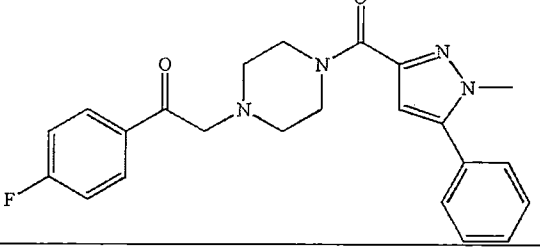
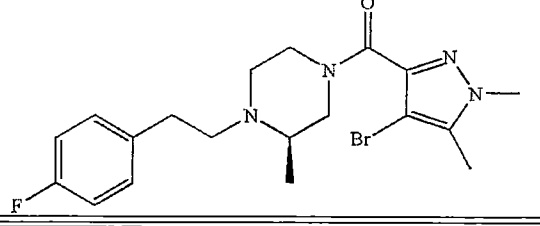
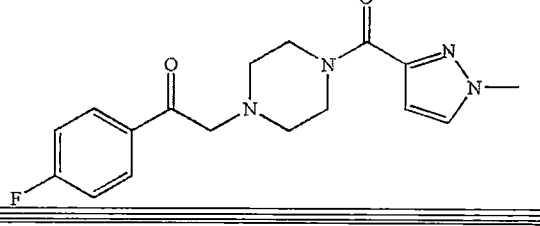
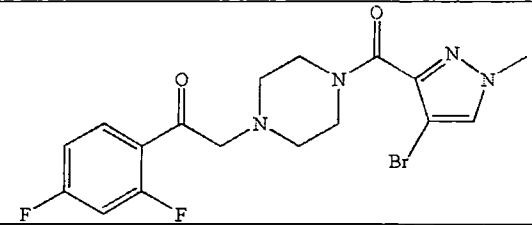
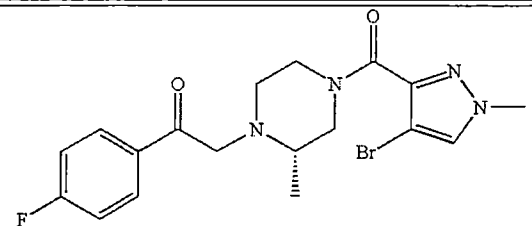
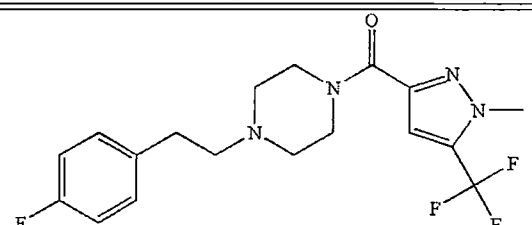
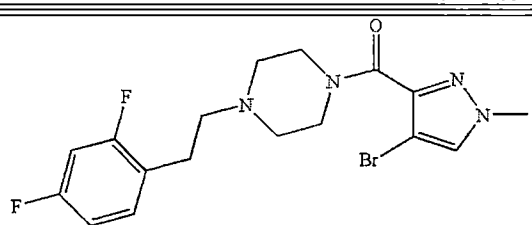
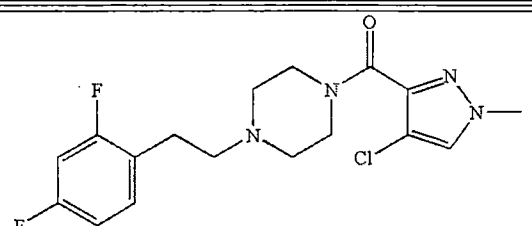
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
69		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-丙基]-哌啶-1-基}-甲酮
70		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-1-(4-氯-苯基)-乙酮
71		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-1-(2-氟-苯基)-乙酮
72		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-乙酮
73		(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{(R)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌啶-1-基}-甲酮
74		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡啶-1-基]-乙酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
75		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{(R)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌啶-1-基}-甲酮
76		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-硝基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
77		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-2-羥基-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
78		2-[(S)-4-(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
79		2-[4-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
80		2-[(S)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮

表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
81		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(2,4-二氟-苯基)-乙酮
82		2-[(S)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
83		{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-甲酮
84		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
85		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮

【0251】 另外，本發明之個別化合物和化學類屬，例如該等表 4 中所見之化合物，包括其非對映異構物和鏡像異構物，係涵蓋所有的醫藥上可接受鹽類、溶劑化物及特別是其水合物。

【0252】 本發明之某些實施例係關於 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲。

【0253】 本發明一方面係關於新穎的 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲之固體劑量調配物，其係提供下列一或多項：(a)高口服-生物可利用性，與液體調配物相當；(b)晶型有關的物理安定性；及(c)比液體調配物更佳的化學安定性。因此，文中所揭示的固體-劑量調配物可用於治療特定的 5-HT_{2A} 血清素受體-相關病症，例如幻覺。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中此幻視係與神經退化性疾病有關，例如路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0254】 本發明之某些實施例係關於亦稱為匹莫范色林之 N-(4-氟苯基甲基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙基氧基)苯基甲基)脲或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。本發明之某些實施例係關於普凡色林、依利色林、氟利色林、格來色林、酮色林、利坦色林、氯氮平或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。

【0255】 此外，本發明之化合物，例如式(I)和相關化學式，係涵蓋其所有的醫藥上可接受鹽類、溶劑化物、多形物及特別是水合物。

【0256】 本發明亦涵蓋非對映異構物以及光學異構物，例如鏡像異構物的混合物，包括外消旋混合物，以及因本發明特定化合物中之結構不對稱所產生的個別鏡像異構物和非對映異構物。分離個別的異構物及選擇性

合成個別的異構物可藉由應用各種本項技術中施行者所熟知的方法來進行。

【0257】 預防及/或治療路易氏體失智症(LBD)

【0258】 除了前述作為文中所揭示的 5-HT_{2A} 受體活性調節劑之有利的用途之外，文中所揭示的化合物或信可用於治療路易氏體失智症(LBD)以及用於改善其癥狀。除了前述作為文中所揭示的 5-HT_{2A} 受體活性調節劑之有利的用途之外，文中所揭示的化合物或信可用於治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者以及用於改善其癥狀。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。除了前述作為文中所揭示的 5-HT_{2A} 受體活性調節劑之有利的用途之外，文中所揭示的化合物或信可用於治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者以及用於改善其癥狀。

【0259】 在某些實施例中，此病患為年齡包括 50 至 85 歲、具有可能的路易氏體型失智症(DLB)及出現持續幻覺之診斷的成年對象。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，此可能的 DLB 之診斷將以失智症及至少下列其中一項之存在來定義：至少二項之下列三項核心標準：幻視、認知起伏和帕金森氏症；其中一項核心標準和至少一項的下列三項建議標準：REM 睡眠行為障礙、嚴重的抗精神藥物敏感及 DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收。

【0260】 在某些實施例中，此病患為年齡包括 50 至 85 歲、具有可能的路易氏體型失智症(DLB)及出現持續幻視之診斷的成年對象。在某些實施

例中，此可能的 DLB 之診斷將以失智症及至少下列其中一項之存在來定義：至少二項之下列三項核心標準：幻視、認知起伏和帕金森氏症；其中一項核心標準和至少一項的下列三項建議標準：REM 睡眠行為障礙、嚴重的抗精神藥物敏感及 DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收。

【0261】 在某些實施例中，持續的幻覺存在將以篩檢及二週導入期結束時，神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項)具有四分或以上的得分來定義，在此期間，該對象可能接受非藥物性簡短的精神治療。此外，此等對象必須在基線時具有三分或以上的 SAPS-H 得分。此等對象必須在二週安慰劑運行期結束時於隨機分配之前再次具有 ≥ 4 之 NPI 的 B 項得分以及 ≥ 3 之 SAPS-H 得分。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，持續的幻視存在將以篩檢及二週導入期結束時，神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項)具有四分或以上的得分來定義，在此期間，該對象可能接受非藥物性簡短的精神治療。此幻覺，如病患及/或照護者所報告，必須為自然主要視覺。此外，此等對象必須在基線時具有三分或以上的 SAPS-H 得分。此等對象必須在二週安慰劑運行期結束時於隨機分配之前再次具有 ≥ 4 之 NPI 的 B 項得分以及 ≥ 3 之 SAPS-H 得分。

【0262】 在某些實施例中，在 43 天的治療後，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺

之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0263】 在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的

治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。

【0264】 在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，使得研究者整體功能評估改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，使得研究者整體功能評估改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分改善所測，使得研究者整體功能評估改善。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，使得研究者整體功能評估改變。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0265】 在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，使得研究者整體功能評估改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，使得研究者整體功能評估改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分改善所測，使得研究者整體功能評估改善。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，使得研究者整體功能評估改變。

【0266】 在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患

者，在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改善。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改善。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0267】 在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改善。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，使得照護者負荷改善。

【0268】 在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改變。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚

和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，治療經歷幻覺之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0269】 在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改變。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，治療經歷幻視之路易氏體失智症(LBD)患者，在 22 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，使得主觀的睡眠品質改善。

【0270】 除了前述作為文中所揭示的 5-HT_{2A} 受體活性調節劑之有利的用途之外，文中所揭示的化合物或信可用於治療幻覺、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙、睡眠障礙或其任何組合，以及改善其癥狀。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0271】 本發明一方面係涵蓋藉由將 5-HT_{2A} 血清素受體與文中所述的任何實施例之化合物或包括文中所述的任何實施例之化合物的醫藥組成

物接觸，來調節此受體之活性的方法。

【0272】 本發明一方面係涵蓋於一對象中預防及/或治療路易氏體失智症(LBD)之方法，其包括投予該有此需要的對象一治療上有效量之文中所述的任何實施例之化合物或包括文中所述的任何實施例之化合物的醫藥組成物。在某些實施例中，該對象可能亦具有另外的神經症狀，例如，但不限於路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0273】 本發明一方面係涵蓋製備組成物之方法，其包括將文中所述的任何實施例之化合物和一醫藥上可接受載劑混合。

【0274】 本發明一方面為一化合物用於製造醫藥品供用於預防及/或治療 5-HT_{2A} 血清素受體-相關病症之用途。

【0275】 本發明一實施例為一化合物用於製造醫藥品供用於預防及/或治療 5-HT_{2A} 血清素受體-相關病症之用途，其中該病症為路易氏體失智症(LBD)。

【0276】 本發明一方面為文中所述的任何實施例之化合物藉由療法用於治療人類或動物體之方法中。

【0277】 本發明一方面為文中所述的任何實施例之化合物，如文中所述，於人類或動物體中藉由療法，用於預防及/或治療 5-HT_{2A} 血清素受體-相關病症之方法中。

【0278】 本發明一方面為文中所述的任何實施例之化合物，如文中所述，於人類或動物體中藉由療法，用於預防及/或治療路易氏體失智症(LBD)之方法中。

【0279】 本發明一方面係關於醫藥組成物，其包括(a)1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；及(b)一選自 PVP 和 coPVP 之賦形劑。

【0280】 本發明一方面係關於在一對象中供治療 5-HT_{2A} 血清素受體-相關病症之套組，其包括一容器及一本發明醫藥組成物。

【0281】 本發明一方面係關於在一對象中治療 5-HT_{2A} 血清素受體-相關病症之方法，其包括投予該有此需要的對象一治療上有效量之本發明醫藥組成物。

【0282】 在某些實施例中，該對象為哺乳動物。在某些實施例中，該哺乳動物為人類。

【0283】 在某些實施例中，此醫藥組成物係以口服、鼻內、舌下、頰內、經皮、陰道或直腸給藥。

【0284】 在某些實施例中，此醫藥組成物係以口服給藥。

【0285】 本發明一方面係關於本發明之醫藥組成物於製造醫藥品供治療 5-HT_{2A} 血清素受體相關病症之用途。

【0286】 本發明一方面係關於本發明之醫藥組成物於製造醫藥品供治療幻覺之用途。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0287】 本發明一方面係關於本發明之醫藥組成物於製造醫藥品供治療路易氏體失智症(LBD)之用途。

【0288】 本發明一方面係關於在一對象中治療 5-HT_{2A} 血清素受體-相關病症之方法，其包括投予該有此需要之對象一治療上有效量之本發明組成物。

【0289】 本發明一方面係關於本發明之組成物於製造醫藥品供治療 5-HT_{2A} 血清素受體相關病症之用途。

【0290】 本發明一方面係關於本發明之組成物於製造醫藥品供治療幻覺之用途。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0291】 本發明一方面係關於本發明之組成物於製造醫藥品供治療路易氏體失智症(LBD)之用途。

【0292】 預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻覺

【0293】 路易氏體型失智症(DLB)為一種進行性神經認知疾病，其病理上特徵為存有由 α 共核蛋白和其他蛋白所組成的瀰漫性群集，其係聚集在腦中並擾亂認知功能。DLB 在老年族群中被認為是退化性失智症之第二普遍因素，佔高達 15%–25%的失智症表現及高齡者中所有屍檢確認之失智症的 15% – 20%。介於 50%至 80%的帕金森氏症患者在其生病期間可能經歷失智症。在少許確切的 DLB 盛行率公開之同時，路易氏體失智症協會預估，單獨在美國將會有 110 萬人受 DLB 影響。除了前述作為文中所揭示的 5-HT_{2A} 受體活性調節劑之有利的用途之外，文中所揭示的化合物或信可用於治療與神經退化性疾病有關的幻覺，例如路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合，以及改善其癥狀。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些

實施例中，此幻覺為幻視。

【0294】 本發明之代表方法

【0295】 本發明一方面係涵蓋於一個體中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻覺之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之文中所述的任何實施例之化合物或包括文中所述的任何實施例之化合物的醫藥組成物。在某些實施例中，此個體可能亦具有另外的神經症狀，例如，但不限於路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0296】 本發明一方面係涵蓋於一個體中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻視之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之文中所述的任何實施例之化合物或包括文中所述的任何實施例之化合物的醫藥組成物。在某些實施例中，此個體可能亦具有另外的神經症狀，例如，但不限於路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0297】 本發明一方面係涵蓋製備組成物之方法，其包括將文中所述的任何實施例之化合物和一醫藥上可接受載劑混合。

【0298】 本發明一方面為一化合物用於製造醫藥品供預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻覺之用途。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0299】 本發明一實施例為一化合物用於製造醫藥品供預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視之用途。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0300】 本發明一方面為文中所述的任何實施例之化合物藉由療法用於治療人類或動物體之方法中。

【0301】 本發明一方面為文中所述的任何實施例之化合物，如文中所述，於人類或動物體中藉由療法，用於預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視之方法中。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0302】 本發明一方面為文中所述的任何實施例之化合物，如文中所述，於人類或動物體中藉由療法，用於預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視之方法中。

【0303】 本發明一方面係關於包含(a)1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；及(b)一選自 PVP 和 coPVP 之賦形劑之醫藥組成物，以及其用於治療和預防與神經退化性疾病，例如路易

氏體失智症有關的幻覺之用途。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0304】 本發明一方面係關於包含(a)1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；及(b)一選自 PVP 和 coPVP 之賦形劑的醫藥組成物，以及其用於治療和預防與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視之用途。

【0305】 本發明一方面係關於在一個體中用於預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻覺之套組，其係包括一容器及一包括文中所述的任何實施例之化合物的本發明醫藥組合物。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0306】 本發明一方面係關於在一個體中用於預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視之套組，其係包括一容器及一包括文中所述的任何實施例之化合物的本發明醫藥組合物。

【0307】 本發明一方面係涵蓋在一個體中用於預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻覺之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之文中所述的任何實施例之化合物或一醫藥組合物。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0308】 本發明一方面係涵蓋在一個體中用於預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之文中所述的任何實施例之化合物或一醫藥組合物。

【0309】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻覺之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑而得以治療及/或預防與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻覺。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0310】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑而得以治療及/或預防與神經退化性疾病，例如路易氏體失智症有關的幻視。

【0311】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0312】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。

【0313】 在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係選自尼坦色林、匹莫范色林、普凡色林、依利色林、氟利色林、格來色林、酮色林、利坦色林、氯氮平或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑為尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係由下列組成之群中選出：I 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲，II 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲及其組合物。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 mg，約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg，約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 20 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 40 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 80 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林為約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係一天投予一次，一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係以醫藥組成物配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係於一醫藥組成物中，且其中該醫藥組成物係經調配供口服給藥。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係每天給藥約 1 至 4 次，在早上每天一次，在該對象就寢前約 1 小時每天一次，或每天二次。

【0314】 在某些實施例中，此對象為人類。在某些實施例中，該人類為具有選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，該人類係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，該人類係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此人類係具有可能的路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此可能的 DLB 之診斷係以失智症及至少下列其中一項之存在來定義：至少二項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及一項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及至少一項選自 REM 睡眠行為障礙、嚴重的抗精神藥物敏感、DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收之建議標準；及其任何組合。在某些實施例中，

此人類係具有路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此人類具有大於或等於 18 分之簡易智能狀態測驗得分。在某些實施例中，此人類係具有與路易氏體型失智症相關的幻視之診斷。在某些實施例中，此人類為包括 50-85 歲的成人。在某些實施例中，此人類係經歷持續的幻視。在某些實施例中，持續的幻視存在係以篩檢時神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項) 四分或以上的得分來定義。在某些實施例中，此人類係經歷一週至少五天的幻視。

【0315】 在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以治療及/或預防幻覺。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，治療或預防使得幻覺之頻率、嚴重度或其組合降低。在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以治療及/或預防幻視。在某些實施例中，治療或預防使得幻視之頻率、嚴重度或其組合降低。在某些實施例中，該對象在投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑之前係具有 3 分或以上的 SAPS-H 得分。在某些實施例中，在 22 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，治療使得研究者整體功能評估改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，治療使得研究者整體功能評估改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，

如 Zarit 照護者負荷量表所測，治療使得照護者負荷改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，治療使得照護者負荷改善。在某些實施例中，在 22 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，治療使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，治療使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，治療或預防使得患者之簡易智能狀態測驗得分、認知、注意力或其任何組合改善。某些實施例中，治療或預防使得認知、注意力或其組合變動。

【0316】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻覺之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0317】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療與路易氏體失智症有關的幻視之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時

具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0318】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0319】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及

其任何組合。

【0320】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括投予該對象約 80 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 80 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0321】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象約 80 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 80 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻視之診斷以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0322】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括投予該對象約 160 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 160 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一

天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0323】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象約 160 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，約 160 mg 每日劑量之尼坦色林係一天投予一次、一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中，該對象係同時具有幻覺之診斷以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0324】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻覺之方法，其包括於第一時間期投予該對象約 40 mg 劑量之尼坦色林，接著於第二時間期投予該對象約 80 mg 劑量之尼坦色林。在某些實施例中，該對象為具有一選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻

擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。

【0325】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括於第一時間期投予該對象約 40 mg 劑量之尼坦色林，接著於第二時間期投予該對象約 80 mg 劑量之尼坦色林。在某些實施例中，該對象為具有一選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

【0326】 某些實施例係關於在一有此需要之對象中預防及/或治療路易氏體型失智症之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係選自尼坦色林、匹莫范色林、普凡色林、依利色林、氟利色林、格來色林、酮色林、利坦色林、氯氮平或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑為尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係由下列組成之群中選出：I 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲，II 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲及其組合物。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之尼坦色

林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約 10 mg, 約 20 mg, 約 40 mg, 約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中, 此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg, 約 20 mg, 約 40 mg, 約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中, 此治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg。在某些實施例中, 此治療上有效量之尼坦色林為約 20 mg。在某些實施例中, 此治療上有效量之尼坦色林為約 40 mg。在某些實施例中, 此治療上有效量之尼坦色林為約 80 mg。在某些實施例中, 此治療上有效量之尼坦色林為約 160 mg。在某些實施例中, 此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係一天投予一次, 一天二次、一天三次或一天四次。在某些實施例中, 此 5-HT_{2A} 反向促效劑係以醫藥組成物配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中, 此 5-HT_{2A} 反向促效劑係於一醫藥組成物中, 且其中該醫藥組成物係經調配供口服給藥。在某些實施例中, 係投予治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。在某些實施例中, 此劑量係每天給藥約 1 至 4 次, 在早上每天一次, 在該對象就寢前約 1 小時每天一次, 或每天二次。

【0327】 在某些實施例中, 此對象為人類。在某些實施例中, 該人類為具有選自下列症狀之診斷的成人: 路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中, 該人類係同時具有幻覺之診斷, 以及一選自下列之症狀: 路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠

行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，該人類係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。在某些實施例中，此人類係具有可能的路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此可能的 DLB 之診斷係以失智症及至少下列其中一項之存在來定義：至少二項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及一項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及至少一項選自 REM 睡眠行為障礙、嚴重的抗精神藥物敏感、DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收之建議標準；及其任何組合。在某些實施例中，此人類係具有路易氏體型失智症之診斷。在某些實施例中，此人類具有大於或等於 18 分之簡易智能狀態測驗得分。在某些實施例中，此人類係具有與路易氏體型失智症相關的幻覺之診斷。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，此人類為包括 50-85 歲的成人。在某些實施例中，此人類係經歷持續的幻覺。在某些實施例中，此人類係具有與路易氏體型失智症相關的幻視診斷之成人。在某些實施例中，此人類為包括 50-85 歲的成人。在某些實施例中，此人類係經歷持續的幻視。在某些實施例中，持續的幻視存在係以篩檢時神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項)

四分或以上的得分來定義。在某些實施例中，此人類係經歷一週至少五天的幻視。

【0328】 在某些實施例中，該對象係同時接受一治療上有效量之至少一種由下列組成之群中選出的另外治療劑：褪黑激素、喹硫平、氯硝西洋、左旋多巴、卡比多巴、抗帕金森氏症藥物、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA 受體拮抗劑及其組合。在某些實施例中，此抗帕金森氏症藥物係選自 MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑、多巴胺促效劑或其任何組合。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑係由下列組成之群中選出：多奈哌齊、利斯的明、加蘭他敏及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為多奈哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為利斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，NMDA 受體拮抗劑係由下列組成之群中選出：美金剛、阿曼他丁、氯胺酮及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。

【0329】 在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以在一經歷幻覺之對象中治療及/或預防路易氏體失智症或其癥狀。在某些實施例中，此幻覺係選自幻視、幻聽、嗅幻覺、味幻覺、觸碰幻覺、本體感覺幻覺、平衡感幻覺、疼痛感幻覺、熱感幻覺、時間感幻覺及其任何組合。在某些實施例中，此幻覺為幻視。在某些實施例中，治療或預防

使得該對象的簡易智能狀態測驗得分、認知、注意力或其任何組合改善。在某些實施例中，治療或預防使得認知、注意力或其組合變動。

【0330】 在某些實施例中，投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑得以在一經歷幻視之對象中治療及/或預防路易氏體失智症或其癥狀。在某些實施例中，治療或預防使得該對象的簡易智能狀態測驗得分、認知、注意力或其任何組合改善。在某些實施例中，治療或預防使得認知、注意力或其組合變動。

【0331】 在某些實施例中，該對象係同時接受一治療上有效量之至少一種由下列組成之群中選出的另外治療劑：褪黑激素、喹硫平、氯硝西洋、左旋多巴、卡比多巴、抗帕金森氏症藥物、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA 受體拮抗劑、非典型抗精神病藥物、促多巴胺藥物、苯并二氮呋、抗憂鬱藥及其組合。在某些實施例中，此治療上有效量之褪黑激素為約 1 mg 至約 5 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之喹硫平為約 12.5 mg 至約 100 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之喹硫平係少於約 25 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之氯硝西洋為約 0.0625 mg 至約 5 mg。在某些實施例中，此抗帕金森氏症藥物係選自 MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑、多巴胺促效劑或其任何組合。在某些實施例中，此治療上有效量之左旋多巴或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 0.001 mg 至約 10,000 mg，或約 0.001 mg 至約 8,000 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之左旋多巴或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 285 mg，約 300 mg，約 400 mg，約 435 mg，約 500 mg，約 585 mg，約 600 mg，約 700 mg，約 735 mg，約 750 mg，約 800 mg，約 980 mg，約 1,000 mg，約 1,225 mg，約 1,250 mg，約 1,470 mg，約 1,500 mg，約 1,715 mg，約 1,750 mg，約 1,960 mg，約 2,000 mg，約 2,205 mg，約 2,250 mg，約 2,450 mg，約 2,500 mg，

約 2,750 mg，約 3,000 mg，約 3,250 mg，約 3,500 mg，約 3,750 mg，約 4,000 mg，約 4,250 mg，約 5,000 mg，約 5,250 mg，約 5,500 mg，約 5,750 mg，約 6,000 mg，約 6,250 mg，約 6,500 mg，約 6,750 mg，約 7,000 mg，約 7,250 mg，約 7,500 mg，約 7,750 mg 或約 8,000 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之卡比多巴或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此治療上有效量之卡比多巴為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，或約 0.001 mg 至約 700 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之卡比多巴為約 30 mg，約 40 mg，約 50 mg，約 60 mg，約 70 mg，約 71.25 mg，約 80 mg，約 108.75 mg，約 146.25 mg，183.75 mg，約 245 mg，約 245 mg，約 306.25 mg，約 367.5 mg，約 428.75 mg，約 490 mg，約 551.25 mg 或約 612.5 mg。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑係由下列組成之群中選出：多萘哌齊、里斯的明、加蘭他敏及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為多萘哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此治療上有效量之多萘哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此治療上有效量之多萘哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，或約 0.001 mg 至約 30 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之多萘哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 5 mg、10 mg 或 23 mg。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為里斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此治療上有效量之里斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，或約 0.001 mg 至約 15 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之

利斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 1.5 mg，約 3 mg，約 4.5 mg，約 6 mg，約 9 mg，約 9.5 mg，約 12 mg 或約 13.3 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之利斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此乙酰膽鹼酯酶抑制劑為加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此治療上有效量之加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此治療上有效量之加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，或約 0.001 mg 至約 30 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 4 mg，約 8 mg，約 12 mg，約 16 mg 或約 24 mg。在某些實施例中，NMDA 受體拮抗劑係由下列組成之群中選出：美金剛、阿曼他丁和氯胺酮及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此治療上有效量之美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此治療上有效量之美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，或約 0.001 mg 至約 30 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 5 mg，約 7 mg，約 10 mg，約 14 mg，約 20 mg，約 21 mg，或約 28 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係配置為延長釋放、延遲釋放或其組合。在某些實施例中，此 NMDA 受體拮抗劑為阿曼他丁或其醫藥上可接

受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此治療上有效量之阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此治療上有效量之阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，或約 0.001 mg 至約 500 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 100 mg 至約 400 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 100 mg、200 mg、300 mg 或約 400 mg。

【0332】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為 3-苯基磺醯基-8-哌啶基-1 基-喹啉。在某些實施例中，3-苯基磺醯基-8-哌啶基-1 基-喹啉係以治療上有效量給藥。在某些實施例中，此治療上有效量之 3-苯基磺醯基-8-哌啶基-1 基-喹啉或其醫藥上可接受鹽類、水合物或溶劑化物係配置為延長釋放，而該可用於治療神經退化性疾病之另外的治療劑係配置為立即釋放、持續釋放、延長釋放或其任何組合。在某些實施例中，此治療上有效量之 3-苯基磺醯基-8-哌啶基-1 基-喹啉或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 0.001 mg 至約 1,000 mg，約 0.001 mg 至約 200 mg，約 0.001 mg 至約 175 mg，或 0.001 mg 至約 70 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 3-苯基磺醯基-8-哌啶基-1 基-喹啉或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 15 mg，約 35 mg 或約 70 mg。

【0333】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為單株抗體。在某些實施例中，此第二治療劑為一人類單株抗體。在某些實施例中，此第二治療劑為一人源化單株抗體。在某些實施例中，此單株抗體係以 β -類澱粉為標靶。在某些實施例中，此 β -類澱粉可包括聚集的 β -類澱粉，例如(但

不限於)可溶性寡聚物、沉積在類澱粉斑塊內之不可溶原纖維，或其組合。在某些實施例中，此單株抗體為艾度康單抗(Aducanumab)(BIIB037)、Gantenerumab、巴皮紐阻單抗(Bapineuzumab)、克雷內治單抗(Crenezumab)、拍珠單抗(Ponezumab)、索拉珠單抗(Solanezumab)、SAR228810、MEDI1814、BAN2401 或其任何組合。在某些實施例中，此單株抗體係以 α -共核蛋白為標靶。在某些實施例中，該以 α -共核蛋白為標靶之單株抗體為 RG-7935、Posiphen、Affitope PD03A、Affitope PD01A 或其任何組合。

【0334】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為 BACE 酵素抑制劑。在某些實施例中，此 BACE 酵素抑制劑為 CTS-21166、MK-8931、AZD3293、LY3314814、BI 1181181、LY2886721、E2609、RG7129、JNJ-5486911、TAK-070 或其任何組合。

【0335】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為 RAGE 抑制劑。在某些實施例中，此 RAGE 抑制劑為 TTP488(Azeliragon)、TTP4000、FPS-ZM1 或其任何組合。

【0336】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為一 Tau 靶向抗體。在某些實施例中，此 Tau 靶向抗體為 AADVAC-1、AADVAC-2、ACI-35、BMS-986168、RG7345、TRx-237-015 (LMTX)、AV-1451、AV-680、Posiphen 或其任何組合。

【0337】 在某些實施例中，，此至少一種另外的治療劑為 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體調節劑。在某些實施例中，此 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體調節劑為 Encenicline (EVP-6124)、ABT-126、ABT 418、RG3487、伐尼克蘭(Varenicline)、A-867744、TC-5219、AVL3288、BMS933043、DSP-3748 或其任何組合。

【0338】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑可包括一或多種

阿茲海默症之治療，例如 Namzaric™、Exelon®、Aricept®(多奈哌齊鹽酸鹽)、Namenda®(美金剛鹽酸鹽)或加蘭他敏鹽酸鹽。在某些實施例中，所述的組成物和調配物可與一或多種帕金森氏症的治療組合給藥，例如 ABT-126 (Abbott Laboratories)、pozanicline (Abbott Laboratories)、MABT-5102A (AC Immune)、Affitope AD-01 (AFFiRiS GmbH)、Affitope AD-02 (AFFiRiS GmbH)、davunetide (Allon Therapeutics Inc)、尼伐地平(nilvadipine)衍生物 (Archer Pharmaceuticals)、Anapsos (ASAC Pharmaceutical International AIE)、ASP-2535 (Astellas Pharma Inc)、ASP-2905 (Astellas Pharma Inc)、11C-AZD-2184 (AstraZeneca pic)、11C-AZD-2995 (AstraZeneca pic)、18F-AZD-4694 (AstraZeneca pic)、AV-965 (Avera Pharmaceuticals Inc)、AVN-101 (Avineuro Pharmaceuticals Inc)、免疫球蛋白靜脈注射液(Baxter International Inc)、EVP-6124 (Bayer AG)、尼莫地平(nimodipine)(Bayer AG)、BMS-708163 (Bristol-Myers Squibb Co)、CERE-110 (Ceregene Inc)、CLL-502 (CLL Pharma)、CAD-106 (Cytos Biotechnology AG)、米莫派唑(mimopezil)((Debiopharm SA)、DCB-AD1 (Development Centre for Biotechnology)、EGb-761 ((Dr Willmar Schwabe GmbH & Co)、E-2012 (Eisai Co Ltd)、ACC-001 (Elan Corp pic)、巴皮紐阻單抗(bapineuzumab)(Elan Corp pic)、ELND-006 (Elan Pharmaceuticals Inc)、阿托莫西汀(atomoxetine)(Eli Lilly & Co)、LY-2811376 (Eli Lilly & Co)、LY-451395 (Eli Lilly & Co)、m266 (Eli Lilly & Co)、semagacestat (Eli Lilly & Co)、索拉珠單抗(Solanezumab) (Eli Lilly & Co)、AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc)、FGLL (ENKAM Pharmaceuticals A/S)、EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA)、希樂葆(celecoxib)(GD Searle & Co)、GSK-933776A (GlaxoSmithKline pic)、羅格列酮(rosiglitazone)XR (GlaxoSmithKline pic)、SB-742457 (GlaxoSmithKline pic)、

R-1578 (Hoffmann-La Roche AG)、HF-0220 (Hunter-Fleming Ltd)、奧拉西坦 (oxiracetam)(ISF Societa Per Azioni)、KD-501 (Kwang Dong Pharmaceutical Co Ltd)、NGX-267 (Life Science Research Israel)、石杉鹼 A(huperzine A)(Mayo Foundation)、Dimebon (Medivation Inc)、MEM-1414 (Memory Pharmaceuticals Corp)、MEM-3454 (Memory Pharmaceuticals Corp)、MEM-63908 (Memory Pharmaceuticals Corp)、MK-0249 (Merck & Co Inc)、MK-0752 (Merck & Co Inc)、辛伐他汀(Simvastatin)(Merck & Co Inc)、V-950 (Merck & Co Inc)、美金剛(Merz & Co GmbH)、奈拉美仙(neramexane)(Merz & Co GmbH)、二十碳五烯酸乙酯(Epadel)(Mochida Pharmaceutical Co Ltd)、¹²³I-MNI-330 (Molecular Neuroimaging Lie)、gantenerumab (MorphoSys AG)、NIC5-15 (Mount Sinai School of Medicine)、石杉鹼 A(Neuro-Hitech Inc)、OXIGON (New York University)、NP-12 (Noscira SA)、NP-61 (Noscira SA)、利斯的明(Novartis AG)、ECT-AD (NsGene A/S)、arundic acid (Ono Pharmaceutical Co Ltd)、PF-3084014 (Pfizer Inc)、PF-3654746 (Pfizer Inc)、RQ-00000009 (Pfizer Inc)、PYM-50028 (Phytopharm pic)、Gero-46 (PN Gerolymatos SA)、PBT-2 (Prana Biotechnology Ltd)、PRX-03140 (Predix Pharmaceuticals Inc)、Exebryl-1 (ProteoTech Inc)、PF-4360365 (Rinat Neuroscience Corp)、HuCAL 抗 β-類澱粉單株抗體(Roche AG)、EVT-302 (Roche Holding AG)、尼伐地平(nilvadipine)(Roskamp Institute)、加蘭他敏 (Sanochemia Pharmazeutika AG)、SAR-110894 (sanofi-aventis)、INM-176 (Scigenic & Scigen Harvest)、米莫派唑(mimopezil)(中國科學院上海藥物研究所)、NEBO-178 (Stegram Pharmaceuticals)、SUVN-502 (Suven Life Sciences)、TAK-065 (Takeda Pharmaceutical)、異丙克蘭(ispronicline)(Targacept Inc)、雷沙吉蘭(rasagiline)(Teva Pharmaceutical Industries)、T-817MA (Toyama

Chemical)、PF-4494700 (TransTech Pharma Inc)、CX-717 (University of California)、18F-FDDNP (University of California Los Angeles)、GTS-21 (University of Florida)、18F-AV-133 (University of Michigan)、18F-AV-45 (University of Michigan)、四硫代鉬酸鹽(University of Michigan)、1231-IMPY (University of Pennsylvania)、18F-AV-1/ZK (University of Pennsylvania)、11C-6-Me-BTA-1 (University of Pittsburgh)、18F-6-OH-BTA-1 (University of Pittsburgh)、MCD-386 (University of Toledo)、亮丙瑞林乙酸鹽植入劑 (Voyager Pharmaceutical Corp)、阿來西寧(aleplasinin)(Wyeth)、begacestat (Wyeth)、GSI-136 (Wyeth)、NSA-789 (Wyeth)、SAM-531 (Wyeth)、CTS-21166 (Zapaq)和 ZSET-1446 (Zenyaku Kogyo)。

【0339】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑可包括一或多種用於治療運動神經元病症之藥劑，例如 AEOL-10150 (Aeolus Pharmaceuticals Inc)、利魯唑(riluzole)(Aventis Pharma AG)、ALS-08 (Avicena Group Inc)、肌酸(Avicena Group Inc)、arimoclomol (Biorex Research and Development Co)、甲鈷胺(mecobalamin)(Eisai Co Ltd)、他侖帕奈(talampanel)(Eli Lilly & Co)、R-7010 (F Hoffmann-La Roche Ltd)、依達拉奉(edaravone)(Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc)、arundic acid (Ono Pharmaceutical Co Ltd)、PYM-50018 (Phytopharm pic)、RPI-MN (ReceptoPharm Inc)、SB-509 (Sangamo Biosciences Inc)、奧利索西(olesoxime)(Trophos SA)、苯基丁酸鈉(Ucyclyd Pharma Inc)和 R-普拉克索(R-pramipexole)(University of Virginia)。

【0340】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑可為已知修飾膽鹼性傳導之藥劑，例如 M1 蕈毒鹼受體促效劑或異位調節劑、M2 蕈毒鹼拮抗劑、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、尼古丁受體促效劑或異位調節劑、5-HT₄ 受體部份促效劑或 5HT_{1A} 受體拮抗劑及 NMDA 受體拮抗劑或調節劑、麩胺酸拮

抗劑、GABA 拮抗劑、H3 拮抗劑、預測的代謝/粒線體調節劑，或疾病調修劑例如 β 或 γ -分泌酶抑制劑、Tau-靶向治療劑、 β -類澱粉聚集抑制劑和 β -類澱粉免疫治療劑，及抗憂鬱劑例如三環類、MAOI (單胺氧化酶抑制劑)、SSRI (選擇性血清素再吸收抑制劑)、SNRI (血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑)或 NaSSA (正腎上腺素和特異性血清素抗憂鬱劑)。特定的抗憂鬱化合物之實例包括阿米替林(Amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、西酞普蘭(citalopram)、度硫平(dosulepin)、西多塞平(doxepin)、氟西汀(fluxetine)、米帕明(imipramine)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazapine)、嗎氯貝胺(moclobemide)、去甲替林(nortriptyline)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、瑞波西汀(reboxetine)、舍曲林(sertraline)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、查諾頓(trazodone)或文拉法辛(venlafaxine)。在某些實施例中，另外的治療劑可包括抗精神病藥劑，例如奧氮平(olanzapine)、氯氮平(clozapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole)或帕利哌酮(paliperiden)。

【0341】 醫藥組成物

【0342】 本發明另一方面係關於包含一或多種如文中所述之化合物及一或多種醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。某些實施例係關於包括一本發明化合物及一醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

【0343】 本發明一方面係關於包含一治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；及 PVP、甲基纖維素或其混合物的醫藥組成物。本發明一方面係關於包含一治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的醫藥組成物。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 0.0001 至約 1,000 mg。在某

些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 10 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 20 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 40 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 80 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 160 mg。

【0344】 本發明之某些實施例係包括製造醫藥組成物之方法，其包括將至少一種文中所揭示之任何化合物實施例的化合物與一醫藥上可接受載劑混合。

【0345】 調配物可藉由任何適合的方法來製備，典型地藉由將活性化合物與液體或細粉狀固體載劑，或二者，以需要的比例均勻混合，及然後，若需要，將生成的混合物形成所欲的形狀。

【0346】 本發明一方面係關於製備包含：(a)1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；及(b)選自下列之賦形劑：PVP 和 coPVP 之本發明醫藥組成物的方法；其包括將 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲和該賦形劑於一攪拌器中混合。

【0347】 本發明一方面係關於包含一治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；及 PVP、甲基纖維素或其混合物的劑型。本發明一方面係關於包括一治療上有效量之 1-[3-(4-

溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的劑型。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 0.0001 至約 1,000 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 10 至約 160 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 10 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 20 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 40 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 80 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲為約 160 mg。

【0348】 在某些實施例中，文中所述的醫藥組成物可包含至少一種另外的治療劑。

【0349】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑係由下列組成之群中選出：褪黑激素、喹硫平、氯氮平、利培酮、氯硝西洋、左旋多巴、卡比多巴、抗帕金森氏症藥物、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA 受體拮抗劑、非典型抗精神病藥物、促多巴胺藥物、苯并二氮平、抗憂鬱藥及其組合。在某些實施例中，此抗帕金森氏症藥物係選自 MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑、多巴胺促效劑或其任何組合。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑係由下列組成之群中選出：多奈哌齊、利斯的明、加蘭他敏及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。在某些實施例中，此乙醯膽鹼酯酶抑制劑為多奈哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化

物。在某些實施例中，NMDA 受體拮抗劑係由下列組成之群中選出：美金剛、阿曼他丁、氯胺酮及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。

【0350】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為 3-苯基磺醯基-8-哌啶基-1 基-喹啉。

【0351】 在某些實施例中，在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為單株抗體。在某些實施例中，此第二治療劑為一人類單株抗體。在某些實施例中，此第二治療劑為一人源化單株抗體。在某些實施例中，此單株抗體係以 β -類澱粉為靶向。在某些實施例中，此 β -類澱粉可包括聚集的 β -類澱粉，例如(但不限於)可溶性寡聚物、沉積在類澱粉斑塊內之不可溶原纖維，或其組合。在某些實施例中，此單株抗體為艾度康單抗(BIIB037)、Gantenerumab、巴皮紐阻單抗、克雷內治單抗、拍珠單抗、索拉珠單抗、SAR228810、MEDI1814、BAN2401 或其任何組合。在某些實施例中，此單株抗體係以 α -共核蛋白為靶向。在某些實施例中，該以 α -共核蛋白為靶向之單株抗體為 RG-7935、Posiphen、Affitope PD03A、Affitope PD01A 或其任何組合。

【0352】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為 BACE 酵素抑制劑。在某些實施例中，此 BACE 酵素抑制劑為 CTS-21166、MK-8931、AZD3293、LY3314814、BI 1181181、LY2886721、E2609、RG7129、JNJ-5486911、TAK-070,或其任何組合。

【0353】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為 RAGE 抑制劑。在某些實施例中，此 RAGE 抑制劑為 TTP488 (Azeliragon)、TTP4000、FPS-ZM1 或其任何組合。

【0354】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為以 Tau 為標

靶的抗體。在某些實施例中，此 Tau 靶向抗體有 AADVAC-1、AADVAC-2、ACI-35、BMS-986168、RG7345、TRx-237-015 (LMTX)、AV-1451、AV-680、Posiphen 或其任何組合。

【0355】 在某些實施例中此至少一種另外的治療劑為 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體調節劑。在某些實施例中，此 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體調節劑為 Encenicline (EVP-6124)、ABT-126、ABT 418、RG3487、伐尼克蘭、A-867744、TC-5219、AVL3288、BMS933043、DSP-3748 或其任何組合。

【0356】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑可包括一或多種阿茲海默症之治療，例如 NamzaricTM、Exelon®、Aricept®(多奈哌齊鹽酸鹽)、Namenda®(美金剛鹽酸鹽)或加蘭他敏鹽酸鹽。在某些實施例中，所述的組成物和調配物可與一或多種帕金森氏症的治療組合給藥，例如 ABT-126 (Abbott Laboratories)、pozanicline (Abbott Laboratories)、MABT-5102A (AC Immune)、Affitope AD-01 (AFFiRiS GmbH)、Affitope AD-02 (AFFiRiS GmbH)、davunetide (Allon Therapeutics Inc)、尼伐地平衍生物(Archer Pharmaceuticals)、Anapsos (ASAC Pharmaceutical International AIE)、ASP-2535 (Astellas Pharma Inc)、ASP-2905 (Astellas Pharma Inc)、11C-AZD-2184 (AstraZeneca pic)、11C-AZD-2995 (AstraZeneca pic)、18F-AZD-4694 (AstraZeneca pic)、AV-965 (Avera Pharmaceuticals Inc)、AVN-101 (Avineuro Pharmaceuticals Inc)、免疫球蛋白靜脈注射液(Baxter International Inc)、EVP-6124 (Bayer AG)、尼莫地平(Bayer AG)、BMS-708163 (Bristol-Myers Squibb Co)、CERE-110 (Ceregene Inc)、CLL-502 (CLL Pharma)、CAD-106 (Cytos Biotechnology AG)、米莫派啉(Debiopharm SA)、DCB-AD1 (Development Centre for Biotechnology)、EGb-761 (Dr Willmar Schwabe GmbH & Co)、E-2012 (Eisai Co Ltd)、ACC-001 (Elan Corp pic)、巴皮紐阻單

抗(Elan Corp pic)、ELND-006 (Elan Pharmaceuticals Inc)、阿托莫西汀(Eli Lilly & Co)、LY-2811376 (Eli Lilly & Co)、LY-451395 (Eli Lilly & Co)、m266 (Eli Lilly & Co)、semagacestat (Eli Lilly & Co)、索拉珠單抗(Eli Lilly & Co)、AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc)、FGLL (ENKAM Pharmaceuticals A/S)、EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA)、希樂葆(GD Searle & Co)、GSK-933776A (GlaxoSmithKline pic)、羅格列酮 XR (GlaxoSmithKline pic)、SB-742457 (GlaxoSmithKline pic)、R-1578 (Hoffmann-La Roche AG)、HF-0220 (Hunter-Fleming Ltd)、奧拉西坦(ISF Societa Per Azioni)、KD-501 (Kwang Dong Pharmaceutical Co Ltd)、NGX-267 (Life Science Research Israel)、石杉鹼 A(Mayo Foundation)、Dimebon (Medivation Inc)、MEM-1414 (Memory Pharmaceuticals Corp)、MEM-3454 (Memory Pharmaceuticals Corp)、MEM-63908 (Memory Pharmaceuticals Corp)、MK-0249 (Merck & Co Inc)、MK-0752 (Merck & Co Inc)、辛伐他汀(Simvastatin)(Merck & Co Inc)、V-950 (Merck & Co Inc)、美金剛(Merz & Co GmbH)、奈拉美仙(Merz & Co GmbH)、二十碳五烯酸乙酯(Epadel)(Mochida Pharmaceutical Co Ltd)、123I-MNI-330 (Molecular Neuroimaging Lie)、gantenerumab (MorphoSys AG)、NIC5-15 (Mount Sinai School of Medicine)、石杉鹼 A(Neuro-Hitech Inc)、OXIGON (New York University)、NP-12 (Noscira SA)、NP-61 (Noscira SA)、里斯的明(Novartis AG)、ECT-AD (NsGene A/S)、arundic acid (Ono Pharmaceutical Co Ltd)、PF-3084014 (Pfizer Inc)、PF-3654746 (Pfizer Inc)、RQ-00000009 (Pfizer Inc)、PYM-50028 (Phytopharm pic)、Gero-46 (PN Gerolymatos SA)、PBT-2 (Prana Biotechnology Ltd)、PRX-03140 (Predix Pharmaceuticals Inc)、Exebryl-1 (ProteoTech Inc)、PF-4360365 (Rinat Neuroscience Corp)、HuCAL 抗 β -類澱粉單株抗體(Roche AG)、EVT-302 (Roche Holding AG)、尼伐地平(Roskamp

Institute)、加蘭他敏(Sanochemia Pharmazeutika AG)、SAR-110894 (sanofi-aventis)、INM-176 (Scigenic & Scigen Harvest)、米莫派啞(中國科學院上海藥物研究所)、NEBO-178 (Stegram Pharmaceuticals)、SUVN-502 (Suven Life Sciences)、TAK-065 (Takeda Pharmaceutical)、異丙克蘭(Targacept Inc)、雷沙吉蘭(Teva Pharmaceutical Industries)、T-817MA (Toyama Chemical)、PF-4494700 (TransTech Pharma Inc)、CX-717 (University of California)、18F-FDDNP (University of California Los Angeles)、GTS-21 (University of Florida)、18F-AV-133 (University of Michigan)、18F-AV-45 (University of Michigan)、四硫代鋁酸鹽(University of Michigan)、1231-IMPY (University of Pennsylvania)、18F-AV-1/ZK (University of Pennsylvania)、11C-6-Me-BTA-1 (University of Pittsburgh)、18F-6-OH-BTA-1 (University of Pittsburgh)、MCD-386 (University of Toledo)、亮丙瑞林乙酸鹽植入劑(Voyager Pharmaceutical Corp)、阿來西寧(Wyeth)、begacestat (Wyeth)、GSI-136 (Wyeth)、NSA-789 (Wyeth)、SAM-531 (Wyeth)、CTS-21166 (Zapaq)和 ZSET-1446 (Zenyaku Kogyo)。

【0357】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑可包括一或多種用於治療運動神經元病症之藥劑，例如 AEOL-10150 (Aeolus Pharmaceuticals Inc)、利魯啞(Aventis Pharma AG)、ALS-08 (Avicena Group Inc)、肌酸(Avicena Group Inc)、arimoclomol (Biorex Research and Development Co)、甲鈷胺(Eisai Co Ltd)、他侖帕奈(Eli Lilly & Co)、R-7010 (F Hoffmann-La Roche Ltd)、依達拉奉 (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc)、arundic acid (Ono Pharmaceutical Co Ltd)、PYM-50018 (Phytopharm pic)、RPI-MN (ReceptoPharm Inc)、SB-509 (Sangamo Biosciences Inc)、奧利索西(Trophos

SA)、苯基丁酸鈉(Ucyclyd Pharma Inc)和 R-普拉克索(University of Virginia)。

【0358】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑可為已知修飾膽鹼性傳導之藥劑，例如 M1 蕁毒鹼受體促效劑或異位調節劑、M2 蕁毒鹼拮抗劑、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、尼古丁受體促效劑或異位調節劑、5-HT₄ 受體部份促效劑或 5HT_{1A} 受體拮抗劑及 NMDA 受體拮抗劑或調節劑、麩胺酸拮抗劑、GABA 拮抗劑、H3 拮抗劑、預測的代謝/粒線體調節劑，或疾病調修劑例如 β 或 γ -分泌酶抑制劑、Tau-靶向治療劑、 β -類澱粉聚集抑制劑和 β -類澱粉免疫治療劑，及抗憂鬱劑例如三環類、MAOI(單胺氧化酶抑制劑)、SSRI(選擇性血清素再吸收抑制劑)、SNRI(血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑)或 NaSSA(正腎上腺素和特異性血清素抗憂鬱劑)。特定的抗憂鬱化合物之實例包括阿米替林、氯米帕明、西酞普蘭、度硫平、西多塞平、氟西汀、米帕明、洛非帕明、米氮平、嗎氯貝胺、去甲替林、帕羅西汀、苯乙肼、瑞波西汀、舍曲林、反苯環丙胺、查諾頓或文拉法辛。在某些實施例中，另外的治療劑可包括抗精神病藥劑，例如奧氮平、氯氮平、利培酮、喹硫平、阿立呱唑或帕利呱酮。

【0359】 習用的賦形劑，例如結著劑、填充劑、可接受濕化劑、成錠潤滑劑和崩解劑可用於錠劑和膠囊中，供口服給藥。供口服給藥的液體製備物可為溶液、乳液、水性或油性懸浮液和糖漿之形式。另一種選擇，口服製備物可為乾粉之形式其在使用前可用水或另外適合的液體媒劑重建。另外的添加劑例如懸浮劑或乳化劑、非水性媒劑(包括食用油)、防腐劑和調味劑及色劑可加到液體製備物中。非經腸劑型可藉由將本發明化合物溶於適合的液體媒劑和填充劑，將溶液殺菌之後填充並密封於適當的小瓶或安瓶中。這些僅為本項技術中熟知用於製備劑型之許多適當方法中的一些實

例。

【0360】 本發明之化合物可使用本項技術中熟知的技術調配成醫藥組成物。在文中所提及者以外之適合的醫藥上可接受載劑，已為本項技術所知；例如，參見 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., 等人)。

【0361】 當可能時，就預防或治療之用途，本發明之化合物，在一替代的用途中，可以原料或純化學品給藥，較佳的化合物或活性成份係以另外包括一醫藥上可接受載劑之醫藥調配物或組成物呈現。

【0362】 本發明因此進一步係提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受鹽或衍生物與一或多種其醫藥上可接受載劑及/或預防成份之醫藥調配物。在與調配物其他成份相容之觀念下此載劑必須為「可接受的」且對於其接受者無過度有害性。

【0363】 醫藥調配物包括該等適合口服、直腸、鼻內、局部(包括頰內和舌下)或非經腸(包括肌肉內、皮下和靜脈內)給藥或為適合以吸入或吹入，或以經皮貼片給藥之形式。經皮貼片係以控制的速率分散藥物，藉由讓藥物在最小藥物降解下以有效率的方式吸收。典型地，經皮貼片係包括一不滲透性的背層，一單一壓力敏感性黏著劑和一帶有離型紙之可移動的保護層。熟習本項技術者應了解及明瞭，適用於製造所欲的有效經皮貼片之技術係以技術者之需求為基準。

【0364】 本發明之化合物，與習用的佐劑、載劑或稀釋劑共同，可因此置入醫藥調配物的形式及其單位劑型，且以此形式可用作固體，例如錠劑或填充膠囊，或液體例如溶液、懸浮液、乳液、酏劑、凝膠或填入彼等之膠囊，全部皆供口服使用；直腸給藥之栓劑形式；或供非經腸(包括皮下)使用之無菌可注射溶液。此等醫藥組成物及其單位劑型，在有或無另外的

活性化合物或主藥下，可包括習用比例之習用成份，且此等單位劑型可含有等同所用之希望的每日劑量範圍之任何適合有效量的活性成份。

【0365】 就口服給藥，醫藥組成物可為，例如，錠劑、膠囊、懸浮液或液體之形式。醫藥組成物較佳地係製作成含有特定量之活性成份的單位劑型。此等單位劑型之實例有膠囊、錠劑、散劑、顆粒或懸浮液，含有習用添加劑，例如乳糖、甘露醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；含有接著劑例如晶體纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；含有崩解劑例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基纖維素鈉；及含有潤滑劑例如滑石或硬脂酸鎂。活性成份亦可藉由其中，例如食鹽水、葡萄糖或水可用作為適合醫藥上可接受載劑之組成物，以注射來給藥。

【0366】 本發明之化合物或其溶劑化物或生理功能衍生物可用作為醫藥組成物中的活性成份，特別是作為 5-HT_{2A} 受體調節劑。術語「活性成份」係在「醫藥組成物」的情況下所定義且應指一醫藥組成物的組份其係提供主要的藥理學效用，與一般被認為無提供醫藥利益之「非活性成份」相反。

【0367】 當使用本發明化合物時，劑量可在廣泛的限制內變化，且如習用及已為醫師所知的，其係就各個別情況依個體狀況裁量。例如，依照所治療的疾病性質和嚴重度、病患的症狀、所用的化合物或是否治療急性或慢性疾病狀況或進行預防，或除了本發明化合物之外是否給予另外的活性化合物而定。本發明之代表劑量包括(但不限於)約 0.001 mg 至約 5000 mg，約 0.001 mg 至約 2500 mg，約 0.001 mg 至約 1000 mg，0.001 mg 至約 500 mg，0.001 mg 至約 250 mg，約 0.001 mg to 100 mg，約 0.001 mg 至約 50 mg 及約 0.001 mg 至約 25 mg。本發明之代表劑量包括(但不限於)約 0.0001 至約 1,000 mg，約 10 至約 160 mg，約 10 mg，約 20 mg，約 40 mg，約 80 mg

或約 160 mg。在一天中可投予多個劑量，特別是在認為需要相當大量時，例如 2、3 或 4 個劑量。在某些實施例中，該劑量係在早上每天給藥 1 次、每天 2 次，或在該對象就寢前約 1 小時每天 1 次。在某些實施例中，該劑量係每天投予 1 至 4 次，在早上每天 1 次，在該對象就寢前約 1 小時每天 1 次，或每天 2 次。依照個體而定及當病患的醫師或照護者認為適當時，其可能必須向上或向下偏離文中所述的劑量。

【0368】 用於治療所需之活性成份或活性鹽或其衍生物的量不僅隨所選的特定鹽而不同，亦隨給藥路徑、所治療的症狀性質及病患的年齡和狀況而不同，且最後係由主治醫師或臨床醫師斟酌。一般而言，熟習技術者了解如何由模型系統，典型地動物模型中所得到的活體內數據推斷另一種例如人類。在某些情況下，這些推斷僅可以動物模型的體重為基礎，與另一種例如哺乳動物，較佳地人類相比較。然而，更通常，這些推斷並非僅簡單地以體重為基準，而是併入各種不同因素。代表性因素包括病患之類型、年齡、體重、性別、飲食和醫療狀況、疾病嚴重性、給藥路徑、藥理學考量，例如所用的特定化合物之活性、效力、藥物動力學和毒性學樣貌，是否利用藥物遞送系統、治療是否為急性或慢性疾病狀態或進行預防，或除了本發明化合物之外是否給予另外的活性化合物已及是否為藥物組合的部份。以本發明化合物及/或組成物治療疾病症狀之劑量療法係依照如上所述之各種因素來選擇。因此，所用的實際劑量療法可廣泛變化且因此可能偏離較佳劑量療法。熟習技術者應了解，可試驗在這些典型範圍之外的劑量和劑量療法，且若適當，可用於本發明方法中。

【0369】 所欲劑量習用上可以單一劑量存在或以適當的間隔分劑量給藥，例如每天二、三、四或多個亞劑量。此亞劑量本身可進一步以許多離散的鬆散間隔給藥。每日劑量，特別當投予相當大量時，當認為適當時，

可分成數個，例如 2、3 或 4 個，部份給藥。若適當，依照個體行為，可能必須向上或向下偏離所指之每日劑量。

【0370】 本發明之化合物可以廣泛的各種口服和非經腸劑型來給藥。下列劑型可包括本發明之化合物或本發明化合物之醫藥上可接受鹽作為活性組份，其對熟習本項技術者應為顯而易見的。

【0371】 對於由本發明化合物製備醫藥組成物，適合的醫藥上可接受載劑之選擇可為固體、液體或二者之混合物。固體形式的製備物包括散劑、錠劑、藥片、膠囊、袋劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種可作為稀釋劑、調味劑、安定劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、結著劑、防腐劑、錠劑崩解劑或包膠材料之物質。

【0372】 在散劑中，載劑為細粉狀固體，其係在與細粉狀活性組份混合的混合物中。

【0373】 在錠劑中，活性成份係以適合的比例與具有必要結合能力之載劑混合並壓成所欲的形狀和大小。

【0374】 散劑和錠劑可含有不同百分比量的活性化合物。散劑和錠劑中的代表量可含有 0.5 至約 90 百分比的活性化合物；然而技術者應知道何時需要此範圍以外的量。適合用於散劑和錠劑之載劑有碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂等。術語「製備物」希望係包括活性化合物與包膠物質作為載劑之調配物，提供一膠囊，其中活性組份，有或無載劑，係被載劑所包圍，而因此與其相結合。同樣地，係包括袋劑和口含錠。錠劑、散劑、膠囊、藥片、袋劑和口含錠可以適合口服給藥之固體形式來使用。

【0375】 就製備栓劑，係先將低熔點蠟，例如脂肪酸甘油酯或可可脂

之混合物熔化，並將活性組份，如藉由攪拌，均勻地分散於其中。然後將熔化的均質混合物倒入方便的按大小區分的模型中，使其冷卻及從而固化。

【0376】 適合陰道給藥的調配物可以除了活性成份外含有此等如本項技術中已知的適當載劑之陰道塞劑、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑或噴劑來呈現。

【0377】 液體形式製備物包括溶液、懸浮液和乳液，例如水或水-丙二醇溶液。例如，非經腸注射液體製備物可調配成水性聚乙二醇溶液。可注射製備物，例如無菌可注射水性或油性懸浮液可根據已知的技術使用適合的分散劑或濕化劑和懸浮劑來調配。無菌可注射製備物亦可為溶於無毒的非經腸上可接受稀釋劑或溶劑之無菌可注射溶液或懸浮液，例如為 1,3-丁二醇中之溶液。在可應用的可接受媒劑和溶劑中有水、林格氏液(Ringer's solution)和等張的氯化鈉溶液。此外，無菌、非揮發性油可方便地用作為溶劑或懸浮媒劑。就此目的，任何品牌的非揮發性油皆可用，包括合成的單-或二-甘油酯。此外，脂肪酸，例如油酸可用於注射劑之製備。

【0378】 本發明之化合物因此可經調配用於非經腸給藥(例如藉由注射，例如團注或連續輸注)並可以安瓶、預填充注射劑、小量輸注或含有添加防腐劑的多劑量容器之單位劑型存在。醫藥組成物可採此種如溶於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液的形式，並可含有調配劑，例如懸浮劑、安定劑及/或分散劑。另一種選擇，此活性成份可為散劑形式，藉由無菌固體之無菌隔離或藉由從溶液凍乾，供在使用前以適合的媒劑，例如無菌、無熱原水重建來取得。

【0379】 適合口服使用的水性調配物可藉由將活性組份溶於或懸浮於水中來製備，及若需要添加適合的色劑、風味劑、安定劑和增稠劑。

【0380】 適合口服使用的水性懸浮劑可藉由將細粉狀活性組份分散於帶有黏性物質，例如天然或合成的膠、樹脂、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉或其他熟知的懸浮劑之水中來製造。

【0381】 亦包括在使用前立即專供轉變成用於口服給藥之液體形式製備物的固體形式製備物。此等液體形式包括溶液、懸浮液和乳液。這些製備物除了活性組份之外可含有色劑、風味劑、安定劑、緩衝劑、人工和天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑等。

【0382】 就表皮之局部給藥，本發明之化合物可調配為軟膏、乳膏或乳液，或為經皮貼片。

【0383】 軟膏和乳膏，例如可用添加適合增稠劑及/或成膠劑之水性或油性基底來調配。乳液可用水性或油性基底來調配且一般亦含有一或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或調色劑。

【0384】 適合口部之局部給藥的調配物包括口含錠，其係將活性成份包括在一經調味的基底中，通常為乳糖和阿拉伯膠或黃蓍樹膠；糊膏係將活性成份包括在一惰性基底中，例如明膠、甘油或蔗糖和阿拉伯膠；以及將活性成份包括在一適合液體載劑中之漱口水。

【0385】 溶液或懸浮液係藉由習用的方法直接施用於鼻腔，例如以滴管、吸量管或噴霧。調配物可以單一或多劑量形式來提供。就後者滴管或吸量管的情況，其可藉由投予病患一適合的、預定量之溶液或懸浮液來進行。就噴霧的情況，其可例如藉由計量霧化噴霧泵來進行。

【0386】 投予呼吸道亦可藉由氣霧調配物來進行，其中活性成份係以含適合推進劑之加壓組件來進行。若包含彼等之本發明化合物或醫藥組成物係以氣霧，例如鼻氣霧或藉由吸入給藥，則其可例如使用噴霧、霧化器、泵霧化器、吸入裝置、計量吸入器或乾粉吸入器來進行。用於以氣霧投予

本發明化合物之醫藥形式可藉由熟習本項技術者熟知的製程來製備。就其製備，例如本發明化合物之水中溶液或分散液、水/醇混合物或適合的食鹽水溶液可使用習用的添加劑，例如苯甲醇或其他適合的防腐劑、供增加生物可利用性之吸收促進劑、增溶劑、分散劑及其他來應用，若適當，習用推進劑，例如包括二氧化碳、CFC 類，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷；及其類似物。氣霧方便地亦可含有一界面活性劑，例如卵磷脂。藥物之劑量可藉由提供一計量閥來控制。

【0387】 在希望用於呼吸道給藥之調配物中，包括鼻內調配物，化合物一般係具有小的粒徑，例如 10 微米等級或更小。此粒徑可藉由本項技術中已知的方法，例如微米化來獲得。當需要時，可應用經調整而得到持續釋放之活性成份的調配物。

【0388】 或者，活性成份可以乾粉的形式來提供，例如於適合粉末基底，例如乳糖、澱粉、澱粉衍生物例如羥基丙基甲基纖維素和聚乙烯吡咯酮(PVP)中之化合物的粉末混合物。方便地，此粉末載劑將在鼻腔中將形成一凝膠。此粉末組成物可以單位劑型存在，例如明膠之膠囊或匣心，或泡罩包裝形式，此粉末可從其中藉由一吸入器給藥。

【0389】 醫藥製備物較佳地為單位劑型。在此種形式中，此製備物係細分成含有適量活性組份之單位劑量。此單位劑型可為包裝製備物，此包裝含有離散量的製備物，例如袋裝錠劑、膠囊和小瓶或安瓶中散劑。又，此單位劑型本身可為膠囊、錠劑、袋劑或口含錠，或其可為適當數目之任何此等包裝形式。

【0390】 用於口服給藥的錠劑或膠囊和用於靜脈給藥的液體為較佳的組成物。

【0391】 本發明之化合物可視需要可以醫藥上可接受鹽類存在，包括

由醫藥上可接受無毒的酸，包括無機和有機酸所製備之醫藥上可接受酸加成鹽。代表性的酸包括(但不限於)乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、二氯乙酸、甲酸、延胡索酸、葡萄糖酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、羥基乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、對甲苯磺酸等，該等醫藥上可接受鹽類係列於 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)；其係以全文引用的方式併入本文中。

【0392】 此酸加成鹽可得到化合物合成之直接產物。另一種選擇，可將游離鹼溶於含有適合酸之適當的溶劑中，並藉由蒸發溶劑分離此鹽，或另外將鹽和溶劑分離。本發明之化合物可使用熟習技術者已知的方法與標準低分子量溶劑形成溶劑化物。

【0393】 本發明之化合物可轉變成「前藥」。術語前藥係指經本項技術中已知的特定化學基團修飾之化合物且當投予個體時，這些基團歷經生物轉化而得到母化合物。前藥因此可被看作是含有一或多個以過渡方式用於改變或消除化合物性質之專門無毒保護基團的本發明化合物。在一通用的態樣中，「前藥」法係用於幫助口服吸收。整體論述係提供於 T. Higuchi 和 V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series 中；及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中，二者係以全文引用的方式併入本文中。

【0394】 某些本發明之實施例包括一製造用於「組合治療」之醫藥組成物的方法，其包括將至少一種文中所揭示之任何化合物實施例的化合物與至少一種如文中所述之已知的醫藥劑和一醫藥上可接受載劑混合。

【0395】 請注意，當利用 5-HT_{2A} 受體調節劑作為醫藥組成物中的活

性成份時，這些並非僅希望用於人類中，而是同樣可用於非人類動物中。事實上，在動物照護領域中的新發展批准考慮使用活性劑，例如 5-HT_{2A} 受體調節劑用於治療寵物(例如貓和狗)及其他家庭動物(例如牛、雞、魚等)中 5-HT_{2A} 媒介的疾病或病。本項技術之一般技術者能容易地了解此等化合物在此等設置中的用途。

【0396】 本發明之實施例不限於任何上述試劑種類所涵蓋的任何特定藥劑，且任何落在這些類別的任何試劑可用於本發明之實施例中。為明確起見提供此等試劑之非限定實例。任何上述之二級試劑皆可用於本發明之實施例中。

【0397】 就用於本發明方法之疾病狀態、患者類型、每日劑量、治療上有效量、無可察覺的有害效應程度劑量、非有效劑量、醫藥組成物及對掌純度的實施例，為了簡潔起見係分開描述於文中，其可以任何適合的組合相結合。

【0398】 除非另有說明，否則用於說明書和申請專利範圍中所有表示成份量、性質例如分子量、反應條件等之數字，應了解在所有的例子中可藉由術語「大約」來修飾。因此，除非有指出為相反的，否則在說明書和所附的申請專利範圍中所說明的數字參數為近似值，依照本發明所探尋得到的所欲性質其可改變。無論如何，且不希望限制等同申請專利範圍之學理的應用，各數字參數應至少根據所提出的有效數字及藉由應用一般捨入技術加以解釋。僅管數字範圍和參數陳述本發明之廣泛範圍為近似值，但特定實例中所陳述的數值係盡可能準確提出。然而，任何數值，原本就含有基本上來自其個別試驗度量中所有的標準偏差之特定誤差。

【0399】 文中數值範圍的陳述僅希望作為個別指出各落在此範圍內的個別數值之速記方法。除非文中另有指出，否則各個別數值係併入此說

明書中如同其個別陳述於文中。除非文中另有指出或內容明確牴觸，否則所有文中所述的方法可以適合的順序進行。文中所提供的任何和所有實例或示例語言(如「例如」)之使用僅希望更佳闡明本發明且並非為本發明之範圍設限，除非另有要求。在說明書中並無任何語言應被理解為指稱任何非請求元件對於本發明的之施行為必須的。

【0400】 替代的元件群族或文中所揭示的本發明實施例不應解釋為限制。各群組成員可個別指出或聲請或為與其他群族成員或文中所見的其他元件之任何組合。預期一或多個群族成員，就方便及/或專利性之理由，可包括在一群族中或從一群族中刪除。當任何此包括或刪除發生時，說明書係被視為含有此修飾群族，因此滿足用於所附的申請專利範圍中所有 Markush 群組的書面說明。

【0401】 文中描述了本發明的特定實施例，包括發明人已知的用於進行本發明之最佳模式。當然，這些所述實施例的變化對於本項領域之一般技術者在閱讀了前述描述後將變得顯而易見。發明人預期熟習技術者適當地運用這些變化，並且本發明者們希望本發明被以不同於本文具體描述的方式加以實行。因此，在適用法律允許下，本發明包括在其所附的申請專利範圍中所敘述的主題之所有修改和等同物。再者，除非本文另有指出或者內容明顯牴觸，否則所有其可能變化之上述元件的任何組合係涵蓋在本發明中。

【0402】 本文所揭示的特定實施例可使用語言「由...組成」或「基本上由...組成」，而非「包括」，在申請專利範圍中進一步限制。當用於申請專利範圍時，無論是提交或每次修改時增添，過渡術語「由...組成」不包括申請專利範圍中未指定的任何元件、步驟或成份。過渡術語「基本上由...組成」將申請專利範圍的範圍限制於所指定的材料或步驟且其不會顯著影

響基本和新穎特性。所申請的本發明之實施例係固有地或明確地描述並體現於本文中。

【0403】 最後，應了解，文中所揭示之本發明的實施例說明了本發明之原理。可應用的其他修改係在本發明之範圍內。因此，舉例而言，但非限制，本發明的替代配置可根據文中之教導加以利用。因此，本發明不限於精確顯示及描述的內容。

實例

實例 1 – 於經歷幻視之路易氏體型失智症(DLB)患者中進行之尼坦色林(nelotanserin)與安慰劑的第 2 期、雙盲、隨機、安慰劑對照交叉研究

【0404】 主要目標：在 43 天的治療後，如陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)變化所測，評估尼坦色林與安慰劑對幻覺之效應。

【0405】 次要目標：在 43 天的治療後，如陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)變化所測，評估尼坦色林與安慰劑對妄想之效應。

【0406】 在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，評估尼坦色林與安慰劑對研究者整體功能評估之效應。

【0407】 在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，評估尼坦色林與安慰劑對照護者負荷之效應。

【0408】 在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，評估尼坦色林與安慰劑對主觀的睡眠品質之效應。

【0409】 在 22 天的治療後，評估尼坦色林與安慰劑對上述所有的功效測量之效應。

【0410】 評估尼坦色林之安全性與耐受性

【0411】 目標族群：年齡包括 50 至 85 歲、具有可能的路易氏體型失智症(DLB)及出現持續幻視之診斷的成年患者。可能的 DLB 之診斷將以失智症及至少下列其中一項之存在來定義：

【0412】 至少二項之下列三項核心標準：幻視；認知起伏；帕金森氏症；或其中一項核心標準和至少一項的下列三項建議標準：REM 睡眠行為障礙；嚴重的抗精神藥物敏感；及 DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收。

【0413】 持續的幻視存在將以篩選時及二週導入期結束時，神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項)具有四分或以上的得分來定義，在此期間，該對象將接受非藥物性簡短的精神治療。此幻覺，如病患及/或照護者所報告，必須為自然主要視覺。此外，受試者必須在基線時具有三分或以上的 SAPS-H 得分。受試者必須在二週安慰劑運行期結束時於隨機分配之前再次具有> 4 之 NPI 的 B 項得分以及>3 之 SAPS-H 得分。

【0414】 在此研究中將禁止使用抗精神疾病藥物，除非是穩定低劑量喹硫平(< 25 mg QD)。在研究期間服用低劑量喹硫平之受試者必須在篩選前服用< 25 mg QD 穩定劑量至少三週。在篩選前三週內所有其他接受任何其他抗精神病藥劑(或任何其他劑量的喹硫平)之患者，將從此研究中排除。此研究的目標分層將包括服用穩定低劑量喹硫平的患者以包含大約 50%的研究參與者且不超過 60%。

【0415】 此研究期間將允許穩定的膽鹼酯酶抑制劑治療(在篩選前服用至少二個月)。

【0416】 計畫之受試者數目：大約 225 位隨機分配受試者(尼坦色林 80 mg QD：75 位受試者；尼坦色林 40 mg QD：75 位受試者；安慰劑：75 受試者)。

【0417】 計畫之研究中心數目：大約 40 個。

【0418】 研究設計：此項為於經歷幻視之可能的 DLB 患者中之尼坦色林與安慰劑的第 2 期、雙盲、隨機、安慰劑對照、平行組研究。將在給予經歷頻繁和再發生幻視之受試者 6 週治療期間，評估每天 80 mg 和 40 mg 劑量之尼坦色林的效用和安全性。此研究期間將允許穩定的膽鹼酯酶抑制劑治療(在篩選前服用至少二個月)。在此研究中將禁止使用抗精神疾病藥物，除非是在篩選前服用穩定低劑量喹硫平(< 25 mg QD)至少 3 週的受試者。所有服用穩定劑量喹硫平或膽鹼酯酶抑制劑的受試者在研究期間將持續服用。

【0419】 隨機分配比率為：1：1：1(80 mg 尼坦色林：40 mg 尼坦色林：安慰劑)，其中 50%參與者之目標研究分層接受穩定低劑量的喹硫平。MMSE 得分>18 的 DLB 患者將納入此研究。所有的受試者將進行 DaT SPECT 造影掃描。掃描結果將作為可能的 DLB 之支持性診斷，但如若符合其他標準，則並非此一診斷的必要條件。

【0420】 篩選後，受試者將進入二週導入期，在此期間受試者將進行非藥物的簡短精神治療。在此導入期結束時，所有的受試者將再次進行 NPI 和 SAPS 試驗，且其中該等 NPI 之 B 項(幻覺)得分<4，SAPS-H 得分<3，或出現自然主要非視覺幻覺之受試者將從此研究排除。

【0421】 在導入期之後，受試者則將接受二週單臂安慰劑運行期。在安慰劑運行期結束時，所有的受試者將再次進行 NPI 和 SAPS 試驗，且其中該等 NPI 之 B 項(幻覺)得分<4，SAPS-H 得分<3，或出現自然主要非視覺幻覺之受試者將從此研究排除。

【0422】 在此二週的安慰劑運行期之後，本研究的受試者將隨機分配 1:1:1 接受每天一次 80 mg 或 40 mg 的尼坦色林或安慰劑。在整個研究中

將收集安全性數據。在預先指定的主要指標評估 6 週的治療，以及在 3 週和基線時，將收集主要和次要試驗指標(endpoint)之效用數據。

【0423】 治療持續時間：研究參與將持續約 16 週：0 至 28 天篩選，以非藥物簡短精神治療之 2 週的導入期，2 週的安慰劑運行期，6 週的隨機治療期，及 2 週的追蹤期。

【0424】 在第 6 週的隨機治療期之後，所有的受試者將合格參與一 40-週最有效和耐受劑量的尼坦色林之打開標籤擴展研究。

【0425】 評估標準：主要效用測量：如以 SAPS-H 量表所評估，主要效用反應將評估在 43 天與基線相比之幻覺變化。

【0426】 次要效用測量：43 天的測量，包括：另外精神病測量，包括 SAPS-D；如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測之研究者整體功能評估；如 Zarit 照護者負荷量表所測，對照護者負荷之效應；如 SCOPA 量表所測對睡眠之效應。所有主要和次要測量係在 22 天的治療後測量。

【0427】 安全性評估：安全性將以有害事件(AE)、身體檢查、生命徵象、心電圖(ECG)和例行的臨床試驗室評估為基準來評估。

【0428】 雖然本發明已參照其特定較佳的實施例相當詳細說明，但另外的版本仍為可能的。因此，所附的申請專利範圍之精神和範圍不應限制於此說明且較佳的版本係包含在本說明書內。

【0429】 實例 2-於經歷幻視之路易氏體型失智症(DLB)患者中進行之尼坦色林與安慰劑的 1b 期、雙盲、隨機、安慰劑對照交叉研究

【0430】 適應症基本原理：評估尼坦色林用於治療與 LBD 有關的幻視可由下列來證明：(1)如 PET 放射性示蹤劑造影所測定，在路易氏體疾病患者中 5-HT_{2a} 受體密度明顯增加，證據為在顳葉中相對保存 5-HT₂ 受體，其為幻覺和非幻覺 DLB 案例間的差異化特色；(2)證據顯示，其他阻斷神經

傳遞之藥劑，例如匹莫范色林和低劑量的氯氮平，驗證在帕金森氏症有關的精神癥狀之效用；(3)低劑量的非典型抗精神病藥劑之藥品仿單標示外使用，例如喹硫平用於與 DLB 和 PDD 有關的幻覺；及(4)以先前的臨床研究為基礎目前在建議劑量範圍內，尼坦色林之可接受的安全性和耐受性性質。

【0431】 劑量基本原理：基於目前所完成的研究中此劑量有利的耐受性和 PK/PD 性質，此研究係選擇 80 mg 尼坦色林的每日劑量。

目標和試驗指標

目標	試驗指標
主要	
在 28 天的治療後，評估幻視之 DLB 患者中尼坦色林之安全性	安全性將藉由分析害事件、實驗室數值、生命徵象和身體檢查來評估。錐體外癥狀係以統一帕金森疾病量表之運動部份(UPDRS, 第 II 和 III 部份)來評估。
次要	
在 28 天的治療後，如受試者及其主要照護者所完成的每日日誌記錄，評估尼坦色林與安慰劑對幻視頻率之效應	以受試者及其照護者所完成的每日日誌為基準，從基線至第 28 天幻視頻率之變化
在 28 天的治療後，如患者和其主要照護者所完成的視覺類比量表 (VAS)所測，評估尼坦色林與安慰劑對幻視頻率和嚴重度之效應	以患者和其照護者之評分為基準，從基線至第 28 天 VAS 得分之變化
在 28 天的治療後，如陽性症狀評估量表(SAPS)所測，評估尼坦色	從基線至第 28 天 SAPS-幻覺和 SAPS-妄想亞量表之變化

林與安慰劑對幻覺和妄想之效應	
在 28 天的治療後，如認知性藥物研究注意力電腦化測驗所測，評估尼坦色林與安慰劑對認知之效應	從基線至第 28 天注意力評分之變化

【0432】 研究設計：此項為於經歷頻繁和再出現幻視之 DLB 患者中的多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照之交叉研究。此研究的主要目標為評估尼坦色林之安全性。本研究的次要目標係包括評估尼坦色林對幻視之效應。

【0433】 在起初的篩選後，合格的受試者將進入 2 週的單盲安慰劑運行期。在此時期結束時，持續符合資格標準的所有受試者將進入 4 週的雙盲治療期 1。在完成治療期 1 之後，受試者進行 4 週的洗脫期(washout period)在此期間受試者將不會接受任何的研究藥物。洗脫期之後，受試者則將進入 4 週的雙盲治療期 2。

【0434】 各受試者將隨機分配 1:1，以 DLB 和 PDD 分層，至下列順序之一：

1. AB = 尼坦色林 1 期和安慰劑 2 期
2. BA = 安慰劑 1 期和尼坦色林 2 期

【0435】 在各治療期期間，受試者將在前三天接受 40 mg 劑量的尼坦色林，及然後在剩下的治療期將接受 80 mg 劑量。在最後的訪診後，所有的受試者將可合格參加一尼坦色林的打開標籤擴展期。

【0436】 受試者的類型和數目：將登錄高達 20 位患有與路易氏體失智症有關的幻視之受試者，至少 10 位具有與路易氏體型失智症(DLB)有關的幻視及大約 10 位具有與帕金森氏症失智(PDD)有關的幻視。

【0437】 納入標準：以 DSM-5 診斷標準為基準之 DLB 診斷；在各過去的 4 週期間出現每週至少發生 5 次幻視；簡易智能狀態測驗得分 ≥ 18 ；穩定的喹硫平治療為允許的，若在篩選前以 < 25 mg/天之穩定劑量進行至少 4 週；服用抗帕金森氏症藥物的受試者必與在篩選前服用穩定劑量至少 1 個月且預計在整個研究中持續此穩定療法；在篩選前服用膽鹼酯酶抑制劑 (AChEIs)或美金剛至少 1 個月且預計在整個研究中持續此穩定療法之受試者；受試者必須具有一照護者或家庭成員可作為研究評估之隨行通知者，且若需要，提供參與此研究之代理同意書；停經前或停經後少於 1 年或未動手術絕育之女性受試者(亦即輸卵管結紮，部份或完全子宮切除)必須具有陰性血清懷孕檢測，非泌乳及在整個研究中願意使用適當和可靠的避孕(例如另外的殺精子泡沫或凝膠、子宮環、荷爾蒙避孕之屏障)。

【0438】 排除標準：患者目前具有明顯的精神障礙診斷，包括(但不限於)精神分裂症或躁鬱症；在任何過去的 4 週期間幻視發生少於每週 5 天的患者；患者的精神性癥狀係續發於或更可能因為另外的醫學症狀、精神病症或物質濫用；以精神病之抗精神病藥物治療難以治療之患者；使用 <25 mg/天劑量之穩定喹硫平以外的任何抗精神病用藥；在過去的四週內患者環境有任何明顯改變；具有明顯的腦血管事件病史之患者；具有抽搐病史之患者；目前具有嚴重及/或不穩定心血管、呼吸、甲狀腺、胃腸、腎臟、血液或其他醫療病症之患者；在第一次研究用藥劑量前 30 天內使用任何研究調查用藥之患者；在篩選時證明為肝功能異常之患者(天門冬酸轉胺酶 [AST/SGOT]或丙胺酸轉胺酶[ALT/SGPT]之實驗室檢測值 $\geq$ 實驗室參照(正常)範圍(ULN)上限的 3 倍)；對尼坦色林過敏或高敏性之患者。

【0439】 其他符合資格標準之考量：為了評估與受試者合格性有關之安全性的任何可能衝擊，研究人員必須提出下列文件，作為與本研究中所

欲使用的研究產品有關之警告、預防措施、禁忌徵候、AE 和其他有效數據之詳細資料：尼坦色林臨床研究人員手冊。

【0440】 退出標準-退出理由：退出研究係定義為在進入單盲安慰劑運行期之後及完成第 12 週訪診(第 7 次訪診)之前的任何時間退出。永久中斷使用研究產品之受試者將視為退出研究。受試者可在任何時間及就任何理由退出研究。研究人員(或指派人員)必須在案例報告書(eCRF)之研究結論部分，提供退出理由的文件。依照已中斷研究產品之受試者的通常程序，持續收集有關 AE 之資料。退出的受試者將不再替換。記錄受試者退出的理由並可包括(但不限於)：任何臨床 AE、實驗室異常或其他醫療症狀或狀況發生，就研究人員的觀點繼續參與研究可能並未符合受試者之最佳利益；女性受試者懷孕(中斷治療，但將持續追蹤直到知道懷孕結果)；重大違反協議；受試者基於任何理由要求中斷；重要的是決定是否同意退出主要係由於 AE、缺乏效用或其他理由；受試者在基線(第 3 次訪診)時不符合適任標準。在所有的案例中上述理由並未自動導致退出研究。最終決定將以主研究者和研究醫療監察員間的諮詢為基準，其中由主研究者或受試者做最後決定。受試者可中斷研究 IP 之治療，但可能同意就另外的安全性評估進行持續追蹤。

【0441】 研究產物及其他研究治療：尼坦色林 20 mg 錠劑和匹配的安慰劑錠劑係由立即釋放、藍色、長方形錠劑所組成，在壓製的粉末混合物中含有一般的醫藥賦形劑。用於提議的臨床計畫之賦形劑為一般可取得、通常被認為是安全的，且針對適當藥典接受標準進行試驗。錠劑係塗覆上裝飾的有色薄膜層。乳糖單水合物為用於製造 RVT-102 錠劑之唯一的賦形劑，其係來自動物。此賦形劑之供應商來源係經認證，用於製造乳糖單水合物之無 BSE/TSE 成份。

【0442】 隨機分配/治療分配：在篩選及安慰劑運行期期間，受試者將藉由其起初篩選編號及生日來辨識。在第 2 次訪診時符合所有篩選合格標準之受試者在此運行期期間將接受單盲安慰劑 2 週。此錠劑係在早上每天給藥一次(每天大約在相同的時間)。在第 3 次訪診時，若受試者持續符合所有合格標準，其將經隨機分配並指派一隨機辨識編號(三位數)。篩選和隨機分配編號二者將在任何相關的研究文件上用於辨識受試者。研究人員將保有受試者名字與其辨識編號相關的記錄，當需要時，而得以容易地檢查受試者檔案之資料。研究人員將保留受試者名字與其辨識編號的相關記錄，當需要時，以便容易查詢受試者檔案之資料。根據目前提供，研究人員係受指示以由小至大的順序來指派隨機分配編號。

【0443】 合格的受試者將經隨機分配，根據下表 5 所列的治療順序之一接受研究治療 A 或 B。

表 5 – 受試者之隨機分配

治療順序	治療期 1	治療期 2
1	A	B
2	B	A

其中：

- A = 尼坦色林(RVT-102)
- B = 安慰劑

【0444】 用於此試驗的研究用藥為尼坦色林 20 mg 和匹配的安慰劑錠劑。在各治療期期間，隨機分配至尼坦色林組的受試者將在最初 3 天接受 40 mg 劑量(2 x 20 mg 錠劑)及在剩餘的治療期將調高劑量至 80 mg (4 x 20 mg 錠劑)。在介於治療期 1 和 2 之間的 4 週洗脫期期間，將不會給予研究藥物。

【0445】 盲測：20 mg 尼坦色林和匹配的安慰劑外觀上為相同的。

【0446】 伴隨用藥及非藥物治療：

【0447】 准許的用藥及非藥物治療：將容許穩定的喹硫平治療，若在篩選前係以< 25 mg/天穩定劑量進行至少 4 週；服用抗帕金森氏症藥物的受試者必與在篩選前服用穩定劑量至少 1 個月且預計在整個研究中持續此穩定療法；服用膽鹼酯酶抑制劑(AchEIs)或美金剛之受試者必須在篩選前服用穩定劑量至少 1 個月且預計在整個研究中持續此穩定療法。

【0448】 禁止的用藥和非藥物治療：禁止的用藥包括在運行期和治療期期間任何可能干擾研究作業之用藥，如表 6 所示。

表 6-禁止的用藥之列表

CYP 3A4 抑制劑	CYP 3A4 誘發劑	抗精神病藥物
• 大環內酯抗生素：(例如紅黴素(erythromycin)、克羅利黴素(clarithromycin)) • 唑類抗真菌劑：(例如酮康唑(ketoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、氟康唑(fluconazole)) • 蛋白酶抑制劑：印地那韋(indinavir)、利托那韋(ritonavir) • SSR有：(例如氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine、帕羅西汀(paroxetine)) • SNRI 抗憂鬱藥(例如文拉法辛(venlafaxine)) • Verapamil • 丙氧吩(propoxyphene)(達爾豐(Darvon)) • 西咪替丁	• 卡巴氮平(carbamazepine)(Tegretol) • 地塞米松(Dexamethasone) • 苯巴比妥(Phenobarbital) • 苯妥英(phenytoin)(Dilantin) • 利福平(rifampin)(利福定(Rifadin))、利美旦(Rimactane))	• 所有的抗精神病藥物，但≤ 25 mg/天的喹硫平除外

(Cimetidine)(Tagament) • 地爾硫卓 (Diltiazem)(Cardizem)		
---	--	--

【0449】 本項研究容許以外之用於治療幻視的任何其他用藥。

【0450】 餐食和飲食限制:本研究用藥可與食物一起給藥或在無食物下給藥。

【0451】 研究評估及程序:協議豁免或解除為不允許的，除非有立即的安全性考量。因此，遵守研究設計要求，包括該等在時間和事件中所指定的，為研究進行所必須和要求。

【0452】 時間和事件:時間和事件的時程係顯示各研究評估及程序以及發生的時間。所有的研究評估應由研究人員，及/或經批准適合的符合資格指派者進行並記錄於本研究文件。所有的評定員將經過訓練及認證以進行本研究中指定評比量表。重要的是所有的訪診應相對於基線訪診訂定時程。假如使用訪診窗口，後續的訪診仍應根據計畫的訪診時程(亦即後續的訪診日期不應由先前訪診的日期重新計算，但仍應相對於基線)。資料將記錄在原始文件中，若適當，CRF。若醫療評估排定在相同的標稱時間，則應在認知檢測後給予評估且若可能，係以下列順序進行：12-導程心電圖(ECG)；生命徵象；和抽血。

【0453】 篩選期(在第 2 次訪診前高達 28 天)：在篩選期期間，受試者將就合格性進行篩選。若本身能夠，將由各受試者或經受試者同意由照護者，將簽立一份 ICF。ICF 亦可在任何研究-指定的程序進行之前由照護者簽立。在此期間不符合資格的受試者將視為篩選失敗。受試者係根據研究納入/排除標準來篩選。若需要在研究醫療監察員核准後完成評估活動，此篩選期可延長至高外加 14 天。在篩選期期間篩選失敗的受試者可在與醫療監察員討論後再次篩選。注意：篩選失敗的受試者僅可再篩選一次。

【0454】 單盲運行期(第 3 次訪診前 14 天)：在第 2 次訪診時，符合所有研究篩選標準之受試者將進入單盲運行期。發放研究產品。受試者將被教導在早上每天一次，服用研究產品。受試者將受指示在此研究訪診期間，服用第一次運行研究產品(單盲安慰劑)。第 2 次訪診評估將根據下表 7 來進行。為了在基線時(第 3 次訪診)符合隨機分配之資格，受試者必須歸還未使用的研究用藥，視為能完成研究評估，維持在 MMSE 之研究指定的標準內及符合所有其他合格要求。

【0455】 基線(第 3 次訪診-第 0 天)和治療期 1 (第 4 次訪診和第 5 次訪診-第 14 天和第 28 天)：在第 3 次訪診時(第 0 天)，在雙盲研究產品攝取之前，將進行基線評估以決定受試者的合格性。就第一期的四週雙盲治療期，合格的受試者將經隨機分配至二組中的其中一組：尼坦色林或安慰劑，以 PDD 或 LBD 分層。在治療期 1 期間接受尼坦色林的受試者，將在此治療期的前三天接受 40 mg 劑量(2 x 20 mg 錠劑)，及然後在剩下的治療期將接受 80 mg 劑量(4 x 20 mg 錠劑)。雙盲研究產品將在第 3 次訪診時發放。在基線訪診時，受試者將於診所在研究中心人員的面前服用第一劑的研究產品。所有另外的劑量將如門診病患來服用。在每次的訪診時，受試者將被提醒在每天早上服用盲測研究產品。注意：第 4 次訪診時(第 2 週)將不會發放研究產品，因為在第 3 次訪診時已提供受試者 4-週供應量的研究用藥。然而，在第 4 次訪診時應評估研究產品的遵從性並將研究用藥瓶子歸還受試者以持續直到第 5 次訪診(第 28 天±3 天)，當發放下個藥瓶時。

【0456】 所有的診所訪診將根據指定的訪診窗口訂定時程，且將完成所有的指定評估(表 7)。就各受試者，認知性藥物研究注意力測驗之進行應保持在基線評估之日+/-1 小時窗口的時間，以減少在認知上晝夜節律之可能的影響。在時程安排和進行基線注意力評估時，此項應列入考慮。

【0457】 評估的順序應保持一致。若可能，其他的評估，包括 ECG、生命徵象和抽血，應在認知測驗後進行。應鼓勵提早中斷雙盲研究產品之受試者回到診所進行提早終止訪診及第 5 次訪診評估並完成程序。

【0458】 洗脫期(第 5 次訪診，第 28 天-第 6 次訪診，第 56 天)：在洗脫期期間將不會給予受試者研究產品。

【0459】 所有的診所訪診將根據指定的訪診窗口訂定時程，且將完成所有的指定評估(表 7)。就各受試者，認知性藥物研究注意力測驗之進行應保持在基線評估之日 $\pm$ 1 小時窗口的時間，以減少在認知上晝夜節律之可能的影響。在時程安排和進行基線注意力評估時，此項應列入考慮。

【0460】 評估的順序應保持一致。若可能，其他的評估，包括 ECG、生命徵象和抽血，應在認知測驗後進行。應鼓勵提早中斷雙盲研究產品之受試者回到診所進行提早終止訪診及第 6 次訪診評估並完成程序(不包括研究藥物發放)。

【0461】 治療期 2 (第 6 次訪診，第 56 天-第 8 次訪診，第 84 天)：在治療期 1 期間接受尼坦色林之受試者在治療期 2 期間將接受安慰劑；在治療期 1 期間接受安慰劑之受試者在治療期 2 期間將接受尼坦色林。在治療期 2 期間接受尼坦色林之受試者將在治療期的最初 3 天接受 40 mg 劑量(2 x 20 mg 錠劑)及然後在剩餘的治療期將接受 80 mg 劑量(4 x 20 mg 錠劑)。雙盲的研究產品將在第 6 次訪診時發放。在基線訪診時，受試者將於診所在研究中心人員的面前服用第一劑的研究產品。所有另外的劑量將如門診病患來服用。在每次的訪診時，受試者將被提醒在每天早上服用盲測研究產品。注意：第 7 次訪診時(第 10 週)將不會發放研究產品，因為在第 6 次訪診時已提供受試者 4-週供應量的研究用藥。然而，在第 7 次訪診時應評估對研究產品的遵從性並將研究用藥瓶子歸還受試者以持續直到第 8 次訪診

(第 84 天 $\pm$ 3 天)。

【0462】 所有的診所訪診將根據指定的訪診窗口訂定時程，且將完成所有的指定評估(表 7)。就各受試者，認知性藥物研究注意力測驗之進行應保持在基線評估之日 $\pm$ 1 小時窗口的時間，以減少在認知上晝夜節律之可能的影響。在時程安排和進行基線注意力評估時，此項應列入考慮。

【0463】 評估的順序應保持一致。若可能，其他的評估，包括 ECG、生命徵象和抽血，應在認知測驗後進行。應鼓勵提早中斷雙盲研究產品之受試者回到診所進行提早終止訪診及第 8 次訪診評估並完成程序。

表 7 -時間和事件時程

	篩選	安慰劑 運行	基線	治療期 1		洗脫期	治療期 2		提早終止
研究訪診編號：	V1	V2	V3/預給 劑*	V4	V5	V6/預 給劑*	V7	V8	
研究週數：	W(-6)	W(-2)	W(0)	W(2)	W(4)	W(8)	W(10)	W(12)	
研究日數： (除非有指出，否 則為相對於基線)	至高-42	-14		14	28	56	70	84	
知情同意	X								
納入和排除標準	X		X						
醫療史與人口統計學	X								
伴隨用藥審查	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液酒精和尿液藥物 篩檢	X								
哥倫比亞自殺嚴重度 評量表，醫師執行	X				X			X	X
神經學檢查	X		X		X	X		X	X
身體檢查	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-導程 ECG	X		X		X	X		X	X
生命徵象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
審視有害事件		X	X	X	X	X	X	X	X
試驗室：血清化學、 血液學、尿液分析	X		X	X	X	X	X	X	X

	篩選	安慰劑 運行	基線	治療期 1		洗脫期	治療期 2		提早終止
研究訪診編號：	V1	V2	V3/預給 劑*	V4	V5	V6/預 給劑*	V7	V8	
研究週數：	W(-6)	W(-2)	W(0)	W(2)	W(4)	W(8)	W(10)	W(12)	
研究日數： (除非有指出，否則為相對於基線)	至高-42	-14		14	28	56	70	84	
MMSE	X		X						
審視幻視日誌			X	X	X	X	X	X	X
審閱視覺類比量表 (VAS)			X	X	X	X	X	X	X
陽性症狀評估量表	X		X	X	X	X	X	X	X
如認知性藥物研究注 意力電腦化測驗			X		X	X		X	X
統一帕金森疾病量 表，第 II 和 III 部份			X		X	X		X	X
分發研究藥物		X	X			X			

*進行預給劑評估(以建立各治療期之基線)

【0464】 重要的基線評估：受試者須持續符合幻視之合格標準：在安慰劑運行期期間各 2 週期間每週出現至少 5 天的幻視。

【0465】 研究評估和程序

【0466】 效用評估：所有的研究評估應由研究人員，及/或適合地符合資格之指派者來進行，其所有的人將進行訓練並認證來執行這些研究的測量。在各研究訪診時，應盡力讓相同的人員來進行各個別受試者之指定評估。評估將經過資格之監察。篩選和基線評估以及伴隨的數據係經審視以確保受試者符合納入標準。其他的評估將藉由使用所收集的數據來監測。

【0467】 簡易智能狀態測驗：MMSE (Folstein 1975)係由定向、記憶(最近的和立即的)、專注力、語言和習慣等 11 項檢測所組成。得分範圍從 0 至 30，其中較低的分數係表示較高的認知障礙。其係以受試者的表現為基準並花費大約 5 至 10 分鐘來執行。

【0468】 每日幻視日誌：受試者和照護者將共同完成每日幻視日誌，其中其係將受試者所經歷的幻視之頻率和嚴重度登載。此日誌將在每晚定義時間完成(亦即在研究期間首先完成此日誌時的 1 小時內)。受試者和照護者應注意在一整天中受試者是否經歷任何幻視，並描述大約的幻視次數、幻覺的性質及該幻覺擾亂受試者和照護者的程度。此每日幻視日誌將由研究人員根據上述的時間和事件時程來審查，以及自最後一次訪診之天數，其中將記錄受試者經歷至少 1 次幻視。每日幻視日誌之實例係如下所示：

【0469】 幻視日誌

【0470】 作為此研究的部份，吾等將會查看治療是否改變病患所經歷的幻視之次數和類型。就幻視，係指當病患提出或了解看到假視覺之時刻。此項可能係採病患看到其知道不太可能為真實的事物之形式。幻視的發生

亦可從病患的行為來證明，例如與不在該處的人談話，或表現出好像看到其他人看不到的事物。

【0471】 A 部份-由病患和照護者聯合完成

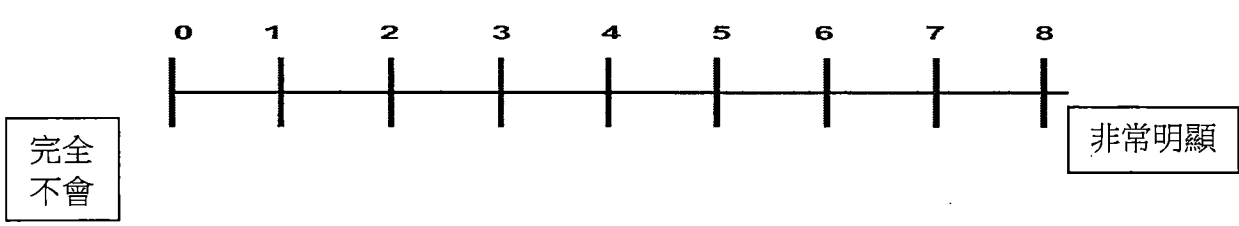
日期 _____

本日所用的研究表格之編號_____

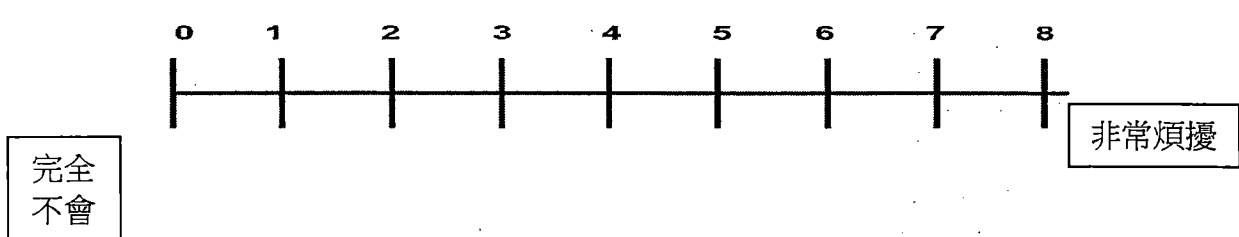
- 1. 今天你是否有經歷任何的幻視? 有/無
- 2. 有幾次 _____?
- 3. 描述你所看到的：

B 部份-由告知者/照護者所完成

- 1. 今天幻視的明顯程度(請在線上標示 X)?

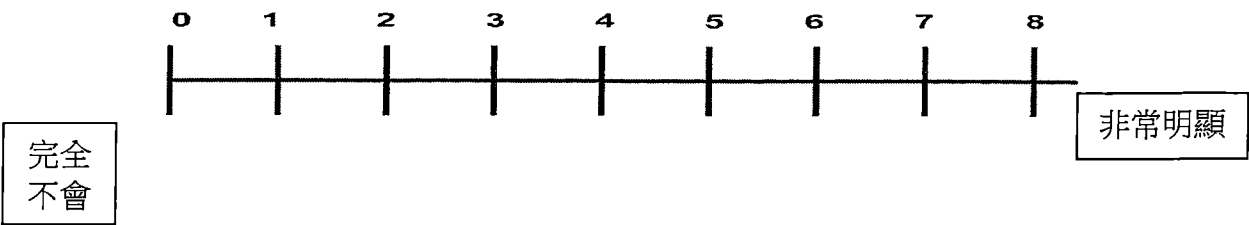


- 2. 此幻視的煩擾程度(請在線上標示 X)

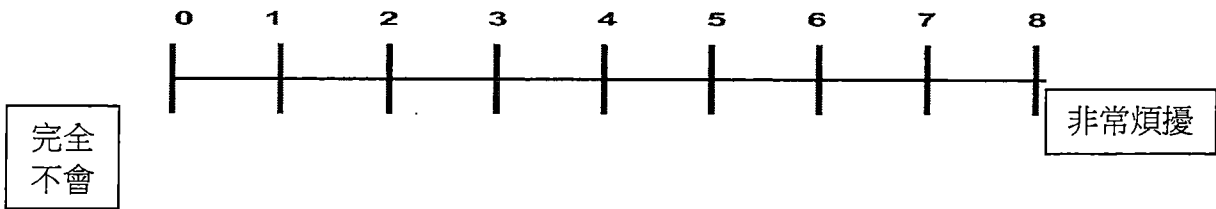


C 部份-由病患完成

- 3. 今天幻視的明顯程度(請在線上標示 X)



4. 此幻視的煩擾程度(請在線上標示 X)



【0472】 視覺類比量表：視覺類比量表(VAS)為一種能使一個體量化主觀評估之心理測量工具。此量表通常為一水平線，典型地 100 mm 長度，在各端點以一詞語描述錨定。完成 VAS 的個體將在線上標上註記，代表其發現該所指癥狀影像之程度，及此 VAS 係藉由測量與任一端的物理距離來評分。VAS 係由患者及/或其照護者依照上述之時間和事件時程所完成。

【0473】 陽性症狀評估量表：陽性症狀評估量表(SAPS)原先係開發用來評估精神分裂症之精神病癥狀。SAPS 係評估 4 種癥狀集群(幻覺、妄想、奇特行為、正向形式思維障礙)。在個這些集群中所評估的項目係以頻率為基準來分級，而在各集群中整體評分項目係以擾亂運作之癥狀的頻率和程度二者為基準。就此項研究，將使用僅集中在幻覺和妄想之簡縮形式的 SAPS，因為 SAPS 的其他部份與患有 DLB 和 PDD 之病患並未直接相關。SAPS 將依照上述之時間和事件時程來評估。

【0474】 認知性藥物研究注意力電腦化測驗：注意力為用於評估注意力和警戒性之電腦化測驗組合。此組合係由三種來自認知藥物研究評估之主要的延遲測量所組成：簡單的反應時間、選擇反應時間和數字警覺。包

括注意力之此等試驗的典型單一評估需要少於 10 分鐘。注意力組合及其組成組份已用於多種 DLB 和 PDD 研究中評估注意力和警戒性。

【0475】 安全性和篩選評估：

【0476】 有害事件：研究人員或場地員工負責偵測、記載和報告符合 AE 或 SAE 定義之事件。

【0477】 有害事件之定義：AE 為任何與人類藥物使用不適當有關的醫療發生，無論是否考慮相關藥物。因此，AE 可為在無任何有關因果之判斷下，暫時性與醫藥產品之使用有關之任何不利和不希望的跡象(包括異常實驗室發現或生命徵象測量)、癥狀或疾病。

【0478】 符合 AE 定義之事件包括：

【0479】 慢性或間歇性之前存在的症狀加劇，包括症狀的頻率及/或強度增加。

【0480】 即使在研究開始前可能已經存在，在研究產品給藥後，偵測到或診斷出新的症狀。

【0481】 疑似藥物相互作用之徵象、癥狀或臨床後遺症。

【0482】 疑似研究產品或伴隨用藥之過量給劑的徵象、癥狀或臨床後遺症。

【0483】 臨床上顯著的異常發現(實驗室檢測結果、生命徵象、身體檢查發現、ECG、放射線檢查或其他研究)應記錄為 AE。「臨床上顯著的」發現為影響臨床管理之發現，包括另外的訪診、監測或轉診、診斷檢測或改變治療，或被研究人員視為臨床上顯著的。臨床上顯著的發現可能為檢測中的改變，其在先前已為異常的但目前需要另外的動作。

【0484】 當進行醫療或手術程序時，導致此程序的症狀應記錄為 AE。

【0485】 不符合 AE 定義之事件包括：

【0486】 在研究開始時出現或偵測到的已存在疾病或症狀之預期天-至-天變動或預計的進程，除非由研究人員判斷受試者的根本症狀比預期更嚴重。

【0487】 並非標示為臨床上顯著的異常實驗室、ECG 或生命徵象測量(參見上述定義)。

【0488】 其中不當的醫療事件未發生的情況(社會及/或方便進入醫院許可)。

【0489】 無其他 AE 之過量給劑，就其自身權利將不提報為 AE。

【0490】 在研究期間哥倫比亞自殺嚴重度評量表(C-SSRS)變化顯示惡化，應由研究人員就臨床顯著性評估，且若為臨床上顯著的(例如，醫療照護改變或需要介入)，若有，應記錄為相關的 AE。AE 應為評估為臨床上顯著的主要根本臨床顯現，且本身在分數上不會改變。

【0491】 從知情同意簽立之時間記錄的有害事件，包括單盲安慰劑運行期期間發生的事件。治療緊急有害事件係定義為發生在第一次研究產品給劑的日期或之後的事件。

【0492】 嚴重有害事件之定義：若就研究人員和主辦者的觀點，其造成任何下列結果，則此 AE 係視為嚴重的：死亡；威脅生命的 AE (若，就研究人員和主辦者的觀點，其發生使病患或受試者處於死亡的立即風險中則此 AE 係視為「威脅生命的」。其不包括使其以更嚴重的形式發生，可能造成死亡之 AE。決定一 AE 是否為威脅生命的可以研究人員或主辦者的意見為基準。因此，咸信若其符合威脅生命的定義，其就報告目的則必須視為威脅生命的)；住院或延長住院的病患；持續或明顯的失能或進行正常生活功能之實質崩壞；或先天異常/先天缺陷。

【0493】 當以適當的醫療判斷為基準，其可能危害病患或受試者及可能需要醫療或手術介入來防止其中一項本定義中所列的結果時，可能造成死亡，威脅生命或需要住院之重要的醫療事件可能視為嚴重。此醫療事件的實例包括需要在急診室或家中積極治療之過敏性支氣管痙攣，不會造成病患住院之血液惡質病或抽搐，及發生藥物依賴或藥物濫用。

【0494】 此 SAE 定義允許主辦者或研究人員決定該事件是否為嚴重的。因為 SAE 對於鑑定重大安全性問題至關重要，所以美國食品藥物管理局(FDA)相信考量研究人員和主辦者二者的評估為重要的。例如，研究人員的觀點可能係由實際觀察事件所得知，而主辦者可能係具有較廣泛的藥物知識及其效用而得知事件顯著性的評價。若主辦者或研究人員咸信此事件為嚴重的，則此事件必須視為嚴重的並由主辦者就可能速報制度來評估。

【0495】 收集有害事件和嚴重有害事件資料之時間週期和頻率：AE 和 SAE 之收集將在受試者簽立知情同意書時開始並持續直到追蹤聯絡，如時間和事件時程表中所示。所有的 SAE 將記錄並於研究人員知道 SAE 的 24 小時內通報。研究人員並無義務在先前的研究受試者中主動尋找 AE 或 SAE。然而，若研究人員在受試者離開研究後的任何時間知道任何 SAE，包括死亡，則其係合理地考量此事件係與研究產品或研究參與相關，此研究人員必須立即通報主辦者或主辦者代表。

【0496】 有害事件之評估：各 AE 的嚴重性將由研究人員或本研究核可及登載的指派者，以下列定義為基準評估為輕度、中度或嚴重：

【0497】 輕度：通常為過渡性且可能僅需要極小的處理或治療介入之事件。此事件一般不會干擾每天生活之日常活動。

【0498】 中度：通常會隨另外特定的治療介入而減緩之事件。此事件會干擾每天生活之日常活動，造成不視，但對受試者不具有明顯或永久性

傷害之風險。

【0499】 嚴重:打亂每天生活之日常活動或明顯地影響臨床狀況或可能需要積極治療介入。

【0500】 請注意，嚴重度與文中所定義之「嚴重的」並不相同。結果將使用下列範疇來評估：復原/解決，未復原/未解決，具有後遺症之復原/解決、致命的或未知的。

【0501】 偵測有害事件和嚴重有害事件的方法：當在偵測 AE 及/或 SAE 時，應注意不要引入偏見。開放性和非主動口頭質疑為詢問有關 AE 發生之較佳方法。適當的問題包括：「你覺得如何？」，「從你上一次的訪診/連絡後，你有任何(其他)醫療問題嗎？」，「從你上一次的訪診/連絡後，你有服用任何本研究提供的藥物以外的新藥嗎？」

【0502】 有害事件和嚴重有害事件之追蹤:在最初的 AE/SAE 通報後，研究人員在後續的訪診/連絡需要主動追蹤各受試者。將追蹤所有的 AE 和 SAE 直到解決，直到症狀穩定，直到事件有其他解釋或直到該受試者失去追蹤。

【0503】 身體檢查:身體檢查將如表 7 所示來進行。完整的身體檢查，最小限度，將包括心血管、呼吸、胃腸和神經系統之評估。神經學檢查將包括步伐、平衡、協調、顱神經和運動及感官系統之評估。簡單、癥狀導引的身體檢查，最小限度，將包括肺、心血管系統和腹部(肝和脾)的評估。篩選和第 8 次訪診之身體檢查將為完整的檢查；在所有的研究訪診中，簡略的身體檢查為需要的。

【0504】 生命徵象:生命徵象係於受試者坐定 5 分鐘後測量，並包括：溫度、收縮壓和舒張壓、脈搏速率及呼吸率。在每次訪診時亦會記錄體重及在篩選時將測量身高。

【0505】 心電圖：在研究期間的各時間點，使用 ECG 儀器得到單一 12-導程 ECG 的追蹤，該 ECG 儀器係在受試者仰臥姿勢下自動計算心率和測量 PR、QRS、QT 和 QTc 間隔。在所在地之研究人員或指派的合格醫師將評估此篩選 ECG，就任何異常狀況其應將受試者從研究中排除或需要急性另外的評估或介入。其亦就所有的後續訪診評估 ECG 輸出之任何新的異常狀況。任何的異常狀況應包括測定臨床顯著性。臨床上顯著的 ECG 發現為需要另外的醫療評估或治療之發現。

【0506】 臨床安全性實驗室評估：所有協議-要求的實驗室評估，如表 8 所定義，必須依照研究程序手冊和協議時間及事件時程(表 7)來進行。實驗室要求表格必須完成且樣本必須清楚標示受試者的編號、協議編號、位置/中心編號及訪診日期。就樣本製備和運送之詳情將由實驗室提供並詳細記載於研究程序手冊。就安全性參數之參照範圍將由負責評估的實驗室提供給所在地。

【0507】 臨床上顯著的異常實驗室檢測亦應在 eCRF 上記錄為 AE。臨床上顯著的係指確定的異常檢測結果對病患管理具有影響，包括額外的監測診斷試驗或改變治療。

【0508】 相同的標準係適用於另外非協議的特定實驗室評估，其係在機構的地區實驗室進行及造成病患管理之改變(亦即監測、診斷試驗或任何治療上改變)。

【0509】 參考適當的樣本處理和操作之研究程序手冊，以避免雙重複及/或另外的抽血。

【0510】 所檢測的血液學、臨床化學、尿液分析和其他篩選實驗室參數係列於表 8 中。

表 8 -協議-要求的篩選及安全性實驗室評估

實驗室評估	參數		
血液學	• 血小板數 • RBC 數 • 血紅蛋白 • 血球容積比	<i>RBC 指數</i> • MCV • MCH	<i>分化的 WBC 數</i> • 嗜中性粒細胞 • 淋巴細胞 • 單核細胞 • 嗜酸性粒細胞 • 嗜鹼性粒細胞
臨床化學	• BUN • 肌酸酐 • 葡萄糖	• 鉀 • 鈉鈣 • 氯化物 • 碳酸氫鹽	• AST • ALT • 鹼性磷酸酶 • 總和直接膽紅素 • 總蛋白 • 白蛋白 • GGT
例行尿液分析	• 比重 • pH、葡萄糖、蛋白質、血液和試紙之酮檢測 • 顯微鏡檢查(若血液或蛋白為異常的)		
僅篩選檢測	• 藥物和酒精篩檢 • HBsAg • C 型肝炎抗體 • TSH • 維生素 B₁₂ • 梅毒血清 • 血清或尿液 hCG 懷孕檢測(對可能懷孕的婦女當需要時)		

縮寫：ALT=丙胺酸胺基轉移酶；AST=天門冬胺酸胺基轉移酶；BUN=血液尿素氮；FSH=濾泡激素；GGT=γ-麩胺醯基轉移酶；HBsAg=B 型肝炎表面抗原；hCG=人類絨毛膜性腺激素；MCH=平均紅血球血紅素；MCV=平均紅血球容積；RBC=紅血球；TSH=促甲狀腺激素；WBC=白血球。

【0511】 在參與研究期間或最後研究產品給劑後 7 天內之所有具有被認為臨床上顯著異常的實驗室檢測都應重複，直到數值回到正常值、基線值或直到數值穩定。若在研究人員所判斷的合理時間內，此數值沒有回到正常值，則應鑑定病因及通知醫療監察員。

【0512】 自殺之評估：在研究之前及研究期間將使用哥倫比亞自殺嚴重度評量表(C-SSRS)評估受試者之自殺。被認為處於顯著風險之受試者將

從研究中排除。C-SSRS 為一簡單的測量，其係藉由整合行為和意念二者設計用來評估自殺之嚴重度和變化。其係評估意念的強度(嚴重度的潛在的重要標記)，特別是詢問有關在個別的評估時間範圍內最嚴重意念之頻率、持續時間、可控制性、制止和理由。自殺行為亦藉由詢問進一步的問題將行為歸類為實際的、中斷的或中止企圖；以及預備的和非自殺性自我傷害行為。C-SSRS 將由受過訓練及經認證執行此量表之評定員來進行。任何顯示自殺存在的 C-SSRS 得分變化應由研究人員就臨床顯著性評估，用以決定持續研究的合格性和適當的臨床行動(包括，但不限於轉診到精神專業)。臨床上有意義的自殺意念、自殺行為和完成的自殺應記錄為有害事件。

【0513】 帕金森氏症評估：在研究之前及研究期間將使用統一帕金森疾病量表(UPDRS)第 II 和第 III 部份評估受試者之帕金森氏症跡象。UPDRS 第 II 部份係由 13 個項目，每日生活活動(ADL)之自我提報能力，包括說話、吞嚥、手寫、穿衣、跌倒、流涎、走路和顫抖所組成。UPDRS 第 III 部份為 14 個項目之臨床醫師評分的運動評估，包括僵化、敲叩手指、休息顫抖、姿勢、腳靈活性、運動遲緩。

【0514】 懷孕：在給劑開始之後直到最後的研究產品給劑，將收集女性受試者中所有懷孕的詳情。若有懷孕報告，則研究人員應在得知懷孕的 24 小時內通知醫療監察員。懷孕必須追蹤以決定結果(包括提早終止)和母親與小孩的狀況。妊娠合併症和選擇性終止醫療理由必須提報為 AE 或 SAE。自然流產必須提報為 SAE。任何與懷孕有關的 SAE 發生，引起研究人員注意，在受試者完成研究後及研究人員認為可能與研究產品有關，必須即刻通報主辦者或主辦者代表。研究人員必須設法收集男性研究受試者之任何女伴的懷孕資料，其係在受試者進入此研究時懷孕的。懷孕的資料必須提報給主辦者或主辦者代表。亦將追蹤伴侶以決定懷孕之結果。母親與小孩

狀況的資料將轉給主辦者或主辦者代表。一般而言，追蹤為預計分娩日之後不超過 6 至 8 週。任何提早終止的妊娠應提報。

【0515】 統計考量和數據分析：

【0516】 假設：本研究並無規劃正式假設。主要的統計架構為在治療四週後，與安慰劑比較來評估尼坦色林。將進行使用混合效果模型之估算法來預估治療間之有利的次要效用試驗指標之差異。

【0517】 樣本大小考量：主要的利益比較係在四週治療期後比較路易氏體失智症病患中尼坦色林和安慰劑之間安全性。交叉設計之至高約 20 位病患的樣本大小(由 10 位 DLB 病患及至高 10 位 PDD 病患所組成)將能適當的評估以尼坦色林治療後之關鍵安全性參數。

【0518】 資料分析考量

【0519】 分析群族：用於安全性分析的主要群族為安全性群族，其係由經隨機分配及已服用至少一劑量研究產品之所有的受試者所組成。效用分析群族將由已服用至少一劑量研究產品及具有至少一次基線後效用評估之所有隨機分配的受試者所組成。此為用於效用評估之主要群族。

【0520】 分析計畫的關鍵元素：本研究的主要目標係評估尼坦色林之安全性和耐受性。評估尼坦色林的效用並非本研究的主要目標。將呈現研究期間所有的效用和安全性測量。連續資料將以平均、SD、中間數、最大、最小受試者數目彙整。分類資料將以計數和百分比來彙整。列表將以排序受試者、周期和時間來分類。彙整將以治療和時間來呈現。將使用 9.2 版本或更高的 SAS 系統來分析資料以及產生表格、圖示和列表。所進行的分析之進一步詳情將以統計分析計劃來提供。分析資料庫將使用 SAS 9.2 版本或之後遵循目前 CDISC 指南來進行。

【0521】 安全性分析：安全性分析將以安全性群族為基礎。安全性將藉由彙整和分析 AE、實驗室分析值、生命徵象、ECG 參數、身體檢查發現和伴隨的用藥來評估。

【0522】 有害事件：若其在雙盲治療期的第一次給劑後開始或惡化，AE 將考量緊急治療(TEAE)。若 AE 在研究產品給藥的第一天開始或惡化，則將提供 CRF 和原始數據以闡明其係在研究產品給藥之前或之後發生。導致研究產品中斷之 TEAE、SAE，包括死亡，以及最大嚴重度之 AE 和與研究產品的關係將以 MedDRA 系統器官分類(SOC)和優先項來彙整。TEAE 亦以優先項彙整，以 SOC 中降低的頻率來排序。單盲運行期、雙盲治療期和追蹤期之 AE 將分開彙整。

【0523】 臨床實驗室檢測：將提供安全族群中受試者之臨床實驗室數據的彙整。將不提供推論統計學。與基線數值相比之數值和變化將就各量性實驗室數值以計畫的標稱時間和治療來彙整。將提供所有實驗室結果和參照範圍的列表。就相同時間點之多重實驗室評估，將使用最差的數值進行數據匯整。落在參照範圍以外的實驗室數值標記為 H=高或 L=低。可提供一實驗室變動表來顯示基線至最差發表值。不符合實驗室異常之實驗室數值在變動表中將被稱為 N=正常。

【0524】 生命徵象、心電圖、身體結果和其他安全性評估：醫療史、生命徵象、體重和 ECG 參數之描述性彙整將就各研究訪診和治療組分別呈現。臨床上顯著異常的形態學 ECG 結果將以研究訪診來彙整。將彙整異常的身體檢查結果，包括經歷各緊急治療的異常身體結果之受試者數目和百分比。使用 WHO ATC 來編碼伴隨用藥且這些資料將以治療組來彙整。

【0525】 次要效用分析：效用資料將以周期和整體以治療和評估彙整並列出。將使用混合效果模型之估算法，以順序、週期和治療作為固定效

應及以順序-內-受試者作為隨機效應，來預估治療間之有利的效用試驗指標之差異。就下列效用試驗指標估算最小平方平均差、治療差異和 95% CI、p-值：如病患及其照護者所完成的視覺類比量表(VAS)所記錄，從基線至第四週，整體幻視嚴重度之變化；如陽性症狀評估量表(SAPS)幻覺和妄想亞量表所測，從基線至第四週，幻覺和妄想之頻率和嚴重度的變化；如認知性藥物研究注意力電腦化測驗所測，從基線至四週，認知之變化；或如每日患者和照護者的日誌所錄，從基線至四週，幻視之頻率變化。

【0526】 將以各治療期中之預給劑評估為基礎，試驗和評估傳遞效應。亦將使用協方差分析模型以治療期 1 的資料為基礎，進行治療間的比較。

【0527】 其他分析:若認為適當可進行資料的其他分析並詳列於 SAP 中。在 SAP 中未明確說明的資料分析可在研究完成後擔任事後分析。所有的研究評估結果將包括在研究報告的附錄中。

實例 3-病患日誌

幻視

1. 今天你經歷了幾次幻視？請在下表的其中一個方格上標示「X」。

0	= 完全沒有
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	= 無時無刻

2. 今天幻視煩擾你的程度(如果超過一次，請評比出最煩擾你的幻視)？

看見非真實的事物。請在下表的其中一個方格上標示「X」。

0	= 完全沒有
---	--------

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	= 極度煩擾

3. 描述你的幻視。幻視持續多久？你看到了甚麼？你感受如何？你是否相信你看到的是真實的？

幻聽

4. 今天你經歷了幾次幻聽？聽見非真實的事物。請在下表的其中一個方格上標示「X」。

0	=完全沒有
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	= 無時無刻

5. 今天幻聽煩擾你的程度(如果超過一次，請評比出最煩擾你的幻聽)？

請在下表的其中一個方格上標示「X」。

0	=完全沒有
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

9	
10	= 極度煩擾

6. 描述你的幻聽。幻聽持續多久？你聽到了甚麼？你感受如何？

其他的幻覺(非視覺和非聽覺)

7. 今天你經歷了幾次其他類型的幻覺-非視覺和非聽覺？以看和聽以外的方式經歷非真實事物。請在下表的其中一個方格上標示「X」。

0	=完全沒有
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	= 無時無刻

8. 今天這些其他的非幻視和非幻聽之幻覺煩擾你的程度(如果超過一次，請評比出最煩擾你的幻覺)？請在下表的其中一個方格上標示「X」。

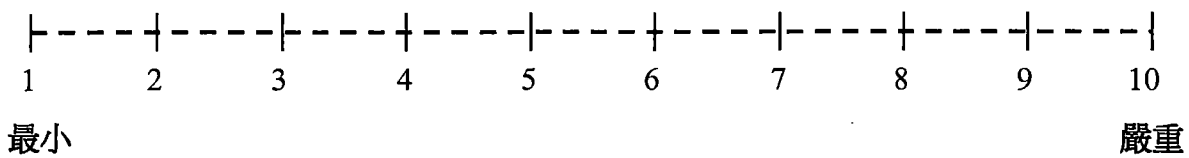
0	=完全沒有
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	=極度煩擾

9. 描述這些其他類型的幻覺。幻覺持續多久？你看到了甚麼？你感受如何？你是否相信你所經歷的是真實的？

研究伴侶對幻覺之觀察

10. 今天病患看起來是否回應或受幻覺煩擾？

如果有，請在下列量表上評比出這些反應的嚴重度(在線上對應的嚴重度標示 X)

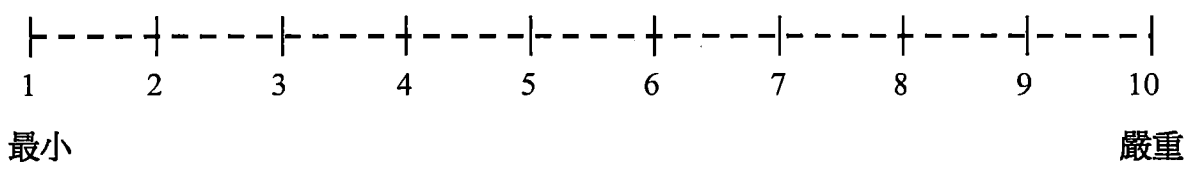


研究伴侶對睡眠行為之觀察

11.昨晚病患是否有過度的手和腳動作？ 有/無

a. 如果有，在夜間有幾次？ _____

b. 如果有，請在下列量表上評比這些過度的手腳動作之嚴重度(在線上對應的嚴重度標示 X)



c. 你是否因為病患過度的手腳動作而受傷？ 有/無

· 如果有，請描述：

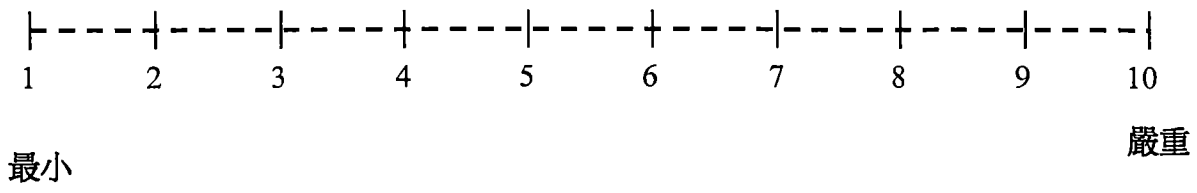
d. 病患是否受傷？ 有/無

如果有，請描述：

12.昨晚病患是否出現演示任何的惡夢？ 有/無

e. 如果有，請描述如病患所提報的夢境或惡夢內容，包括此夢境或惡夢對病患情緒上的折磨

f. 如果有，請評比出如病患所提報的這些夢境的嚴重度。請使用下列量表(在線上對應的嚴重度標示 X)



【0528】 實例 4－ 病患日誌

【0529】 幻視日誌

【0530】 作為研究的部分，將查看治療是否會影響病患所經歷的幻視之持續時間、頻率和類型。就幻視，係指當病患看到假視覺之時刻。此項可能係採病患看到其知道不太可能為真實的事物之形式。幻視的發生亦可從病患的行為方式來證明。例如，病患可能與非實際存在的人談話或互動。此日誌應在每天晚上於相同的時間(理想地為睡前 1 小時)及由病患和照護者彼此共同討論聯合完成。

【0531】 A 部分-由病患&照護者聯合完成

日期 _____

本日所用的研究表格之編號_____

1. 今天你有幾次幻視？例如，若你在早餐時看到非真實的動物以及在午餐時看到非真實的人，則計算為 2 次幻覺。_____
2. 平均而言，今天典型的幻視持續多久？例如，若你在早餐時看到非真實的動物並持續 30 分鐘以及在午餐時看到非真實的人並持續 60 分鐘，則你的幻視平均係持續 45 分鐘。_____ (min)
3. 請描述今天你所經歷，影響你最大的幻視。持續多久？你看到了甚麼？是否為鮮明的影像（描述你看到的顏色和大小）？像陰影？或只是感覺？你感覺如何？你是否相信你看到的是真實的？

【0532】 若今天發生幻視，則進行 B 部份

【0533】 B 部份

【0534】 由照護者完成

1. 你看到病患回應幻視/受幻視煩擾幾次？_____
2. 今天病患所經歷的幻視之煩擾程度(請於 1-10 數字評定量表上評分，其中 1 是代表「完全不會煩擾」而 10 係代表「非常煩擾」)？_____

【0535】 由病患完成

1. 今天幻視的煩擾程度(請於 1-10 數字評定量表上評分，其中 1 是代表「完全不會煩擾」而 10 係代表「非常煩擾」)? _____

【0536】 管理當局或主辦者代表可進行臨床研究的檢驗和稽查。若研究人員收到管理當局的檢驗通知，則研究人員同意立即通知主辦醫療監察員。研究人員同意提供管理當局代表或主辦者查閱記錄、設施和工作人員以供有效進行任何的檢驗和稽查。

【0537】 雖然本發明已參照其特定交佳的實施例相當詳細說明，但另外的版本仍為可能的。因此，所附的申請專利範圍之支持和範圍不應限制於此說明且較佳的版本係包含在說明書內。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種於有此需要的對象中預防及/或治療幻視之方法，其包括投予該對象一治療上有效量的 5-HT_{2A} 反向促效劑。
2. 如請求項 1 之方法，其中該 5-HT_{2A} 反向促效劑係選自尼坦色林(nelotanserin)、匹莫范色林(pimavanserin)、普凡色林(pruvanserin)、依利色林(eplivanserin)、氟利色林(volinanserin)、格來色林(glemanserin)、酮色林(ketanserin)、利坦色林(ritanserin)、氯氮平(clozapine)或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。
3. 如請求項 2 之方法，其中該 5-HT_{2A} 反向促效劑為尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。
4. 如請求項 3 之方法，其中該尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物係由下列組成之群中選出：I 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲、II 型之 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲及其組合物。
5. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為 10 mg 至約 160 mg。
6. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 10 mg、20 mg、約 40 mg、80 mg 或約 160 mg。
7. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg、20 mg、約 40 mg、80 mg 或約 160 mg。
8. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林為約 10 mg。
9. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林為約 20 mg。

10. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林為約 40 mg。
11. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林為約 80 mg。
12. 如請求項 3 之方法，其中該治療上有效量之尼坦色林為約 160 mg。
13. 如請求項 1 之方法，其中該治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係一天給藥一次、一天二次、一天三次或一天四次。
14. 如請求項 1 之方法，其中該 5-HT_{2A} 反向促效劑係於一醫藥組成物中配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。
15. 如請求項 1 之方法，其中該 5-HT_{2A} 反向促效劑係在一醫藥組成物中，且其中該醫藥組成物係經調配供口服給藥。
16. 如請求項 1 之方法，其中該治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係每天投予約一至四次，在早上每天一次，在患者就寢前約 1 小時每天投予一次，或每天二次。
17. 如請求項 1 之方法，其中該對象為人類。
18. 如請求項 17 之方法，其中該人類為具有選自下列症狀之診斷的成人：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。
19. 如請求項 17 之方法，其中該人類係同時具有幻視之診斷，以及選自下列之症狀：路易氏體失智症、可能的路易氏體型失智症、路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、阿茲海默症、血管型失智症、失智症、輕微認知障礙、帕金森氏症精神病、阿茲海

默症精神病、睡眠障礙、失眠症、妄想、躁動、攻擊性、REM 睡眠行為障礙及其任何組合。

20. 如請求項 17 之方法，其中該人類係具有可能的路易氏體型失智症之診斷。
21. 如請求項 20 之方法，其中該可能的路易氏體型失智症之診斷係以失智症及至少下列一項之存在來定義：
至少二項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；及
一項選自幻視、認知起伏和帕金森氏症之核心標準及其任何組合；和
至少一項選自 REM 睡眠行為障礙、嚴重的抗精神藥物敏感、在 DaT SPECT 造影掃描上低的多巴胺轉運子吸收之建議標準；及其任何組合。
22. 如請求項 17 之方法，其中該人類係具有路易氏體型失智症之診斷。
23. 如請求項 17 之方法，其中該人類具有大於或等於約 18 分之簡易智能狀態測驗得分。
24. 如請求項 17 之方法，其中該人類為具有路易氏體型失智症有關的幻視之診斷的成人。
25. 如請求項 17 之方法，其中該人類為包括 50-85 歲的成人。
26. 如請求項 17 之方法，其中該人類係經歷持續的幻視。
27. 如請求項 26 之方法，其中持續的幻視存在係以篩檢時神經精神量表之幻覺部份(NPI 之 B 項)四分或以上的得分來定義。
28. 如請求項 17 之方法，其中該人類係經歷一週至少五天的幻視。
29. 如請求項 1 之方法，其中該對象係同時接受一治療上有效量之至少一種由下列組成之群中選出的另外治療劑：褪黑激素(melatonin)、喹硫平(quetiapine)、氯硝西洋(clonazepam)、左旋多巴(levodopa)、卡比多

巴(carbidopa)、抗帕金森氏症藥物、乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA 受體拮抗劑及其組合。

30. 如請求項 29 之方法，其中該抗帕金森氏症藥物係選自 MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑、多巴胺促效劑或其任何組合。
31. 如請求項 29 之方法，其中該乙醯膽鹼酯酶抑制劑係由下列組成之群中選出：多奈哌齊(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)、加蘭他敏(galantamine)及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。
32. 如請求項 31 之方法，其中該乙醯膽鹼酯酶抑制劑為多奈哌齊或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。
33. 如請求項 31 之方法，其中該乙醯膽鹼酯酶抑制劑為利斯的明或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。
34. 如請求項 31 之方法，其中該乙醯膽鹼酯酶抑制劑為加蘭他敏或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。
35. 如請求項 29 之方法，其中該 NMDA 受體拮抗劑係由下列組成之群中選出：美金剛(memantine)、阿曼他丁(amantadine)、氯胺酮(ketamine)及其醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物。
36. 如請求項 35 之方法，其中該 NMDA 受體拮抗劑為美金剛或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。
37. 如請求項 29 之方法，其中該 NMDA 受體拮抗劑為阿曼他丁或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物。
38. 如請求項 1 之方法，其中投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑，而得以治療及/或預防幻視。
39. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得幻視之頻率、嚴重度或其組合降低。

40. 如請求項 1 之方法，其中在投予一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑之前該對象係具有 3 分或以上的 SAPS-H 得分。
41. 如請求項 1 之方法，其中在 22 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。
42. 如請求項 1 之方法，其中在 43 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之幻覺部份(SAPS-H)改善。
43. 如請求項 1 之方法，其中在 22 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。
44. 如請求項 1 之方法，其中在 43 天的治療後，治療使得陽性症狀評估量表之妄想部份(SAPS-D)改善。
45. 如請求項 1 之方法，其中在 22 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，治療使得研究者整體功能評估改善。
46. 如請求項 1 之方法，其中在 43 天的治療後，如 CGI-I 和 CGI-S 得分變化所測，治療使得研究者整體功能評估改善。
47. 如請求項 1 之方法，其中在 22 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，治療使得照護者負荷改善。
48. 如請求項 1 之方法，其中在 43 天的治療後，如 Zarit 照護者負荷量表所測，治療使得照護者負荷改善。
49. 如請求項 1 之方法，其中在 22 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，治療使得主觀的睡眠品質改善。
50. 如請求項 1 之方法，其中在 43 天的治療後，如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，治療使得主觀的睡眠品質改善。
51. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得患者之簡易智能狀態測驗得分、認知、注意力或其組合改善。

52. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得認知、注意力或其組合變動。

圖式

1/1

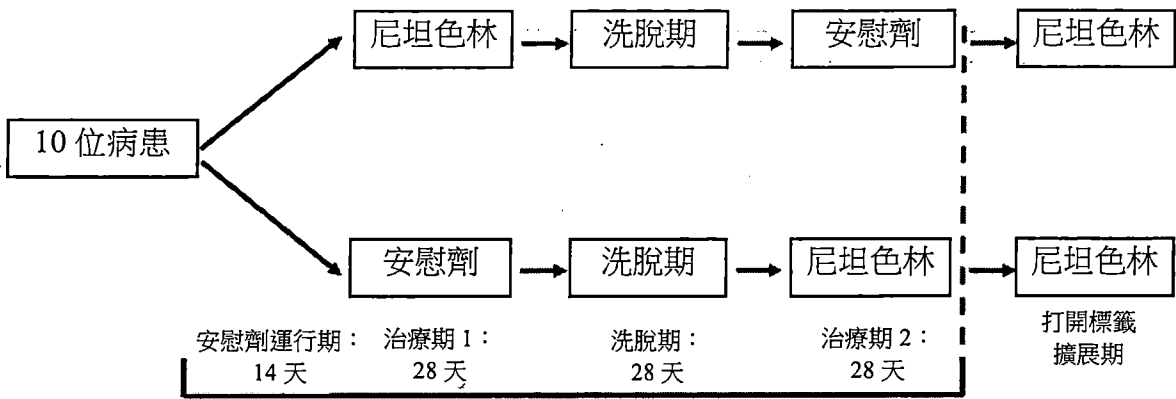


圖 1