



(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 201717939 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105118422

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/415 (2006.01)*
A61P25/20 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/12 美國 62/174,983
2015/07/17 美國 62/194,084
2015/10/02 美國 62/236,562
2015/12/07 美國 62/263,967
2016/01/13 美國 62/278,198

(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：63 項 圖式數：2 共 199 頁

(54)名稱

用於預防及治療REM睡眠行為障礙之作為5-HT_{2A}血清素受體調節劑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 REM SLEEP
BEHAVIOR DISORDER

(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REM睡眠行為障礙之用途。

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 of REM sleep behavior disorder.

指定代表圖：

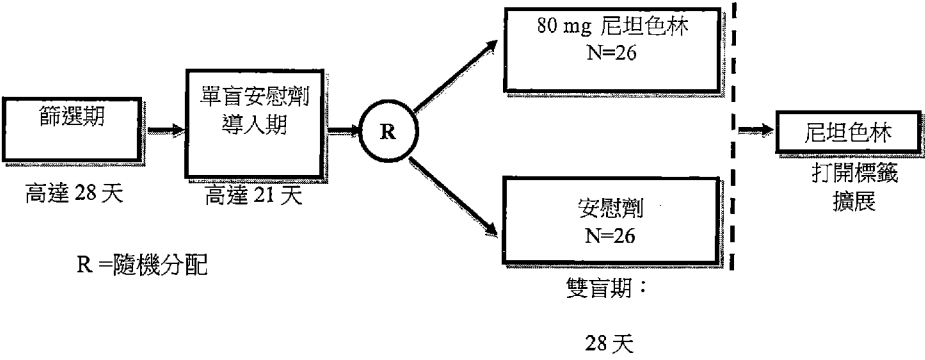


圖 1

201717939

發明摘要

※ 申請案號：(0518022

※ 申請日：(05.6.13

※IPC 分類：A61K³¹/₄₁₅ (2006.01)

A61K⁴⁵/₆₆ (2006.01)

A61P²⁵/₂₀ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於預防及治療REM睡眠行為障礙之作為5-HT_{2A}血清素受體調節劑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 REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

【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REM睡眠行為障礙之用途。

【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 of REM sleep behavior disorder.

【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】：

無

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REM睡眠行為障礙之作為5-HT_{2A}血清素受體調節劑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 REM SLEEP BEHAVIOR
DISORDER

【技術領域】

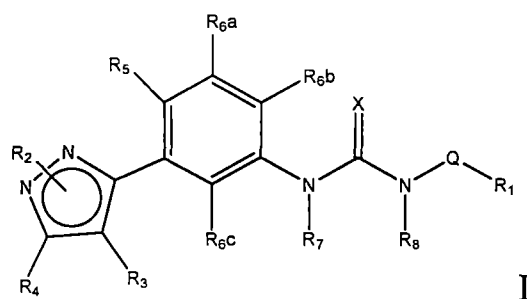
相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案係根據35 U.S.C. 119(e)請求下列之優先權：2015年6月12日申請的美國臨時申請案第62/174,983號；2015年7月17日申請的美國臨時申請案第62/194,084號；2015年10月2日申請的美國臨時申請案第62/236,562號；2015年12月7日申請的美國臨時申請案第62/263,967號及2016年1月13日申請的美國臨時申請案第62/278,198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)二芳基及芳基雜芳基脲衍生物和其醫藥組成物。此等化合物及其醫藥組成物係關於可用於預防或治療快速眼動(REM)睡眠行為障礙之方法。

【發明內容】

【0003】 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：



I

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- 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，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 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、 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；

- ii) R_2 係由下列組成之群中選出：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-7} 環烷基；
- iii) R_3 係由下列組成之群中選出：H、 C_{2-6} 烯基、 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、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、雜芳基和苯基；且其中該各 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{3-7} 環烷基、雜芳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_{1-5} 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} 烷基脒基、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、硝基和磺醯胺；
- iv) R_4 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；
- 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} 烷氧基基團視需要可經 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 ；及

ix) Q 為 C_{1-3} 伸烷基，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 為一鍵。

【0004】 本發明一方面係涵蓋包括本發明化合物及醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

【0005】 本發明一方面係涵蓋於一個體中供預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之根據文中所述的任何實施例之化合物或醫藥組成物。

【0006】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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} 反向促效劑得以預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合。

【0007】 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 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，此治療上有效量之尼坦色林或其醫藥上可接受鹽、水合物或溶劑化物為約

20 mg，約 40 mg 或約 80 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，一天二次或一天三次。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係於一醫藥組成物中，其中該醫藥組成物係經調配供口服、鼻內、舌下、頰內、經皮、陰道或直腸給藥。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係在該對象就寢前約 1 小時給藥。

【0008】 在某些實施例中，此對象為人類。在某些實施例中，此對象為年長成人。在某些實施例中，該人類為經診斷患有神經退化性疾病之成人。在某些實施例中，該神經退化性疾病係由下列組成之群中選出：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、阿茲海默症精神病及其任何組合。在某些實施例中，此人類為經診斷患有選自下列症狀之成人：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、失眠症及其任何組合。在某些實施例中，該人類係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合。在某些實施例中，該人類係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、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、失眠症及其任何組合。在某些實施例中，該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，該人類為經診斷患有

REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，伴隨路易氏體型失智症之成人。在某些實施例中，該人類為包括 50-85 歲的成人。在某些實施例中，該人類歷經頻繁情節的 REM 睡眠行為障礙。在某些實施例中，該人類在 1 週中至少有 3 至 4 天歷經 REM 睡眠行為障礙。

【0009】 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 285 mg，約 300 mg，約 400 mg，約 435 mg，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、水合物或溶劑化物為係配置為立即釋放、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，卡比多巴和左旋多巴係同時給藥。

【0010】 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)、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。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。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 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，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(memantine)、阿曼他丁(amantadine)和氯胺酮(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立即釋放、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。

【0011】 在某些實施例中，治療或預防使得 REM 睡眠行為障礙情節之頻率、嚴重度或其組合降低。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠周期之異常發聲和運動行為的頻率降低。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠周期之惡夢內容量降低。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠期間對該對象之可能傷害或傷害降低。在某些實施例中，治療或預防使得伴侶的睡眠品質增加。在某些實施例中，治療或預防使得主觀睡眠品質和客觀的睡眠量度(measures)改善。在某些實施例中，治療或預防使得與 REM 睡眠行為障礙有關的臨床醫師之整體改變評估改善。在某些實施例中，治療或預防使得 REM 睡眠行為障礙行為之頻率降低。在某些實施例中，REM 睡眠行為障礙行為係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠周期 REM 睡眠行為障礙行為之嚴重性降低。在某些實施例中，治療或預防使得每週對患者或伴侶具傷害行為的夜晚數降低。在某些實施例中，具傷害行為係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，治療或預防使得每週的惡夢數降低。在某些實施例中，治療或預防使得與 REM 睡眠行為障礙行為有關的臨床醫師整體變化印象改善。在某些實施例中，治療或預防使得該患者之簡易智能狀態測驗得分改善。

【0012】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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，該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及一選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。

【0013】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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，在在某些實施例中，該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及一選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。

【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 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象一約 80 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，此約 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，在在某些實施例中，該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及一選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。

【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 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象一約 80 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，此約 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，該對象係經診斷患有一選自下列症狀的成人：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 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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，該對象係經診斷患有一選自下列症狀的成人：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、失眠症及其任何組合。

【0017】 文中所揭示的此等和其他方面將更詳細的陳述，如專利揭示文中進行。

詳細說明

【0018】 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，但示例的方法、裝置和物質為目前所述。

【0019】 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。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、水合物或溶劑化物所組成。在文中所述的各實施例中，此方法係由投予一治療上有效量之 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。

【0020】 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。

【0021】 「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。

【0022】 「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上而將治療劑投予病患，借以對其所靶向的的組織有正向影響。「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。

【0023】 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/或身體素質。「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」。

【0024】 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。

【0025】 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。

【0026】 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。

【0027】 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 20 mg，約 40 mg 或約 80 mg。

【0028】 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。

【0029】 「需要預防或治療」如文中所用係指由照護者(例如，就人類的情況為醫師、護理師、專科護理師等；就動物，包括非人類哺乳動物的情況為獸醫)作出判斷，此個體或動物需要此預防或治療或可受利於此預防或治療。此判斷係在照護者專業之領域下以各種因子為基礎所定出，包括該個體或動物罹病或將會罹病之知識，由於可藉由本發明化合物治療之疾病、症狀或病症。一般而言，「需要預防」係指照護者判斷出該個體將會罹病。就此而論，本發明化合物係以保護性或預防性方式來使用。然而，「需要治療」係指照護者判斷出該個體已罹病；因此，本發明化合物係用於減輕、抑制或改善此疾病、此疾病、症狀或病症。

【0030】 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、多形物或溶劑化物作為活性成份。

【0031】 「醫藥上可接受鹽類、水合物、多形物或溶劑化物」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、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。

【0032】 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 20 mg，約 40 mg 或約 80 mg。

【0033】 「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。

【0034】 「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，而不是接受者結合親和力。

【0035】 「組成性活化受體」應指組成性受體活化之受體對象。

【0036】 「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。

【0037】 「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} 受體之更純化的製備物。

【0038】 「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。

【0039】 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持續活化的，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係指活體外篩選系統。作為另外的實例且不限於，當哺乳動物的基因體經操縱理而包括一非內生性組合活化受體時，藉由活體外系統之候選化合物的篩選為可行的。

【0040】 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。

【0041】 「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，抑制基線胞內反應至少 30%，更佳地至少 50%，及最佳地至少 75%。

【0042】 「配體」應指對一內生性天然生成的受體具專一性之內生性、天然生成的分子。

【0043】 如文中所用，術語「調節」應指增加或降低一特定活性、功能或分子之量、品質、反應或效應。

【0044】 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。

【0045】 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。

【0046】 「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。

【0047】 術語「拮抗劑」希望係指在與促效劑(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。

【0048】 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。

【0049】 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。

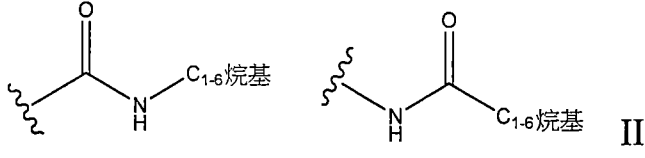
【0050】 術語「C₂₋₆ 烯基」係指含有 2 至 6 個碳之基團，其中至少有一個碳-碳雙鍵存在，某些實施例為 2 至 4 個碳，某些實施例為 2 至 3 個碳，及某些實施例具有 2 個碳。術語「烯基」包括 E 和 Z 異構物二者。另外，術語「烯基」包括二-和三-烯基。因此，若有一個以上的雙鍵存在，則該鍵可全部為 E 或 Z，或 E 和 Z 之混合物。烯基之實例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基等。

【0051】 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。

【0052】 術語「C₁₋₈ 烷基」係指含有 1 至 8 個碳之直鏈或支鏈碳基，某些實施例為 1 至 6 個碳，某些實施例為 1 至 4 個碳，某些實施例為 1 至 3 個碳及某些實施例為 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。

【0053】 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見之相同定義。C₁₋₆ 烷基羧醯胺基可以式 II 表示：



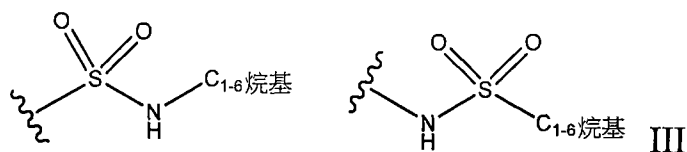
實例包括(但不限於)N-甲基羧醯胺、N-乙基羧醯胺、N-正丙基羧醯胺、N-異丙基羧醯胺、N-正丁基羧醯胺、N-第二丁基羧醯胺、N-異-丁基羧醯胺、N-第三丁基羧醯胺等。

【0054】 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」。

【0055】 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。

【0056】 術語「C₁₋₆ 烷基亞磺醯基」係指與化學式：-S(O)-的亞磺相連接之 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。

【0057】 術語「C₁₋₆ 烷基磺醯胺」係指式 III 之基團：

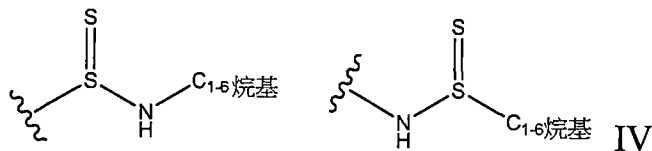


其中 C₁₋₆ 烷基具有如文中所述之相同定義。

【0058】 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。

【0059】 術語「C₁₋₆ 烷硫基」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。

【0060】 術語「C₁₋₆ 烷硫基羧醯胺」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。

【0061】 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。

【0062】 術語「C₁₋₆ 烷基脒基」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。烷基脒基之實例包括(但不限於)CH₃NHC(O)NH-、NH₂C(O)NCH₃-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NCH₃-、

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NCH}_3$ -等。

【0063】 術語「 C_{2-6} 炔基」係指含有 2 至 6 個碳及至少一個碳-碳叁鍵之基，某些實施例為 2 至 4 個碳，某些實施例為 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。

【0064】 術語「胺基」係指 $-\text{NH}_2$ 基團。

【0065】 術語「 C_{1-6} 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「 C_{1-2} 烷基胺基」。

【0066】 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。

【0067】 術語「芳烷基」係定義為 C_1 - C_4 伸烷基，例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等，其進一步經一芳基基團取代。「芳烷基」之實例包括苯甲基、苯伸乙基等。

【0068】 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見之相同定義。一實例為 N-苯基羧醯胺。

【0069】 術語「芳脲基」係指 $-\text{NC(O)N-}$ 基團其中一個氮係經芳基取代。

【0070】 術語「苯甲基」係指 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 基團。

【0071】 術語「羧- C_{1-6} -烷氧基」係指羧酸之 C_{1-6} 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)羧甲氧基、羧乙氧基、羧丙氧基。

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。

【0072】 術語「羧醯胺」係指-CONH₂基團。

【0073】 術語「羧基」係指-CO₂H基團；亦稱為羧酸基團。

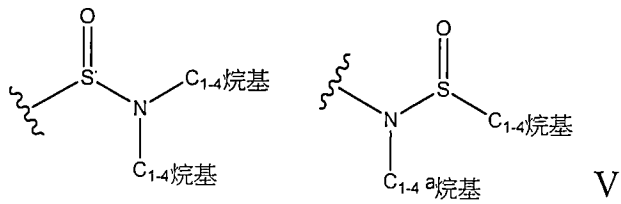
【0074】 術語「氰基」係指-CN基團。

【0075】 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。

【0076】 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。

【0077】 術語「C₂₋₈二烷基胺基」係指經二個相同或不同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」。

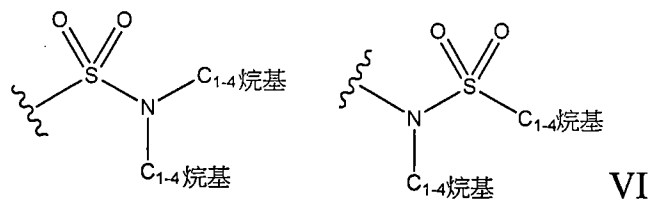
【0078】 術語「C₂₋₈二烷基羧醯胺基」或「C₂₋₈二烷基羧醯胺」係指與醯胺基團相連接之二個相同或不同的烷基，其中烷基係具有如文中所述之相同定義。C₂₋₈二烷基羧醯胺基可用式V表示：



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

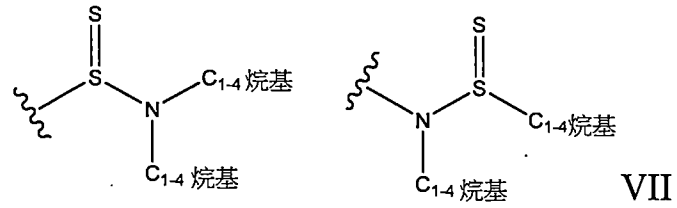
於)N,N-二甲基羧醯胺、N-甲基-N-乙基羧醯胺、N,N-二乙基羧醯胺、N-甲基-N-異丙基羧醯胺等。

【0079】 術語「C₂₋₈ 二烷基磺醯胺」係指如式 VI 所示之下列基團之一：



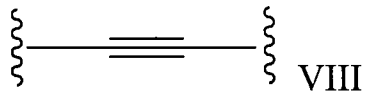
其中 C₁₋₄ 係具有如文中所述之相同定義，例如(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基等。

【0080】 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：



【0081】 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-乙基硫基羧醯胺等。

【0082】 術語「伸乙炔基」係指如式 VIII 所表示之碳-碳叁鍵：



【0083】 術語「甲醯基」係指-CHO 基團。

【0084】 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。

【0085】 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。

【0086】 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。

【0087】 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。

【0088】 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。

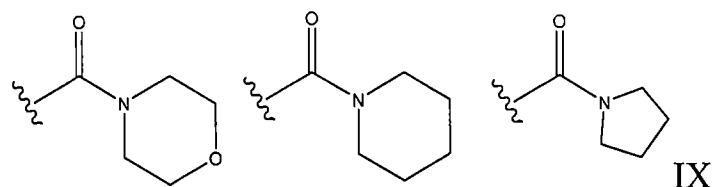
【0089】 術語「C₁₋₆ 鹵基烷硫基」係指直接與硫相連接之鹵烷基，其中該鹵烷基係具有如文中所述之相同定義。實例包括(但不限於)、三氟甲基硫基 (trifluoromethylthio)(亦即 CF₃S-，亦稱為三氟甲基硫基 (trifluoromethylsulfanyl))、1,1-二氟乙基硫基、2,2,2-三氟乙基硫基等。

【0090】 術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴或碘基團。

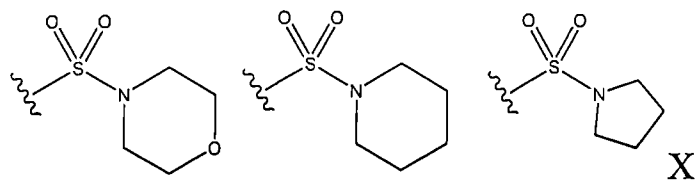
【0091】 術語「雜芳基」係指可為單環、雙稠合環或三稠合環之芳香環系，其中至少一個環碳係經選自(但不限於)O、S 和 N 組成之群中的雜原子取代，其中 N 可視需要經 H、C₁₋₄ 鹼基或 C₁₋₄ 烷基取代。雜芳基基團之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、噻吩基、噁吩基、三嗪基、喹啉基、吡咯基、1H-吡咯基、異喹啉、喹啉、喹啉等。在某些實施例中，此雜芳基原子為 O、S、NH。實例包括(但不限於)、吡咯、吡啶等。其他的實例包括(但不限於)表 1、表 2 中等。

【0092】 術語「雜環」係指非芳香碳環(亦即如文中所定義之 C₃₋₇ 環烷基或 C₄₋₇ 環烯基)其中一、二或三個碳原子係經選自(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、C₁₋₄ 鹼基或 C₁₋₄ 烷基取代且環碳原子視需要係經側氧或硫基側氧基取代，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。

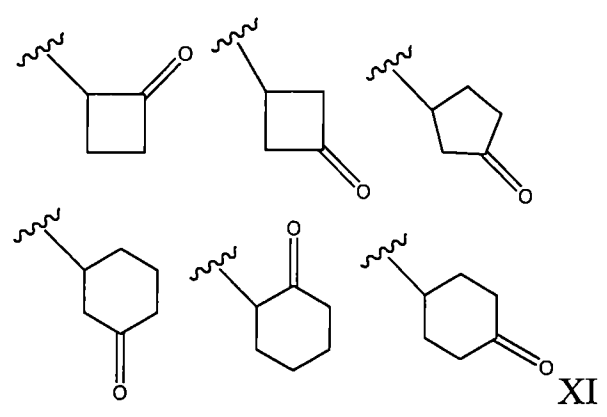
【0093】 術語「雜環羧酸鹼基」係指如文中所定義之帶有一環氮的雜環基團，其中該環氮係直接與羰基鍵結形成一鹼基。實例包括，但不限於式 IX 等。



【0094】 術語「雜環磺基」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-基團鍵結形成一磺基。實例包括，但不限於式 X 等。



- 【0095】 術語「羥基」係指-OH 基團
- 【0096】 術語「羥基胺基」係指-NHOH 基團
- 【0097】 術語「硝基」係指-NO₂ 基團
- 【0098】 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：



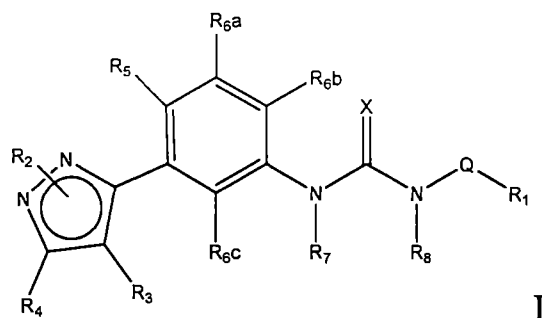
- 【0099】 術語「全氟烷基」係指式-C_nF_{2n+1} 之基團；換言之，全氟烷基為如文中所定義之烷基其中該烷基係經氟原子全取代且因此視為鹵烷基之子基。全氟烷基之實例包括 CF₃、CF₂CF₃、CF₂CF₂CF₃、CF(CF₃)₂、CF₂CF₂CF₂CF₃、CF₂CF(CF₃)₂、CF(CF₃)CF₂CF₃ 等。

- 【0100】 術語「苯氧基」係指 C₆H₅O-基團。
- 【0101】 術語「苯基」係指 C₆H₅-基團。
- 【0102】 術語「磺酸」係指-SO₃H 基團。
- 【0103】 術語「硫醇」係指係指-SH 基團。
- 【0104】 「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。

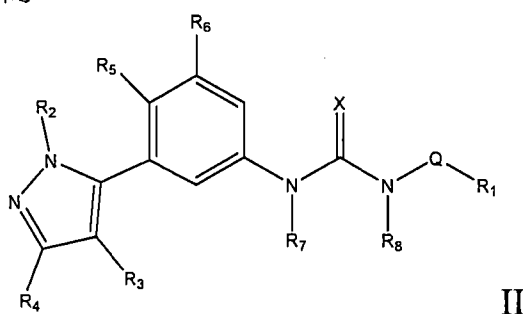
【0105】 本發明之化合物：

【0106】 本發明一方面係涵蓋如式 I 所示之特定的二芳基和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。

【0107】 本發明之某些實施例係涵蓋如下式 II 所示之特定的二芳基和芳基雜芳基脲衍生物：



其中：

i) R_1 為芳基或雜芳基視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 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_{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、經基、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} 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；

ii) R_2 係由下列組成之群中選出： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-7} 環烷基；

iii) R_3 係由下列組成之群中選出：H、 C_{2-6} 烯基、 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、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、雜芳基和苯基；且其中各該 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺、 C_{3-7} 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： 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} 烷基脒基、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、硝基和磺醯胺；

iv) R_4 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、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) R₅ 係由下列組成之群中選出：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、C₁₋₄ 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，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：C₁₋₅ 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、硝基和苯基，且其中該苯基係視需要經 1 至 5 個鹵素原子取代；

vi) R₆ 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；

vii) R₇ 和 R₈ 獨立地為 H 或 C₁₋₈ 烷基；

viii) X 為 O 或 S；及

ix) Q 為 C₁₋₃ 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：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 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。

【0108】 請了解，本發明之特定特色，為了就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。

【0109】 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。

【0110】 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。

【0111】 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，氫的同位素包括氕和氘。

【0112】 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。

【0113】 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} 烷基硫基、 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、

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、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；

【0114】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R₁ 為苯基或萘基，各視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、C₁₋₆ 烷基亞胺基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 共同與其相連的原子形成一 C₅₋₇ 環烷基基團或雜環基團，其各自視需要係經 F 取代；且其中各該 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基亞胺基和雜環各視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、羧醯胺、氰基、C₃₋₇ 環烷基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基和羥基。

【0115】 本發明之某些實施例係關於化合物，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：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、C₁₋₆ 烷基亞胺基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 共同與其相連的原子形成一 C₅₋₇ 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 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基亞胺基和雜環各視需要係經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、

胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、羧醯胺、氰基、C₃₋₇ 環烷基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基和羥基。

【0116】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R₁ 為苯基或萘基，各視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、C₁₋₆ 烷基亞胺基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 共同與其相連的原子形成一 C₅₋₇ 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 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 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：C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基和羥基。

【0117】 本發明之某些實施例係關於化合物，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：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、C₁₋₆ 烷基亞胺基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、雜環、羥基、硝基和苯基，或二個相鄰的 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 共同與其相連的原子形成一 C₅₋₇ 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 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 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：C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基和羥基。

【0118】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R₁ 為苯基或萘基，其視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 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、-CH(OH)CH₃、-N(CH₃)₂、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基[亦即-N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂]、

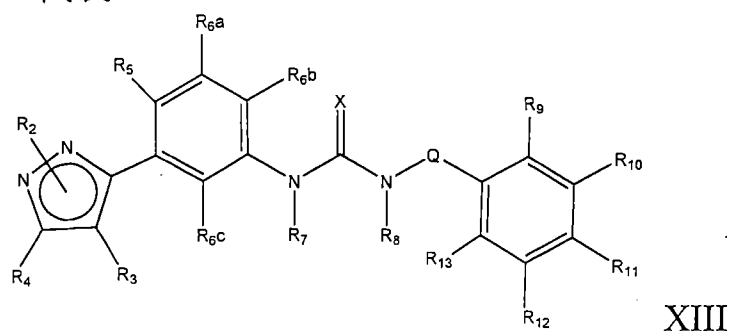
(3-二甲基胺基-丙基)-甲基-胺基[亦即 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$]、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌啶-1-基、嗎福啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羥基、硝基和苯基。

【0119】 本發明之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} 、 R_{14} 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。

【0120】 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，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 $-CF_3$ 。

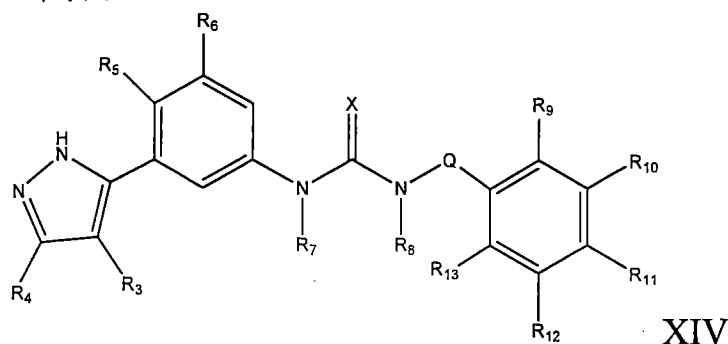
【0121】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R_1 為苯基，其視需要經 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出： $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$ 。

【0122】 本發明之某些實施例係關於其中 R_1 為苯基之化合物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、上下文所述之相同意義。在某些實施例中， R_7 和 R_8 二者為 $-H$ ， Q 為一個鍵，而 X 為 O 。

【0123】 本發明之某些實施例係關於其中 R_1 為苯基之化合物並可用如下所示之式 XIV 代表：



其中：

【0124】 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，其自視需要係包括 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。

【0125】 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。

【0126】 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、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、硝基和苯基。

【0127】 在某些實施例中，R₁ 為苯基，其視需要經獨立地由下列組成之群中選出的 R₉ 至 R₁₃ 取代基取代：-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、氰基、F、Cl、Br、I、-OCF₃、-OCHF₂、-OCFH₂、-OCF₂CF₃、-OCH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CFH₂、-CF₂CF₃、-CH₂CF₃、硝基和苯基。

【0128】 在某些實施例中，R₁ 為苯基，其視需要係經各自獨立地由下列組成之群中選出的 R₉ 至 R₁₃ 取代基取代：-C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(OH)CH₃、-N(CH₃)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)CH₃、氰基、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、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。

【0129】 在某些實施例中，R₁ 為苯基，其視需要係經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出：-C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、氰基、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、硝基和苯基。

【0130】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R₁ 為苯基或萘基，其視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 醯氧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、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、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、羧 o-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、羥基和硝基；且其中該 C₁₋₆ 烷基可視需要經 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 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、胺基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、
 羥基和硝基。

【0131】 在某些實施例中，R₁ 為萘基，其視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、
 R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出：C₁₋₆
 鹽基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基和
 硝基。

【0132】 在某些實施例中，R₁ 為萘基，其視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、
 R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出：
 -C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₃、
 -C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、
 -OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、
 -CH₂CH₂CH₂CH₃、氰基、-F、-Cl、-Br、-I、-OCF₃、-OCHF₂、-OCFH₂、-OCF₂CF₃、
 -OCHF₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CFH₂、-CF₂CF₃、-CH₂CF₃ 和硝基。

【0133】 在某些實施例中，R₁ 為萘基，其視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、
 R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出：
 -C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₃、
 -C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、
 -OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、
 -CH₂CH₂CH₂CH₃、氰基、-F、-Cl、-Br、-I、-OCF₃、-OCHF₂、-OCFH₂、-OCF₂CF₃、
 -OCH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CFH₂、-CF₂CF₃、-CH₂CF₃ 和硝基。

【0134】 在某些實施例中，R₁ 為萘基視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、
 R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 取代基取代，其獨立地係由下列組成之群中選出：-C(O)CH₃、
 -OCH₃、-CH₃、氰基、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃ 和硝基。

【0135】 本發明之某些實施例係關於化合物，其中 R₁ 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、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。

【0136】 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： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基、(3-di 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。

【0137】 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： $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$ 。

【0138】 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} 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 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 C₁₋₆ 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：C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、胺基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、羥基和硝基。

【0139】 在某些實施例中，R₁ 為雜芳基，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：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、硝基和苯基；且其中該苯基可視需要經 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 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基和硝基。

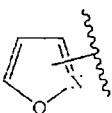
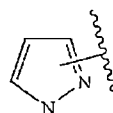
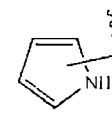
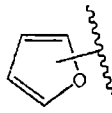
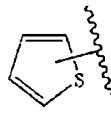
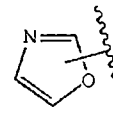
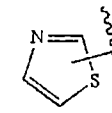
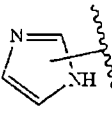
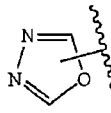
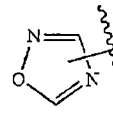
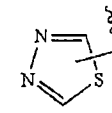
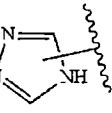
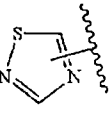
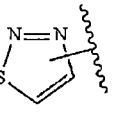
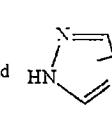
【0140】 在某些實施例中，R₁ 為雜芳基，其視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 取代，其各自獨立地係由下列組成之群中選出：C₁₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、氰基、鹵素、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、硝基和苯基。

【0141】 在某些實施例中，R₁ 為雜芳基，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、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、氰基、-F、-Cl、-Br、-I、-OCF₃、-OCHF₂、-OCFH₂、-OCF₂CF₃、-OCH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CFH₂、-CF₂CF₃、-CH₂CF₃、硝基和苯基。

【0142】 在某些實施例中，R₁ 為雜芳基，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、氰基、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、硝基和苯基。在某些實施例中，R₁ 為雜芳基視需要經 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 取代，其獨立地係由下列組成之群中選出：H、-C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、氰基、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、

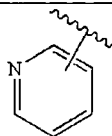
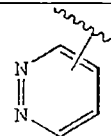
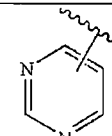
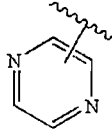
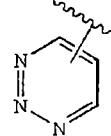
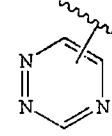
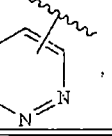
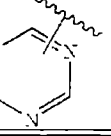
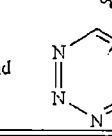
-CF₃、硝基和苯基。

【0143】 在某些實施例中，R₁ 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			
			
			
			
			and 

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)或其中一個環羰上(亦即咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基基團)鍵結。

【0144】 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		
		
		
		and 

其中該雜芳基基團係在任何環羰上鍵結。在某些實施例中，R₁ 係由下列組

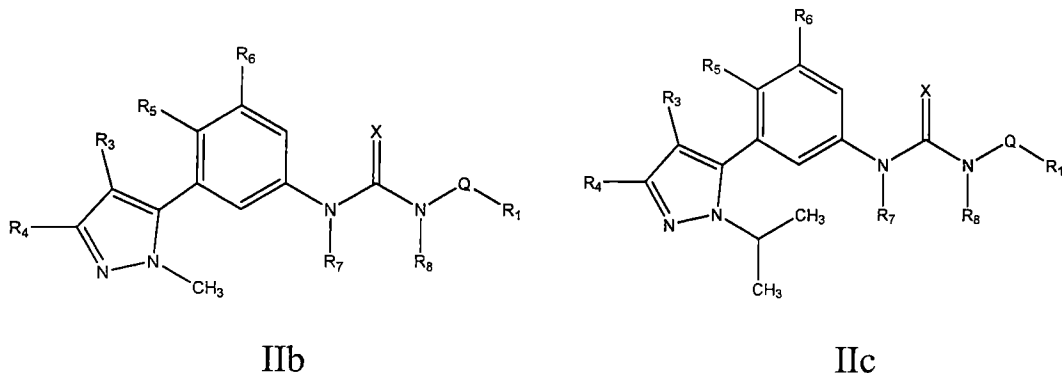
成之群中選出：吡啶基、嗒吡基、嘧啶基和吡嗪基。在某些實施例中， R_1 為吡啶基。

【0145】 在某些實施例中， R_1 為雜芳基，例如但不限於表 1 和 2 所示者，其視需要係經 1 至 3 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} 烷基硫基、 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} 烷基硫基、 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。

【0146】 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。

【0147】 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： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在某些實施例中， R_2 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

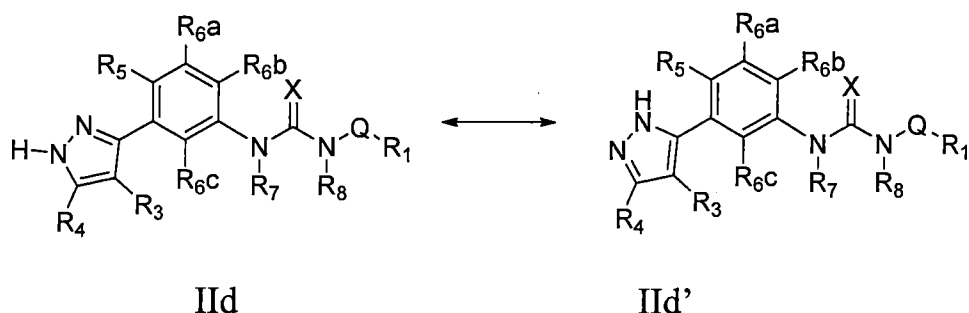
【0148】 本發明之某些實施例可分別由下所示之式 IIb 和 IIc 代表：



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。

【0149】 本發明之某些實施例係關於其中 R_2 為 H 之化合物。

【0150】 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式 II d 和 II d' 說明如下：



【0151】 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 II d 和式 II d' 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。

【0152】 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 $-CH_2CH=CH_2$ 。

【0153】 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。

【0154】 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。

【0155】 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。

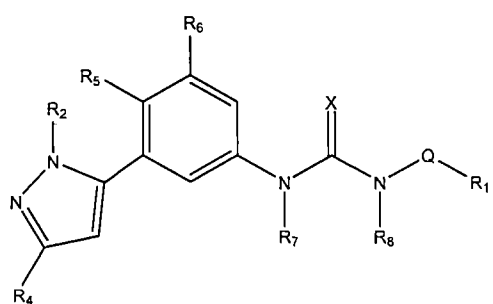
【0156】 在某些實施例中，R₃ 係由下列組成之群中選出：H、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、鹵素、雜芳基或苯基；且其中各該 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基和苯基基團可視需要經 1 至 5 個獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：C₂₋₈ 二烷基胺基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 炔基、鹵素、C₁₋₄ 鹵基烷氧基和羥基。

【0157】 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、cyclo 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。

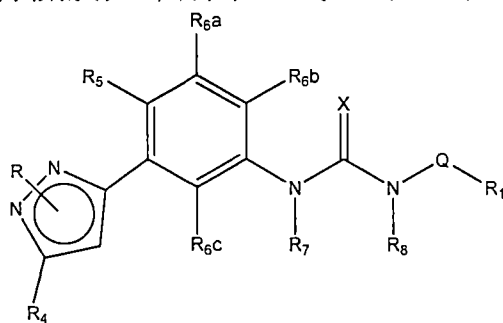
【0158】 本發明之某些實施例係關於其中 R₃ 為 H 或鹵素之化合物。

【0159】 在某些實施例中，R₃ 為 H、F、Cl 或 Br。

【0160】 本發明之某些實施例係關於如下所示之式 IIe 和 Ie 化合物：



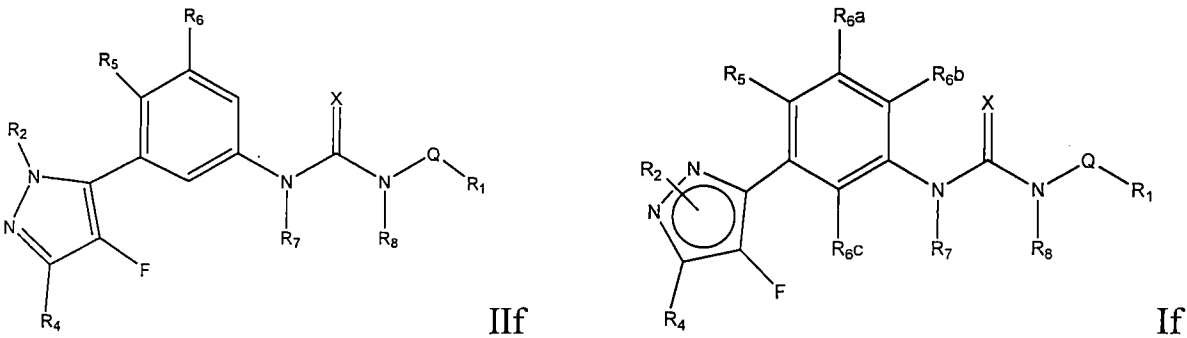
IIe



Ie

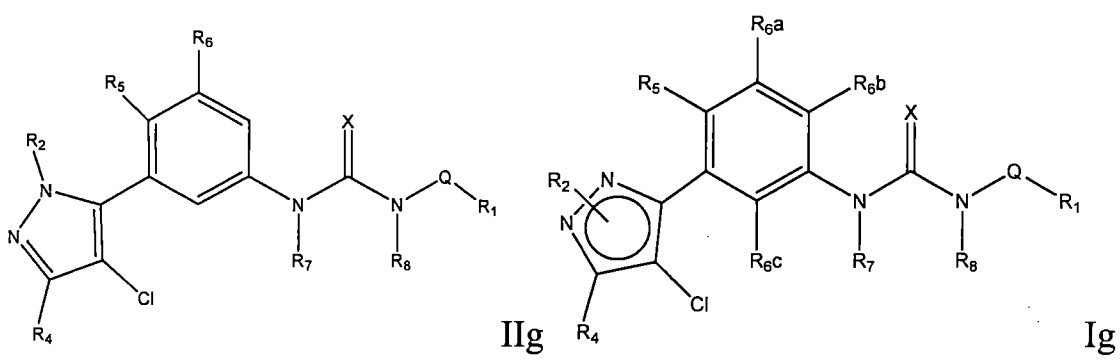
其中式 IIe 和 Ie 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0161】 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：



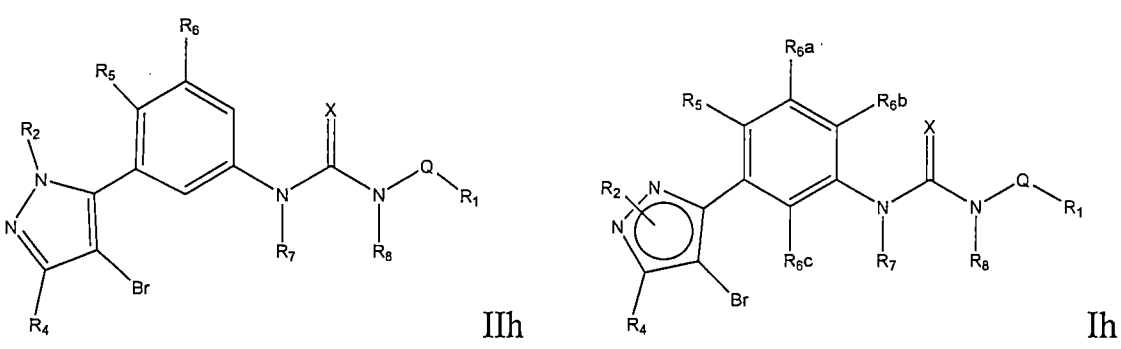
其中式 II_f 和 I_f 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0162】 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。

【0163】 本發明之某些實施例係關於如下所示之式 II_h 或 I_h 化合物：



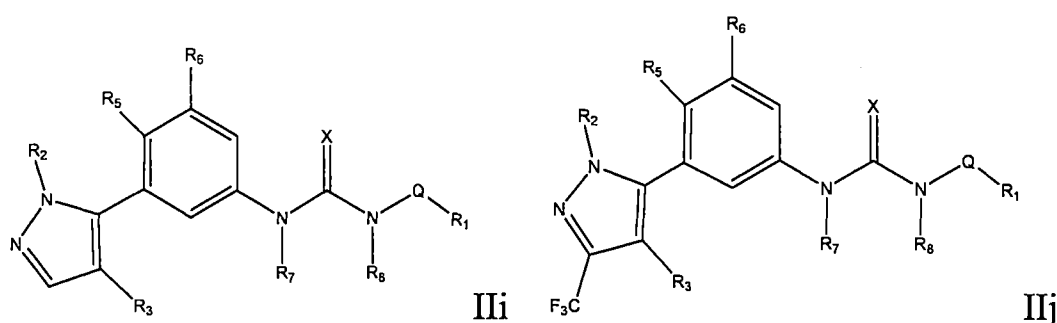
其中式 II_h 和 I_h 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0164】 本發明之某些實施例係關於其中 R₄ 係由下列組成之群中選出之化合物：H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 鹵烷基。

【0165】 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 $-CH_2CF_3$ 。

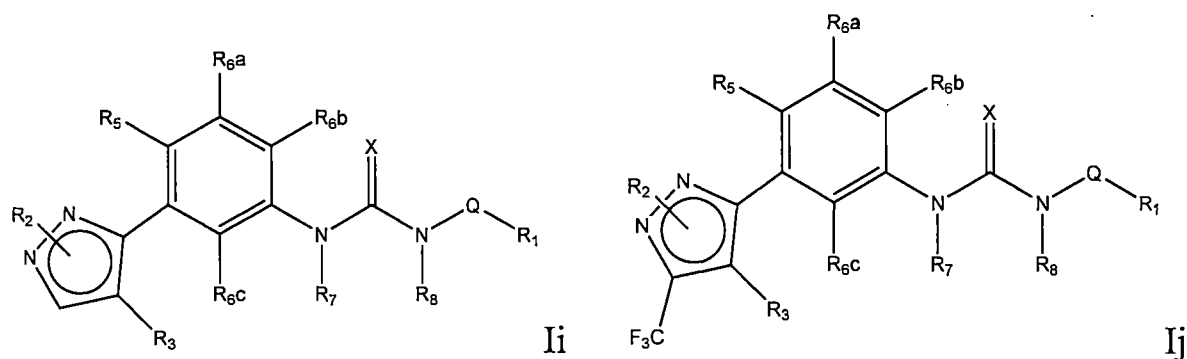
【0166】 在某些實施例中， R_4 係由下列組成之群中選出：H 或 $-CF_3$ 。

【0167】 本發明之某些實施例係關於如下所示之式 IIi 和 IIj 化合物：



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

【0168】 本發明之某些實施例係關於如下所示之式 Ii 和 Ij 化合物：



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。

【0169】 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、羰基- C_{1-6} -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。

【0170】 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。

【0171】 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。

【0172】 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。

【0173】 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]。

【0174】 在某些實施例中， R_5 係由下列組成之群中選出： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、羥基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCFH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -鄰-Cl、 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -間-Cl 和 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -對-Cl。

【0175】 在某些實施例中， R_5 係由下列組成之群中選出： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、羥基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -對-Cl。

【0176】 在某些實施例中， R_5 為 $-\text{OCH}_3$ 。

【0177】 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。

【0178】 在某些實施例中， R_6 為 H。

【0179】 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。

【0180】 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、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基和硝基。

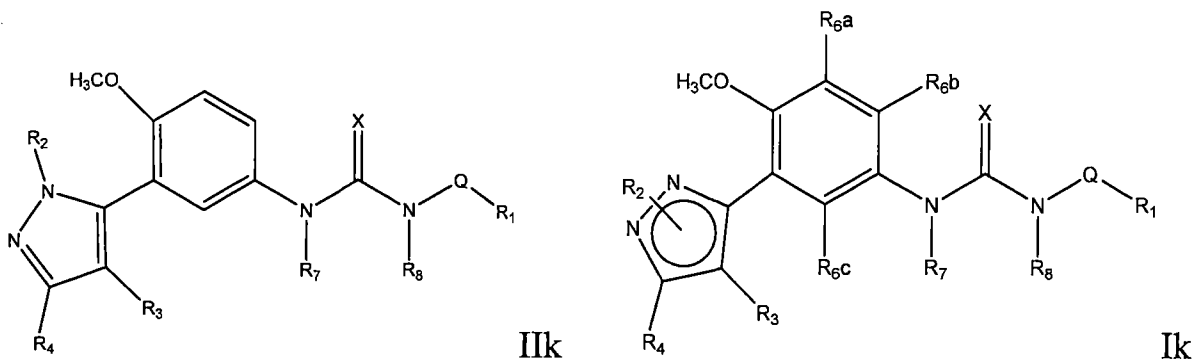
【0181】 本發明之某些實施例係關於其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出之化合物： H 、 C_{1-6} 烷氧基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素和羥基。

【0182】 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。

【0183】 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。

【0184】 在某些實施例中， R_5 為 $-OCH_3$ 。

【0185】 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。

【0186】 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。

【0187】 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。

【0188】 在某些實施例中， R_7 係由下列組成之群中選出之化合物：
 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和
 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

【0189】 在某些實施例中， R_7 為 H 。

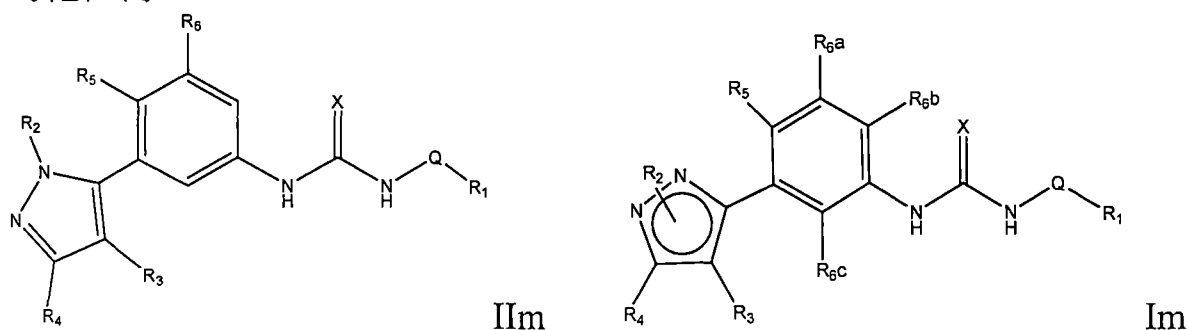
【0190】 本發明之某些實施例係關於其中 R_8 為 H 或 C_{1-8} 烷基之化合物。

【0191】 在某些實施例中， R_8 係由下列組成之群中選出之化合物：
 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和
 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

【0192】 在某些實施例中， R_8 為 H 。

【0193】 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。

【0194】 本發明之某些實施例係關於如下所示之以式 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、上下文所述之相同意義。

【0195】 本發明之某些實施例係關於其中 X 為 O (亦即氧)之化合物。

【0196】 本發明之某些實施例係關於其中 X 為 S (亦即硫)之化合物。

【0197】 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。

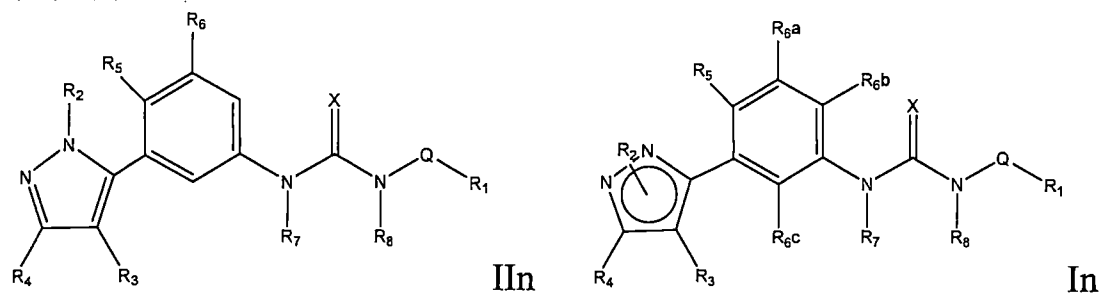
【0198】 本發明之某些實施例係關於其中 Q 為 C_{1-3} 伸烷基視需要經

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)。

【0199】 在某些實施例中，Q 為-CH₂-。

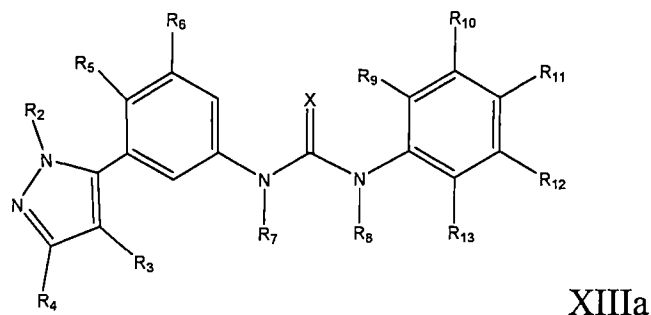
【0200】 本發明之某些實施例係關於其中 Q 為一個鍵之化合物。

【0201】 本發明之某些實施例係關於如下所示之以式 II_n 和 I_n 代表的化合物：



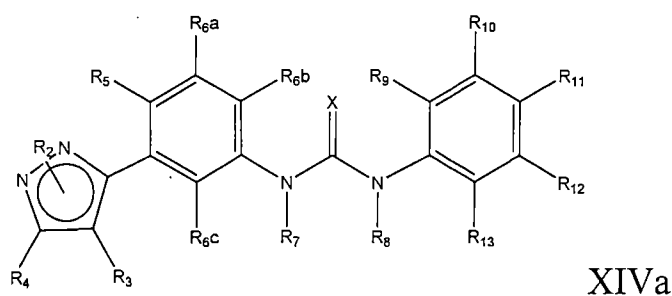
其中式 II_n 和 I_n 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。

【0202】 在某些實施例中，R₁ 為苯基並可以如下所示之式 XIII_a 代表：



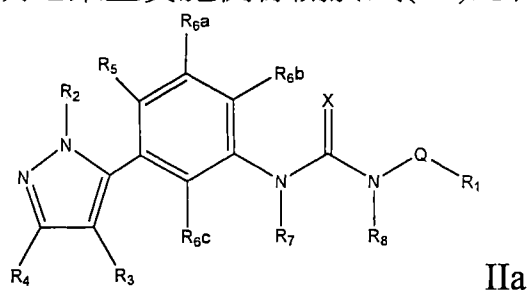
其中式 XIII_a 中的各變數係具有如文中、上下文中所述之相同意義。在某些實施例中，R₇ 和 R₈ 二者為 H。在某些實施例中，X 為 O (亦即氧)。

【0203】 在某些實施例中，R₁ 為苯基並可以如下所示之式 XIV_a 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， R_7 和 R_8 二者為 H。在某些實施例中，X 為 O (亦即氧)。

【0204】 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} 鹼基、 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} 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：鹵素和羰- C_{1-6} -烷氧基；

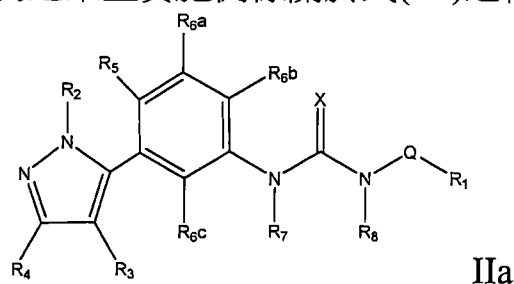
R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出：H、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 鹵基烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、羥基和硝基；

R_7 和 R_8 二者為 H；

X 為 O；及

Q 為一個鍵。

【0205】 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；

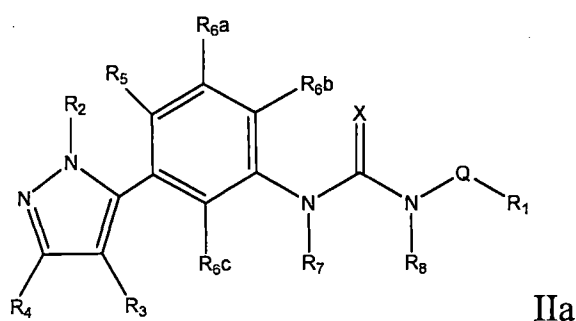
R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出：H、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羥基和硝基；

R_7 和 R_8 二者為 H；

X 為 O；及

Q 為一個鍵。

【0206】 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，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、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；

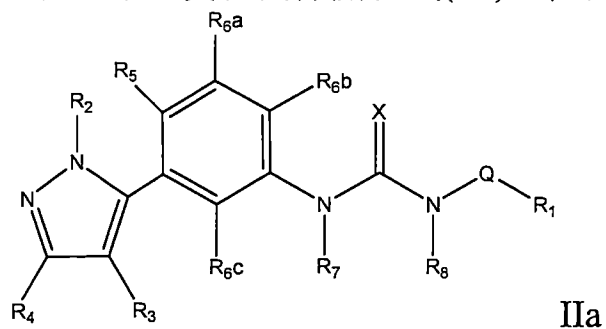
R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自獨立地係由下列組成之群中選出：-H、-OCH₃、-CH₃、
-N(CH₃)₂、氰基、F、Cl、Br、-OCF₃、羥基和硝基；

R_7 和 R_8 二者為 H；

X 為 O；即

Q 為一個鍵。

【0207】 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：-C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、氰基、
-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、羥基和硝基；

R_2 為-CH₃；

R_3 為-H、-F、-Cl 或-Br；

R_4 為-H；

R_5 係由下列組成之群中選出：-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、
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；

R_7 和 R_8 二者為 H；

X 為 O；及

Q 為一個鍵。

【0208】 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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
24		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-苯基-脲
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
		基-苯基]-脲
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-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
49		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
50		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
51		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡啶-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-吡啶-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-吡啶-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-吡啶-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-苄乙基氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
66		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄乙基氧基-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

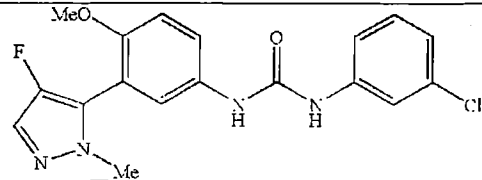
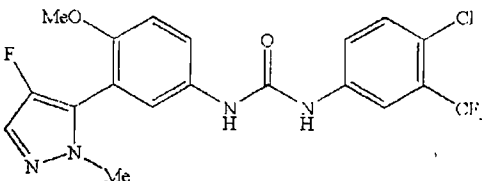
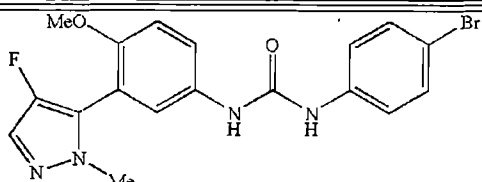
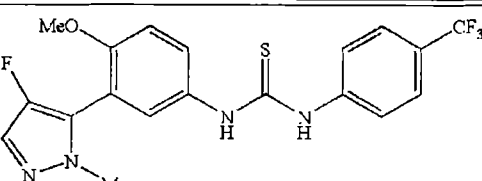
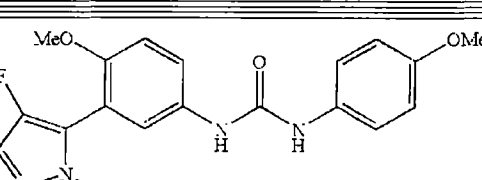
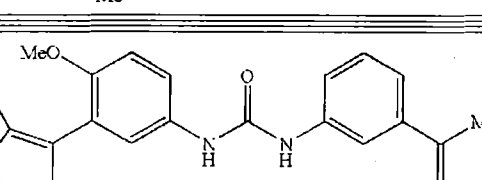
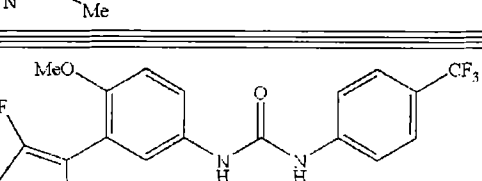
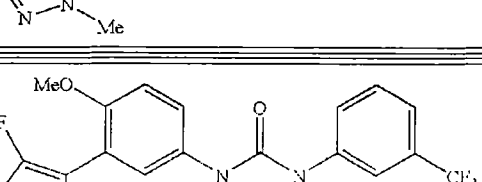
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
83		1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
84		1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
85		1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
86		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲
87		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
88	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

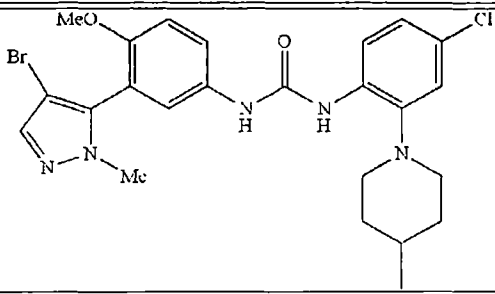
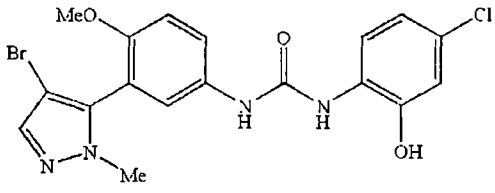
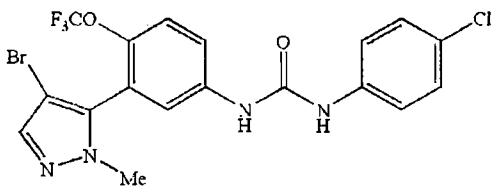
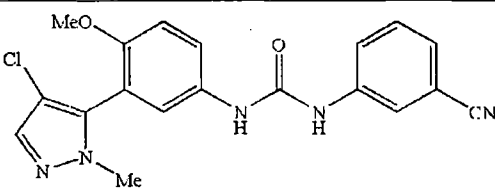
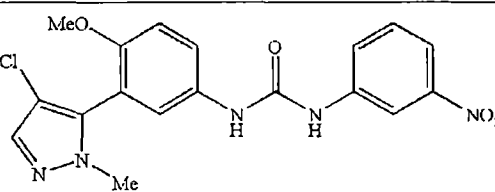
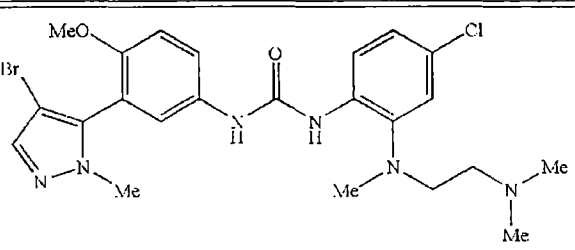
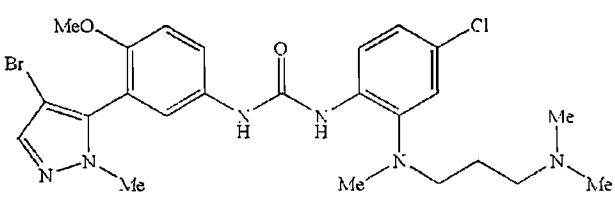
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
106		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-脲
107		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羥基-苯基)-脲
108		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
109		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲
110		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
114		1-(3-乙醯基-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-羥基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
120		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羥基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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

表3

化合物#	結構	化學名稱
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
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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
140		1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
141		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
142		1-[4-(2-二甲基氨基-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-(2-二甲基氨基-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-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
145		1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯基-脲
146		1-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
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-羥基-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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
160		1-(4-氯-3-羟基-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-羟基-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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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

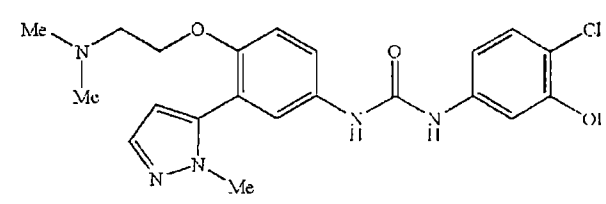
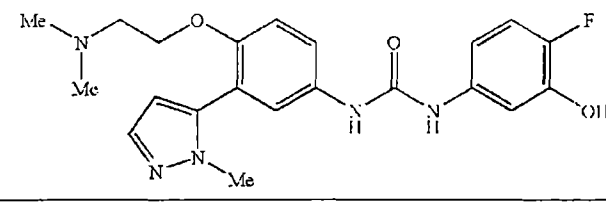
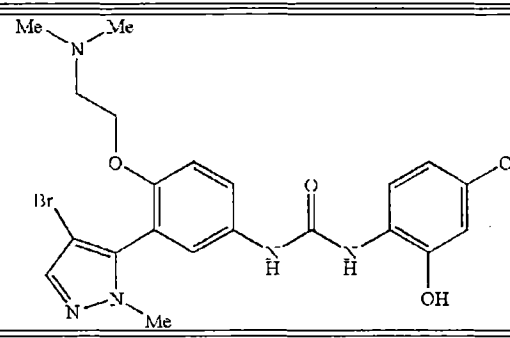
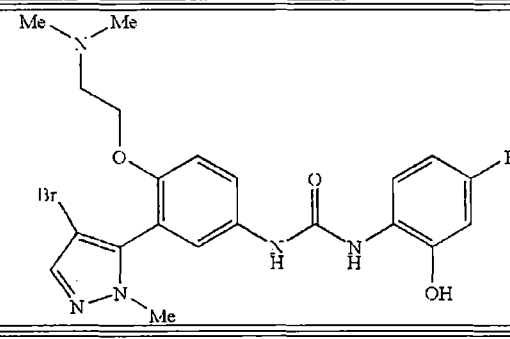
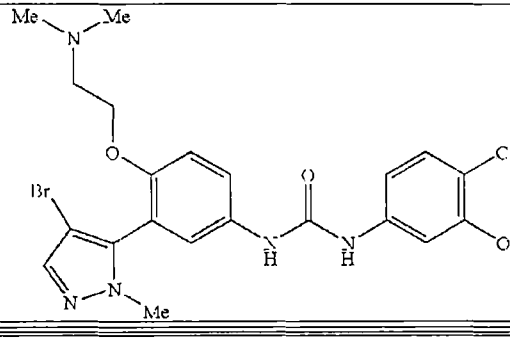
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
170		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
171		1-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
172		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羥基-苯基)-脲
173		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲
174		1-[3-(4-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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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

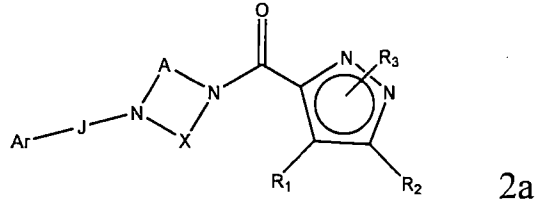
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
180		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥基-苯基)-脲
181		1-(4-氯-3-羥基-苯基)-3-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
182		1-[4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲
183		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
184		1-(4-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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-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-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-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

表 3		
化合物#	結構	化學名稱
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
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

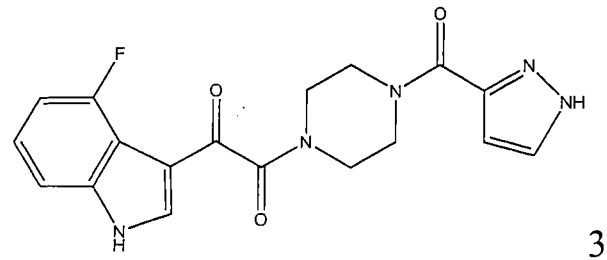
表 3		
化合物#	結構	化學名稱
195		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羥基-苯基)-脲
196		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥基-苯基)-脲

【0209】 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 R₁、R₂、R₃、Ar、A、X 和 J 係具有如文中、上下文中所述之相同定義。

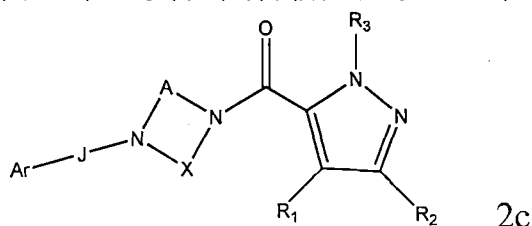
【0210】 在某些實施例中，本發明之化合物為不同於 1-(4-(1H-吡唑-3-羰基)哌咩-1-基)-2-(4-氟-1H-吡咯-3-基)乙-1,2-二酮，係以下式 3 代表：



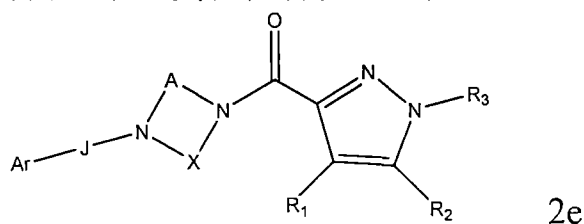
【0211】 請了解，本發明之特定特色，為了就明確起見係以個別的實施例內容來描述，其亦可以組合於單一實施例中來提供。相反地，本發明的各種特色，為了簡潔起見係以單一實施例內容來描述中，其亦可個別或以任何適合的次組合來提供。關於包含在文中所述的通用化學式內以變數(例如 R_1 、 R_2 、 R_3 、Ar、A、X 和 J)表示之化學基團之實施例的所有組合例如(Ia、Ic 和 Ie)，係特別涵蓋在本發明中就如同其明確揭示至此等組合包含產生穩定化合物之化合物程度(亦即可就生物活性分離、定性和檢測之化合物)。此外，描式此等變數之實施例中所列的所有化學基團次組合，以及文中所述的用途和醫療適應症之所有次組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。

【0212】 請了解及明瞭，式 2a 之化合物和從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，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。

【0213】 本發明之某些實施例係關於式 2c 之化合物：



【0214】 本發明之某些實施例係關於式 2e 之化合物：



【0215】 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。

【0216】 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。

【0217】 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。

【0218】 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。

【0219】 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一 C_3 - C_7 碳環基。

【0220】 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一 C_5 碳環基。

【0221】 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 烷基含芳基；且其中芳基視需要係經 C_1 - C_6 烷氧基取代。

【0222】 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。

【0223】 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。

【0224】 在某些實施例中，A 和 X 各自為 $-CH_2CH_2-$ ，各自視需要係經 C_1 - C_3 烷基取代。

【0225】 在某些實施例中，A 和 X 各自為-CH₂CH₂-，各自視需要係經甲基取代。

【0226】 在某些實施例中，A 和 X 各自獨立地為-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)CH₂-。

【0227】 在某些實施例中，J 為-CH₂CH₂-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。

【0228】 在某些實施例中，J 為-CH₂CH₂-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=NOCH₃。

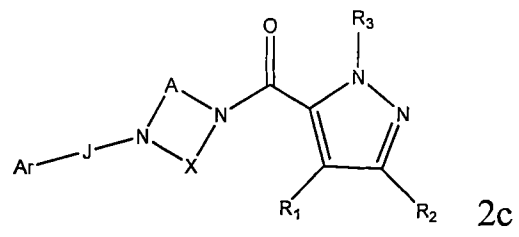
【0229】 在某些實施例中，J 為-CH₂CH₂-、-C(=NOCH₃)CH₂-、-C=OCH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂-或-CHOHCH₂-。

【0230】 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：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。

【0231】 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。

【0232】 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。

【0233】 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；

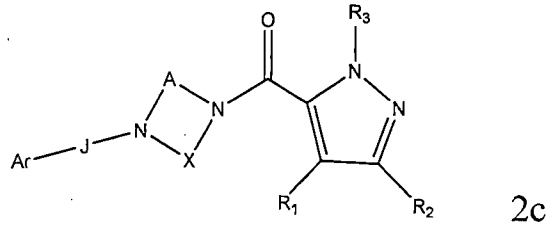
R_3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基或經 C_1 - C_6 烷氧基取代之芳基；

A 和 X 各自為 $-CH_2CH_2-$ ，各自視需要係經 C_1 - C_3 烷基取代；

J 為 $-CH_2CH_2-$ 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 $=NO-C_1$ - 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。

【0234】 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；

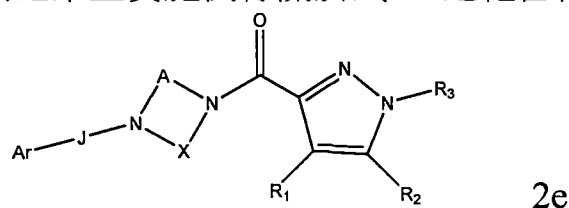
A 和 X 各自獨立地為 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2-$ ；

J 為 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(=NOMe)CH_2-$ 、 $-C=OCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、

$-C(CH_3)_2CH_2-$ 、或 $-CHOHCH_2-$ ；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。

【0235】 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_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；

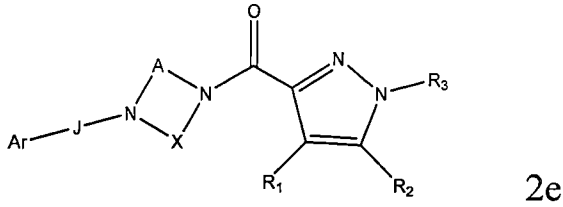
R_3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基或經 C_1 - C_6 烷氧基取代之芳基；

A 和 X 各自為 $-CH_2CH_2-$ ，各視需要係經 C_1 - C_3 烷基取代；

J 為 $-CH_2CH_2-$ 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 $=NO-C_1$ - C_3 烷基；即

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。

【0236】 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。

【0237】 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。

【0238】 本發明之某些實施例係包括一或多種由下列表 4 中所示之基團中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)- 哌啶-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]-咪唑 -1-基}-甲酮
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

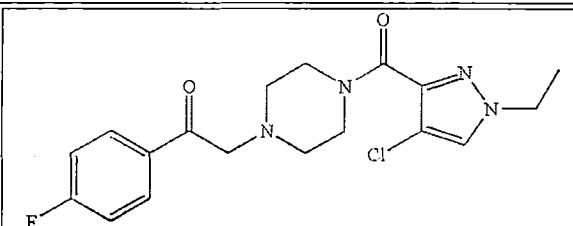
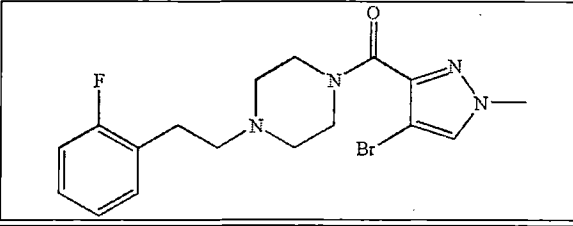
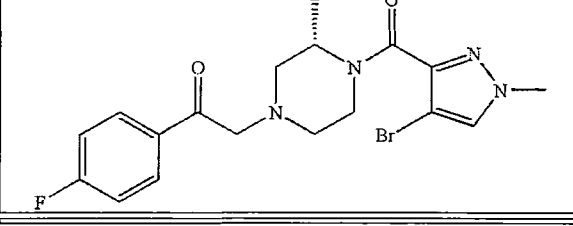
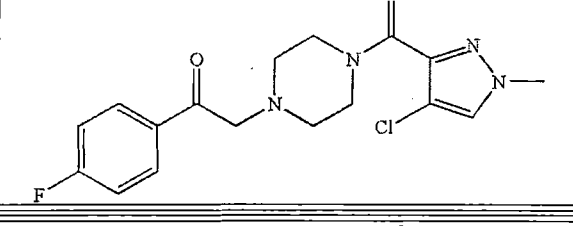
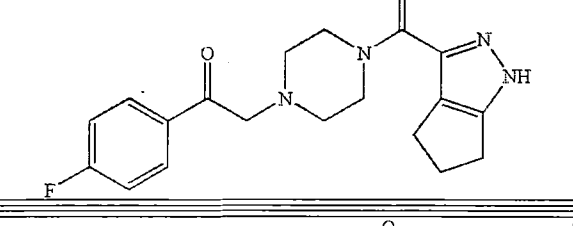
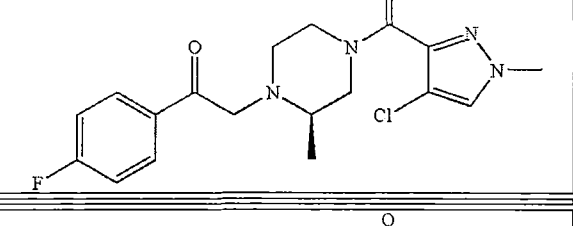
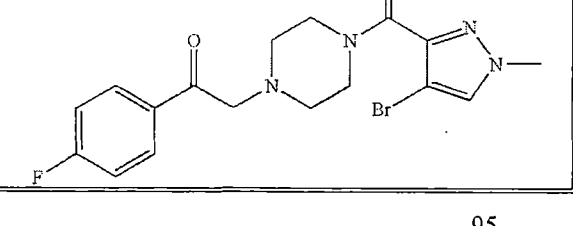
表 4		
化合物編號	化學結構	化學名稱
7		2-[4-(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
8		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
9		2-[(S)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-3-甲基-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
10		2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
11		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1,4,5,6-四氫-環戊吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
12		2-[(R)-4-(4-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

表 4

化合物 編號	化學結構	化學名稱
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
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

表 4		
化合物 編號	化學結構	化學名稱
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
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-肟

表 4

化合物 編號	化學結構	化學名稱
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
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

表 4

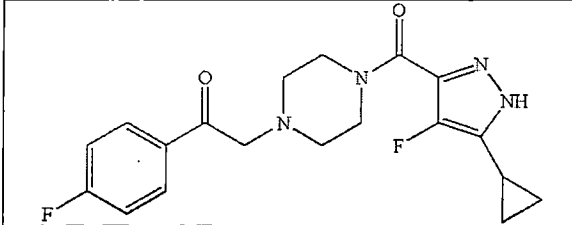
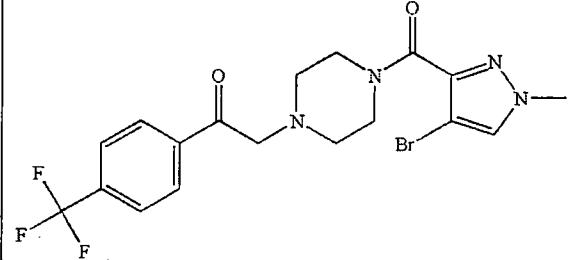
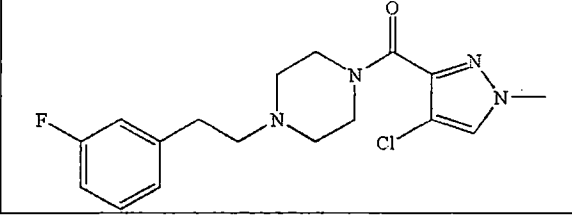
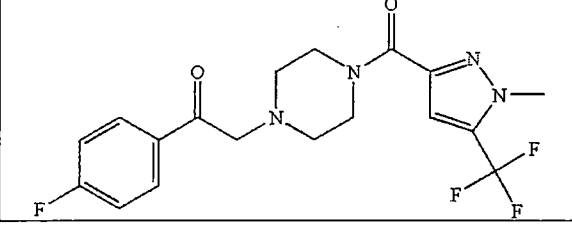
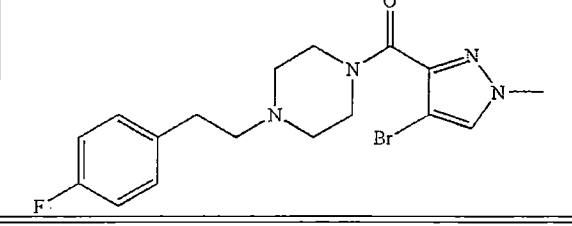
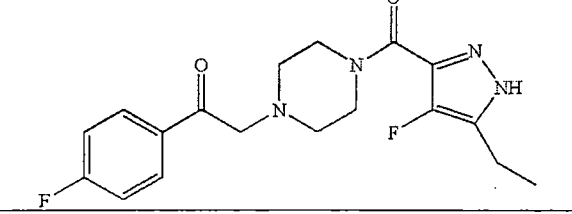
化合物 編號	化學結構	化學名稱
32		2-[4-(5-環丙基-4-氟-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
33		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酮
34		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
35		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
36		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
37		2-[4-(5-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮

表 4

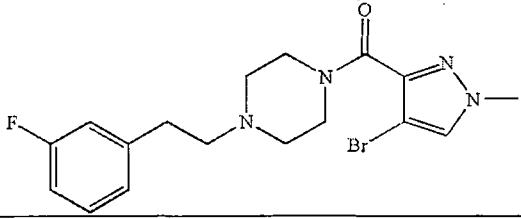
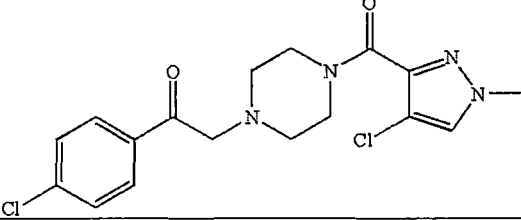
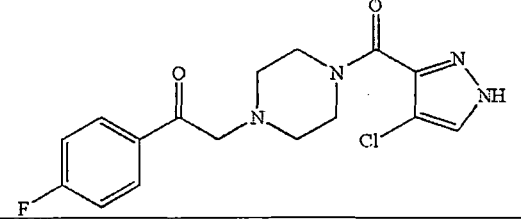
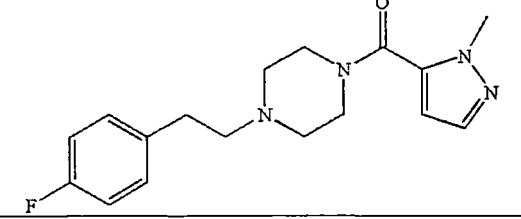
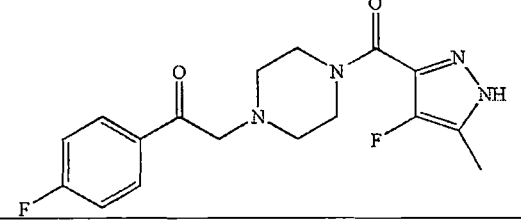
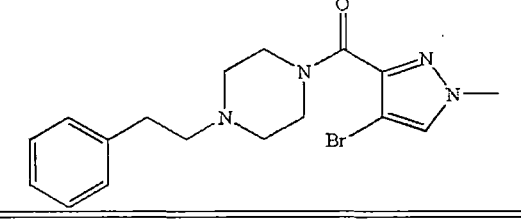
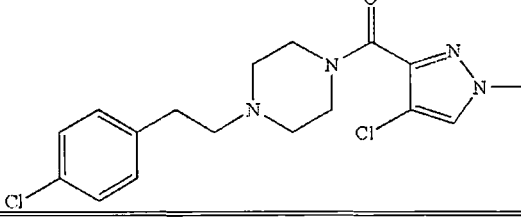
化合物 編號	化學結構	化學名稱
38		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-甲酮
39		2-[4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氯-苯基)-乙酮
40		2-[4-(4-氯-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
41		{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-甲酮
42		2-[4-(4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
43		(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-(4-phen 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
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

表 4

化合物 編號	化學結構	化學名稱
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
63		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-2-甲基-丙基]-哌啶-1-基}-甲酮

表 4

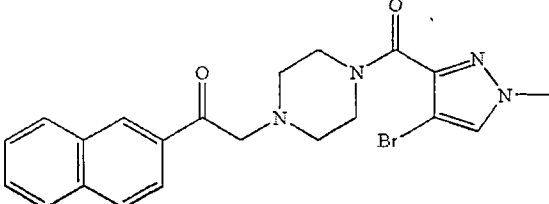
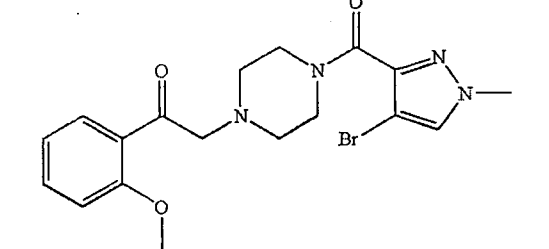
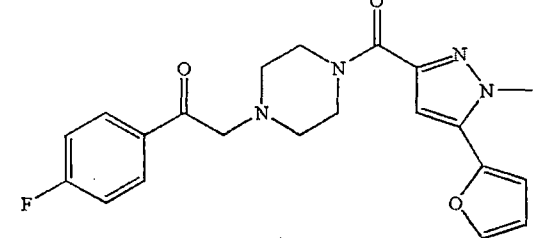
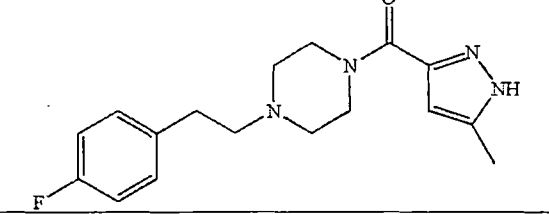
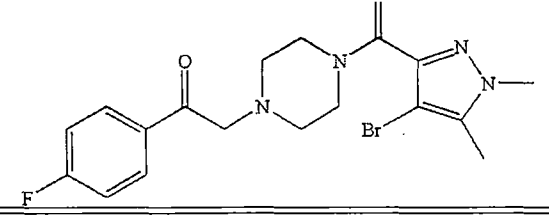
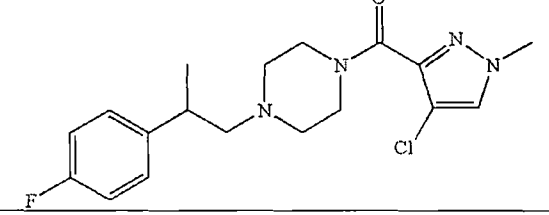
化合物 編號	化學結構	化學名稱
64		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-萘-2-基-乙酮
65		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮
66		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-呋喃-2-基-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
67		{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲酮
68		2-[4-(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟-苯基)-乙酮
69		(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-{4-[2-(4-氟-苯基)-丙基]-哌啶-1-基}-甲酮

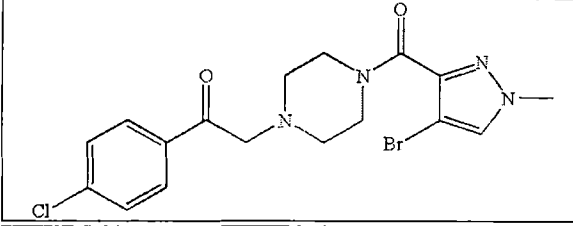
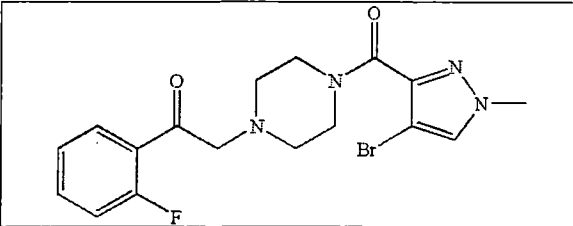
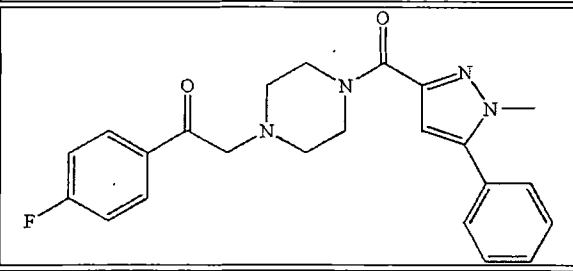
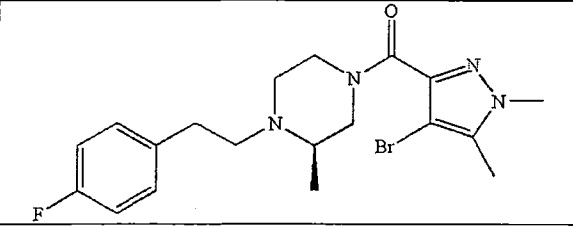
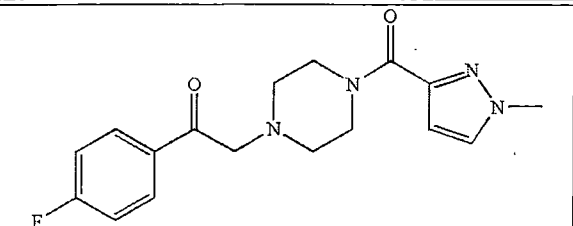
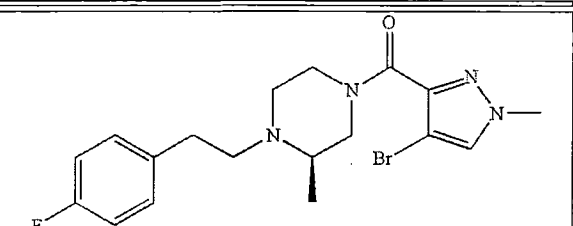
表 4		
化合物 編號	化學結構	化學名稱
70		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氯-苯基)-乙酮
71		2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-1-(2-氟-苯基)-乙酮
72		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
73		(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{(R)-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-哌啶-1-基}-甲酮
74		1-(4-氟-苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌啶-1-基]-乙酮
75		(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

表 4		
化合物 編號	化學結構	化學名稱
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
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

表 4		
化合物 編號	化學結構	化學名稱
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]-咪唑-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]-咪唑-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]-咪唑-1-基}-甲酮

【0239】 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、溶劑化物及特別是水合物。

【0240】 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。

【0241】 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 5-HT_{2A} 血清素受體有關的病症，例如 REM 睡眠行為障礙。

【0242】 本發明之某些實施例係關於亦稱為匹莫范色林(pimavanserin)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(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。

【0243】 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。

【0244】 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。

【0245】 預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙

【0246】 正常的睡眠週期分成 5 個時期：非-REM 第 1 期、非-REM 第 2 期、非-REM 第 3 期、非-REM 第 4 期及 REM。表 5 係彙整各時期之特徵。

表 5：睡眠期

時期	特徵	花費時間	與時期有關的睡眠障礙
清醒	眼睛打開、對外部刺激	每天 16-18 小	嗜睡症

(0 期)	有反應、可清楚交談	時	幻覺
非-REM		每晚 4-7 小時	失眠症 NREM-有關的異樣睡眠：意識不清的喚醒、睡眠驚恐障礙、夢遊
*第 1 期-淺睡	清醒和睡眠之間的過渡期，被叫醒的人將聲稱未睡著		
*第 2 期-淺睡	淺睡的主體		
*第 3&4 期-深睡	EEG 讀數上的慢(δ)波最深及最恢復性睡眠		
REM * (快速動眼)	腦波與清醒時相類似，大部份鮮明的夢係發生在此時期，身體麻痺	每天 90-120 分鐘	REM 睡眠行為障礙

*每晚經過 5 個時期之週期

【0247】 不同的睡眠障礙係與非-REM 和 REM 有關，各自具有不同的病理生理學。例如，夢遊及相關的病症與夢境行為無關，但係在慢波睡眠之不完全喚醒之後發生。所有的非-REM 異樣睡眠享有共同的病理生理學，其係在慢波睡眠期間依賴破壞清醒和睡眠調節系統間的界線。相較於快速動眼(REM)睡眠行為障礙(RBD)，其係發生在 REM 睡眠期間且可能與夢境行為有關。

【0248】 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，路易氏體型失智症協會預估，單獨在美國將會有 110 萬人受 DLB 影響。當表現為注意力缺乏和起伏之認

知功能障礙為 DLB 之核心組成的同時，患者在疾病早期亦展現顯著的行為障礙，包括 RBD 行為。RBD 影響介於 50%至 80%的 DLB 病患且其特徵為在與 REM 有關的睡眠階段期間及睡眠階段過渡期間出現異常行為和發聲。當個體在 REM 睡眠期間為正常麻痺時，患有 RBD 之個體在另外完整的 REM 睡眠期間缺乏肌肉麻痺。因此，病患展現反映其夢境之暴力行為，包括在睡覺期間尖叫和奔跑，以及踢、毆打或勒住其伴侶。病患對這些行為記憶有限，其通常係由其伴侶所觀察到。當 RBD 之病理生理了解甚少的同時，此症狀已與路易氏體病症中的幻視相關聯。RBD 的存在係與帕金森氏症中增加的幻覺和妄想風險有關。再者，入睡 REM 期期間的夢境可能組合白天幻覺的內容與病患對夢境的反應，其通常涉及追趕或攻擊。此外，已顯示幻視可能與 REM 期一致。因此，降低幻視之藥物亦可能具有降低 REM 睡眠行為之潛在性。儘管高盛行的 RBD 及其對病患及其家人之生活品質的戲劇性影響，目前並無核可其治療的醫藥。事實上，已有少許逢機對照的試驗用以評估藥物對治療 RBD 之效用和安全性。氯硝西洋(clonazepam)，一種長效的苯并二氮呋，通常作為核準標示外藥品用於治療 RBD 之病患。此藥物係與年長病患中令人憂心的副作用有關，包括混淆、日間鎮定及跌倒風險增加。再者，長期使用苯并二氮呋已顯示與認知障礙有關，特別是患有失智症病患中令人憂心的副作用。就用於 RBD 病患之安全和有效的治療仍有明顯未滿足的需求。

【0249】 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用途之外，文中所揭示的化合物或信可用於治療 REM 睡眠行為障礙及改善其癥狀。

【0250】 快速動眼(REM)睡眠行為障礙為一種睡眠障礙，其中在 REM 期間患者身體上生動表演，通常伴隨口聲和突然之不愉悅夢，通常為暴力的手臂和腳動作，有時稱為夢境演繹行為。

【0251】 患者在 REM 睡眠期間正常不會移動，在夜晚期間正常的睡眠期發生許多次。約 20%的患者睡眠係花費在 REM 睡眠中，通常為作夢時間，其主要是發生在下半夜期間。REM 睡眠行為障礙的發生通常為突然的，且情節可能偶然發生或一晚數次。此障礙可能隨時間更惡化。

【0252】 REM 睡眠行為障礙可能與其他神經性症狀，例如路易氏體失智症(包括路易氏體型失智症、帕金森氏症失智)、帕金森氏症或多系統萎縮症和阿茲海默症有關。

【0253】 本發明之代表性方法

【0254】 本發明一方面係涵蓋於一個體中預防或治療 REM 睡眠行為障礙之方法，其包括投予該有此需要之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醫藥組成物。在某些實施例中，該個體亦可能具有另外的神經性症狀，例如(但不限於)路易氏體失智症(其包括路易氏體型失智症)、帕金森氏症或多系統萎縮。

【0255】 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。

【0256】 本發明一方面為一化合物用於製造醫藥品供用於預防或治療 REM 睡眠行為障礙之用途。

【0257】 本發明一實施例為一化合物用於製造醫藥品供用於預防或治療 REM 睡眠行為障礙之用途。

【0258】 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動物體之方法中。

【0259】 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，用於預防或治療 REM 睡眠行為障礙之方法中。

【0260】 本發明一方面係關於醫藥組成物，其包含(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 及其於治療和預防 REM 睡眠行為障礙之用途。

【0261】 本發明一方面係關於在一個體中供預防或治療 REM 睡眠行為障礙之套組，其包括一容器及本發明之醫藥組成物。

【0262】 本發明一方面係涵蓋於一個體中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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成物。

【0263】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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} 反向促效劑得以治療及/或預防 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合。

【0264】 某些實施例為係關於在一有此需要的對象中降低 REM 睡眠行為障礙情節之頻率、嚴重性或其組合之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於在一有此需要的對象中降低每個睡眠周期之異常發聲和運動行為的頻率之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於在一有此需要的對象中降低每個睡眠周期之惡夢容量的方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於在一有此需要的對象

中降低睡眠期間對該對象之可能傷害或傷害的方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於增加該對象之伴侶的睡眠品質之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於在一有此需要的對象中改善主觀睡眠品質和客觀的睡眠程度或其組合之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於在一有此需要的對象中改善與 REM 睡眠行為障礙有關的臨床醫師之整體改變評估的方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於在一有此需要的對象中降低 REM 睡眠行為障礙行為的頻率之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於降低 REM 睡眠行為障礙行為的嚴重性之方法，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，REM 睡眠行為障礙行為係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。某些實施例係關於在一有此需要的對象中降低每週對患者或伴侶具傷害行為的夜晚數之方法，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，具傷害行為係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。某些實施例係關於在一有此需要的對象中減少每週的惡夢數之方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。某些實施例係關於在一有此需要的對象中改善該對象之簡易智能狀態測驗得分的方法，其包括投予該對象一治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑。

【0265】 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。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、多形物或溶劑化物為約 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，此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 20 mg，約 40 mg，約 80 mg 或約 160 mg。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑為莫范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，此治療上有效量之莫范色林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 17 mg 至約 34 mg。在某些實施例中，此治療上有效量之莫范色林或其醫藥上可接受鹽、水合物、多形物或溶劑化物為約 17 mg，或約 34 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 1 天給藥 1 次，1 天 2 次或 1 天 3 次。在某些實施例中，此 5-HT_{2A} 反向促效劑係配置為立即釋放、延長釋放、延遲釋放或其任何組合。在某些實施例中，此 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。在某些實施例中，此治療上有效量之 5-HT_{2A} 反向促效劑係在早上每天給藥 1 次或每天 2 次，或在患者就寢前 1 小時每天給藥 1 次。

【0266】 在某些實施例中，該對象為人類。在某些實施例中，該對象為年長成人。在某些實施例中，該人類為經診斷患有神經退化性疾病之成人。在某些實施例中，該神經退化性疾病係由下列組成之群中選出：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、阿茲海默症精神病及其任何組合。在某些實施例中，此人類為經診斷患有選自下列症狀之成人：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、失眠症及其任何組合。在某些實施例中，該人類係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合。在某些實施例中，該人類係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、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、失眠症及其任何組合。在某些實施例中，該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，該人類為經診斷患有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，伴隨路易氏體型失智症之成人。在某些實施例中，該人類為包括 50-85 歲的成人。在某些實施例中，該人類歷經頻繁情節的 REM 睡眠行為障礙。在某些實施例中，該人類在 1 週中至少有 3 至 4 天歷經 REM 睡眠行為障礙。

【0267】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象一約 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 1 天給藥 1 次，1 天 2 次，1 天 3 次或 1 天 4 次。在某些實施例中，該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及一選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。

【0268】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象一約 40 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，該約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係 1 天給藥 1 次，1 天 2 次、1 天 3 次或 1 天 4 次。在某些實施例中，該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及一選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。

【0269】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象一約 80 mg 每日劑量之尼坦色林。在某些實施例中，該約 80 mg 每日劑量之尼坦色林係 1 天給藥 1 次，1 天 2 次、1 天 3 次或 1 天 4 次。在某些實施例中，該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及一選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。

【0270】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象一約 80 mg 每日口服劑量之尼坦色林。在某些實施例中，該約 80 mg 每日劑量之尼坦色林係 1 天給藥 1 次，1 天 2 次、1 天 3 次或 1 天 4 次。在某些實施例中，該對象係經診斷患有選自下列症狀之成人：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、失眠症及其任何組合。

【0271】 某些實施例係關於在一有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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，該對象係經診斷患有選自下列症狀之成人：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、失眠症及其任何組合。

【0272】 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、苯并二氮平、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，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、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 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，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。

【0273】 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。

【0274】 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(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。

【0275】 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。

【0276】 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。

【0277】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑為一以 Tau 為靶向的抗體。在某些實施例中，以 Tau 為靶向的抗體有 AADVAC-1、AADVAC-2、ACI-35、BMS-986168、RG7345、TRx-237-015 (LMTX)、AV-1451、AV-680、Posiphen 或其任何組合。

【0278】 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。

【0279】 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)、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)、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) 、neramexane (Merz & Co GmbH) 、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) 、nilvadipine (Roskamp Institute) 、加蘭他敏(Sanochemia Pharmazeutika AG) 、SAR-110894 (sanofi-aventis) 、INM-176 (Scigenic & Scigen Harvest) 、米莫派啞(mimopezil)(Shanghai Institute of Materia Medica of the Chinese Academy of Sciences) 、NEBO-178 (Stegram Pharmaceuticals) 、SUVN-502 (Suven Life Sciences) 、TAK-065 (Takeda Pharmaceutical) 、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)、123I-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)、aleplasinin (Wyeth)、begacestat (Wyeth)、GSI-136 (Wyeth)、NSA-789 (Wyeth)、SAM-531 (Wyeth)、CTS-21166 (Zapag) 及 ZSET-1446 (Zenyaku Kogyo)。

【0280】 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)、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)、talampanel (Eli Lilly & Co)、R-7010 (F Hoffmann-La Roche Ltd)、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)及 R-普拉克索 (R-pramipexole)(University of Virginia)。

【0281】 在某些實施例中，此至少一種另外的治療劑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(flouxetine)、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)、可洛拉平(clozapine)、利培酮(prisperidone)、喹硫平(quetiapine)、阿立呱唑(aripiprazole)或帕利呱酮(paliperiden)。

【0282】 在某些實施例中，治療或預防使得 REM 睡眠行為障礙情節之頻率、嚴重性或其組合降低。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠周期之異常發聲和運動行為的頻率降低。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠周期之惡夢內容量降低。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠期間對該對象之可能傷害或傷害降低。在某些實施例中，治療或預防使得伴侶的睡眠品質增加。在某些實施例中，治療或預防使得主觀睡眠品質和客觀的睡眠程度改善。在某些實施例中，治療或預防使得與 REM 睡眠行為障礙有關的臨床醫師之整體改變評估改善。在某些實施例中，治療或預防使得 REM 睡眠行為障礙行為之頻率降低。在某些實施例中，REM 睡眠行為障礙行為係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，治療或預防使得睡眠周期 REM 睡眠行為障礙行為之

嚴重性降低。在某些實施例中，治療或預防使得每週對患者或伴侶具傷害行為的夜晚數降低。在某些實施例中，具傷害行為係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，治療或預防使得每週的惡夢數降低。在某些實施例中，治療或預防使得主觀睡眠品質和客觀的睡眠程度改善。在某些實施例中，治療或預防使得與 REM 睡眠行為障礙行為有關的臨床醫師整體變化印象改善。在某些實施例中，治療或預防使得該患者之簡易智能狀態測驗得分改善。

【0283】 本發明一方面係關於在一個體中預防或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予有此需要之個體一治療上有效量之本發明醫藥組成物。

【0284】 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。

【0285】 在某些實施例中，此醫藥組成物係以口服給藥。

【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 5-HT_{2A} 血清素受體相關病症之用途。

【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 REM 睡眠行為障礙之用途。

【0288】 本發明一方面係關於在一個體中預防或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該有此需要之個體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預防或治療 REM 睡眠行為障礙之用途。

【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 REM 睡眠行為障礙之用途。

【0291】 醫藥組成物

【0292】 本發明另一方面係關於包含一或多種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含一本發明化合物及一醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。

【0293】 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醫藥組成物。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-吡唑-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。

【0294】 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化合物與一醫藥上可接受載劑混合。

【0295】 調配物可藉由任何適合的方法來製備，典型地藉由將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。

【0296】 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)-脲和該賦形劑於一混拌器中混合。

【0297】 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。

【0298】 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。

【0299】 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)。

【0300】 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。

【0301】 本發明因此進一步係提供包括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」且對於其接受者並非過度有害的。

【0302】 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，一單一壓粒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。

【0303】 本發明之化合物，與習用的佐劑、載劑或稀釋劑共同，可因此成為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。

【0304】 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；及含有潤滑劑例如滑石或硬脂酸鎂。活性成份亦可作為其中，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，藉由注射來給藥。

【0305】 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。

【0306】 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、病患的狀況、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 小時給藥。依照個體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。

【0307】 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及為藥物組合的

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且熟習技術者應了解，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。

【0308】 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，可能必須上向或向下偏離所指之每日劑量。

【0309】 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。

【0310】 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。

【0311】 在散劑中，載劑為細粉狀固體，其係在與細粉狀活性組份的混合物中。

【0312】 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。

【0313】 散劑和錠劑可含有不同量的活性化合物。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作為載劑之包膠物質之調配物，提供一膠囊，其中活性組份，有或無載劑，係被載劑所包括，其因此與其相結合。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型式來使用。

【0314】 就製備栓劑，係將低熔點蠟，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。

【0315】 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。

【0316】 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接受稀釋劑或溶劑之無菌可注射溶液或懸浮液，例如 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，包括合成單-或二-甘油酯。此外，脂肪酸，例如油酸可用於注射劑之製備。

【0317】 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凍乾形式溶液，供在使用前以適合的媒劑，例如無菌、無熱原水重建來取得。

【0318】 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。

【0319】 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。

【0320】 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。

【0321】 就表皮之局部給藥，本發明之化合物可調配為軟膏、乳霜、乳液或為經皮貼片。

【0322】 軟膏和乳霜，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。乳液可用軟膏、乳霜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。

【0323】 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液。

【0324】 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型式來提供。就後者滴管或

吸量的情況，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。

【0325】 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型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、水/醇混合物或適合的食鹽水溶液中之溶液或分散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介面活性劑，例如卵磷脂。藥物之劑量可藉由提供一計量閥來控制。

【0326】 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粒子，例如 10 微米等級或更小。此粒子大小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。

【0327】 另一種選擇，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，或泡罩包裝形式，此粉末可從其中藉由一吸入器給藥。

【0328】 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此等包裝形式。

【0329】 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。

【0330】 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。帶表性的酸包括(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、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。

【0331】 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。

【0332】 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。

【0333】 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。

【0334】 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。

【0335】 本發明一方面係涵蓋預防及/或治療一個體中 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該有此需要的個體一治療上有效量之如文中所述的任何實施例的化合物或醫藥組成物。在某些實施例中，此化合物為 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。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。

【0336】 在某些實施例中，此個體為哺乳動物。在某些實施例中，此對象為人類。在某些實施例中此對象為年長成人。在某些實施例中，該人類為經診斷患有神經退化性疾病之成人。在某些實施例中，該神經退化性疾病係由下列組成之群中選出：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、阿茲海默症精神病及其任何組合。在某些實施例中，此人類為經診斷患有選自下列症狀之成人：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、阿茲海默症精神病及其任何組合。在某些實施例中，此人類為經診斷患有選自下列症狀之成人：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、失眠症及其任何組合。在某些實施例中，此人類係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合。在某些實施例中，此人類係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及選自下列之症狀：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、失眠症及其任何組合。在某些實施例中，此人類具有大於或等於約 18 分之簡易智能狀態測驗得分。

在某些實施例中，此人類為經診斷患有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，伴隨路易氏體型失智症之成人。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，此人類歷經頻繁情節的 REM 睡眠行為障礙。在某些實施例中，此人類在 1 週中至少有 3 至 4 天歷經 REM 睡眠行為障礙。在某些實施例中，此人類為經診斷患有選自下列症狀之成人：以 DSM-5 準則為基準之可能的路易氏體型失智症；帕金森氏症、帕金森氏症失智或及其任何組合，以及以 DSM-5 準則為基準之 REM 睡眠行為障礙診斷。在某些實施例中，此人類為經診斷患有路易氏體型失智症之成人。在某些實施例中，此人類為經診斷患有與路易氏體型失智症有關的 REM 睡眠行為障礙之成人。在某些實施例中，此人類為同時診斷患有路易氏體型失智症及以 DSM-5 準則為基準之 REM 睡眠行為障礙。在某些實施例中，此人類具有大於或等於約 18 分之簡易智能狀態測驗得分。在某些實施例中此人類具有輕微或最佳控制阻塞性睡眠呼吸中止症(OSA)或其任何組合。

【0337】 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，此人類每週歷經至少 4 次 RBD 事件。在某些實施例中，此個體目前正接受穩定的褪黑激素治療，每天<5 mg 之氯硝西洋(clonazepam)，最佳控制(阻塞性睡眠呼吸中止症)OSA；穩定劑量之抗帕金森氏症藥物至少 1 個月，穩定劑量之乙酰基膽鹼酯酶抑制劑(AchEIs)至少 1 個月，穩定劑量之褪黑激素至少 1 個月。

【0338】 在某些實施例中，在治療約 28 天後如床伴侶以日誌監記，治療使得異常發聲和運動行為之頻率降低。在某些實施例中，在治療約 28 天後如照護者/伴侶在 REM 睡眠行為障礙視覺類比量表之記錄，治療使得異常發聲和運動行為之嚴重度降低。在某些實施例中，在治療約 28 天後如

病患所記錄，治療使得每晚之惡夢內容量降低。在某些實施例中，在治療約 28 天後如照護者/伴侶所測，治療使得可能傷害或傷害降低。在某些實施例中，在治療約 28 天後如視覺類比量表所測，治療使得伴侶的睡眠品質增加。在某些實施例中，在治療約 28 天後如該對象或其主要照護者所完成的視覺類比量表所測，治療使得幻視頻率及/或嚴重度降低。在某些實施例中，在治療約 28 天後如陽性癥狀評估量表之幻視組成所測，治療使得幻視頻率及/或嚴重度降低。在某些實施例中，在治療約 28 天後如陽性癥狀評估量表所測，治療使得幻覺和妄想降低。在某些實施例中，在治療約 28 天後如認知性藥物研究注意力電腦化試驗所測，治療使得認知增加。

【0339】 在某些實施例中，治療使得每夜 RBD 行為之頻率降低。在某些實施例中，RBD 行為係選自發聲、複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，每夜 RBD 行為之頻率係藉由在一睡眠實驗室中所進行的影片/聲音評估，在一受控制的家中環境所進行的影片/聲音評估，或其任何組合來測量。在某些實施例中，治療使得每夜 RBD 行為之嚴重度降低。在某些實施例中，RBD 行為係選自發聲、複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，每夜 RBD 行為之頻率係藉由在一睡眠實驗室中所進行的影片/聲音評估，在一受控制的家中環境所進行的影片/聲音評估，或其任何組合來測量。在某些實施例中，治療使得每夜 RBD 行為之頻率和嚴重性降低。在某些實施例中，RBD 行為係選自發聲、複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，每夜 RBD 行為之頻率係藉由在一睡眠實驗室中所進行的影片/聲音評估，在一受控制的家中環境所進行的影片/聲音評估，或其任何組合來測量。在某些實施例中，治療使得每週具有 RBD 行為之夜晚數降低。在某些實施例中，RBD 行為係選自發聲、複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，每夜 RBD 行為之頻率係藉由在一睡眠實驗室中所進行的

影片/聲音評估，在一控制的室內環境所進行的影片/聲音評估，或其任何組合來測量。在某些實施例中，治療使得每週對患者或伴侶具有傷害性行為之夜晚數降低。在某些實施例中，RBD 行為係選自發聲、複雜的運動行為及其任何組合。在某些實施例中，每週對患者或伴侶具有傷害性行為之夜晚數係藉由在一睡眠實驗室中所進行的影片/聲音評估，在一受控制的家中環境所進行的影片/聲音評估，由患者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌或其任何組合來測量。在某些實施例中，治療降低了每週作惡夢的夜晚數。在某些實施例中，作惡夢的夜晚數係藉由在一睡眠實驗室中所進行的影片/聲音評估，在一受控制的家中環境所進行的影片/聲音評估，由患者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌或其任何組合來測量。在某些實施例中，治療使得主觀的睡眠品質改善。在某些實施例中，主觀的睡眠品質係藉由帕金森氏症(SCOPA)-睡眠結果量表所測。在某些實施例中，治療使得伴侶的睡眠品質改善。在某些實施例中，伴侶的睡眠品質改善係藉由伴侶所完成的VAS 來測量。在某些實施例中，治療使得與 RBD 行為有關的臨床醫生整體變化的印象改善。在某些實施例中，治療使得與 RBD 行為有關的臨床醫生整體變化的印象改善。在某些實施例中，治療使得幻視降低。在某些實施例中，幻視之降低係藉由患者及/或床伴侶/照護者所完成的研究日誌所測。在某些實施例中，治療使得該患者之簡易智能狀態測驗得分改善。

【0340】 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。

【0341】 就疾病狀態、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、醫藥組成物及本發明方法之對掌純

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。

【0342】 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。

【0343】 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。

【0344】 替代的元件族群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族群成員或文中所見的其他元件之任何組合。預期一或多個族群成員，就方便及/或專利性之理由，可包括在一族群中或從一族群中刪除。當任何此包括或刪除發生時，說明書係被視為含有此修飾族群，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。

【0345】 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。

【0346】 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」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顯著影響基本和新穎特性。所申請的本發明之實施例其固有地或明確地描述並體現於本文中。

【0347】 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，而非限制，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。

【圖式簡單說明】

【0348】 圖1係顯在患有REM睡眠行為障礙之DLB患者中多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照、交叉試驗之設計。

【0349】 圖2係顯示在患有REM睡眠行為障礙之DLB患者中影像-PSG睡眠實驗式研究之設計。

【實施方式】

實例

【0350】 實例 1-一項於患有路易氏體型失智症之 REM 行為障礙 (RBD)病患中進行之奈坦色林(nelotanserin)與安慰劑的第 2 期、雙盲、隨機安慰劑對照交叉研究

【0351】 主要目標：在治療 28 天後如伴侶之日誌所監記，評估奈坦色林與安慰劑對異常發聲和運動行為之頻率的效應。

【0352】 次要目標：在治療 28 天後如照護者/伴侶之 RBD VAS 上記錄，評估奈坦色林與安慰劑對異常發聲和運動行為之頻率的效應；

【0353】 在治療 28 天後如病患之記錄，評估奈坦色林與安慰劑對每夜惡夢內容量的效應；；

【0354】 在治療 28 天後如照護者/伴侶所測，評估奈坦色林與安慰劑對可能的傷害和傷害之效應；

【0355】 在治療 28 天後如 VAS 所測，評估奈坦色林與安慰劑對伴侶之睡眠品質的效應；

【0356】 在治療 28 天後如 SCOPA-夜晚和 SCOPA 白天清醒得分之變化所測，評估奈坦色林對主觀睡眠品質之效應；及

【0357】 如 UPDRS 所測，評估奈坦色林之安全性和耐受性以及奈坦色林對運動症候群之效應。

【0358】 目標族群：經診斷患有可能的路易氏體型失智症或帕金森氏症的成人對象及特徵為下列之 REM 睡眠行為障礙的診斷：在多頻道睡眠記錄(PSG)上出現無肌肉弛緩之 REM 睡眠(RSWA)；出現至少一項下列症狀：(1)病歷上，睡眠有關的行為，其為傷害性、可能具傷害性或破壞性(例如夢境演繹行為)；(2)在 PSG 監看期間有記載的異常 REM 睡眠行為；於 REM 睡眠期間在腦波圖(EEG)上缺乏癲癇狀活動(除非 RBD 與任何同時發生的

REM 睡眠-有關抽搐病症可明確地區別)；無法以另外的睡眠病症、醫學或神經病症、精神病症、藥物使用或物質使用病症解釋之睡眠病症。在某些實例中，可允許氯硝西洋補救且所測的氯硝西洋之頻率可作為試驗指標(endpoint)。

【0359】 納入標準：診斷為RBD之病患同時具有DLB或PD之診斷；PD-RBD之診斷；可包括PD-RBD之診斷，其中病患如Hoehn & Yahr之1-3期所定義，應為早期PD階段；若在篩選前服用穩定劑量至少四週，則穩定的褪黑激素治療應為允許的；由伴侶提出，在過去的四週中每週持續四次或更多的RBD事件；及最佳控制OSA；

【0360】 排除標準：已知對褪黑激素或褪黑激素高度敏感；在過去4週中以氯硝西洋或任何其他苯并二氮吡治療；目前使用抗鎮靜催眠藥物；目前使用癲癇病史之抗癲癇藥物；酗酒；缺乏睡在相同房間之伴侶/室友/照護者；懷孕；多系統萎縮；嗜睡症；位治療或亞適性治療的OSA；躁鬱症、精神病及重度憂鬱；服用 β 阻斷劑及抗憂鬱藥之病患；或已脫離抗憂鬱藥超過3個月；患有其他異常睡眠之病患；具有其他睡眠相關運動障礙之病患，亦即節律運動障礙；及患有臨床上相關RLS之病患。

【0361】 計畫之受試者數目：大約36位隨機患者(奈坦色林80mg：18位受試者；安慰劑：18受試者)。

【0362】 計畫之研究中心數目：大約4個。

【0363】 研究設計：此項為一RBD病患之多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照的交叉研究。將在10-週期間針對過去4週中每週經歷至少4次RBD事件之病患評估每天80 mg劑量之奈坦色林的效用和安全性。隨機分配比率為：1：1；(80 mg 奈坦色林：安慰劑)。同時診斷為DLB或PD之RBD患者將包括在此研究中。所有的受試者將進行PSG以確認無肌肉弛緩

之 REM 睡眠。篩選後，受試者將進入一 2 週安慰劑的導入期(run-in period)。在此導入期結束時，所有在研究內的受試者將 1：1 隨機分配接受每天一次的 80 mg 奈坦色林或安慰劑。整個研究中將收集安全性數據。在指定的主要試驗指標，治療的第 4 和 10 週，以及第 6 週和基線將收集主要和次要試驗指標之效用數據。

【0364】 治療期間：研究參與將持續約 14 週：0 至 14 天篩選，2 週的安慰劑導入期，4 週的隨機治療期，2 週的洗脫期(wash-out phase)，4 週的治療期接著 2 週的追蹤期。在第二次 4 週治療期之後，所有的受試者將符合參與一 40-週的奈坦色林之打開標籤擴展研究。

【0365】 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。

【0366】 實例 2 -一項在經歷 REM 睡眠行為(RBD)之路易氏體型失智症病患(DLB)中的奈坦色林與安慰劑之第 2 期、雙盲、隨機、安慰劑對照研究

【0367】 方法彙整

研究標題	經歷REM睡眠行為障礙(RBD)之路易氏體型失智症病患(DLB)中的奈坦色林與安慰劑之第2期、雙盲、隨機、安慰劑對照研究
目標	• 測定在DLB病患之RBD管理上奈坦色林之效用是否優於安慰劑 • 評估奈坦色林在DLB病患中的安全性和耐受性
研究期	2 期
目標族群	納入標準： 1. 以DSM-5標準為基準，包括50-85歲，具有路易氏體可能的重度神經認知障礙(失智症)(BLD)之診斷的成年患者； 2. 以DSM-5標準為基準，同時的REM睡眠行為障礙(RBD)診斷；受試者必須 a. 在篩選(第1次訪診)之前及在單盲安慰劑導入期間經歷頻繁的RBD事件；及

	b. 在單盲安慰劑導入期內於影片-多頻道睡眠記錄(影片-PSG)研究期間具有至少 1 次符合資格的 REM 睡眠夜。符合資格的 REM 睡眠夜係定義為夜裡 REM 睡眠持續時間≥ 10 分鐘； c. 以在單盲安慰劑導入期期間得自睡眠實驗室之中央審查的影片-PSG數據為基準，在1或多個符合資格的夜晚期間，每10分中的REM睡眠具有4件或更多的RBD情節(其一或更多件必須包括複雜的RBD情節)； 3. 簡易智能狀態測驗得分≥18； 4. 若在篩選之前服用≤ 25 mg/天之穩定劑量至少4週且在整個研究期間預計持續此穩定療法，則將可容許穩定的喹硫平(quetiapine)治療； 5. 若在篩選之前服用穩定劑量至少 4 週且在整個研究期間預計持續此穩定療法，則將可容許低劑量氯硝西泮(≤ 1 mg/天)或褪黑激素治療；服用抗帕森氏症藥物(例如多巴胺)的患者必須在篩選前服用穩定劑量至少 4 週且在整個研究期間預計持續此穩定療法； 6. 服用乙醯膽鹼酯酶抑制劑(AchEI)或美金剛(memantine)之患者必須在篩選之前服用穩定劑量至少 4 週且在整個研究期間預計持續此穩定療法； 7. 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； 8. 女性 a. 已經過手術移除子宮或移除二個卵巢，或 b. 已自然停經至少連續 24 個月(亦即在先前連續 24 個月期間的任何時間無月經)。 排除標準： 1. 患者的睡眠行為癥狀係續發於或更可能因為另外的醫學症狀(例如未治療或亞適性治療的阻塞型睡眠呼吸中止症[OSA])、精神異常(例如其他非-REM 異常睡眠、多系統萎縮)或物質濫用(例如酗酒)； 2. 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； 3. 在過去的四週內患者環境有任何明顯改變； 4. 具有明顯的腦血管事件病史之患者； 5. 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；
--	---

	6. 使用<25 mg/天劑量之穩定喹硫平以外的任何抗精神病用藥； 7. 目前使用鎮靜催眠用藥之患者(穩定低劑量氯硝西洋及/或褪黑激素以外)； 8. 具有用藥引起的 RBD 或接受可能引發 RBD 行為之文拉法辛(venlafaxine)和米氮平(mirtazapine)之患者； 9. 目前使用抗癲癇用藥或癲癇病史之患者； 10. 對奈坦色林過敏或高敏性之患者； 11. 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≥實驗室參照(正常)範圍(ULN)上限的 3 倍)； 12. 在第一次研究用藥劑量前 30 天內使用任何調查研究用藥之患者。
計畫的受試者數目	總計 52 位隨機分配的受試者： 1. 奈坦色林 80 mg：26 位受試者 2. 安慰劑：26 位受試者
計畫的研究中心數目	大約 15-20 個
研究設計	此項為一具有 RBD 之 DLB 病患的多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照研究。受試者將於單盲安慰劑導入期期間和在雙盲治療結束時在指定的睡眠實驗室參與整晚影片-PSG 研究。為了讓受試者適應睡眠實驗室環境，受試者將在睡眠實驗室度過至少 2 晚(較佳地連續)。在此研究期間，受試者必須具有至少一次符合資格的 REM 睡眠夜(符合資格的 REM 睡眠夜係以夜裡 REM 睡眠持續時間≥ 10 分鐘來定義)。使用 ActiGraph 活動監控器來評估研究期間之睡眠期間的身體活動。 此研究的主要目標為與安慰劑相比較，評估同時具有 RBD 診斷之頻繁 RBD 行為的 DLB 患者中奈坦色林之效用和安全性。 在起初的篩選後，合格的受試者將進入一高達 3 週時間的單盲安慰劑導入期。在此時期結束時，持續符合資格標準的所有受試者將進入一 4 週的雙盲治療期。各受試者將 1：1 隨機分配進入 80 mg 或匹配的安慰劑。就分配到奈坦色林 80 mg 的受試者，在最初 5 天以 40 mg 奈坦色林治療後，此劑量將以單盲方式經調高劑量至 80 mg 劑量濃度。 在最後的訪診後，所有完成此研究的受試者將符合資格參與一奈坦色林之打開標籤擴展期。此研究設計係概述於圖

	1 中。
治療之持續時間	研究參與將持續約 7-11 週：0 – 28 天篩選，高達 3 週單盲安慰劑導入期用以評估基線狀況，及 4 週隨機雙盲治療期。在最後的訪診後，符合資格的受試者將可選擇參與一奈坦色林之打開標籤擴展期。
評估標準	主要效用測量： 以在睡眠實驗室中進行的影片/聲音評量，加以評估奈坦色林與安慰劑對特徵RBD行為(簡單或主要運動及發聲二者)之REM睡眠的每10分鐘頻率之效應。 主要的試驗指標係以基線(2週的安慰劑導入期之後，整晚睡眠研究)至治療結束(治療結束時整晚睡眠研究)，RBD行為之REM睡眠的每10分鐘頻率變化來定義。 次要效用測量： 以在睡眠實驗室中進行的影片/聲音評估所測量的嚴重RBD行為之比例變化，評估奈坦色林與安慰劑之效應； 以在睡眠實驗室中進行的影片/聲音評量所測量的每晚嚴重度和每晚RBD行為頻率二者為基準，評估奈坦色林與安慰劑對組合分數變化之效應； 如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對受試者或伴侶之傷害行為的夜晚數目變化的效應； 如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對每週具有戲劇性夢之夜晚數目變化的效應； 如帕金森氏症(SCOPA)-睡眠結果量表所測，評估奈坦色林與安慰劑對主觀睡眠品質變化之效應； 如伴侶所完成的視覺類比量表(VAS)所測，評估奈坦色林與安慰劑對伴侶睡眠品質變化之效應； 評估奈坦色林與安慰劑對RBD行為有關的臨床醫師整體變化印象(CGIC)之效應； 評估奈坦色林與安慰劑對睡眠實驗室中由PSG所得到的客觀睡眠參數變化之效應； 如ActiGraph活動監控器所測，評估睡眠期間奈坦色林與安慰劑對身體活動變化之效應； 如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對VH持續時間之變化的效應； 如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對幻聽持續時間變化的效應；

	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。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。認知功能係以蒙特利爾認知評估(MoCA)量表和簡易智能狀態測驗(MMSE)來評估。 藥物動力學評估： 在研究治療之最後劑量後，收集測定血漿奈坦色林和 M1 代謝物濃度之血液樣本。
統計方法	樣本大小：在高頻率RBD行為(簡單和主要運動及發聲)中從基線至治療結束之變化，52位受試者之樣本大小(每個治療臂26位受試者)應能提供0.80之能量用以偵測0.8單位治療組差異，如在睡眠實驗室中進行的影片評估所測，假定1單位的SD使用共變異數分析(ANCOVA)模型以單一雙層組間固定效應及二個共變量及0.05之第一類錯誤(α)的顯著水準。 效用：就單盲安慰劑導入期期間(第3次訪診[V3])及在治療結束時於睡眠實驗室中所觀察到的RBD行為頻率變化，從V3至治療結束每10分鐘REM睡眠之RBD行為頻率變化中奈坦色林80 mg和安慰劑間的治療臂比較將使用ANCOVA模型來分析，其包括治療作為固定效果以及V3之RBD行為頻率和褪黑激素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。 就V3和治療結束時於睡眠實驗室中所觀察到的RBD行為嚴重度變化，在V3及治療結束時被分類為嚴重之RBD行為比例變化中奈坦色林80 mg和安慰劑間的治療臂比較將使用廣義估計方程式(GEE)來分析，其包括治療臂、訪診和治療臂與訪診之相互作用作為固定效果以及褪黑激素/氯硝西洋之背景治療作為共變數。 在基線時及最終訪診評估之各連續次要效用試驗指標的治療結束數值的治療比較將僅使用ANCOVA模型來分析，其包括治療作為固定效果及效用試驗指標之基線值和褪黑激素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。 在最終訪診評估之各連續次要效用試驗指標之治療結束數值的治療比較(亦即CGIC)將僅使用ANCOVA模型分析，其包括治療作為固定效果以及褪黑激素/氯硝西洋之

	背景治療作為共變數。 就研究期間每天評估的連續次要效用試驗指標，將就各週試驗計算每日結果之平均。從基線週(安慰劑導入其之最後7天)至最後一週(治療的最後7天)之平均結果得分變化之治療比較將使用ANCOVA模型分析，其包括治療作為固定效果及褪黑激素/氯硝西洋之背景治療作為共變數。 就組別間之類別次要試驗指標的治療比較將使用費雪精確檢定(Fisher's exact test)來分析。 安全性：安全性將藉由彙整和分析AE、實驗室分析、生命徵象、身體檢查和ECG參數來評估。 就UPDRS II、UPDRS III及UPDRS II和III組合得分之變化，以及MMSE和MoCA得分之變化的治療比較，治療結束數值中的治療組差異之統計顯著性，將使用單變數ANCOVA模型來預估，其包括治療臂作為固定效果及得分的基線值和褪黑激素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。 藥物動力學/藥物效力學(PK/PD)：將列出及彙整出血漿奈坦色林和M1代謝物濃度。探究的PK/PD分析將包括奈坦色林和M1血漿濃度對每晚RBD行為頻率變化之作圖。
--	---

【0368】 路易氏體型失智症(DLB)之快速動眼(REM)睡眠行為障礙(RBD)：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(alpha synuclein)及其蛋白所組成的瀰漫性集群，其係堆積在腦中並擾亂認知功能。DLB 被認為是老年族群中退化性失智症第二位最普遍的原因(McKeith 2004)，佔高達 15%–25%的失智症表現(McKeith 2000)及 15%–20%的所有屍檢確認之老齡失智症(Mosimann 2003)。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(Alzheimer's Association 2015)。在僅有些許確切的 DLB 盛行性研究公開的同時，路易氏體型失智症協會估計，單在美國就有 110 萬人受到 DLB 影響。

【0369】 當表現為注意力不足及起伏之認知功能障礙為 DLB 之核心

組成的同時，患者亦在疾病早期出現明顯的行為障礙，包括快速動眼(REM)睡眠行為障礙(RBD)行為。RBD 影響 50%至 80%的 DLB 病患(Boeve 2007)且其特徵為在與 REM 有關的睡眠期期間及在睡眠期轉換期間出現異常行為和發聲。當個體在 REM 睡眠期間為正常麻痺時，患有 RBD 之個體在另外完整的 REM 睡眠期間缺乏肌肉麻痺。因此，病患展現反映其夢境之暴力行為，包括在睡覺期間尖叫和奔跑，以及踢、毆打或勒住其伴侶。病患對這些行為記憶有限，其通常係由其伴侶所觀察到。

【0370】 當對 RBD 之病理生理了解甚少的同時，此症狀已與路易氏體病症中的幻視(VH)相關聯。RBD 的存在係與帕金森氏症中增加的幻覺和妄想風險有關(Pacchetti 2005)。再者，入睡 REM 期期間的夢境可能組合白天幻覺的內容(Pfeiffer 2013)與病患對夢境的反應，其通常涉及追趕或攻擊(Pfeiffer 2013)。此外，已顯示幻視可能與 REM 期一致(Pfeiffer 2013)。因此，降低 VH 之藥物亦可能具有降低 REM 睡眠行為之潛在性。

【0371】 儘管高盛行的 RBD 及其對病患及其家人之生活品質的戲劇性影響，目前並無核可其治療的醫藥。事實上，已有少許隨機對照的試驗用以評估藥物對治療 RBD 之效用和安全性。氯硝西洋(clonazepam)，一種長效的苯并二氮呋，通常作為核準標示外藥品用於治療 RBD 之病患。此藥物係與年長病患中令人憂心的副作用有關，包括混淆、日間鎮定及跌倒風險增加(Anderson 2009)。再者，長期使用苯并二氮呋已顯示與認知障礙有關(Barker 2004)，特別是患有失智症病患中令人憂心的副作用。就用於 RBD 病患之安全和有效的新治療仍有明顯未滿足的需求。

【0372】 奈坦色林：奈坦色林(RVT-102)，先前稱為 APD-125，為一種有效及選擇性 5HT_{2a} 受體反向促進劑，且目前正開發作為 DLB 病患中 REM 睡眠行為障礙之口服治療。原本係開發用於原發性失眠，目前已完成

數個臨床研究，包括五個 1 期和二個 2 期研究，及 792 位已暴露於 20 至 160 mg 劑量範圍之奈坦色林中並高達 14 天。在目前所完成的研究中，奈坦色林已展現有利的安全性和耐受性樣貌。

【0373】 適應症基本原理：奈坦色林用於治療 DLB 病患之 RBD 行為的評估係藉由下列來保證：(1) 1 期和 2 期研究證明奈坦色林增加了慢波睡眠及改善睡眠維持和鞏固；(2)證明奈坦色林降低睡眠期轉換之數目，其代表特別是處於睡眠行為風險中之 RBD 病患的形勢急迫；(3)VH 內容和 RBD 情節期間所經歷的夢境重疊，其顯示降低 VH 的藥物亦可以降低暴力行為表現之方式來影響夢境；(4)證明其他阻斷 5-HT_{2a} 神經傳遞之試劑，例如匹莫范色林(pimavanserin)可改善帕金森氏症病患的睡眠品質(Cummings 2014；Friedman 2013)，帕金森氏症為一種與 DLB 享有類似路易氏體病理及臨床表現之疾病；及(5)以迄今先前的臨床研究為基礎在建議的劑量範圍內，奈坦色林之可接受的安全性和耐受性樣貌。

【0374】 劑量基本原理：以迄今所進行的非臨床研究和可取得的臨床數據為基礎，80 mg 劑量被認為具有足夠安全性邊際用以評估經歷 RBD 行為之 DLB 病患的劑量。

目標	試驗指標
主要	
以在睡眠實驗室中進行的影片/聲音評量為基準，評估奈坦色林與安慰劑對特徵 RBD 行為(簡單或主要運動及發聲二者)之頻率的效應	從基線(2週的安慰劑導入期之後，整晚睡眠研究)至治療結束(治療結束時整晚睡眠研究)，每10分鐘REM睡眠之RBD行為的頻率變化
次要	
以在睡眠實驗室中進行的影片/聲音評估所測，評估奈坦色林與安慰劑對 RBD 行為嚴重度之效應	從基線至治療結束被評為嚴重之 RBD 行為的百分比變化
以在睡眠實驗室中進行的影片/聲音評估所測，評估奈坦色林與安	以從基線至治療結束之RBD行為嚴重度和頻率為基準之組合得分變化

慰劑對RBD行為嚴重度和頻率二者之效應	
如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對受試者或伴侶之傷害次數的效應	從基線至治療結束每週對受試者或伴侶具有傷害行為之夜晚數目的變化
如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對每週具有戲劇性夢之夜晚數目的效應	從基線至治療結束每週具有戲劇性夢之夜晚數目的變化
評估奈坦色林與安慰劑對主觀睡眠品質之效應	從基線至治療結束帕金森氏症(SCOPA)-夜晚和 SCOPA-日間亞量表之結果量表總分變化
如伴侶所完成的視覺類比量表(VAS)所測，評估奈坦色林與安慰劑對伴侶睡眠品質之效應	如伴侶所完成的 VAS 所測，從基線至治療結束伴侶睡眠品質之變化
評估奈坦色林與安慰劑對臨床醫師評比RBD行為之變化的效應	治療結束時 RBD 行為之臨床醫師整體變化印象(CGIC-RBD)的比較
評估奈坦色林與安慰劑對在睡眠實驗室中所得客觀睡眠參數之效應	從基線至治療結束客觀睡眠參數之變化
評估奈坦色林與安慰劑對睡眠期間之身體活動的效應	如藉由 ActiGraph 活動監測器所測，從基線至治療結束之睡眠期間的行為次數變化
如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對幻視的效應	從基線至治療結束每日總 VH 持續時間之變化
如受試者及/或伴侶/照護者所完成的研究日誌記錄，評估奈坦色林與安慰劑對幻聽(AH)的效應	從基線至治療結束每日總 AH 持續時間之變化
安全性	
評估奈坦色林在具有 RBD 行為之 DLB 患者中的安全性	安全性將藉由分析有害事件(AE)、試驗室數值、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。認知功能係以蒙特利爾認知評估(MoCA)量表和簡易智能狀態測驗(MMSE)來評估。

藥物動力學	
評估奈坦色林和 M1 代謝物之穩態血漿暴露，以及與主要試驗指標的關係	第 29 天之血漿奈坦色林和 M1 代謝物濃度。 分析血漿奈坦色林和 M1 濃度與每晚 RBD 行為頻率變化之間的關係。

【0375】 整體設計：此項為一具有 RBD 之 DLB 病患的多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照研究。受試者將於單盲安慰劑導入期期間和在雙盲治療結束時於指定的睡眠實驗室參與整晚影片-多頻道睡眠記錄(影片-PSG)研究。為了讓受試者適應睡眠實驗室環境，受試者將在睡眠實驗室度過至少 2 晚(較佳地連續)。在此研究期間，受試者必須具有至少一次符合資格的 REM 睡眠夜(符合資格的 REM 睡眠夜係定義為夜裡 REM 睡眠持續時間≥10 分鐘)。使用配戴在雙腕上的 ActiGraph 活動監測器來評估研究期間之睡眠期間的身體活動。

【0376】 此研究的主要目標為與安慰劑相比較，評估同時具有頻繁 RBD 行為之 RBD 診斷的 DLB 患者中奈坦色林之效用和安全性。

【0377】 在起初的篩選後，合格的受試者將進入一高達 3 週時間的單盲安慰劑導入期。在此時期結束時，持續符合資格標準的所有受試者將進入一 4 週的雙盲治療期。各受試者將 1：1 隨機分配至奈坦色林 80 mg 或匹配的安慰劑。就分配到奈坦色林 80 mg 的受試者，在最初 5 天以 40 mg 奈坦色林治療後，此劑量將以單盲方式經調高劑量至 80 mg 劑量濃度。

【0378】 在最後的訪診後，所有完成此研究的受試者將符合資格參與一奈坦色林之打開標籤擴展期。此研究設計係概述於圖 1 中。

【0379】 受試者族群：

【0380】 此研究係在篩選前將大約 52 位經歷頻繁 RBD 行為及在單盲安慰劑導入期期間於 1 或多個符合資格的夜晚期間每 10 分鐘的 REM 睡眠具有 4 或更多的 RBD 事件(其一或更多事件必須包括複雜的 RBD 事件)

之 DLB 患者隨機分配(以得自睡眠實驗室之中央審查的影片-PSG 數據為基準)：奈坦色林 80 mg -26 位受試者，安慰劑-26 位受試者。

【0381】 納入標準：以DSM-5標準為基準，包括50-85歲，具有可能的路易氏體(DLB)之重度神經認知障礙(失智症)診斷的成年患者；以DSM-5標準為基準，同時的REM睡眠行為障礙(RBD)診斷；受試者必須：a)在篩選(第1次診察)之前及在單盲安慰劑導入期期間經歷頻繁的RBD事件；及b)在單盲安慰劑導入期內於影片-多頻道睡眠記錄(影片-PSG)研究期間具有至少1次符合資格的REM睡眠夜。符合資格的REM睡眠夜係定義為夜裡REM睡眠持續時間 ≥ 10 分鐘；以在單盲安慰劑導入期期間得自睡眠實驗室之中央審查的影片-PSG數據為基準，在1或多個符合資格的夜晚期間，每10分鐘的REM睡眠具有4或更多的RBD事件(其一或更多事件必須包括複雜的RBD事件)；簡易智能狀態測驗得分 ≥ 18 ；若在篩選之前服用 ≤ 25 mg/天之穩定劑量至少4週且在整個研究期間預計持續此穩定療法，則將可容許穩定的喹硫平(quetiapine)治療；若在篩選之前服用穩定劑量至少4週且在整個研究期間預計持續此穩定療法，則將可容許低劑量氯硝西洋(≤ 1 mg/天)或褪黑激素治療；服用抗帕森氏症藥物(例如多巴胺)的患者必須在篩選前服用穩定劑量至少4週且在整個研究期間預計持續此穩定療法；服用乙醯膽鹼酯酶抑制劑(AChEI)或美金剛(memantine)之患者必須在篩選之前服用穩定劑量至少4週且在整個研究期間預計持續此穩定療法；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；女性已經過手術移除子宮或移除二個卵巢，或已自然停經至少連續24個月(亦即在先前連續24個月期間的任何時間無月經)。

【0382】 排除標準：患者的睡眠行為癥狀係續發於或更可能因為另外的醫學症狀(例如未治療或亞適性治療的阻塞型睡眠呼吸中止症[OSA])、精

神異常(例如其他非-REM異常睡眠、多系統萎縮)或物質濫用(例如酗酒)；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；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；使用<25 mg/天劑量之穩定喹硫平以外的任何抗精神病用藥；目前使用鎮靜催眠醫療之患者(穩定低劑量氯硝西洋及/或褪黑激素以外)；具有用藥-引起的RBD或接受可能引發RBD行為之文拉法辛(venlafaxine)和米氮平(mirtazapine)之患者；目前使用抗癲癇用藥或癲癇病史之患者；對奈坦色林過敏或高敏性之患者；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≥實驗室參照(正常)範圍(ULN)上限的3倍)；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。

【0383】 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：奈坦色林研究人員手冊。

【0384】 篩選失敗：篩選失敗係以簽立研究之知情同意書(ICF)但從未經過後續的隨機分配且未進入單盲安慰劑導入期的受試者。篩選失敗資料之最小集組為必須的，包括人口統計、篩選失敗詳情、合格標準及任何AE。篩選失敗的受試者只有在研究醫療監察員批准後可再篩選一次。

【0385】 退出標準：退出研究係定義為在進入單盲安慰劑導入期之後及完成最後研究診察(第 5 次診察)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(CRF)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；重大違反協議；受試者基於任何理由要求中斷；決定是否同意退出主要係由於 AE 為重要的、缺乏效用或其他理由；受試者在基線(第 4 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。若受試者在治療期間符合中斷標準，則將需要一提早終止的訪診。

【0386】 受試者退出程序：若受試者提早中斷研究產品之治療，研究人員必須盡其所能進行提早終止訪診之評估安排(表 8)。在其中受試者永久中斷排定的就診間的研究用藥之情況下，應盡早及較佳地在停止研究用藥 7 天內將受試者召回診間，進行提早終止訪診；重要的是記錄最後研究給劑之日期。

【0387】 失去追蹤：若受試者失去追蹤，則研究中心人員必須盡力去連絡受試者，詢問有關中斷/退出理由，並追蹤任何未解決的 AE/嚴重有害事件(SAE)。應嘗試最少 3 次連絡，其中 1 次係以掛號信件連絡。所有連絡受試者所採用的方法及在這些嘗試期間所收的資料必須有文件證明。

【0388】 研究產物及其他研究治療：奈坦色林 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，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成份為無牛隻海綿樣腦病變(BSE)/傳播性海綿狀腦病(TSE)。

【0389】 隨機分配/治療分配：在篩選及單盲安慰劑導入期期間，受試者將藉由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單盲安慰劑導入期期間將接受單盲安慰劑(2x 安慰劑錠劑)高達 3 週。此錠劑係在晚上每天給藥一次，大約在睡前 1 小時。受試者將被教導在每天大約相同的時間服用研究藥物。若受試者持續符合所有的合格標準，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。將利用中央隨機分配處理(IVRS)。研究位置將提供 4 位數(例如 1001)隨機分配編號(randnum)及一 3 位數(例如 123)套組 ID(kitid)。randnum 和 kitid 將載入每位受試者之 CRF。合格的受試者將在雙盲期期間經隨機分配(1:1)至奈坦色林 80 mg 治療組或安慰劑組。隨機分配將藉由受試者是否在研究治療的同時繼續服用氯硝西洋或褪黑激素。用於此試驗中的研究用藥為奈坦色林 20 mg 及匹配的安慰劑錠劑。隨機分配至奈坦色林 80 mg 的受試者將接受二個(2) 20 mg 奈坦色林錠劑(40 mg/天)共計 5 天，之後在雙盲期剩餘的時間將劑量調整至四個(4) 20 mg 奈坦色林錠劑(80mg/天)。為了掩飾治療分配，隨機分配到安慰劑的受試者將同樣接受二個(2)安慰劑共計 5 天，及然後在雙盲期剩餘的時間為四個(4)匹配的安慰劑錠劑。

【0390】 盲測：20 mg 奈坦色林和匹配的安慰劑外觀上為相同的。

【0391】 伴隨用藥及非藥物治療：

【0392】 准許的用藥及非藥物治療：將可容許喹硫平< 25 mg/天，若在篩選之前此劑量為穩定進行至少 4 週且受試者在整個研究期間預計持續

此穩定劑量；將可容許低劑量氯硝西洋(≤ 1 mg/天)或褪黑激素，若在篩選之前此劑量為穩定進行至少 4 週且受試者在整個研究期間預計持續此穩定劑量；服用抗帕森氏症藥物(例如多巴胺)之受試者必須在篩選前服用穩定劑量至少 4 週且在整個研究期間預計持續此穩定療法；服用乙醯膽鹼酯酶抑制劑(AchEI)或美金剛(memantine)之受試者必須在篩選之前服用穩定劑量至少 4 週且在整個研究期間預計持續此穩定療法。

【0393】 禁止的用藥和非藥物治療：禁止的用藥包括在單盲安慰劑導入期和治療期期間任何可能干擾研究作業之用藥，如表 7 所示。

表 7-可能增加或降低奈坦色林暴露之用藥

CYP 3A4 抑制劑	CYP 3A4 誘發劑
波西普韋(Boceprevir), 克拉黴素(clarithromycin), 考尼伐坦(conivaptan), 葡萄柚汁, 印地那韋(indinavir), 伊曲康唑(itraconazole), 酮康唑(ketoconazole), 洛匹那韋(lopinavir)/利托那韋(ritonavir), 咪拉地爾(mibefradil), 奈法唑酮(nefazodone), 那非那韋(nelfinavir), 泊沙康唑(posaconazole), 利托那韋(ritonavir), 沙奎那韋(saquinavir), 特拉匹韋(telaprevir), 泰利黴素(telithromycin), 伏立康唑(voriconazole)	阿伐麥布(Avasimibe), 卡巴氮平(carbamazepine), 苯妥英(phenytoin), 利福平(rifampin), 聖約翰草(St. John's wort)

【0394】 任何本項研究容許以外之用於治療 RBD 行為的用藥。文拉法辛和米氮平可能引發 RBD 行為。

【0395】 餐食和飲食限制:本研究用藥可與食物或在無食物下給藥。由於可能提升 RVT102 濃度，受試者應避免食用葡萄柚或葡萄柚汁。

【0396】 研究評估及程序：

【0397】 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指導，及/或經批准適合的符合資格指派者並記錄於本研究文件。所有的評定員將經過訓練及認證或另外由主辦者認為合格得以進行本研究中指定評比量表者。重要的是須盡力確保訪診係根據計畫時程進行。在事件中，與所要求的訪診有衝突時，可運用 10 天窗口。此項包括-3 天及+7 天窗口。在單盲安慰劑導入期期間，並不允許-3 天窗口，因為重要數據需要收集 2 週以便確認進入雙盲隨機期之合格性。訪診不應相對於基線訪診訂定時程。假如使用訪診窗口，後續的訪診或接觸應由先前訪診的日期來計算。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以下列順序進行：12-導程心電圖(ECG)、生命徵象、抽血。

【0398】 篩選期(在第 2 次訪診前高達 28 天)：在第 1 次訪診時和篩選期期間，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。受試者係根據研究納入/排除標準來篩選。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。

【0399】 單盲導入期(A 期)(A 期，高達 21 天)：在第 2 次篩選時，符合所有研究篩選標準之受試者將進入單盲安慰劑導入期(A 期)。發放研究產品。受試者將被教導在晚上每天，大約在睡前 1 小時服用研究產品(2 錠)。

第 2 次訪診評估和程序將根據下表 8 來進行。受試者在整個研究期間於睡眠時將在其雙腕上配戴 ActiGraph 活動監測器。

【0400】 睡眠實驗室訪診(第 3 次訪診)：在第 3 次訪診時，在受試者完成 2 週的安慰劑導入治療後，受試者將在指定的睡眠實驗室參加整晚影片-PSG 研究，期間將評估受試者行為同時持續其治療。為了讓受試者適應睡眠實驗室環境，受試者將在當地睡眠實驗室度過至少 2 晚(較佳地連續)。在此研究期間，受試者必須具有至少一次符合資格的 REM 睡眠夜。符合資格的 REM 睡眠夜係定義為夜裡 REM 睡眠持續時間 ≥ 10 分鐘。若受試者無法達到一或多個符合資格的 REM 睡眠夜，則影片-PSG 研究可能以規劃外的訪診重複至高 2 晚。若在睡眠研究期間有睡眠呼吸中止症之新診斷，則可治療此睡眠呼吸中止症，且在醫療監察員批准後，可能在睡眠實驗室進至高另外 2 晚。如果出現此種狀況，應完成無呼吸中止之 2 個符合資格的夜晚並傳送給中央審視者。在此期間，受試者將持續接受安慰劑直到被知會回來進行下次訪診。此時期將延續 7 天以調適第 4 次訪診時程安排。雙盲治療期(B 期)：基線/隨機分配(第 4 次訪診-第 0 天)：在第 4 次訪診(第 0 天)時，在攝取雙盲研究產品之前，將進行基線評估以決定受試者是否合格。為了在第 4 次訪診時符合資格進行隨機分配，受試者必須符合在基線時協議-指定的 RBD 行為標準，退回未使用研究用藥，被視為能完成研究評估，且持續符合所有其他合格需求。合格的受試者將經隨機分配 1：1，以使用氯硝西洋/褪黑激素來分層級，分配至奈坦色林 80 mg 治療組或安慰劑組。在 4 週的雙盲治療期(B 期)期間，研究產品將在第 4 次訪診(第 0 天)時發配並在第 5 次訪診(第 28 天)，最終研究訪診歸還。就分配到奈坦色林 80 mg 的受試者，將接受二個(2) 20 mg 奈坦色林錠劑(40 mg/天)共計 5 天，之後在雙盲期剩餘的時間將劑量調整至四個(4) 20 mg 奈坦色林錠劑(80mg/天)。為

了掩飾治療分配，隨機分配到安慰劑的受試者將同樣接受二個(2)安慰劑共計 5 天，及然後在雙盲期剩餘的時間為四個(4)匹配的安慰劑錠劑。受試者將被提醒在每晚大約相同的時間服用盲性研究產品。在雙盲期期間，在研究人員的斟酌下，研究藥物劑量僅可以減量一或多個錠劑減少一次。研究藥物劑量在安全性/耐受性事件平息後可回到 80 mg。所有的劑量判斷必須在研究診所的安全性評估後進行。

【0401】 打電話(第 14 天)：進入雙盲期有大約 14 天的電話連絡，在此期間研究治療之安全性/耐受性議題，若有，將發表並收集 AE。場地工作人員亦將確認受試者按照研究藥物給劑及協議程序，包括持續記錄睡眠行為及在家每晚配戴 ActiGraph 活動監測器。

【0402】 最終研究訪診(第 28 天之第 5 次訪診)：受試者將回到診所進行第 5 次訪診(第 28 天)以完成最終的研究評估。受試者在雙盲期結束時(第 5 次訪診)將在指定的睡眠實驗室參與整晚影片-PSG 研究至少二晚(較佳地連續)，在此期間，將評估其 RBD 行為。在此期間，須要至少一個符合資格的 REM 睡眠夜。符合資格的 REM 睡眠夜係定義為 10 分鐘或更久之 REM 睡眠持續時間。若受試者無法達到一或多個符合資格的 REM 睡眠夜，則影片-PSG 研究可能以規劃外的訪診重複至高 2 晚。早期中斷研究藥物治療之受試者必須盡快連絡場地工作人員以安排整晚影片-PSG 研究。研究評估和程序將根據下表 8 來進行。評估的順序仍應一致。若可能，其他的評估，包括 ECG、失命徵象、抽血應在認知試驗之後進行。在雙盲期期間於睡眠中受試者將在其雙腕上持續配戴 ActiGraph 活動監測器。一般而言，將允許 10 天的訪診窗口(-3/+7 天)以符合時程安排。應鼓勵永久中斷雙盲研究產品之受試者回到診所進行提早終止研究和第 5 次訪診評估並完成程序。

【0403】 規劃外的訪診：受試者可能基於下列理由被要求回到診所進行規劃外的訪診：重複整晚睡眠研究；由於耐受性或安全性考量降低劑量(劑量減量可為一或多個錠劑，且劑量降低在雙盲期期間僅可發生一次)；劑量降低後調整劑量回到 80 mg；應研究人員要求進行另外的安全性評估。追蹤訪診/打電話：對於未參加打開標籤研究之受試者，在最終研究訪診後，追蹤訪診和打電話(研究人員認為適當時)將進行大約 14 天。在此訪診/打電話期間，研究人員將審閱及記錄受試者的研究後用藥和 AE。當研究人員認為必要時，在此訪診中可進行另外的安全性評估(例如追蹤 ECG 和臨床試驗室評估)。

表 8. 時間和事件時程

	篩選	單盲安慰劑導入(A期)		基線	雙盲治療(B期)		提早終止	規劃外的 訪診	追蹤訪診/電 話連絡
		V2 ¹	V3/睡眠 實驗室		電話連絡 ¹	V5 ¹			
研究訪診編號：	V1			V4/預給 劑 ^{1,2}	W(2)	W(4)		V99 ³	
研究週：	W(-6)	W(-3)	W(-1)	W(0)					
研究日： (相對於基線)	至高-49	-21	-7	0	14	28			
知情同意	X								
納入和排除標準	X			X					
醫療史/人口統計學	X								
伴隨用藥審查	X	X		X		X	X	X ³	X
血液酒精和尿液藥物篩檢	X ⁴								
劑量上調指示				X					
哥倫比亞自殺嚴重度評量表， 醫師執行	X ⁴					X	X		
神經學檢查	X ⁴			X		X	X	X ³	X ³
身體檢查	X ⁴	X		X		X	X	X ³	X ³
12-導程 ECG	X ⁴			X		X	X	X ³	X ³
生命徵象 ⁵	X	X		X		X	X	X ³	
審查有害事件		X		X	X	X	X	X ³	X
血清化學、血液學、尿液分析 ⁶	X ⁴			X		X	X	X ³	X ³
TSH 和維生素 B12 ⁶	X ⁴								
梅毒血清學 ⁶	X ⁴								
HBsAg、C 型肝炎抗體 ⁶	X ⁴								
MMSE	X ⁴			X		X	X		

	篩選	單盲安慰劑導入(A期)		基線	雙盲治療(B期)		提早終止	規劃外的 訪診	追蹤訪診/電 話連絡
研究訪診編號：	V1	V2 ¹	V3/睡眠 實驗室	V4/預給 劑 ^{1,2}	電話連絡 ¹	V5 ¹		V99 ³	
研究週：	W(-6)	W(-3)	W(-1)	W(0)	W(2)	W(4)			
研究日： (相對於基線)	至高-49	-21	-7	0	14	28			
MoCA	X ⁴			X		X	X		
影片-多頻道睡眠記錄/睡眠實驗室			X			X	X	X ³	X ³
ActiGraph 活動監測器									
分發/收集研究日誌		X		X		X	X		
審閱研究日誌				X		X	X		
SCOPA -睡眠				X		X	X		
VAS 伴侶睡眠品質				X		X	X		
臨床醫師整體變化印象- RBD						X	X		
統一帕金森疾病量表, 第 II 和 III 部份				X		X	X		
分發研究藥物		X		X					
歸還研究藥物				X		X	X		

1. 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；CRF=病例報告表；ECG=心電圖；GGT=γ-麩胺醯轉移酶；HBsAg=B 型肝炎表面抗原；MCH=平均紅血球血紅素；MCV=平均紅血球容積；MoCA=蒙特利爾認知評估；TSH=促甲狀腺激素；V=訪診；W=週。

1. 應盡力維護協議時程，然而在其中若有訂定時程衝突的案例中，可如下運用 10 天窗口：-3 天或+7 天。

2. 進行預給劑評估(用以建立各治療期的基線)。
3. 在計劃外訪診所進行的評估和程序在研究人員的斟酌下可為表 2 中的子集。
4. 在受試者已穩定進行下列用藥至少 4 週後，必須進行評估和程序：噹疏平 ≤ 25 mg/天，乙醯膽鹼酯酶抑制劑(AchEI)、美金剛、抗帕金森藥物(例如多巴胺)、氯硝西洋 ≤ 1 mg/天，及/或褪黑激素
5. 生命徵象將在每次訪診時於受試者坐定 5 分鐘後測量，並將包括：溫度、脈搏速率、呼吸率、體重、身高(僅在基線時)及血壓將以仰臥和站姿測量。姿勢變換將在適當的位置變化 3 分鐘內測量。
6. 將利用一中央實驗室進行此臨床研究。實驗室檢測將包括：血液學(血小板數、紅血球數、血紅蛋白、血球容積比 MCV、MCH、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、化學(BUN、肌酸酐、葡萄糖、鉀、鈉、鈣、氯、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)，尿液分析(比重、pH、葡萄糖、蛋白質、血液和試紙之酮檢測-若血液或蛋白為陽性則將需要顯微鏡檢查)、藥物和酒精篩檢、HBsAg、C 型肝炎抗體、TSH、維生素 B12、梅毒血清。重要的是所有的實驗室檢查係如針對此病患族群之協議所要求完成。請注意，在第 2 次訪診 3 個月內所進行的肝炎篩檢為可接受的，且就此臨床驗究目的，將不需要重複檢測。
7. 在第 4 次和第 5 次訪診時將收集藥物動力學分析之血液樣本。

【0404】 重要基線評估：受試者需要持續符合 REM 睡眠行為之合格標準：受試者在篩選(第 1 次訪診)之前必須經歷頻繁的 RBD 事件。此外，以單盲安慰劑導入期期間得自睡眠實驗室之中央審查的影片-PSG 數據為基礎，在 1 或多個符合資格的夜晚中每 10 分鐘的 REM 睡眠有至少 4 次(4) RBD 事件(其一或多件必須包括複雜的 RBD 事件)。

【0405】 效用評估：所有的研究評估應由研究人員，及/或適合符合資格的指派者來進行，其所有的人將進行訓練並認證來執行這些本研究的測量。在各研究訪診時，應盡力讓相同的人來進行各個別受試者之特定評估。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收集的數據來監測。

【0406】 效用評估：所有的研究評估應由研究人員，及/或適合符合資格的指派者來進行，其所有的人將進行訓練並認證來執行這些本研究的測量。在各研究訪診時，應盡力讓相同的人來進行各個別受試者之特定評估。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收集的數據來監測。

【0407】 在睡眠實驗室中以影片-多頻道睡眠記錄所觀察的 REM 睡眠行為：根據目前標準進行整晚影片-PSG 研究。影片-PSG 將提供 REM 次數、REM 持續時間、RBD 行為的次數和性質之資料。REM 期間的影片資料將遵循包括在研究手冊中的方法由中央審閱。程序係簡短彙整於下。將審閱及分析影片記錄以決定 RBD 之行為特質。將組成 3 至 4 位成員的小組並由具有睡眠醫藥專業之經認證的神經學家及影片分析專家所組成。影片將在此小組的監督下由其中一位小組成員來分析。所有模擬兩可的案例將由小組來裁定。所有看得見的動作無論類型、幅度和持續時間都將分析。每個動作將根據動作類型、地形涉入(涉及的身體部份)及相關的清醒出現來

分類。所有的動作將對分成基礎/簡單的和複雜/重大的。基礎/簡單的動作係定義為小的無意識動作或刻板的動作。複雜/重大的動作係定義為顯示動作複雜性及同時涉及較多肌肉群或暴力動作之動作。亦分析發聲(講話、哭、笑、喊、咒罵)；將就複雜/重大的行為和發聲評估表面情緒狀態(正面的，例如當受試者笑時；負面的，例如當受試者尖叫或哭時；中立的)。RBD 行為係定義為運動行為及/或具有目的性的成份、表面上受試者心理狀態之表現的發聲。舒適移動、頸部肌抽躍、呼吸吵雜聲及與清醒有關的事件將排除。RBD 行為的頻率將按時間函數評量來計算每 10 分鐘的 REM 睡眠之 RBD 行為次數。嚴重的 RBD 行為將以審查者評比為基準。特言之，各行為將個別評比為三種嚴重度類別之一：輕度、中度或嚴重。RBD 行為頻率和嚴重度二者之組合測量將以權量各 RBD 型本身的嚴重度來導出，其中輕度 RBD 行為接受 1 之量級，中度 RBD 行為接受 2 之量級及嚴重 RBD 接受 3 之量級。然後以所有行為之積項總和計算此組合並按時間函數評量來計算每 10 分鐘 REM 睡眠之嚴重度-量級的 RBD 行為。臨床醫師整體變化印象-REM 睡眠行為：臨床醫師整體變化印象-RBD(CGIC-RBD)為一整體評估之序數評量，其係評估與開始治療有關的 RBD 整體狀況之變化。此量表僅具有 1 個項目其係由研究人員以一 7-分量表由 1 至 7 測量 RBD 整體狀況之整體變化(改善或惡化)，其中 1=非常好而 7=非常差。CGIC-RBD 將依照表 8 中所述的時間和事件時程來評估。

【0408】 RBD-有關的傷害：將於由伴侶或照護者所完成的每天 RBD 日誌上擷取對受試者或伴侶之 RBD-有關的傷害，其中若需要由受試者提供資料。將記錄對受試者或伴侶具傷害的次數。

【0409】 戲劇性夢：另人驚嚇、非常不悅的及/或涉及攻擊或追趕情境之戲劇性夢及其內容將由伴侶或照護者所完成的每天 RBD 日誌上擷取，

其中若需要由受試者提供資料。將記錄戲劇性夢的數目。

【0410】 帕金森氏症結果量表-帕金森氏症結果睡眠量表(SCOPA)-睡眠為一有效的短期問卷，其係用於評估帕金森氏症患者之夜間睡眠(NS)問題及白天嗜睡(DS)。花費大約 10 min 完成。NS 亞量表係提出在過去 1 個月中 NS 問題並包括 5 項具有 4 個回答選項之項目。此亞量表最高得分為 15 分，其中較高的分數係反映較嚴重的睡眠問題。在 7-分量表(範圍從睡得非常好至睡得非常差)上有一額外的問題評估整體睡眠品質。此項目的得分並不包括在 NS 量表的得分中，而是分開用作為整體睡眠品質之評量。DS 亞量表係評估過去 1 個月的 DS 並包括 6 項具有 4 個回答選項之項目，範圍從 0 (從來沒有)至 3 (經常)。最高得分為 18 分，其中較高的分數係反映較嚴重的嗜睡。

【0411】 伴侶睡眠品質之視覺類比量表：伴侶的睡眠品質將使用 VAS 評估，其中 VAS 一端(以「0」標示)係代表「一點都無法入睡」及 VAS 另一端(以「10」標示)係代表「不受干擾的睡眠」。伴侶將在量表上放置一個 X 表示其在過去 7 天中睡眠如何。伴侶係定義為與受試者睡在同一個房間的人。

【0412】 幻視和幻聽：受試者和照護者將共同完成每日研究日誌，其中其係將受試者所經歷的幻視和幻聽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覺，並描述大約的幻覺次數及其持續時間，幻覺的性質及該幻覺擾亂受試者和照護者的程度。此每日研究日誌將由研究人員根據上述的時間和事件時程來審查。

【0413】 以多頻道睡眠記錄測量的客觀的睡眠參數：將以 PSG 測量客觀的睡眠參數。這些將包括入睡後醒來(WASO)、清醒次數(AR)、睡眠效

能(SE)、睡眠期的%和持續時間(1 非-REM[NREM][N1], 2 期 NREM[N2], 3 期 NREM[N3]及 REM)、N1 期、N2 期、N3 期和 REM 之潛伏時間、入睡前潛伏時間、總睡眠時間(TST)、REM 開始和結束時間、總記錄時間-「休眠(lights out)」至「啟動(lights on)」(TRT)、W 期(醒著)的持續時間、睡眠指數之週期性肢動(PLMSI)、睡眠覺醒指數之週期性肢動(PLMSArI)、總睡眠呼吸中止低通氣指數(AHI)及 REM AHI。

【0414】 以 ActiGraph 測量睡眠期間之身體活動：將使用 ActiGraph wGT3X-BT 客觀地測量睡眠期間的身體活動。受試者將被教導每晚在其雙腕上配戴監測器並記錄其睡眠時間。睡眠期間以活動監測器所擷取的「總數」用作為睡眠期間身體活動之測量。

【0415】 安全性和篩選評估：

【0416】 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。

【0417】 有害事件之定義：

【0418】 AE 為任何與人類中藥物使用之不適當的醫療發生，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。

【0419】 符合 AE 定義之事件包括：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；在研究產品給藥後，即使在研究開始前可能已經存在，偵測到或診斷出新的症狀；疑似藥物相互作用之徵象、癥狀或臨床後遺症；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；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，或被研究人為視為臨床上顯著的。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；當進行醫療或手術程序時，導致此程序的症狀應記錄為 AE。

【0420】 不符合 AE 定義之事件包括：

【0421】 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根本症狀比預期更嚴重；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)；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)；無其他 AE 之過量給劑，就其自身權利將不提報為 AE；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；從知情同意簽立之時間記錄的有害事件，包括單盲安慰劑導入期期間發生的事件。治療緊急有害事件(TEAE)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。嚴重有害事件之定義：

【0422】 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 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在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。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。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。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最後的研究訪診/追蹤電話聯絡，如時間和事件時程表中所示(表 8)。在最後的研究訪診/追蹤電話聯絡之後及在最後的研究產品給劑後 30 天內由受試者或受試者代表主動通報或由研究人員或指派者發現的 SAE，必須收集及通報。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。

【0423】 有害事件之評估：各 AE 的嚴重性，以下列定義為基準，將由研究人員或本研究核可及登錄的指派者來評估為輕度、中度或嚴重：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。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，但對受試者不具有明顯

或永久性傷害之風險。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。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。此外，研究人員必須如下所定義之非疑似或疑似，決定研究用藥投予與 AE/SAE 發生之間的關係：非疑似的：係指 AE 與研究用藥投予之因果關係為不可能的或遙遠的，或其他用藥、治療介入或根本症狀對所觀察到的事件提供足夠的解釋。疑似：係指：具有研究用藥投予造成 AE 之合理可能性。「合理可能性」係指證據顯示研究藥物和 AE 間有因果關係。應以目前可取得的資料為基準就每個 AE/SAE 評估及提供因果關係。當可取得另外的資料時，則可再評估及提供因果關係。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？」，「從你最後的訪診/接觸後，你有任何(其他)醫療問題嗎？」，「從你最後的訪診/接觸後，你有服用任何本研究提供的藥物以外的新藥嗎？」

【0424】 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。

【0425】 身體檢查：身體檢查將如表 8 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 5 次訪診/提早終止時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。在篩選訪診時任何臨床顯著的發現將

視為醫療史。研究人員將評估與篩選訪診相比之身體和神經學檢查的任何變化是否反映 AE。

【0426】 生命徵象：生命徵象將於受試者坐定 5 分鐘後測量，並將包括：溫度、收縮壓和張壓、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。仰臥姿勢血壓將於受試者仰臥至少 3 分鐘後測量；站立姿勢血壓將於受試者站立至少 3 分鐘後測量。二者結果將記載在適當的 CRF 頁面。研究人員將評估與姿勢變換有關的任何血壓下降之臨床顯著性。在篩選時任何的臨床顯著的發現將視為醫療史。研究人員將評估與篩選訪診相比生命徵象的任何變化是否反映 AE。

【0427】 心電圖：在研究期間的各時間點(表 8)，使用 ECG 儀器得到二個相隔 15 min 之 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 RR、PR、QRS、QT、QTcB (使用 Bazett 氏法就心率校正 QT)及 QTcF (使用 Fridericia 氏法就心率校正 QT)間隔。在所在地之研究人員或指派的合格醫師將評估篩選 ECG 之任何異常狀況，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。臨床上顯著的異常 ECG 發現應在 CRF 上記錄為 AE，或若在篩選訪診時得知，則記錄為醫療史。

【0428】 臨床安全性實驗室評估：所有協議-要求的實驗室評估，如表 3 所定義，必須依照研究程序手冊和協議時間及事件時程(表 8)來進行。將利用中央實驗室進行此臨床協議。臨床上顯著的異常實驗室檢測亦應在 CRF 上記錄為 AE，或若在篩選訪診時得知，則記錄為醫療史。臨床上顯著地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。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改變)。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 9 中。

表 9 -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> • 嗜中性例細胞 • 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	• 尿液藥物和血清酒精篩檢 • HBsAg • C 型肝炎抗體 • TSH • 維生素 B₁₂ • 梅毒血清		
PK 樣本抽取	• 將收集一單一穩態的血液樣本。處理和運送之詳情係概述於實驗室手冊中		

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。

【0429】 在參與研究期間或最後研究產品給劑後 7 天內之所有具有視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。

【0430】 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 AE。

【0431】 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(Fahn 1987)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 部份為一 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。UPDRS 第 II 部份得到 0 至 52

(包括)之得分範圍，而 UPDRS 第 III 部份得分範圍係從 0 至 108 (包括)，其中較高的分數表示對二者為較高的失能。

【0432】 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。

【0433】 蒙特利爾認知評估量表：蒙特利爾認知評估(MoCA)量表 (Nasreddine 2005)係設計用來評估不同的認知區域：注意力和專注力、執行功能、記憶、語言、視覺空間技巧、建構思想、計算和定向。Biundo 等人及其他進行中的工作建議，在 PD 和 DLB 中，MoCA 對於偵測最早期為最敏銳，而 MMSE 在較後期為更敏銳，產生歐洲聯合計劃之推薦—縱向世代之神經退化疾病研究(JPND)工作小組，其二者係測量包括在這些病患族群的研究中。執行 MoCA 的時間為大約 10 分鐘。總計可能的得分為 30 分；26 分或以上視為正常。

【0434】 懷孕：本研究將容許停經至少連續 24 個月，經過手術移除子宮或移除二個卵巢的女性受試者。

【0435】 藥物動力學評估：在表 8 所示的時間點將收集二個血液樣本供血漿尼坦色林和 M1 代謝物濃度之藥物動力學分析。將記錄實際數據和各血液樣本收集時間，以及藥物動力學採樣當天研究治療給劑的日期和時間。就第 5 次訪診之藥物動力學樣本，亦記錄研究治療之先前給劑的日期和時間。

【0436】 統計考量和數據分析：

【0437】 假設：就主要的效用試驗指標分析，所欲檢測的零假設為 RBD 行為之每 10 分鐘 REM 睡眠的頻率變化幅度(簡單和主要動作及發聲)，

以睡眠實驗室中所進行的影片評估為基礎，從基線(單忙安慰劑導入期之最後一天的整晚睡眠研究)至治療結束(治療最後一天的整晚睡眠研究)，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。

【0438】 就次要的效用試驗指標分析，將檢測下列零假設：評定為嚴重的 RBD 行為比例，以睡眠實驗室中所進行的影片評估為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。RBD 行為之嚴重度和頻率二者之組合變化幅度，以睡眠實驗室中所進行的影片評估為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。每週對受試者或伴侶具有傷害行為之夜晚數的變化幅度，以來自每日研究日誌之本身或照護者報告為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。每週具有戲劇性夢之夜晚數的變化幅度，以來自每日研究日誌之本身或照護者報告為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。晚間睡眠品質之變化幅度，以 SCOPA-夜晚亞量表總得分為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。白天嗜睡之變化幅度，以 SCOPA-白天亞量表總得分為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。伴侶睡眠品質之變化幅度，以伴侶所完成的 VAS 為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。RBD 行為之臨床醫師整體判斷變化，以在研究結束時所進行的 CGIC-RBD 為基礎，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。客觀睡眠參數之變化幅度(包括 WASO、清醒次數；睡眠效能；持續總睡眠時間(TST)；1 期[NREM] [N1]，2 期 NREM[N2]，3 期 NREM [N3]及 REM 之睡眠持續時間和比例；N1 期、N2 期、N3 期和 REM 之潛伏時間；醒著的持續時間(W 期)；睡眠指數之週期性肢動(PLMSI)；睡眠覺醒指數之週期性肢動(PLMSArI)；總睡眠呼吸中止低通氣指數(AHI)；

及 REM AH，以 PSG 之評估為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。每晚睡眠時間期間身體活動之變化幅度，以每晚配戴的 ActiGraph wGT3X-BT 活動監測器之總計數評估為基準，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。VH 的每日總持續時間之變化幅度，以來自每日研究日誌之本身和照護者報告為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。AH 的每日總持續時間之變化幅度，以來自每日研究日誌之本身和照護者報告為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。

【0439】 就安全性的試驗指標評估，將檢測下列零假設：受試者通報之致力於 ADL 的能力變化，以 UPDRS 第 II 部份為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。臨床醫師所報告的錐體外癱狀變化，以 UPDRS 第 II 部份為基礎，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。MMSE 得分之變化幅度，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。MoCA 得分之變化幅度，從基線至治療結束，就尼坦色林和安慰劑治療臂為統計上相等的。

【0440】 樣本大小考量：主要的利益比較係在四週治療期後比較 LBD 病患中尼坦色林和安慰劑之間每晚特徵 RBD 行為的頻率。52 位受試者的樣本大小(每個治療臂 26 位受試者)應提供 0.80 之力量($1-\beta$)來偵測 0.8 單位治療組差異，從基線至治療結束由睡眠實驗室進行的影片評估所測量的每晚 RBD 行為頻率變化，假設 1 單位的 SD，使用共變數(ANCOVA)模型分析，以單一二階組間固定效應及二個共變數和一 0.05 之 1 型誤差(α)之顯著水準。

【0441】 分析族群：效用分析族群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

效用評估之主要族群。用於安全性分析的主要群組將為經隨機分配及服用一劑量研究產品之所有受試者所組成的安全性族群。

【0442】 分析計畫的關鍵元素：本研究的主要目標係在四週治療後評估尼坦色林在降低每晚特徵 RBD 行為頻率之效用和安全性。在研究期間對所有效用和安全性測量之敘述統計學將以平均、SD、標準差(SE)、中位數、四分位距(IQR)、最大觀察值、最小觀察值和受試者數目彙整。分類資料將以頻率計數和比例來彙整。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。遺失的資料將使用最後觀察值推估(LOCF)法來補插。補插之詳情和任何變化或需要的改良將記載於統計分析計畫(SAP)。依照遺失數值的程度，可使用不同的補插法將進一步調查研究製成分析結果之靈敏性。

【0443】 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。就通過二個時間點(亦即基線和治療結束)之利益效用試驗指標變化的治療比較，將使用單變量 ANCOVA 模型估算從基線至治療結束數值變化之組間差異的統計顯著性，其包括治療臂作為固定效果及效用試驗指標的基線值和褪黑色素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。將從這些模型就下列效用試驗指標估算從基線至治療結束數值變化之最小平方平均和標準差，最小平方平均差異幅度和治療臂間均數差之 95% CI，及治療固定效果之 p-值：以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的影片評估為基礎，每 10 分鐘 REM 睡眠之 RBD 行為的頻率變化；以基線時和治療結束時以睡眠實驗室中所進行的影片評估為基礎，RBD 行為之頻率和嚴重度之組合變化；以自我或照護者之每天研究日誌上的報告為基礎，單盲安慰劑導入期最後 7

天期間及雙盲治療最後 7 天期間的平均，具有一或多次傷害行為之夜晚數變化；以自我或照護者之每天研究日誌上的報告為基礎，單盲安慰劑導入期最後 7 天期間及雙盲治療最後 7 天期間的平均，具有一或多個戲劇性夢之夜晚數變化；以基線時和治療結束時 SCOPA-夜晚亞量表總得分為基礎，夜晚睡眠品質之變化；以基線時和治療結束時 SCOPA-白天亞量表總得分為基礎，白天嗜睡之變化；以基線時和治療結束時伴侶所完成的 VAS 為基礎，伴侶睡眠品質之變化；以基線時和治療結束時所執行的 CGIC-RBD 為基礎，RBD 行為整體變化之臨床醫師判斷變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，WASO 持續時間(以分鐘表示)的變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，清醒次數的變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，睡眠效能的變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，TST 持續時間(以分鐘表示)的變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，睡眠期 1 期的睡眠持續時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，睡眠期 N1 期的睡眠時間比例變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，睡眠期 N2 期的睡眠持續時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，睡眠期 N2 期的睡眠間比例變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，睡眠期 N3 期的睡眠持續時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，睡眠期 N3 期的睡眠時間比例變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，REM 睡眠之睡眠持續時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，REM 睡眠之睡眠時間比例變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，到

達睡眠期 N1 期之潛伏時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，到達睡眠期 N2 期之潛伏時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，到達睡眠期 N3 期之潛伏時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，到達 REM 睡眠之潛伏時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，醒著(W 期)的持續時間(以分鐘表示)變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，PLMSI 之變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，PLMSArI 之變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，總 AHI 之變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中所進行的 PSG 為基礎，REM AHI 之變化；以基線時和治療結束時睡眠實驗室中 ActiGraph wGT3X-BT 活動監測器之評估為基礎，睡眠期間身體活動之總計數變化；以在控制的睡眠環境中所配戴的 ActiGraph wGT3X-BT 活動監測器之評估為基礎，單盲安慰劑導入期最後 7 天期間及雙盲治療最後 7 天期間的平均，身體活動之總計數變化；以受試者和照護者聯合完成的研究每天日誌為基礎，在基線時和治療結束時，VH 的每日組總持續時間(以分鐘表示)變化；以受試者和照護者聯合完成的研究每天日誌為基礎，在基線時和治療結束時，AH 的每日組總持續時間(以分鐘表示)變化。就 RBD 行為之嚴重度變化的治療比較，將使用一廣義估計方程式(GEE)估算從基線時至治療結束訪診，嚴重 RBD 行為比例變化之組間差異的統計顯著性，其包括治療臂、訪診及治療臂和訪診之相互作用作為固定效果及褪黑色素/氯硝西洋之背景治療作為共變數。將估算對嚴重 RBD 行為比例之固定效果試驗的參數係數和 p-值。就通過二個以上時間點(亦即試驗的各週)之利益效用試驗指標變化的治療比較，將使用重複測量混合效應模型來估算整個試驗之

組間差異的統計顯著性，其包括治療作為受試者間固定效果，週數作為重複測量固定效果，治療和週數之相互作用作為固定效果，受試者作為隨機效應，及褪黑色素/氯硝西洋之背景治療作為共變數。模型係包括治療臂作為固定效果及效用試驗指標之基線值和褪黑色素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。各週各治療臂數值之最小平方平均和標準誤差、固定效果之多類題測驗的 p-值、各週最小平方平均差異幅度和治療臂間均數差之 95% CI，及整個治療臂成對比較之事後比較檢定(post-hoc test)的 p-值(多重性調整)，將從這些模型就下列效用試驗指標作估算：以自我或照護者之 RBD 每天日誌上的報告為基礎，具有一或多次傷害行為之夜晚數變化；以自我或照護者之 RBD 每天日誌上的報告為基礎，具有一或多個戲劇性夢之夜晚數；以在控制的家中環境所配戴的 ActiGraph wGT3X-BT 活動監測器之評估為基礎，身體活動之總計數。

【0444】 安全性分析：安全性分析將以安全性族群為基礎。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。

【0445】 有害事件：AE 全文內容將編碼並以體系及較佳的(編碼)項目使用藥事管理之醫學字典(MedDRA)來分類。AE 將以接受的最後劑量為基礎來指派治療。將列出所有的 AE。導致中斷研究產品之 AE、藥物有關的 AE、SAE，AE 將由治療組彙整。單盲導入期和雙盲治療期之 AE 將分開彙整。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藉由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指定為 N=正常。

【0446】 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 結果將由研究訪診來彙整。將彙整異常的身體檢查結果，包括經歷各治療-緊急異常身體結果之受試者數目和百分比。這些數據將由治療組來彙整。

【0447】 自殺意念和行為(C-SSRS)：C-SSRS 得分之描述性匯整將就各研究訪診和治療組分別呈現。分數將由三個組合數值所組成：自殺意念、自殺行為和自殺意念或行為。各數值將為二元的：對一或多個意念項目(1-5 項)回答「是」之受試者將歸類為具有自殺意念；對一或多個行為項目(6-10 項)回答「是」之受試者將歸類為具有自殺行為；及對一或多個項目組(1-10 項)回答「是」之受試者將歸類為具有自殺意念或行為。

【0448】 帕金森氏症(UPDRS II 和 III)：UPDRS II、UPDRS III，以及 UPDRS II 和 III 組合之得分的描述性匯整係就各研究訪診和治療組分別呈現。就 UPDRS II、UPDRS III，以及 UPDRS II 和 III 組合得分變化之治療比較，將使用單變量 ANCOVA 模型估算從基線至治療結束數值變化之組間差異的統計顯著性，其包括治療臂作為固定效果及 UPDRS 得分的基線值和褪黑色素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。將從這些模型就這三個測量估算從基線至治療結束數值變化之最小平方平均和標準差，最小平方平均差異幅度和治療臂間均數差之 95% CI，及治療固定效果試驗之 p-值。就各治療組，UPDRS II 和 III 組合得分的平均變化將與所建立的五個點之最小臨床重要變化的閾值作比較(Cummings 2014)。另外，將計算各治療臂中

從基線至治療結束在至少五個點具有 UPDRS II 和 III 組合得分增加的受試者比例並使用費雪精確檢定(Fisher's exact test)作比較。

【0449】 MMSE：MMSE 得分的描述性匯整係就各研究訪診和治療組分別呈現。就 MMSE 得分變化之治療比較，將使用單變量 ANCOVA 模型估算從基線至治療結束數值變化之組間差異的統計顯著性，其包括治療臂作為固定效果及 MMSE 得分的基線值和褪黑色素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。將從此模型估算從基線至治療結束數值變化之最小平方平均和標準差，最小平方平均差異幅度和治療臂間均數差之 95% CI，及治療固定效果試驗之 p-值。

【0450】 MOCA：MOCA 得分的描述性匯整係就各研究訪診和治療組分別呈現。就 MOCA 得分變化之治療比較，將使用單變量 ANCOVA 模型估算從基線至治療結束數值變化之組間差異的統計顯著性，其包括治療臂作為固定效果及 MOCA 得分的基線值和褪黑色素/氯硝西洋之背景治療二者作為共變數。將從此模型估算從基線至治療結束數值變化之最小平方平均和標準差，最小平方平均差異幅度和治療臂間均數差之 95% CI，及治療固定效果試驗之 p-值。

【0451】 藥物動力學/藥效動力學(PK/PD)分析：將列出血漿尼坦色林和 M1 代謝物濃度並以訪診來彙整。探究的 PK/PD 分析將包括在第 5 次訪診(第 29 天)所收集的血漿尼坦色林和 M1 濃度對基線至治療結束每晚 RBD 行為之頻率變化(主要效用試驗指標)的散佈圖。在 SAP 中將明確說明另外的分析(若有)。

【0452】 其他分析：若認為適當可進行數據的其他分析並詳列於 SAP 中。在 SAP 中未明確說明的數據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。

【0453】 實例 3—睡眠試驗室中雙盲影片-PSG 及家居睡眠監測研究

【0454】 圖 2 係顯示本研究設計。本研究係涉及基線時(安慰劑導入期結束)和雙盲治療期結束時睡眠實驗室之影片-PSG；研究期間每晚居家睡眠監測；以專家小組中央讀取。

【0455】 試驗指標包括：在睡眠實驗室記錄的影片上所觀察到的特徵 RBD 行為變化；在居家影片記錄上所觀察到的特徵 RBD 行為變化。

【0456】 影片分析方法

【0457】 主要結果測量：每晚複雜情境行為和發聲之出現的變化：

【0458】 複雜情境行為：這些動作通常具有較長的持續性。在觀察影片時，可看到明顯的夢境演示或明顯的故意/終極性行為。

【0459】 發聲：這些將以發聲的類型再細分

【0460】 所擷取的其他數據：

【0461】 類-肌陣攣動作：非常簡短的類-痙攣動作，無可辨識的明顯故意或終極動作

【0462】 其他簡單的運動事件：頭或肢體小偏移，無明確類-痙攣或類-抽動出現

【0463】 納入標準：以 DSM-5 標準為基礎之 DLB 和 RBD 同時診斷；在篩選及安慰劑導入期時受試者必須經歷 RBD 行為>4 夜/週，且以先前所述的方法評估，在安慰劑導入期結束時，受試者在睡眠實驗室之影片-PSG 必須具有至少 6 次 RBD 行為；簡易智能狀態測驗得分 ≥ 18 ；具有輕微阻塞型睡眠呼吸中止症(OSA)或最佳控制 OSA 為允許的；穩定的褪黑激素和低劑量氯硝西洋(≤ 1 mg/天)為允許的；抗帕金森氏症藥物、乙醯膽鹼酯酶抑制劑或美金剛在篩選前必須穩定服用至少 4 週。

【0464】 排除標準：患者的 RBD 行為更可能因為另外的醫學症狀(例如未治療或亞適性治療的阻塞型睡眠呼吸中止症[OSA])、精神異常(例如其他非-REM 異常睡眠、多系統萎縮)或物質濫用(例如酗酒)；具有明顯的腦血管事件病史之患者；目前使用鎮靜催眠醫療之患者(穩定低劑量氯硝西洋及/或褪黑激素除外)；具有用藥引起的 RBD 或接受可能引發 RBD 行為之文拉法辛(venlafaxine)和米氮平(mirtazapine)之患者；目前使用抗癲癇用藥或癲癇病史之患者。

【0465】 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變異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 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，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} 反向促效劑係於約每天早上投予一次，每天二次或在患者就寢前約 1 小時每天投予一次。
17. 如請求項 1 之方法，其中該患者為人類。
18. 如請求項 17 之方法，其中該人類為經診斷患有選自下列症狀之成人：
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、失眠症及其任何組合。
19. 如請求項 17 之方法，其中該人類係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。
20. 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。

21. 如請求項 17 之方法，其中該人類為經診斷患有與路易氏體型失智症有關的 REM 睡眠行為障礙之成人。
22. 如請求項 17 之方法，其中該人類為包括 50-85 歲的成人。
23. 如請求項 17 之方法，其中該人類歷經頻繁情節的 REM 睡眠行為障礙。
24. 如請求項 17 之方法，其中該人類歷經 REM 睡眠行為障礙情節。
25. 如請求項 17 之方法，其中該人類在 1 週中至少有 3 至 4 天歷經 REM 睡眠行為障礙情節。
26. 如請求項 1 之方法，其中該對象係同時接受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。
27. 如請求項 26 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。
28. 如請求項 26 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)、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。
29. 如請求項 26 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。
30. 如請求項 26 之方法，其中該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。
31. 如請求項 26 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。

32. 如請求項 26 之方法，其中 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。
33. 如請求項 32 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。
34. 如請求項 26 之方法，其中 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。
35. 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，得以治療及/或預防 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合。
36. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得 REM 睡眠行為障礙情節之頻率、嚴重度或其組合降低。
37. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得睡眠周期之異常發聲和運動行為的頻率降低。
38. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得睡眠周期之惡夢內容量降低。
39. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得睡眠期間對該對象之可能傷害或傷害降低。
40. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得伴侶的睡眠品質增加。
41. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得主觀睡眠品質、客觀的睡眠程度或其組合改善。
42. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得與 REM 睡眠行為障礙有關的臨床醫師之整體改變評估改善。
43. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得 REM 睡眠行為障礙行為之頻率降低。

44. 如請求項 43 之方法，其中 REM 睡眠行為障礙係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。
45. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得 REM 睡眠行為障礙行為之嚴重度降低。
46. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得每週對患者或伴侶具傷害行為的夜晚數降低。
47. 如請求項 46 之方法，其中具傷害行為係由下列組成之群中選出：發聲、簡單和複雜的運動行為及其任何組合。
48. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得每週的惡夢數降低。
49. 如請求項 1 之方法，其中治療或預防使得該對象之簡易智能狀態測驗得分改善。
50. 一種於有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日劑量的尼坦色林。
51. 如請求項 50 之方法，其中約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天給藥一次、一天二次、一天三次或一天四次。
52. 如請求項 50 之方法，其中該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。
53. 一種於有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象約 40 mg 每日口服劑量的尼坦色林。

54. 如請求項 53 之方法，其中該約 40 mg 每日劑量之尼坦色林係一天給藥一次、一天二次、一天三次或一天四次。
55. 如請求項 53 之方法，其中該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。
56. 一種於有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象約 80 mg 每日劑量之尼坦色林。
57. 如請求項 56 之方法，其中該約 80 mg 每日劑量之尼坦色林係一天給藥一次、一天二次、一天三次或一天四次。
58. 如請求項 56 之方法，其該對象係同時診斷具有 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合，以及選自下列之症狀：可能的路易氏體型失智症、帕金森氏症失智、帕金森氏症、多系統萎縮症、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、失眠症及其組合。
59. 一種於有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括投予該對象約 80 mg 每日口服劑量的尼坦色林。
60. 如請求項 59 之方法，其中該約 80 mg 每日劑量之尼坦色林係一天給藥一次、一天二次、一天三次或一天四次。
61. 如請求項 59 之方法，其中該對象為經診斷患有選自下列症狀之成人：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、失眠症及其任何組合。

62. 一種於有此需要的對象中預防及/或治療 REM 睡眠行為障礙、特發性 REM 睡眠行為障礙或其組合之方法，其包括於第一時間期投予該對象約 40 mg 劑量的尼坦色林，接著於第二時間期投予該對象約 80 mg 劑量的尼坦色林。
63. 如請求項 62 之方法，其中該對象為經診斷患有選自下列症狀之成人：
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、失眠症及其任何組合。

圖式

1/2

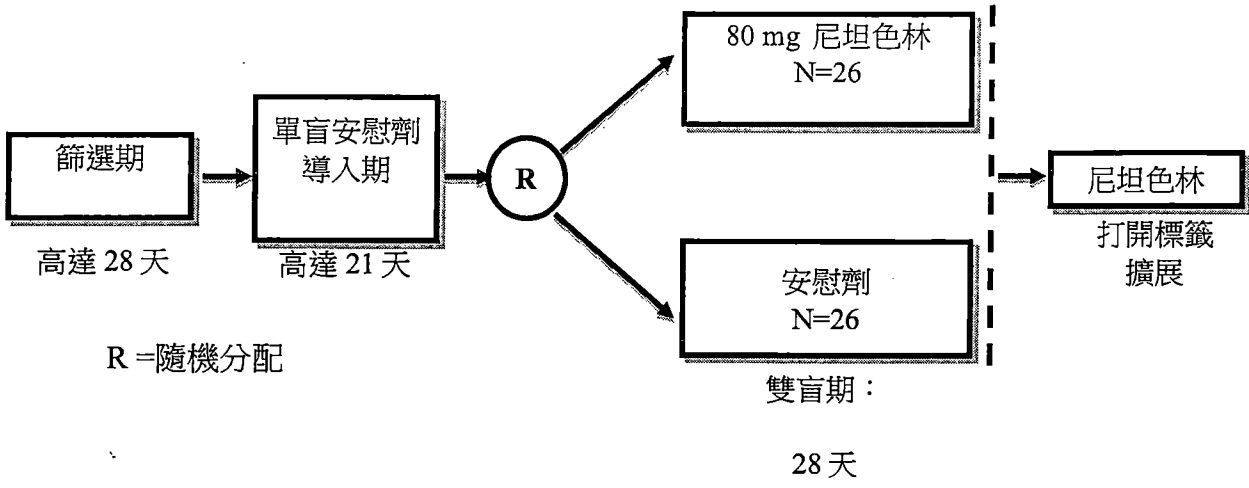


圖 1

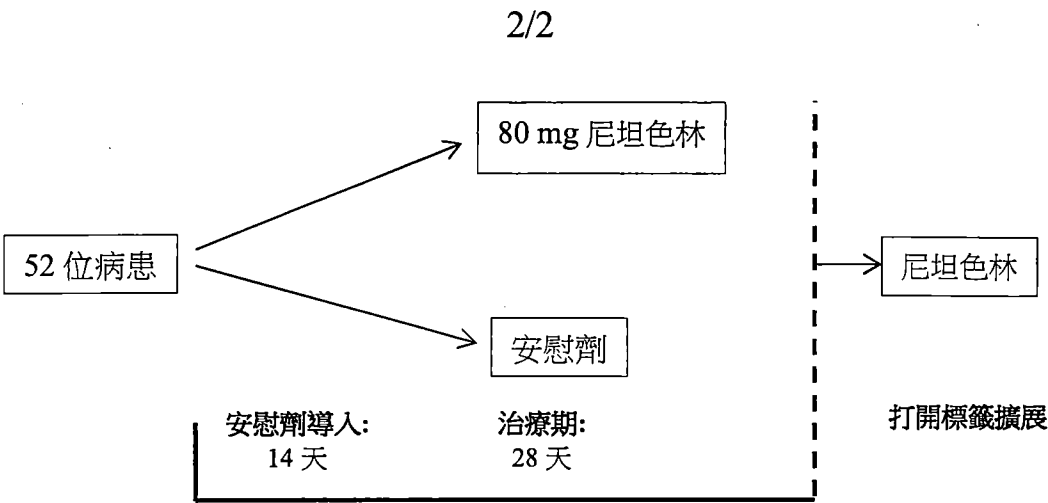


圖 2