

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-511512

(P2004-511512A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 45/06

4 C O 8 4

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/4375

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/445

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/02

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-535650 (P2002-535650)

(86) (22) 出願日 平成13年10月15日 (2001.10.15)

(85) 翻訳文提出日 平成15年4月17日 (2003.4.17)

(86) 国際出願番号 PCT/IB2001/001934

(87) 国際公開番号 W02002/032412

(87) 国際公開日 平成14年4月25日 (2002.4.25)

(31) 優先権主張番号 60/241, 145

(32) 優先日 平成12年10月17日 (2000.10.17)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152

ファイザー・プロダクツ・インク

アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市

イースタン・ポイント・ロード

(71) 出願人 500080421

ニューロゲン コーポレイション

NEUROGEN CORPORATION

N

アメリカ合衆国 06405 コネティカ

ット州 ブランフォード エヌ. イー.

インダストリアル ロード 35

(74) 代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74) 代理人 100077517

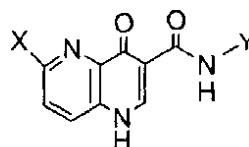
弁理士 石田 敬

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 認識障害の治療のためのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬およびGABA A反作用薬の組合せ使用

(57) 【要約】

本発明は、認識障害を治療するための組成物であって、アセチルコリンエステラーゼ、ならびに式(I) (式中、XおよびYは本明細書中で定義されている) の化合物から選択されるGABA<sub>A</sub>反作用薬を含む組成物を提供する。



I

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、GABA<sub>A</sub> 1 および / または 5 受容体サブタイプの反作用薬ならびに製薬上許容可能な担体を含み、反作用薬が - 5 % 未満、好ましくは - 10 % 未満の 1 および / または 5 受容体サブタイプでの機能的効果を有し、そして 2 および 3 受容体サブタイプで測定される効果が 5 % より大きく、または好ましくは 10 % より大きい製剤組成物であって、認識障害の治療に有効である組成物。

## 【請求項 2】

反作用薬が 200 nM、好ましくは 150 nM 未満の 1 および / または 5 受容体サブタイプでの機能的効力 (EC<sub>50</sub> 値) を有する請求項 1 記載の製剤組成物。

10

## 【請求項 3】

反作用薬が - 5 % 未満、好ましくは - 10 % 未満の 5 受容体サブタイプでの機能的効果を有し、そして 1、2 および 3 受容体サブタイプで測定される効果が 5 % より大きく、または好ましくは 10 % より大きい請求項 1 記載の製剤組成物。

## 【請求項 4】

反作用薬が 200 nM、好ましくは 150 nM 未満の 5 受容体サブタイプでの機能的効力 (EC<sub>50</sub> 値) を有する請求項 3 記載の製剤組成物。

## 【請求項 5】

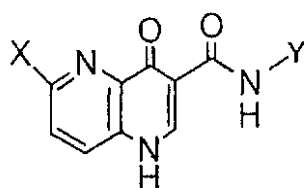
1 および / または 5 受容体サブタイプでの反作用薬が 100 nM、好ましくは 30 nM 未満の結合 K<sub>i</sub> を有する請求項 1 記載の製剤組成物。

20

## 【請求項 6】

製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、反作用薬が次式 I :

## 【化 1】



I

30

{ 式中、X は、水素、ハロゲン、-OR<sub>1</sub>、NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、ハロゲンおよびヒドロキシまたは -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> から別々に選択される 3 個までの基で任意に置換される C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキルであるか、あるいは ;

40

X は、フェニル、ナフチル、1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ) ナフチルまたは 4 - (1, 2 - ジヒドロ) インデニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルであって、その各々がハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルから選択される 3 個までの基で任意に置換され ; あるいは

X は、3 ~ 7 員を含有し、任意にその成員の 2 つまでが酸素および窒素から選択される異種原子である炭素環式基 (「X 炭素環式基」) を表わし、この場合、X 炭素環式基は、ハロゲン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、スルホンアミド、アザ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルチオ、

50

( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルチオ、フェニルチオまたは複素環式基から選択される 1 つまたはそれ以上の基で任意に置換され；そして

Y は、ハロゲン、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、モノまたはジ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、スルホンアミド、アザ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルチオ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルチオ、フェニルチオ、複素環式基、 $-OR_4$ 、 $-NR_5$ 、 $R_6$ 、 $SR_7$  またはアリールから選択される 2 個までの基で任意に置換される炭素数 1 ~ 8 の低級アルキルであり；あるいは

Y は、3 ~ 7 員を含有し、任意にその成員の 3 つまでが酸素および窒素から選択される異種原子である炭素環式基(「Y 炭素環式基」)であって、この場合、Y 炭素環式基の任意の成員がハロゲン、 $-OR_4$ 、 $-NR_5$ 、 $R_6$ 、 $SR_7$ 、アリールまたは複素環式基で任意に置換され；そして

$R_1$  は、水素、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル、または炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルであって、この場合、各アルキルは  $-OR_4$  または  $-NR_5$ 、 $R_6$  で任意に置換され得るし、 $R_2$  および  $R_3$  は同一であるかまたは異なり、そして水素、任意にアルキル、アリール、ハロゲンあるいはモノ - またはジ - 低級アルキルで - または二置換される低級アルキル；アリールまたはアリール( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル(この場合、各アリールはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$  のアルキル、 $C_1 \sim C_6$  のアルコキシあるいはモノ - またはジ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノから選択される 3 つまでの基で任意に置換される)；ハロゲン、アルコキシあるいはモノ - またはジ - 低級アルキルで任意に一または二置換される炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル；あるいは  $-SO_2R_8$  を表わし；

$R_4$  は、 $R_1$  に関して定義されたのと同様であり；

$R_5$  および  $R_6$  は、それぞれ  $R_2$  および  $R_3$  と同一定義を有し；

$R_7$  は、水素、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル、または炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルであり；そして

$R_8$  は、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、または任意に置換されるフェニルである } により表される化合物またはその製薬上許容可能なプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含む組成物であり、認識障害の治療に有効である組成物。

#### 【請求項 7】

製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、GABA<sub>A</sub> 反作用薬が以下の：

N - n - ブチル - 6 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - n - ブチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (2 - エチルチオ)エチル - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - n - フェニル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (2 - テトラヒドロフラニル)メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - イソアミル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (3 - メトキシベンジル) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (3 - エトキシ)プロピル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - 2 - (2 - メチル)ブチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1

- , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - 5 - ペンタノール - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ベンジル - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ; 10  
 N - ( 4 / 5 - イミダゾリル ) メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 3 - チエニル ) メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - テトラヒドロピラニル ) メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 3 , 5 - フルオロベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ; 20  
 N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 4 - メチルベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - チエニル ) メチル - 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - チエニル ) メチル - 6 - モルホリノ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ; 30  
 N - ( 2 - チエニル ) メチル - 6 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 4 - メチルアミノメチル ) ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 3 - メチルアミノメチル ) ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 ;  
 N - [ 4 - ( イミダゾリルメチル ) ] ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 その製薬上許容可能なプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物 40  
 からなる群から選択される反作用薬を含む組成物であって、認識障害の治療に有効である組成物。

【請求項 8】

G A B A<sub>A</sub> 反作用薬が N - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である請求項 7 記載の製剤組成物。

【請求項 9】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がアリセプト ( ドネペジル、E 2 0 2 0 )、エキセロ 50

ン（リバスチグミン）、メトリフォネート、ガラントミン、フィゾスチグミン、タクリン、フベルジンAおよびイコベジル、そのプロドラッグならびに前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物からなる群から選択される請求項7記載の製剤組成物。

【請求項10】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がアリセプト（ドネペジル、E2020）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である請求項9記載の製剤組成物。

【請求項11】

GABA<sub>A</sub> 反作用薬がN-ベンジル-6-エトキシ-4-オキソ-1,4-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物であり、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がアリセプト（ドネペジル、E2020）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である請求項7記載の製剤組成物。

10

【請求項12】

哺乳類における認識障害の治療方法であって、有効量のGABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の組合せであって、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が請求項1～11のいずれかに記載されたようなものである組合せをこのような治療を必要とする哺乳類に投与することを包含する方法。

20

【請求項13】

GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が別々に投与される請求項12記載の方法。

【請求項14】

GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が引き続いて投与される請求項12記載の方法。

【請求項15】

GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が同時に投与される請求項12記載の方法。

【請求項16】

認識障害がアルツハイマー病、軽症認識欠陥、加齢性認識衰退、血管性痴呆、パーキンソン病、うつ病または不安に関連した記憶障害、精神病、ダウン症候群、卒中、外傷性脳損傷および注意欠陥障害からなる群から選択される請求項12記載の方法。

30

【請求項17】

認識障害がアルツハイマー病である請求項16記載の方法。

【請求項18】

認識障害が軽症認識欠陥である請求項16記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

本発明は、認識強化を生じるアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害薬およびGABA<sub>A</sub> 反作用薬の組合せ使用に関する。このような組合せは、認識欠陥に関連した障害、例えばアルツハイマー病、軽症認識欠陥、加齢性認識衰退、血管性痴呆、パーキンソン病、うつ病または不安に関連した記憶障害、精神病、ダウン症候群、卒中、外傷性脳損傷および注意欠陥障害（これらに限定されない）の治療に有用である。

40

【0002】

アルツハイマー病（AD）は、記憶の進行性損失ならびに日常生活の正常活動の実行不可能性により特性化され、そしてしばしば行動および人格の変化を伴う。アルツハイマー病は、認識機能において基本的役割を演じるコリン作動性ニューロンの変性に関連する。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬はコリン作動性活性を強化するのに有効であり、そして

50

アルツハイマー病患者における記憶および機能の改善に有用である、ということが既知である (Rogers, S.L., Friedhoff, L.T., Apter, J.T., Richter, R.W., Hartford, J.T., Walshe, T.M., Baumel, B., Linden, R.D., Kinney, F.C., Doody, R.S., Borison, R.L. and Ahem, G.L., The Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Dementia, 1996, volume 7, issue 6, pages 293-303. Rogers, S.L., Doody, R., Mohs, R. and Friedhoff, L.T., E2020 Produces Both Clinical Global and Cognitive Test Improvement in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease: Results of a 30 week Phase III Trial, Neurology, 1996, volume 46, issue 2, Suppl. A217)。

#### 【0003】

GABA<sub>A</sub> 受容体のモジュレーターは、認識の齧歯類モデルにおける認識を強化し得る。このようなモデルにおいて、選択的反作用薬特性は、最小前痙攣性、不安原性および刺激性活性を欠くかまたは有する認識強化薬をもたらし得る、ということが実証された。GABA<sub>A</sub> 反作用薬結合および機能特性を以下に示す：

#### 【0004】

#### 【表1】

表1

結合	卵母細胞機能特性			
Ki	$\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$	$\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$	$\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$	$\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$
Ro15-1788 ラット皮質	EC <sub>50</sub> /効果	EC <sub>50</sub> /効果	EC <sub>50</sub> /効果	EC <sub>50</sub> /効果
100nM, 好ましくは <30nM	200nM, 好ましくは <150nM/ <-10%又は >+10%	Any* />10%	Any* />10%	200nM, 好ましくは <150nM/ <-10%

#### 【0005】

\* 2 3 2 および 3 3 2 サブタイプ受容体での広範囲の EC<sub>50</sub> 値が可能にさ

れるが、しかし実際には、 $1 \quad 2 \quad 2$  および  $5 \quad 3 \quad 2$  サブタイプ受容体での  $EC_{50}$  値の  $100$  倍またはそれより低いこれらのサブタイプでの  $EC_{50}$  値を有する化合物に対して、「いずれか  $> 10\%$ 」判定基準が用いられる。 $2 \quad 3 \quad 2$  および  $3 \quad 3 \quad 2$  サブタイプ受容体での化合物の  $EC_{50}$  値が  $1 \quad 2 \quad 2$  および  $5 \quad 3 \quad 2$  サブタイプ受容体の  $100$  倍より高い場合には、 $< 10\%$  *in vitro* 効果は許容可能である。

#### 【0006】

化合物は、 $1 \quad 2 \quad 2$  および  $5 \quad 3 \quad 2$  サブタイプ受容体での化合物の  $EC_{50}$  値が  $200 \text{ nM}$  未満、好ましくは  $150 \text{ nM}$  未満であり、そして測定される効果が  $-5\%$  未満、好ましくは  $-10\%$  未満であり、そして  $2 \quad 3 \quad 2$  および  $3 \quad 3 \quad 2$  サブタイプ受容体で測定される効果が  $5\%$  より大きく、または好ましくは  $10\%$  より大きい場合、認識強化能力を有すると同定される。

10

#### 【0007】

GABA<sub>A</sub> 認識強化薬および AChE 阻害薬の組合せは、いずれかの薬剤単独により示される効果と比較した場合に、前記の障害の治療においてより大きい（付加的 / 相乗的）効果または認識 / 行動改善を生じる。さらに、このような組合せは、より低用量の各投与薬を投与させて、高用量のいずれかの薬剤単独で観察されたのと同様かまたはそれより高い効果を、そして副作用低減（またはより高い治療指数）を生じる。

#### 【0008】

##### 発明の要約

本発明は、組合せの利益を得るために、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬および GABA<sub>A</sub> 反作用薬が哺乳類に別々に、引き続いてまたは同時に投与される哺乳類における認識障害の組合せ治療を提供する。

20

#### 【0009】

特に本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ならびに GABA<sub>A</sub>  $5$  受容体の反作用薬であって、 $5$  受容体サブタイプで  $20\%$  未満の機能的効果を、そして  $1$ 、 $2$  および  $3$  受容体サブタイプで  $-20\% \sim +20\%$  の機能的効果を有する反作用薬、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物を提供する。

#### 【0010】

本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ならびに GABA<sub>A</sub> 反作用薬であって、 $1$  および / または  $5$  受容体サブタイプで  $-5\%$  未満、好ましくは  $-10\%$  未満の機能的効果を有し、そして  $2$  および  $3$  受容体サブタイプで測定される効果が  $5\%$  より大きく、または好ましくは  $10\%$  より大きい反作用薬、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物も提供する。

30

#### 【0011】

本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ならびに GABA<sub>A</sub> 反作用薬であって、 $200 \text{ nM}$ 、好ましくは  $150 \text{ nM}$  未満の  $1$  および / または  $5$  受容体サブタイプでの機能的効力（ $EC_{50}$  値）を有する反作用薬、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物も提供する。

#### 【0012】

本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ならびに GABA<sub>A</sub>  $5$  受容体の反作用薬であって、 $-5\%$  未満、好ましくは  $-10\%$  未満の  $5$  受容体サブタイプでの機能的効果を有し、そして  $1$ 、 $2$  および  $3$  受容体サブタイプで測定される効果が  $5\%$  より大きく、または好ましくは  $10\%$  より大きい反作用薬、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物も提供する。

40

#### 【0013】

本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ならびに GABA<sub>A</sub>  $5$  受容体の反作用薬であって、 $200 \text{ nM}$ 、好ましくは  $150 \text{ nM}$  未満の  $5$  受容体サブタイプでの機能的効力（ $EC_{50}$  値）を有する反作用薬、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物も提供する。

50

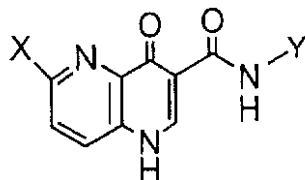
## 【 0 0 1 4 】

本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ならびに  $GABA_A$  5 受容体の反作用薬であって、 1 および / または 5 受容体サブタイプで  $100\text{ nM}$ 、好ましくは  $30\text{ nM}$  未満の結合  $K_i$  を有する反作用薬、ならびに製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物も提供する。

## 【 0 0 1 5 】

本発明は、製薬上許容可能な担体、 $GABA_A$  反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記  $GABA_A$  反作用薬が次式 I :

## 【 化 2 】



I

10

20

{ 式中、X は、水素、ハロゲン、 $-OR_1$ 、 $NR_2R_3$ 、ハロゲンおよびヒドロキシまたは  $-NR_2R_3$  から別々に選択される 3 個までの基で任意に置換される  $C_1 \sim C_6$  のアルキルであるか、あるいは ;

## 【 0 0 1 6 】

X は、フェニル、ナフチル、1 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ ) ナフチルまたは 4 - ( 1 , 2 - ジヒドロ ) インデニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソキノリニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルであって、その各々がハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  のアルキル、 $C_1 \sim C_4$  のアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  のアルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルアミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルから選択される 3 個までの基で任意に置換され ; あるいは

30

## 【 0 0 1 7 】

X は、3 ~ 7 員を含有し、任意にその成員の 2 つまでが酸素および窒素から選択される異種原子である炭素環式基 ( 「 X 炭素環式基」 ) を表わし、この場合、X 炭素環式基は、ハロゲン、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ、モノまたはジ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルアミノ、スルホンアミド、アザ (  $C_3 \sim C_7$  ) シクロアルキル、(  $C_3 \sim C_7$  ) シクロアルキルチオ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルチオ、フェニルチオまたは複素環式基から選択される 1 つまたはそれ以上の基で任意に置換され ; そして

## 【 0 0 1 8 】

Y は、ハロゲン、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ、モノまたはジ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルアミノ、スルホンアミド、アザ (  $C_3 \sim C_7$  ) シクロアルキル、(  $C_3 \sim C_7$  ) シクロアルキルチオ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルチオ、フェニルチオ、複素環式基、 $-OR_4$ 、 $-NR_5R_6$ 、 $SR_7$  またはアリールから選択される 2 個までの基で任意に置換される炭素数 1 ~ 8 の低級アルキルであり ; あるいは

40

## 【 0 0 1 9 】

Y は、3 ~ 7 員を含有し、任意にその成員の 3 つまでが酸素および窒素から選択される異種原子である炭素環式基 ( 「 Y 炭素環式基」 ) であって、この場合、Y 炭素環式基の任意の成員がハロゲン、 $-OR_4$ 、 $-NR_5R_6$ 、 $SR_7$ 、アリールまたは複素環式基で任意に置換され ; そして

50

## 【0020】

R<sub>1</sub> は、水素、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル、または炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルであって、この場合、各アルキルは -OR<sub>4</sub> または -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> で任意に置換され得るし、

## 【0021】

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同一であるかまたは異なり、そして水素、任意にアルキル、アリール、ハロゲンあるいはモノ - またはジ - 低級アルキルで - または二置換される低級アルキル；アリールまたはアリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル (この場合、各アリールはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルコキシあるいはモノ - またはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノから選択される 3 つまでの基で任意に置換される)；ハロゲン、アルコキシあるいはモノ - またはジ - 低級アルキルで任意に - または二置換される炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル；あるいは -SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> を表わし；

## 【0022】

R<sub>4</sub> は、R<sub>1</sub> に関して定義されたのと同様であり；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、それぞれ R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> と同一定義を有し；

R<sub>7</sub> は、水素、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル、または炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルであり；そして

## 【0023】

R<sub>8</sub> は、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、または任意に置換されるフェニルである } により表される化合物またはその製薬上許容可能なプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含む組成物であって、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

## 【0024】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記 GABA<sub>A</sub> 反作用薬が以下の：

## 【0025】

N - n - ブチル - 6 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - n - ブチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

## 【0026】

N - (2 - エチルチオ) エチル - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - n - フェニル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

## 【0027】

N - (2 - テトラヒドロフラニル) メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - イソアミル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (3 - メトキシベンジル) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

## 【0028】

N - (3 - エトキシ) プロピル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - 2 - (2 - メチル) ブチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド；

N - 5 - ペンタノール - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナ

フチリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 2 9 】

N - ベンジル - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

【 0 0 3 0 】

N - ( 4 / 5 - イミダゾリル ) メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - チエニル ) メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 3 1 】

N - ( 2 - テトラヒドロピラニル ) メチル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - ( 3 , 5 - フルオロベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 3 2 】

N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - メチルベンジル ) - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 3 3 】

30

N - ( 2 - チエニル ) メチル - 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - チエニル ) メチル - 6 - モルホリノ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - チエニル ) メチル - 6 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 3 4 】

N - ( 4 - メチルアミノメチル ) ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - メチルアミノメチル ) ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 ;

40

【 0 0 3 5 】

N - [ 4 - ( イミダゾリルメチル ) ] ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド ; または  
そのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物

【 0 0 3 6 】

からなる群から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

【 0 0 3 7 】

50

好ましい実施態様では、GABA<sub>A</sub> 反作用薬はN - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキシ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

【0038】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の例としては、アリセプト（ドネペジル、E2020）、エキセロン（リバスチグミン）、メトリフォネート、ガランタミン、フィゾスチグミン、タクリン、フペルジンAおよびイコペジルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

好ましい実施態様では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、アリセプト（ドネペジル、E2020）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

10

【0040】

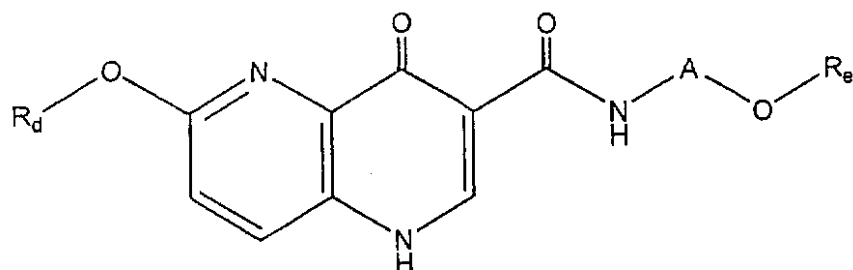
さらに好ましい実施態様では、GABA<sub>A</sub> 反作用薬はN - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキシ - 1, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物であり、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬はアリセプト（ドネペジル、E2020）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

【0041】

20

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記GABA<sub>A</sub> 反作用薬化合物が次式：

【化3】



30

{ 式中、AはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキレンであり；

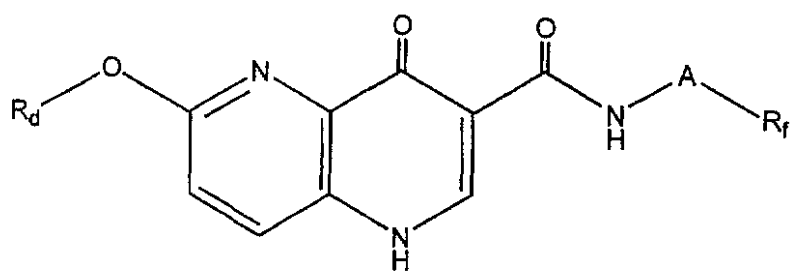
R<sub>d</sub> および R<sub>e</sub> は別々に低級アルキル基である } である化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

40

【0042】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記GABA<sub>A</sub> 反作用薬が次式：

【化4】



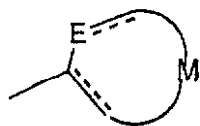
10

{ 式中、A は  $C_1 \sim C_6$  のアルキレンであり；

$R_d$  は低級アルキルであり；そして

$R_f$  は、次式：

【化5】



20

( 式中、E は酸素または窒素であり；そして

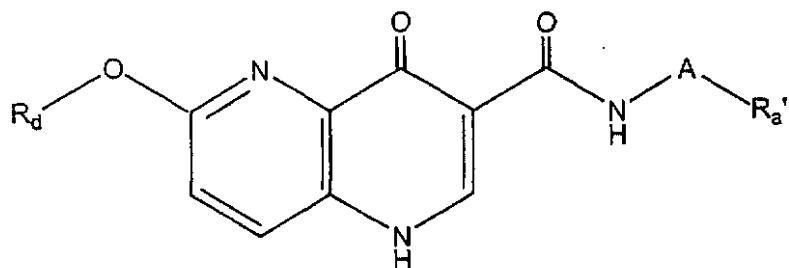
M は  $C_1 \sim C_3$  のアルキレンまたは窒素である ) により表される基である } により表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

30

【0043】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記 GABA<sub>A</sub> 反作用薬が次式：

【化6】



40

{ 式中、A は  $C_1 \sim C_6$  のアルキレンであり；

$R_d$  は低級アルキルであり；そして

50

$R_a'$  は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、あるいはモノ - またはジ -  $C_1 \sim C_6$  のアルキルアミノ、あるいはモノ - またはジ -  $C_1 \sim C_6$  のアルキルアミノ低級アルキルで任意に一、二または三置換されるフェニルであり；あるいは

$R_a'$  は、ヘテロアリール基、即ち、窒素、酸素または硫黄から選択される少なくとも1つのそして4つまでの異種原子を含有する5 -、6 - または7 - 員環の1つまたはそれ以上の芳香族環系である}により表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

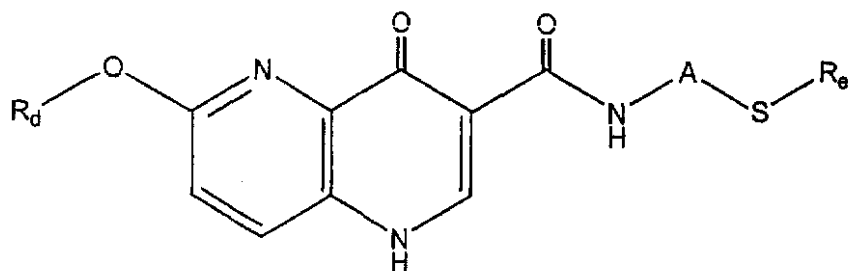
【0044】

ヘテロアリール基としては、例えばチエニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、(イソ)オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、(イソ)キノリニル、ナフチリジニル、ベンズイミダゾリルおよびベンズオキサゾリルが挙げられる。 10

【0045】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記GABA<sub>A</sub> 反作用薬化合物が次式：

【化7】



20

{ 式中、A は  $C_1 \sim C_6$  のアルキレンであり；

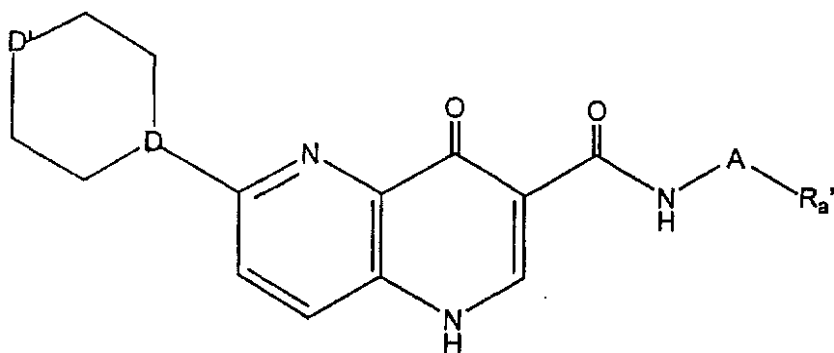
30

$R_d$  および  $R_e$  は別々に低級アルキル基である}により表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

【0046】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記GABA<sub>A</sub> 反作用薬が次式：

【化8】



10

{ 式中、D は窒素またはCHであり；

D' は窒素または酸素であり；

A はC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキレンであり；そして

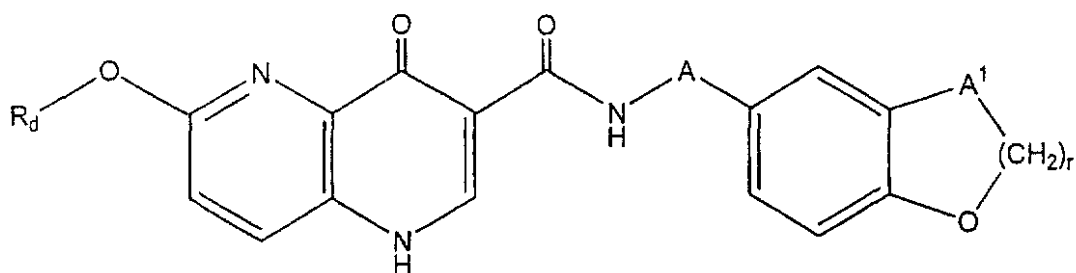
R<sub>a</sub>' は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、あるいはモノ - またはジ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキルアミノ、あるいはモノ - またはジ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキルアミノ低級アルキルで任意に一、二または三置換されるフェニルである } により表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

20

【0047】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記GABA<sub>A</sub> 反作用薬が次式：

【化9】



30

40

{ 式中、A はC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアルキレンであり；そして

R<sub>d</sub> は、低級アルキルであり；

A' は酸素またはメチレンをあらわし；そして

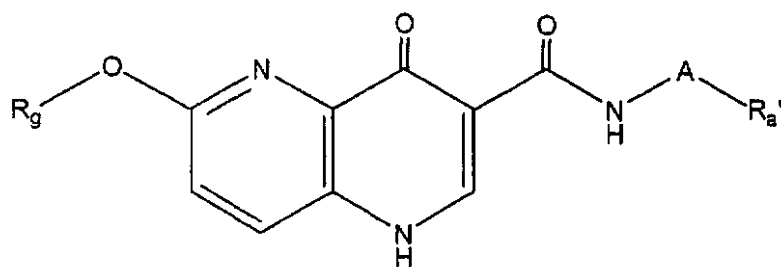
r は1 ~ 3の整数である } により表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

【0048】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記GABA<sub>A</sub> 反作用薬が次式：

【化10】

50



10

{ 式中、A は  $C_1 \sim C_6$  のアルキレンであり；

R は低級アルキルオキシ低級アルキルであり；そして

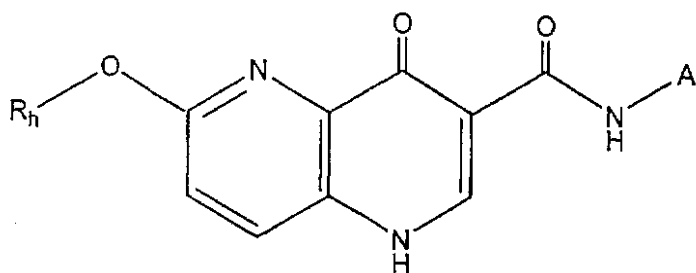
$R_{a'}$  は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、あるいはモノ - またはジ -  $C_1 \sim C_6$  のアルキルアミノ、あるいはモノ - またはジ -  $C_1 \sim C_6$  のアルキルアミノ低級アルキルで任意に一、二または三置換されるフェニルである } により表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

20

#### 【0049】

本発明は、製薬上許容可能な担体、GABA<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む製剤組成物であって、前記 GABA<sub>A</sub> 反作用薬が次式：

#### 【化11】



30

{ 式中、A は炭素数 1 ~ 8 の低級アルキル、または炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルであって、そのいずれかは 1 つまたはそれ以上のヒドロキシ基で任意に置換され；そして

$R_n$  は、低級アルキルである } により表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物から選択される反作用薬を含み、認識障害の治療に有効である組成物も提供する。

40

#### 【0050】

本発明の製剤組成物は、哺乳類における認識障害を治療するために有用である。このような認識障害としては、アルツハイマー病、軽症認識欠陥、加齢性認識衰退、血管性痴呆、パーキンソン病、うつ病または不安に関連した記憶障害、精神病、ダウン症候群、卒中、外傷性脳損傷および注意欠陥障害が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0051】

好ましい実施態様では、認識障害はアルツハイマー病である。

別の好ましい実施態様では、認識障害は軽症認識欠陥である。

50

## 【 0 0 5 2 】

本発明は、哺乳類における認識障害の治療方法であって、有効量の G A B A<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の組合せをこのような治療を必要とする哺乳類に投与することを包含する方法も提供する。本明細書中で用いる場合、G A B A<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の「組合せ」は、G A B A<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が別々に、引き続いて、または同時に投与される場合に得られ、この場合、組合せの利益が得られる。G A B A<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が同時に投与される場合、それらは同一製剤組成物中で、または異なる製剤組成物中で投与され得る。

## 【 0 0 5 3 】

好ましい実施態様では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬はアリセプト（ドネペジル、E 2 0 2 0）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

10

## 【 0 0 5 4 】

さらに好ましい実施態様では、G A B A<sub>A</sub> 反作用薬は N - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキシ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

## 【 0 0 5 5 】

さらに好ましい実施態様では、G A B A<sub>A</sub> 反作用薬は N - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキシ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物であり、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がアリセプト（ドネペジル、E 2 0 2 0）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

20

## 【 0 0 5 6 】

本明細書中で用いる場合、組合せ治療の利益は、G A B A<sub>A</sub> 認識強化薬および A C h E 阻害薬の組合せによる治療が、どちらかの薬剤単独により示される効果と比較した場合に、前記の障害のいずれかと同様の認識障害の治療においてより大きい（付加的 / 相乗的）効果または認識 / 行動改善を生じる場合に得られる。このような組合せは、好ましくは、より低用量の各投与薬を投与させて、高用量のどちらかの薬剤単独で観察されたのと同様かまたはそれより高い効果を、そして副作用低減（またはより高い治療指数）を生じる。好ましい実施態様では、組合せ治療は相乗的治療効果を提供する。別の好ましい実施態様では、組合せ治療は、副作用低減を伴う少なくとも付加的な効果を提供する。

30

## 【 0 0 5 7 】

本明細書中で用いる場合、認識障害の治療を必要とする哺乳類とは、認識障害に罹患しているかまたはその危険性がある哺乳類、好ましくはヒトを意味する。

## 【 0 0 5 8 】

本明細書中で用いる場合、「治療する」、「治療中の」および「治療」等という用語は、認識障害に適用される場合、被験者を一般的に悩ませているような前記の障害に関連した障害または任意の症状を遅らせ、改善し、提言し、または逆転する方法、ならびにこのような障害またはその任意の症状が起こるのを防止する方法を指す。

40

## 【 0 0 5 9 】

本発明はさらに、認識障害を治療するための薬剤の製造における G A B A<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の使用を提供する。G A B A<sub>A</sub> 反作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、単一薬剤中に併用され得るし、あるいは別個の薬剤中に保持され得る。

## 【 0 0 6 0 】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の例としては、アリセプト（ドネペジル、E 2 0 2 0）、エキセロン（リバスチグミン）、メトリフォネート、ガランタミン、フィゾスチグミ

50

ン、タクリン、フペルジン A およびイコペジルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

好ましい実施態様では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、アリセプト（ドネペジル、E2020）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

【0062】

さらに好ましい実施態様では、GABA<sub>A</sub> 反作用薬は N - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキシ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

10

【0063】

さらに好ましい実施態様では、GABA<sub>A</sub> 反作用薬は N - ベンジル - 6 - エトキシ - 4 - オキシ - 1 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミドまたはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物であり、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬はアリセプト（ドネペジル、E2020）またはそのプロドラッグあるいは前記化合物またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物である。

【0064】

本発明は、以下の：

a) 第一単位投薬形態中の、前記のような GABA<sub>A</sub> 反作用薬である第一化合物、もっとも好ましくは式 I の化合物、またはその異性体、前記化合物または異性体のプロドラッグ、あるいは前記化合物、異性体またはプロドラッグの製薬上許容可能な塩または溶媒和物、ならびに製薬上許容可能な担体、ビヒクルまたは希釈剤；

20

【0065】

b) 第二単位投薬形態中の、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬からなる群から選択される第二化合物；ならびに製薬上許容可能な担体、ビヒクルまたは希釈剤；そして

【0066】

c) 前記の第一および第二単位投薬形態を含入するための容器を含むキットであって、前記の第一および第二化合物が前記のような治療効果強化を生じるキットも提供する。

30

【0067】

キットはさらに、認識障害を治療するための製剤組成物の使用を指図する印刷ラベルまたは一組の印刷された使用説明書を包含し得る。

【0068】

本発明の詳細な説明

前記の GABA<sub>A</sub> リガンドは、PCT 出願 WO 99 / 10347 (Neurogen Corporation、1999 年 3 月 4 日公開) (この記載内容は、本明細書中に援用する) に記載された方法により調製され得る。

【0069】

本発明における低級アルキルとは、炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分枝鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、2 - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシルおよび 3 - メチルペンチルを意味する。

40

【0070】

本発明におけるシクロアルキルとは、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを意味する。

【0071】

アリールとは、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチル、低級アシルオキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヒドロキシで任

50

意に一、二または三置換される、少なくとも1つが芳香族である単一環（例えばフェニル）、多環（例えばビフェニル）または多縮合環を有する芳香族炭素環式基（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、ナフチル、アントリルまたはフェナントリル）を意味する。

【0072】

本発明における低級アルコキシとは、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチル、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシおよび3-メチルペントキシを意味する。

【0073】

本発明におけるシクロアルコキシとは、炭素数3～7のシクロアルキルアルコキシ基（ここで、シクロアルキルは前記と同様である）を意味する。

本発明におけるハロゲンとは、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を意味する。

【0074】

本発明におけるヘテロアリール（芳香族複素環）とは、窒素、酸素または硫黄から選択される少なくとも1個および4個までの異種原子を含有する5-、6-または7-員環の1つまたはそれ以上の芳香族環系を意味する。このようなヘテロアリール基としては、例えばチエニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、（イソ）オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、（イソ）キノリニル、ナフチリジニル、ベンズイミダゾリルおよびベンズオキサゾリルが挙げられる。

【0075】

ある状況では、本発明による有用なGABA<sub>A</sub>反作用薬は、化合物が異なる立体異性体形態で存在し得るよう、1つまたはそれ以上の不斉炭素原子を含有し得る。これらの化合物は、例えばラセミ化合物、または光学的活性形態であり得る。これらの状況では、単一鏡像異性体、即ち光学的活性形態は、不斉合成により、またはラセミ化合物の分割により得られる。ラセミ化合物の分割は、例えば慣用的方法、例えば分割剤の存在下での結晶化により、あるいは例えばキラルHPLCカラムを用いたクロマトグラフィーにより成し遂げられ得る。

【0076】

本発明の組合せに有用な代表的化合物としては、前記の化合物、ならびにそれらの製薬上許容可能な酸および塩基付加塩およびその溶媒和物が挙げられる。本発明の化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸塩の溶液を塩基性かすることにより得られる。逆に、生成物が遊離塩基である場合には、塩基化合物から酸付加塩を調製するための慣用的手法にしたがって、適切な有機溶媒中に遊離塩基を溶解し、そして酸で溶液を処理することにより、付加塩、特に製薬上許容可能な付加塩が生成され得る。

【0077】

非毒性製剤塩としては、酸、例えば塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸、スルフィン酸、蟻酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、ヨウ化水素酸、アルカン酸、例えば酢酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （式中、nは0～4である）等の塩が挙げられる。非毒性製剤塩基付加塩としては、塩基、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム等の塩が挙げられる。広範な種々の非毒性製薬上許容可能な付加塩を、当業者は認識する。

【0078】

本発明は、本発明の組合せ療法に用いられる活性化後のいずれかまたは両方のプロドラッグの使用も包含する。例えば、これらの化合物の製薬上許容可能なアシル化プロドラッグを調製するために用いられ得る種々の合成方法を当業者は認識する。さらに別の種類のプロドラッグも包含される。例えば化合物の遊離カルボキシル基は、アミンまたはアルキルエステルとして誘導され得る。遊離ヒドロキシ基は、例えばAdvanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115に略記されているようなヘミスクシネート、ホスフェートエステル、ジメチルアミノアセテートおよびホスホリル

10

20

30

40

50

オキシメチルオキシカルボニルのような基（これらに限定されない）を用いて誘導され得る。ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグも、カルボネートプロドラッグの場合の、ヒドロキシ基のスルホネートエステルおよびスルフェートエステルと同様に、包含される。アシル基が、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基（これらに限定されない）のような基で任意に置換されるアルキルエステルであり得る場合の、あるいはアシル基が前記のようなアミノ酸エステルである場合の、（アシルオキシ）メチルおよび（アシルオキシ）エチルエーテルのようなヒドロキシ基の誘導も包含される。この種類のプロドラッグは、J. Med. Chem. 1996, 39, 10に記載されている。遊離アミンも、アミド、スルホンアミドまたはホスホンアミドとして誘導される。これらのプロドラッグ部分はすべて、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基（これらに限定されない）のような基を組入れ得る。 10

#### 【0079】

本発明の化合物および組成物の製薬的有用性は、GABA<sub>A</sub>受容体活性に関する以下の検定により示される。

#### 【0080】

Thomas and Tallman (J. Bio. Chem. 156: 9838 - 9842, J. Neurosci. 3: 433 - 440, 1983)に記載されているように検定を実行する。ラット皮質組織を切開して、25容積(w/v)の0.05 MトリスHCl緩衝液(pH 7.4、4)中で均質化する。組織ホモジネートを20,000 x gで20分間、冷(4)緩衝液中で遠心分離する。上清をデカントし、ペレットを同一容積の緩衝液中で再均質化して、再び20,000 x gで遠心分離する。上清をデカントし、ペレットを-20で一夜凍結させる。次にペレットを解凍して、25容積(オリジナル重量/容積)の緩衝液中で再均質化して、この操作を2回実行する。最後にペレットを50容積(w/v)の0.05 MのトリスHCl緩衝液(pH 7.4、4)中に再懸濁する。 20

#### 【0081】

インキュベーションは、100 mlの組織ホモジネート、100 mlの放射性リガンド0.5 nM(<sup>3</sup>H-Ro15-1788 [<sup>3</sup>H-フルマゼニル]特異的活性80 Ci/mmol)薬剤または遮断薬、ならびに全容積を500 mlとする量の緩衝液を含む。インキュベーションを4で30分間実行し、次にGFBフィルターを通して迅速に濾過して、遊離および結合リガンドを分離する。フィルターを新鮮な0.05 MトリスHCl緩衝液(pH 7.4、4)で2回洗浄し、液体シンチレーション計数器で計数する。1.0 mMジアゼパムをいくつかの試験管に付加して、非特異的結合を確定する。データを三反復測定で収集して、平均化し、全特異的結合の阻害%を算定する。全特異的結合 = 全体 - 非特異的である。いくつかの場合には、非標識化薬剤の量を代えて、結合の総置換曲線を実行する。データをK<sub>i</sub>に変換する。本発明の化合物は、前記の検定で試験した場合、1 μM未満のK<sub>i</sub>を有する。 30

#### 【0082】

さらに、以下の検定を用いて、本発明の化合物が作用薬であるか、拮抗薬であるかまたは反作用薬であるかを、したがってそれらの特定の製薬的有用性を確定し得る。以下の検定を用いて、特異的GABA<sub>A</sub>受容体活性を確定し得る。 40

#### 【0083】

White and Gurley (NeuroReport 6: 1313 - 1316, 1995)およびWhite, Gurley, Hartnett, Stirling, and Gregory (Receptors and Channels 3: 1 - 5, 1995)に記載された方法に修正を加えて、検定を実行する。アフリカツメガエルXenopus laevis卵母細胞を酵素的に単離して、それぞれヒト由来、およびサブユニットに関して4:1:4の比で混合された非ポリアデニル化cRNAを注入する。各サブユニット組合せに関しては、1 μM GABAが適用された場合、>10 nAの電流振幅を生じるのに十分なメッセージが注入される。 50

## 【 0 0 8 4 】

- 7 0 mV の膜保持電位で 2 つの電極電圧 - クランプ技法を用いて、電気生理学的記録を実行する。

最大誘発可能 G A B A 電流の < 1 0 % を誘発する G A B A 濃度に対して、化合物を評価する。濃度 / 効果関係を評価するために、各卵母細胞を漸増濃度の化合物に曝露する。化合物効力を電流振幅の % 変化として表わす： $100 \cdot \left( \left( \frac{I_c}{I} \right) - 1 \right)$  (式中、 $I_c$  は化合物の存在下で観察される G A B A 誘発性電流振幅であり、そして  $I$  は化合物の非存在下で観察される G A B A 誘発性電流振幅である)。

## 【 0 0 8 5 】

R o 1 5 - 1 7 8 8 部位に対する化合物の特異性は、濃度 / 効果曲線の完了後に確定される。前に適用された化合物を除去するために十分に卵母細胞を洗浄後、卵母細胞は、G A B A + 1  $\mu$  M R o 1 5 - 1 7 8 8 に曝露され、その後 G A B A + 1  $\mu$  M R o 1 5 - 1 7 8 8 + 化合物に曝露される。化合物の付加による % 変化は、前記と同様に算定される。R o 1 5 - 1 7 8 8 の存在下で観察されるあらゆる % 変化が、1  $\mu$  M R o 1 5 - 1 7 8 8 の非存在下で観察される電流振幅の % 変化から差し引かれる。これらの正味の値は、平均効果および E C<sub>50</sub> 値の算定のために用いられる。

10

## 【 0 0 8 6 】

平均効果および E C<sub>50</sub> 値を評価するために、濃度 / 効果データを細胞全体で平均化され、対数方程式に適合される。平均値は、平均  $\pm$  標準誤差として報告される。

## 【 0 0 8 7 】

本発明の組成物は、慣用的非毒性の製薬上許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する投薬単位処方物中で、経口的に、局所的に、非経口的に、吸入または噴霧により、または直腸的に投与され得る。非経口的という用語は、本明細書中で用いる場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技法を包含する。本発明の 1 つまたはそれ以上の化合物は、1 つまたはそれ以上の非毒性製薬上許容可能な担体および / または希釈剤および / またはアジュバントと、そして所望により他の活性成分と関連して存在し得る。本発明の化合物を含有する製剤組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルション、硬質または軟質カプセル、あるいはシロップまたはエリキシルとして、経口使用に適切であり得る。

20

## 【 0 0 8 8 】

経口使用を意図された組成物は、製剤組成物の製造のための業界で既知の任意の方法にしたがって調製され、そしてこのような組成物は、製薬的にエレガントなそして味のよい調製物を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の作用物質を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の製薬上許容可能な賦形剤と混和して活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒および崩壊剤、例えばコーンスターチ、ゼラチンまたはアラビアゴム；ならびに滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は、被覆されないこともあるし、あるいはそれらは、消化管中での崩壊および吸収を遅延し、それにより長時間にわたって持続作用を提供するため、に既知の技法により被覆され得る。例えば時間遅延物質、例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジスエアレートが用いられ得る。

30

40

## 【 0 0 8 9 】

経口使用のための処方物は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分が水または油性媒質、例えば落花生油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合される軟質ゼラチンカプセルとして提示され得る。

## 【 0 0 9 0 】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混和して、活性物質を含有する。このような賦形剤は、沈殿防止剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセ

50

ルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムアルギネート、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムである；分散または湿潤剤は、天然ホスファチド、例えばレシチン、あるいはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合産物、例えばポリオキシエチレンステアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから得られる部分エステルとの縮合産物、例えばポリオキシフェニレンソルビトールモノオレエートであり得る。水性懸濁液は、1つまたはそれ以上の防腐剤、例えばエチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1つまたはそれ以上の着色剤、1つまたはそれ以上の風味剤、および1つまたはそれ以上の甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンも含有し得る。

10

#### 【0091】

油状懸濁液は、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油中に、あるいは鉱油、例えば液体パラフィン中に活性成分を懸濁することにより処方され得る。油状懸濁液は、濃化剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。前記のような甘味剤、ならびに風味剤は、味のいい経口調製物を提供するために付加され得る。これらの組成物は、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸の付加により保存され得る。

#### 【0092】

水の付加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、沈殿防止剤および1つまたはそれ以上の防腐剤と混和して活性成分を提供する。適切な分散または湿潤剤および沈殿防止剤は、上で既述のものにより例示される。付加的賦形剤、例えば甘味、風味および着色剤も存在し得る。

20

#### 【0093】

本発明の製剤組成物は、水中油型エマルションの形態でもあり得る。油相は、植物油、例えばオリーブ油または落花生油、あるいは鉱油、例えば液体パラフィン、あるいはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えば大豆レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール、無水物から得られるエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。エマルションは、甘味および風味剤も含有し得る。

#### 【0094】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて処方され得る。このような処方物は、粘滑剤、防腐剤、ならびに風味および着色剤も含有し得る。製剤組成物は、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、前記したような適切な分散または湿潤剤および沈殿防止剤を用いて既知の技術により処方され得る。滅菌注射用調製物は、非毒性非経口許容可能希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液でもあり得る。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒質として慣用的に用いられる。この目的のために、任意の無刺激固定油、例えば合成モノ-、ジグリセリドが用いられ得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸が注射用液の調製に用途を見出す。

30

40

#### 【0095】

本発明の化合物は、薬剤の直腸投与のための座薬の形態でも投与され得る。これらの組成物は、薬剤を、常温で固体であるがしかし直腸温度で液体である、したがって直腸中で溶融して薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製され得る。このような物質は、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

#### 【0096】

本発明の化合物は、滅菌媒質中で非経口的に投与され得る。薬剤は、用いられるビヒクルおよび濃度によって、ビヒクル中に懸濁または溶解され得る。有益には、アジュバント、例えば局所麻酔薬、防腐剤および緩衝剤がビヒクル中に溶解され得る。

50

## 【0097】

本発明の組成物の投与は、全身的におよび／または局所的に本発明の化合物を送達する任意の方法により得る。これらの方法としては、経口経路および皮膚経路等が挙げられる。一般的には、本発明の化合物は経口的に投与されるが、しかし非経口投与も利用され得る（例えば静脈内、筋肉内、皮下または髄内）。本発明の2つの異なる化合物は、同時にまたは任意の順序で引き続いて同時投与され得るし、あるいは前記のようなGABA<sub>A</sub> 反作用薬および前記のようなアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の両方を製薬上許容可能な担体中に含む単一製剤組成物が投与され得る。

## 【0098】

投与される化合物の量および時機は、もちろん、処方医の判断に基づく。したがって、患者 - 患者変異性のために、いかに示される投薬量は指針であり、個々の患者に適切であると医者が考える活性を達成するために作用物質の用量を医者は滴定し得る。望ましい活性の程度を考慮するに際して、種々の因子、例えば認識機能、患者の年齢、既往症の存在、ならびにその他の疾患（例えば心臓血管性）の存在を、医者は均衡させねばならない。以下の段落は、本発明の種々の構成成分に関する好ましい投与量範囲（70 kgの平均ヒト体重を基礎にする）を提供する。

10

## 【0099】

概して、GABA<sub>A</sub> に関する有効投薬量は、0.001 ~ 30 mg / kg / 日、好ましくは0.01 ~ 10.0 mg / kg / 日の範囲である。

## 【0100】

概して、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬に関する有効投薬量は、0.01 ~ 10 mg / kg / 日の範囲である。より特定の投薬量を以下に示す：

20

コリンエステラーゼ / プチルコリンエステラーゼ阻害剤に関する特定投薬量をいかに示す：

## 【0101】

ドネペジル（アリセプト<sup>TM</sup>）に関しては、その範囲は0.01 ~ 0.75 mg / kg / 日である。

タクリン（コグネックス<sup>TM</sup>）に関しては、その範囲は0.1 ~ 2.3 mg / kg / 日である。

リバスチグミン（エキセロン<sup>TM</sup>）に関しては、その範囲は0.1 ~ 0.5 mg / kg / 日である。

30

フィゾスチグミン（シナプトン）に関しては、その範囲は0.01 ~ 0.4 mg / kg / 日である。

ガランタミン（レミニル）に関しては、その範囲は0.05 ~ 1.0 mg / kg / 日である。

メトリフォネート（プロテム）に関しては、その範囲は0.1 ~ 2.0 mg / kg / 日である。

## 【0102】

しかしながら、任意の特定患者に関する特定用量レベルは、種々の因子、例えば用いられる特定化合物、年齢、体重、全身的健康、性別、食事、投与時間、投与経路および排出速度、薬剤組合せ、ならびに加療中の特定疾患の重症度によっている、と理解される。

40

## 【0103】

非ヒト動物に対する投与のために、組成物は、動物餌または飲料水にも付加され得る。動物がその餌とともに適量の組成物を取り込むよう、multiple 用量の薬剤とともにこれらの動物の餌および飲料水を処方するのが便利である。餌または飲料水への付加のためのプレミックスとして組成物を提示するのも便利である。

## 【0104】

実施例 1

以下の実験は、効果用量以下のアリセプトおよび式 I の化合物は、組合せて用いた場合、空間水迷路タスクにおけるスコパミン誘導性メモリ欠損を弱める、ということを実証す

50

る。

#### 【0105】

##### 方法

被験者：これらの試験に用いた動物は、体重200～250 gの実験未使用雄Sprague Dawleyラット(SASCO St. Louis)であった。動物を、12時間明/暗周期を有する、温度(22 ± 2 °)および湿度(40～70%相対湿度)制御動物飼育場中の3つの群に収容した。動物には餌および水を自由に摂取させた。

#### 【0106】

薬剤：アリセプトおよび式Iの前記化合物を各々、50%ポリエチレングリコール(PEG)中に溶解し、そしてスコポラミンHCl(Sigma)を0.9%生理食塩水中に溶解した。アリセプトおよび式Iの前記化合物(単独または組合せて)または50%PEGを静脈内(IV)投与し、5分後にスコポラミン(0.125 mg/kg)または生理食塩水を腹腔内(IP)投与した。訓練は、IP注射の15分後に開始した。

10

#### 【0107】

装置：水迷路装置は、内部が黒色の円形タンク(直径120 cm、高さ56 cm)で構成される。タンクに水(23 °)を約40 cmの高さまで充填した。四分儀(東西南北)をタンクの上に重ねて載せた。黒白格子模様壁、黒白縞模様壁、青色壁および白色壁から成る外部視覚キューでタンクを取り囲んだ。黒色ネオプレンゴム上面を有する固定黒色円形プレキシグラスプラットフォームを、水面下約1 cmの北東四分円柱に置いた。

#### 【0108】

手法：動物を最初にタンク中のプラットフォーム上に20分間載せた。その後、南入り口位置の水中に動物を置いて、6回の習得訓練を開始した。試験は、動物がプラットフォームを見つけるか、または90秒後にその上に載せられることで終了した。その後の5回の訓練試験は各々、2分の試験間隔(ITI)で隔て、そして異なる入口位置にラットを置くことにより開始したが、その順序は擬無作為化した。訓練1日後に、各薬剤無含有動物を、一試験における保持に関して個別に試験した。習得および保持中の各試験に関して、コンピューター処理ビデオトラッキング系は、水中プラットフォームに到達するまでのレイテンシー(秒)、水迷路中を移動する総距離(m)、なされるゾーン(四分円)移行の数および動物の泳ぐ速度を記録した。

20

#### 【0109】

データ分析：保持試験中のプラットフォームを突き止めるまでのレイテンシーに、一方向ANOVAを実行した。フィッシャーLSD検定を用いて、個々の治療群間の有意差に関する試験を査定した( $p < 0.05$ )。

30

#### 【0110】

結果および考察：保持時間中のプラットフォームを突き止めるまでのレイテンシーに実行したANOVAは、治療の有意の全体的効果を明示し[ $F(5, 50) = 5.92$ 、 $p < .01$ ]、そしてその後に、フィッシャーLSD検定を用いて個々の群間を比較した(図1)。PEG/スコポラミンで処理した動物は、PEG/生理食塩水で処理した動物と比較して、プラットフォームを見つけるまでにより長いレイテンシーを示し、これは保持欠損を意味した。選定用量を用いて予期されたように、アリセプトおよび式Iの化合物は、単独で投与した場合、このタスクにおけるスコポラミンの損害作用を有意に弱めなかった。しかしながらアリセプトと式Iの化合物の同時投与は、スコポラミン誘導性保持欠損の統計学的に有意の減衰を生じた。したがって、習得訓練前にアリセプト/式Iの化合物/スコポラミンを摂取した動物は、保持試験中にPEG/スコポラミンで治療した動物と比較して、有意に短い時間でプラットフォームを見出した。

40

#### 【0111】

これらの結果は、非有効用量のアリセプトおよび式Iの化合物が、同時投与すると、相互作用して空間水迷路におけるスコポラミン誘導性欠損を減衰する、ということを実証する。これらの知見は、記憶を強化するために2つの薬剤を組合せる利点を示す。

#### 【0112】

50

前記で引用した特許、特許出願および出版物はすべて、それらの記載内容が参照により本明細書中に含まれる

【0113】

本発明は、本発明のこの局面の単なる例証として意図される本明細書中に記載した特定の実施態様によりその範囲を限定されないし、機能的に均等の方法および構成成分は本発明の範囲内である。実際、本発明の種々の修正は、本明細書中に示し、記載したものに加えて、前記の説明から当業者に明らかになる。このような修正は、添付の特許請求の範囲内であるよう意図される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、非有効用量のアリセプトおよび式Iの化合物が、同時投与した場合、相互作用して、空間的水迷路（詳細に関しては本文参照）におけるスコポラミン誘導性欠損を減衰させることを実証するグラフである。

10

【図1】

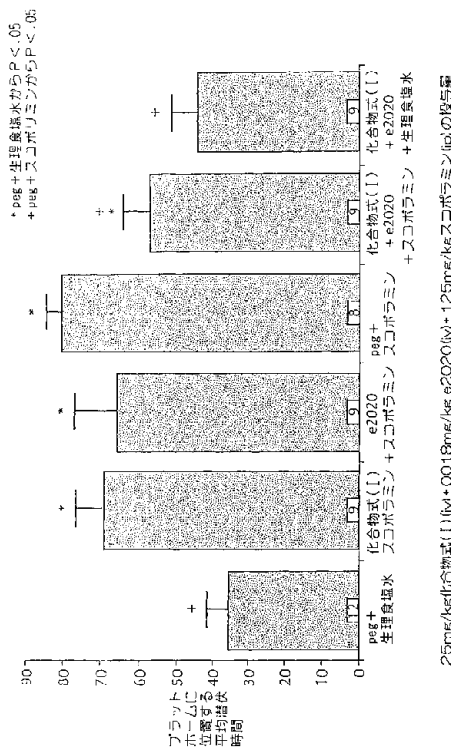


FIG. 1

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/32412 A2**(51) International Patent Classification: **A61K 31/00**(74) Agents: **LUMB, Trevor, J. et al.**; Pfizer Inc., 235 East  
42nd Street, New York, NY 10017 (US).(21) International Application Number: **PCT/IB01/01934**

(22) International Filing Date: 15 October 2001 (15.10.2001)

(25) Filing Language: English

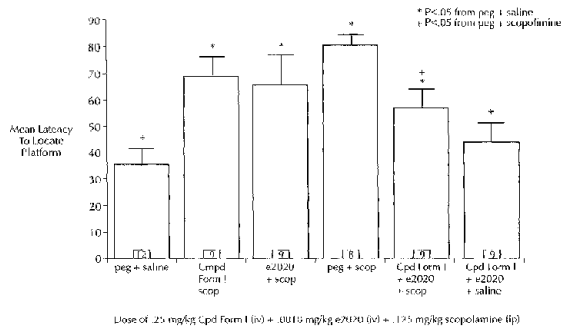
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/241,145 17 October 2000 (17.10.2000) US(71) Applicants (for all designated States except US): **PFIZER  
PRODUCTS INC.** [US/US], Eastern Point Road, Gro-  
ton, CT 06340 (US), **NEUROGEN CORPORATION**  
[US/US], 35 Northeast Industrial Road, Branford, CT  
06405 (US).(81) Designated States (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BK, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DG, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD,  
TG).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VILLALOBOS,  
Anabella** [US/US], Pfizer Global Research & Devel-  
opment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US),  
**CASSELLA, James, Vincent** [US/US], 6 Adirondack  
Lane, Guilford, CT 06437 (US), **RAJACHANDRAN,  
Lavanya** [US/US], 53 Childe Drive, Wallingford, CT  
06492 (US).

Published:

without international search report and to be republished  
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: COMBINATION USE OF ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS AND GABA<sub>A</sub> INVERSE AGONISTS FOR  
THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS(57) Abstract: This invention provides a composition for treating a cognitive disorder, which comprises an acetylcholinesterase,  
and a GABA<sub>A</sub> inverse agonist selected from a compound of the formula (I) where X and Y are defined herein.

WO 02/32412 A2

Combination Use of Acetylcholinesterase Inhibitors and GABA<sub>A</sub> Inverse Agonists for  
the Treatment of Cognitive Disorders

Background of the Invention

5 The present invention relates to the combination use of acetylcholinesterase (AChE) inhibitors and GABA<sub>A</sub> inverse agonists, which results in cognition enhancement. Such a combination is useful in treatment of disorders associated with cognition impairment including, but not limited to, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, age related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease,  
10 memory impairment associated with depression or anxiety, psychosis, Down's Syndrome, stroke, traumatic brain injury and attention deficit disorder.

Alzheimer's disease (AD) is characterized by a progressive loss of memory and inability to carry out normal activities of daily living and is frequently accompanied by changes in behavior and personality. Alzheimer's disease is associated with  
15 degeneration of cholinergic neurons, which play a fundamental role in cognitive functions. It is known that acetylcholinesterase inhibitors are effective in enhancing cholinergic activity and are useful in improving memory and function in Alzheimer's Disease patients. Rogers, S. L., Friedhoff, L. T., Apter, J. T., Richter, R. W., Hartford, J. T., Walshe, T. M., Baumel, B., Linden, R. D., Kinney, F. C., Doody, R. S., Borison,  
20 R. L. and Ahern, G. L., *The Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial*, Dementia, 1996, volume 7, issue 6, pages 293-303. Rogers, S. L., Doody, R., Mohs, R. and Friedhoff, L. T., *E2020 Produces Both Clinical Global and Cognitive Test Improvement in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease: Results of a 30 week Phase III Trial*, Neurology, 1996,  
25 volume 46, Issue 2, Suppl. A217.

Modulators of the GABA<sub>A</sub> receptors are capable of enhancing cognition in rodent models of cognition. In such models, it has been demonstrated that a selective inverse agonist profile can lead to cognitive enhancers devoid of or with  
30 minimum proconvulsant, anxiogenic and stimulant activity. The GABA<sub>A</sub> inverse agonist binding and functional profile is described below:

CONFIRMATION COPY

Table 1

Binding	Oocyte Functional Profile			
Ki	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	$\alpha 5\beta 3\gamma 2$
Ro15-1788	EC <sub>50</sub> /Efficacy	EC <sub>50</sub> /Efficacy	EC <sub>50</sub> /Efficacy	EC <sub>50</sub> /Efficacy
Rat cortex				
100 nM, preferably <30 nM	200 nM, preferably <150 nM/ <-10% or >+10%	Any*/>10%	Any*/>10%	200 nM, preferably <150 nM/ <-10%

\*Though a wide range of EC<sub>50</sub> values at the  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$  and  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$  subtype receptors is permitted, in practice the "Any/>10%" criteria are used for compounds having EC<sub>50</sub> values at these subtypes below or equal to 100 times the EC<sub>50</sub> values at the  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  and  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  subtype receptors. When the EC<sub>50</sub> value of the compound at the  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$  and  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$  subtype receptor is more than 100 times greater than at the  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  and  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  subtype receptors then <10% in vitro efficacy would be acceptable.

A compound is identified as having cognitive enhancing potential when the EC<sub>50</sub> value of the compound at the  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  and/or  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  subtype receptors is less than 200 nM, preferably less than 150 nM, and the efficacy measured is less than -5% or preferably less than -10%, and the efficacy measured at the  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$  and  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$  subtype receptors is greater than 5% or preferably greater than 10%.

The combination of a GABA<sub>A</sub> cognitive enhancer and an AChE inhibitor results in greater (additive/synergistic) efficacy or cognitive/behavioral improvement in the treatment of the above disorders in comparison to the efficacy displayed by either agent alone. In addition, such a combination allows lower doses of each agent to be administered, resulting in efficacy similar to or greater than the one observed with higher doses of either agent alone, and reduced side effects (or higher therapeutic index).

#### Summary of the Invention

This invention provides a combination treatment of cognitive disorders in a mammal, wherein an acetylcholinesterase inhibitor and a GABA<sub>A</sub> inverse agonist

are administered to the mammal separately, sequentially or simultaneously so as to obtain the benefit of the combination.

More specifically, the invention provides a pharmaceutical composition comprising an acetylcholinesterase inhibitor and an inverse agonist of the GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 5 receptor wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the  $\alpha$ 5 receptor subtype of less than 20%, and a functional efficacy at the  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 and  $\alpha$ 3 receptor subtypes of between -20 and +20%, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an acetylcholinesterase inhibitor and a GABA<sub>A</sub> inverse agonist wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the  $\alpha$ 1 and/or  $\alpha$ 5 receptor subtypes of less than -5%, preferably less than -10%, and the efficacy measured at the  $\alpha$ 2 and  $\alpha$ 3 receptor subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an acetylcholinesterase inhibitor and a GABA<sub>A</sub> inverse agonist wherein the inverse agonist has functional potency (EC50 values) at the  $\alpha$ 1 and/or  $\alpha$ 5 receptor subtypes of 200 nM, preferably less than 150 nM, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an acetylcholinesterase inhibitor and an inverse agonist of the GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 5 receptor wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the  $\alpha$ 5 receptor subtype of less than -5%, preferably less than -10%, and the efficacy measured at the  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 and  $\alpha$ 3 receptor subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an acetylcholinesterase inhibitor and an inverse agonist of the GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 5 receptor wherein the inverse agonist has a functional potency (EC50 values) at the  $\alpha$ 5 receptor subtype of 200 nM, preferably less than 150 nM, and a pharmaceutically acceptable carrier.

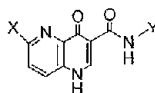
This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an acetylcholinesterase inhibitor and a GABA<sub>A</sub> inverse agonist wherein the inverse agonist at the  $\alpha$ 1 and/or  $\alpha$ 5 receptor subtypes have a binding K<sub>i</sub> of 100 nM, preferably less than 30 nM, and a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 02/32412

4

PCT/IB01/01934

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a compound of Formula I below:



I

5

wherein:

X is hydrogen, halogen, -OR<sub>1</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with up to three groups selected independently from halogen and hydroxy, or -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; or

X is phenyl, naphthyl, 1-(5,6,7,8-tetrahydro)naphthyl or 4-(1,2-dihydro)indenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, benzofuranyl, benzothieryl, each of which is optionally substituted with up to three groups selected from halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, hydroxy, amino, mono or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylamino, cyano, nitro, trifluoromethyl; or

X represents a carbocyclic group ("the X carbocyclic group") containing from 3 - 7 members, up to two of which members are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, where the X carbocyclic group is optionally substituted with one or more groups selected from halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, sulfonamide, aza(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio, phenylthio, or a heterocyclic group; and

Y is lower alkyl having 1 - 8 carbon atoms optionally substituted with up to two groups selected from halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, sulfonamide, aza(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio, phenylthio, a heterocyclic group, -OR<sub>4</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, SR<sub>7</sub>, or aryl; or

Y is a carbocyclic group ("the Y carbocyclic group") having from 3 - 7 members atoms, where up to three of which members are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen and where any member of the Y carbocyclic group is optionally substituted with halogen, -OR<sub>4</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, SR<sub>7</sub>, aryl or a heterocyclic group; and

R<sub>1</sub> is hydrogen, lower alkyl having 1 - 6 carbon atoms, or cycloalkyl having

WO 02/32412

5

PCT/IB01/01934

3-7 carbon atoms, where each alkyl may be optionally substituted with  $-OR_4$  or  $-NR_5R_6$ ;

$R_2$  and  $R_3$  are the same or different and represent hydrogen, lower alkyl optionally mono- or disubstituted with alkyl, aryl, halogen, or mono- or di-lower alkyl;

5 aryl or aryl ( $C_1-C_6$ )alkyl where each aryl is optionally substituted with up to three groups selected from halogen, hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_3$  alkoxy, or mono- or di ( $C_1-C_6$ )alkylamino;

cycloalkyl having 3-7 carbon atoms optionally mono or disubstituted with halogen, alkoxy, or mono- or di-lower alkyl; or

10  $-SO_2R_6$ ;

$R_4$  is as defined for  $R_1$ ;

$R_5$  and  $R_6$  carry the same definitions as  $R_2$  and  $R_3$ , respectively;

$R_7$  is hydrogen, lower alkyl having 1-6 carbon atoms, or cycloalkyl having 3-7 atoms; and

15  $R_8$  is lower alkyl having 1-6 carbon atoms, cycloalkyl having 3-7 carbon atoms, or optionally substituted phenyl,

or a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,

said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

20 This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from the group consisting of:

N-n-Butyl-6-chloro-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

25 N-n-Butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(2-Ethylthio)ethyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-n-Pentyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

30 N-(2-Tetrahydrofuran-1-yl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-Isoamyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

carboxamide;

N-(3-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

WO 02/32412

6

PCT/IB01/01934

- carboxamide;  
 N-(3-Ethoxy)propyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-2-(2-Methyl)butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 5 carboxamide;  
 N-5-Pentanol-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-Benzyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;  
 N-(2-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 10 carboxamide;  
 N-(3-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(4-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 15 N-(5-Imidazolyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-  
 3-carboxamide;  
 N-(3-Thienyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(2-Tetrahydropyranyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-  
 20 naphthyridine-3-carboxamide;  
 N-(2-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(3,5-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 25 N-(4-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(4-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(4-Methylbenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 30 carboxamide;  
 N-(2-Thienyl)methyl-6-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-  
 naphthyridine-3-carboxamide;  
 N-(2-Thienyl)methyl-6-morpholino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-  
 3-carboxamide;

WO 02/32412

7

PCT/IB01/01934

N-(2-Thienyl)methyl-6-dimethylamino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

N-(4-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;

5 N-(3-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide hydrochloride; and

N-[4-(Imidazolylmethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide,

10 or a prodrug thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,

said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

In a preferred embodiment, the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

15 Non-limiting examples of acetylcholinesterase inhibitors include Aricept (donepezil, E2020), Exelon (rivastigmine), metrifonate, galantamine, physostigmine, tacrine, huperzine A, and icopezil.

In a preferred embodiment, the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020), or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

20 In a further preferred embodiment, the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug; and the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020) or a prodrug thereof,

25 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

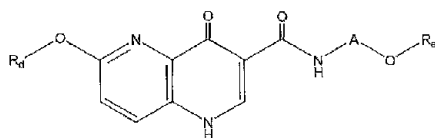
This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist compound is selected from a compound which is

30

WO 02/32412

8

PCT/IB01/01934



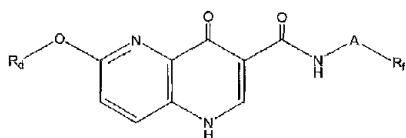
wherein

A is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene;

- 5 R<sub>d</sub> and R<sub>s</sub> are independently lower alkyl groups,  
or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,

said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

- This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a  
10 pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a compound which is

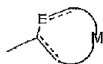


wherein

- 15 A is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene;

R<sub>d</sub> is lower alkyl; and

R<sub>t</sub> is a group of the formula:



where E is oxygen or nitrogen; and

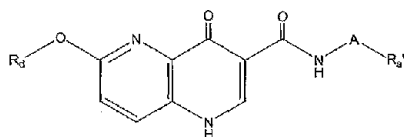
- 20 M is C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkylene or nitrogen,  
or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,  
said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

WO 02/32412

9

PCT/IB01/01934

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a compound which is



5

wherein

A is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene;

R<sub>d</sub> is lower alkyl; and

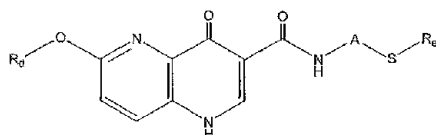
R<sub>e</sub> is phenyl optionally mono-, di- or trisubstituted with halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or mono- or di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino, or mono-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino lower alkyl; or  
 10 R<sub>e</sub> is a heteroaryl group, that is, one or more aromatic ring systems of 5-, 6- or 7-membered rings containing at least one and up to four hetero atoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder,

15 or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,

said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

Heteroaryl groups include, for example, thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, (is)oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, (iso)quinolinyl, naphthyridinyl, benzimidazolyl, and  
 20 benzoxazolyl.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist compound is selected from a compound which is



25

WO 02/32412

10

PCT/IB01/01934

wherein

A is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene; and

R<sub>6</sub> and R<sub>6</sub> are independently lower alkyl groups,

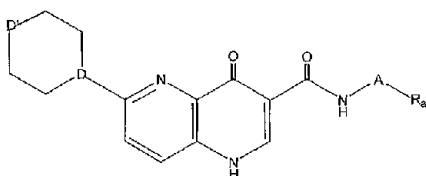
or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said

5 compound or prodrug,

said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a

10 compound which is



wherein

D is nitrogen or CH;

D' is nitrogen or oxygen;

15 A is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene; and

R<sub>6</sub>' is phenyl optionally mono-, di- or trisubstituted with halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or mono- or di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino, or mono- or di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino lower alkyl,

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said

compound or prodrug,

20 said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

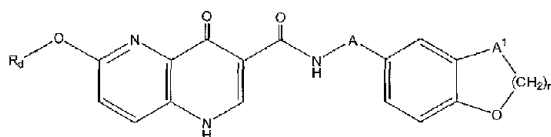
This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a compound which is

25

WO 02/32412

11

PCT/IB01/01934



wherein

A is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene; and

R<sub>d</sub> is lower alkyl;

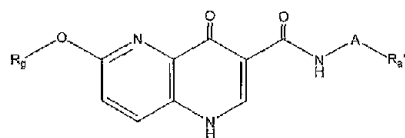
5 A' represents oxygen or methylene; and

r is an integer of from 1-3,

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,

said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

10 This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a compound which is



15 wherein

A is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene;

R<sub>b</sub> is lower alkoxy lower alkyl; and

R<sub>a</sub>' is phenyl optionally mono-, di-, or trisubstituted with halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or mono- or di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino, or mono- or di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino lower alkyl,

20 or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,

said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

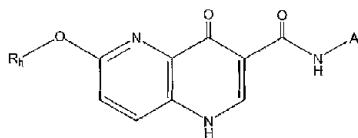
This invention also provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an

WO 02/32412

12

PCT/IB01/01934

acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a compound which is



wherein

- 5 A is lower alkyl having 1-8 carbon atoms or cycloalkyl having 3-7 carbon atoms, any of which may be optionally substituted with one or more hydroxy groups and R<sub>n</sub> is lower alkyl,

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,

- 10 said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

The pharmaceutical compositions of the present invention are useful for treating cognitive disorders in a mammal. Non-limiting examples of such cognitive disorders include Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, memory impairment associated with depression or anxiety, psychosis, Down's Syndrome, stroke,

- 15 traumatic brain injury, and attention deficit disorder.

In a preferred embodiment, the cognitive disorder is Alzheimer's Disease.

In another preferred embodiment, the cognitive disorder is mild cognitive impairment.

- 20 This invention also provides a method for treating a cognitive disorder in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a combination of a GABA<sub>A</sub> inverse agonist and an acetylcholinesterase inhibitor. As used herein, a "combination" of a GABA<sub>A</sub> inverse agonist and an acetylcholinesterase inhibitor is obtained when the GABA<sub>A</sub> inverse agonist and the acetylcholinesterase inhibitor are administered separately,
- 25 sequentially or simultaneously, where the benefit of the combination is obtained. When the GABA<sub>A</sub> inverse agonist and the acetylcholinesterase inhibitor are administered simultaneously, they may be administered either in the same pharmaceutical composition or in different pharmaceutical compositions.

In a preferred embodiment, the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020) or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

5 In a further preferred embodiment, the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

In a further preferred embodiment, the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug; and  
10 the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020) or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

As used herein, the benefit of the combination treatment is obtained where treatment with a combination of a GABA<sub>A</sub> cognitive enhancer and an AChE inhibitor results in greater (either additive or synergistic) efficacy or cognitive/behavioral  
15 improvement in the treatment of a cognitive disorder, such as any of the above listed disorders, in comparison to the efficacy displayed by either agent alone. Such a combination preferably allows lower doses of each agent to be administered, resulting in efficacy similar to or greater than that observed with higher doses of either agent alone, and with reduced side effects (or higher therapeutic index). In a  
20 preferred embodiment, the combination treatment provides a synergistic therapeutic effect. In another preferred embodiment the combination treatment provides at least an additive effect with reduced side effects.

As used herein, a mammal in need of treatment of a cognitive disorder means a mammal, and preferably a human, that is suffering from, or is at risk of suffering  
25 from, a cognitive disorder.

As used herein, the terms "treat", "treating" and "treatment", and the like, as applied to cognitive disorders, refer to methods that slow, ameliorate, reduce or reverse such a disorder or any symptoms associated with said disorder, as currently  
30 afflicting the subject, as well as methods that prevent such a disorder or any symptoms thereof, from occurring.

The present invention further provides the use of a GABA<sub>A</sub> inverse agonist and an acetylcholinesterase inhibitor in the manufacture of a medicament for treating a cognitive disorder. The GABA<sub>A</sub> inverse agonist and an acetylcholinesterase

WO 02/32412

14

PCT/IB01/01934

inhibitor may be combined in a single medicament or maintained in separate medicaments.

Non-limiting examples of acetylcholinesterase inhibitors include Aricept (donepezil, E2020), Exelon (rivastigmine), metrifonate, galantamine, physostigmine, tacrine, huperzine A, and icopezil.

In a preferred embodiment, the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020) or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

In a further preferred embodiment, the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

In a further preferred embodiment, the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug; and the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020) or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

The present invention also provides a kit comprising:

a) a first compound being a GABA<sub>A</sub> inverse agonist as described above, and most preferably a compound of formula I, or an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b) a second compound selected from the group consisting of an acetylcholinesterase inhibitor; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c) a container for containing said first and second unit dosage forms wherein the amounts of said first and second compounds result in an enhanced therapeutic effect, as described above.

The kit may further comprise a printed label or a set of printed instructions directing the use of the pharmaceutical composition to treat a cognitive disorder.

Brief Description of the Drawing

Figure 1 graphically demonstrates that non-effective doses of Aricept and a compound of Formula I when co-administered interact to attenuate scopolamine-induced deficits in the spatial water maze (see text for details).

5

Detailed Description of the Invention

The GABA<sub>A</sub> ligands disclosed above may be prepared by the methods described in PCT publication WO 99/10347 by Neurogen Corporation, published March 4, 1999, which is incorporated herein by reference.

10 By lower alkyl in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, such as, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, and 3-methylpentyl.

15 By cycloalkyl in the present invention is meant cycloalkyl groups having 3-7 atoms, such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl.

20 By aryl is meant an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl), multiple rings (e.g., biphenyl), or multiple condensed rings in which at least one is aromatic, (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl), which is optionally mono-, di-, or trisubstituted with, e.g., halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, trifluoromethyl, lower acyloxy, aryl, heteroaryl, and hydroxy.

25 By lower alkoxy in the present invention is meant straight or branched chain alkoxy groups having 1-6 carbon atoms, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-pentyl, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, and 3-methylpentoxy.

By cycloalkoxy in the present invention is meant cycloalkylalkoxy groups having 3-7 carbon atoms where cycloalkyl is defined above.

By halogen in the present invention is meant fluorine, bromine, chlorine, and iodine.

30 By heteroaryl (aromatic heterocycle) in the present invention is meant one or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings containing at least one and up to four hetero atoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Such heteroaryl groups include, for example, thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl,

(is)oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, (iso)quinolinyl, naphthridinyl, benzimidazolyl, and benzoxazolyl.

In certain situations, GABA<sub>A</sub> inverse agonists useful according to the present invention may contain one or more asymmetric carbon atoms, so that the compounds  
5 can exist in different stereoisomeric forms. These compounds can be, for example, racemates or optically active forms. In these situations, the single enantiomers, i.e., optically active forms, can be obtained by asymmetric synthesis or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can be accomplished, for example, by  
10 conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent, or chromatography, using for example a chiral HPLC column.

Representative compounds useful in the combination of the present invention include those compounds described above, and their pharmaceutically acceptable acid and base addition salts and solvates thereof. If the compound of the invention is obtained as an acid addition salt, the free base can be obtained by basifying a  
15 solution of the acid salt. Conversely, if the product is a free base, an addition salt, particularly a pharmaceutically acceptable addition salt, may be produced by dissolving the free base in a suitable organic solvent and treating the solution with an acid, in accordance with conventional procedures for preparing acid addition salts from base compounds.

20 Non-toxic pharmaceutical salts include salts of acids such as hydrochloric, phosphoric, hydrobromic, sulfuric, sulfinic, formic, toluenesulfonic, methanesulfonic, nitric, benzoic, citric, tartaric, maleic, hydroiodic, alkanolic such as acetic, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH where n is 0 - 4, and the like. Non-toxic pharmaceutical base addition salts include salts of bases such as sodium, potassium, calcium, ammonium, and the  
25 like. Those skilled in the art will recognize a wide variety of non-toxic pharmaceutically acceptable addition salts.

The present invention also encompasses the use of prodrugs of either or both of the active compounds used in the combination therapy of the present invention. For example, those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies  
30 which may be employed to prepare pharmaceutically acceptable acylated prodrugs of these compounds. Additional types of prodrugs are also encompassed. For instance, free carboxyl groups of compounds can be derivatized as amides or alkyl esters. Free hydroxy groups may be derivatized using groups including but not limited to hemisuccinates, phosphate esters, dimethylaminoacetates, and

phosphoryloxymethyloxycarbonyls, as outlined in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Carbamate prodrugs of hydroxy and amino groups are also included, as are carbonate prodrugs, sulfonate esters and sulfate esters of hydroxy groups. Derivatization of hydroxy groups as (acyloxy)methyl and (acyloxy)ethyl ethers wherein the acyl group may be an alkyl ester, optionally substituted with groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities, or where the acyl group is an amino acid ester as described above, are also encompassed. Prodrugs of this type are described in *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Free amines can also be derivatized as amides, sulfonamides or phosphoramidates. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities.

The pharmaceutical utility of compounds and compositions of this invention is indicated by the following assays for GABA<sub>A</sub> receptor activity.

Assays are carried out as described in Thomas and Tallman (*J. Bio. Chem.* 156: 9838 – 9842, *J. Neurosci.* 3: 433 – 440, 1983). Rat cortical tissue is dissected and homogenized in 25 volumes (w/v) of 0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4 at 4°C). The tissue homogenate is centrifuged in the cold (4°C) at 20,000 x g for 20 min. The supernatant is decanted and the pellet is rehomogenized in the same volume of buffer and again centrifuged at 20,000 x g. The supernatant is decanted and the pellet is frozen at -20°C overnight. The pellet is then thawed and rehomogenized in 25 volume (original wt/vol) of buffer and the procedure is carried out twice. The pellet is finally resuspended in 50 volumes (w/vol) of 0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4 at 4°C).

Incubations contain 100 ml of tissue homogenate, 100 ml of radioligand 0.5 nM (<sup>3</sup>H-Ro15-1788 [<sup>3</sup>H-Flumazenil] specific activity 80 Ci/mmol), drug or blocker and buffer to a total volume of 500 ml. Incubations are carried out for 30 minutes at 4°C then are rapidly filtered through GFB filters to separate free and bound ligand. Filters are washed twice with fresh 0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4 at 4°C) and counted in a liquid scintillation counter. 1.0 mM diazepam is added to some tubes to determine nonspecific binding. Data are collected in triplicate determinations, averaged and % inhibition of total specific binding is calculated. Total Specific Binding = Total – Nonspecific. In some cases, the amounts of unlabeled drugs are varied and total displacement curves of binding are carried out. Data are converted

to K<sub>i</sub>'s. Compounds of the invention when tested in the assay described above have K<sub>i</sub>'s of less than 1 μM.

In addition, the following assay may be used to determine if the compounds of the invention are agonists, antagonists, or inverse agonists, and, therefore, their specific pharmaceutical utility. The following assay can be employed to determine specific GABA<sub>A</sub> receptor activity.

Assays are carried out as described in White and Gurley (NeuroReport 6: 1313 – 1316, 1995) and White, Gurley, Hartnett, Stirling, and Gregory (Receptors and Channels 3: 1 – 5, 1995) with modifications. *Xenopus laevis* oocytes are enzymatically isolated and injected with non-polyadenylated cRNA mixed in a ratio of 4:1:4 for human derived α, β, and γ subunits, respectively. For each subunit combination, sufficient message is injected to result in current amplitudes of >10 nA when 1 μM GABA is applied.

Electrophysiological recordings are carried out using the two electrode voltage-clamp technique at a membrane holding potential of –70 mV.

Compounds are evaluated against a GABA concentration that evokes <10% of the maximal evokable GABA current. Each oocyte is exposed to increasing concentrations of compound in order to evaluate a concentration/effect relationship. Compound efficacy is expressed as a percent-change in current amplitude:  $100 * ((I_c/I)-1)$ , where I<sub>c</sub> is the GABA evoked current amplitude observed in the presence of compound and I is the GABA evoked current amplitude observed in the absence of compound.

Specificity of a compound for the Ro15-1788 site is determined following completion of the concentration/effect curve. After washing the oocyte sufficiently to remove previously applied compound, the oocyte is exposed to GABA + 1 μM Ro15 – 1788, followed by exposure to GABA + 1 μM Ro15 – 1788 + compound. Percent change due to addition of compound is calculated as described above. Any percent change observed in the presence of Ro15 – 1788 is subtracted from the percent changes in current amplitude observed in the absence of 1 μM Ro15 – 1788. These net values are used for the calculation of average efficacy and EC<sub>50</sub> values.

To evaluate average efficacy and EC<sub>50</sub> values, the concentration/effect data are averaged across cells and fit to the logistic equation. Average values are reported as mean ± standard error.

The compositions of this invention may be administered orally, topically, parenterally, by inhalation or spray or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques. One or more compounds of this invention may be present in association with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants and if desired other active ingredients. The pharmaceutical compositions containing compounds of this invention may be suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs.

Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredients in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients that are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example corn starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose,

hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyphenylene sorbitol monooleate. The aqueous suspension may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n-propyl p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide palatable oral preparations. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

Pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example, soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol, anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents. The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parentally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

The compounds of this invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and polyethylene glycols.

Compounds of this invention may be administered parenterally in a sterile medium. The drug, depending on the vehicle and concentration used, can either be suspended or dissolved in the vehicle. Advantageously, adjuvants such as local anesthetics, preservatives and buffering agents can be dissolved in the vehicle.

Administration of the compositions of this invention can be via any method which delivers a compound of this invention systemically and/or locally. These methods include oral routes and transdermal routes, etc. Generally, the compounds of this invention are administered orally, but parenteral administration may be utilized (e.g., intravenous, intramuscular, subcutaneous or intramedullary). The two different compounds of this invention can be co-administered simultaneously or sequentially in any order, or a single pharmaceutical composition comprising both a GABA<sub>A</sub> inverse agonist as described above and an acetylcholinesterase inhibitor as described above in a pharmaceutically acceptable carrier can be administered.

The amount and timing of compounds administered will, of course, be based on the judgment of the prescribing physician. Thus, because of patient-to-patient variability, the dosages given below are a guideline and the physician may titrate doses of the agent to achieve the activity that the physician considers appropriated for the individual patient. In considering the degree of activity desired, the physician must balance a variety of factors such as cognitive function, age of the patient, presence of preexisting disease, as well as presence of other disease (e.g., cardiovascular). The following paragraphs provide preferred dosage ranges for the various components of this invention (based on average human weight of 70 kg).

10 In general, an effective dosage for the GABA<sub>A</sub> is in the range of 0.001 to 30 mg/kg/day, preferably 0.01 to 10.0 mg/kg/day.

In general an effective dosage for the acetylcholinesterase inhibitor is in the range of 0.01 to 10 mg/kg/day. More specific dosages are as follows:

15 The specific dosages for the cholinesterase/butylcholinesterase inhibitors are as follows:

For donepezil (Aricept<sup>TM</sup>) the range is 0.01 to 0.75 mg/kg/day.

For tacrine (Cognex<sup>TM</sup>) the range is 0.1 to 2.3 mg/kg/day.

For rivastigmine (Exelon<sup>TM</sup>) the range is 0.1 to 0.5 mg/kg/day.

For physostigmine (Synapton) the range is 0.01 to 0.4 mg/kg/day.

20 For galantamine (Reminyl) the range is 0.05 to 1.0 mg/kg/day.

For metrifonate (Promem) the range is 0.1 to 2.0 mg/kg/day.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend up on a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

25 For administration to non-human animals, the composition may also be added to the animal feed or drinking water. It will be convenient to formulate these animal feed and drinking water compositions with a mullet-dose of the drug so that the animal takes in an appropriate quantity of the composition along with its diet. It will also be convenient to present the composition as a premix for addition to the feed or drinking water.

30

### Example 1

The following experiment demonstrates that sub-eficacious doses of Aricept and a compound of Formula I when used in combination attenuate a scopolamine-induced memory deficit in the spatial water maze task.

#### 5 Method

Subjects: Animals used in these studies were naive male Sprague Dawley rats (SASCO St. Louis) weighing between 200-250 grams. Animals were housed in groups of three in a temperature ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ ) and humidity (40-70% relative humidity) controlled vivarium with a 12-hour light/dark cycle. Animals had ad lib access to food and water.

10 Drugs: Aricept and said compound of Formula I were each dissolved in 50% polyethylene glycol (PEG), and scopolamine HCl (Sigma) was dissolved in 0.9% saline. Aricept and said compound of Formula I (alone or in combination) or 50% PEG was administered intravenously (IV) 5 minutes prior to scopolamine (0.125 mg/kg) or saline given intraperitoneally (IP). Training commenced 15 minutes after the IP injection.

20 Apparatus: The water maze apparatus consists of a circular tank (120 cm in diameter and 56 cm in height) with a black interior. The tank was filled with water ( $23^{\circ}\text{C}$ ) to a height of approximately 40 cm. Superimposed onto the tank were four quadrants (North, South, East and West). The tank was surrounded by external visual cues that consisted of a black and white checkered wall, a black and white striped wall, a blue wall, and a white wall. A stationary black circular Plexiglass platform with a black neoprene rubber top was placed in the northeast quadrant approximately 1cm below the surface of the water.

25 Procedure: An animal was initially placed on the platform in the tank for 20 seconds. Thereafter, the 6 trial acquisition training was begun by placing the rat in the water at the South entry position. The trial ended with the animal finding the platform or being placed onto it after 90 sec. Each of the subsequent five training trials was separated by an intertrial interval (ITI) of 2 minutes and was begun by placing the rat at different entry positions, the order of which was pseudo-randomized. One day after training, each drug-free animal was individually tested for retention on one trial. For each trial during acquisition and retention, a computerized video tracking system recorded the latency (sec) to reach the submerged platform, the total distance

traveled (m) in the water maze, the number of zone (quadrant) transitions made, and the swim speed of the animal.

Data Analysis: A one-way ANOVA was conducted on the latency to locate the platform during retention testing. Tests for significant differences between individual treatment groups were assessed using a Fisher LSD test ( $p < 0.05$ ).

Results and Discussion: An ANOVA conducted on the latency to locate the platform during retention testing revealed a significant overall effect of treatment [ $F(5,50)=5.92, p < 0.01$ ], and was followed up by comparisons between individual groups using the Fisher's LSD test (Figure 1). Animals treated with PEG/scopolamine showed a longer latency to find the platform signifying a retention deficit compared to animals treated with PEG/saline. As expected with the chosen doses, Aricept and the compound of Formula I, when administered alone, did not significantly attenuate the impairing effects of scopolamine in this task. However, co-administration of Aricept and the compound of Formula I resulted in a statistically significant attenuation of a scopolamine induced retention deficit. Thus, animals receiving Aricept/compound of Formula I/scopolamine prior to acquisition training found the platform in a significantly shorter time compared to animals treated with PEG/scopolamine during retention testing.

These results demonstrate that non-effective doses of Aricept and a compound of Formula I, when co-administered, interact to attenuate scopolamine-induced deficits in the spatial water maze. These findings show the benefit of combining the two drugs to enhance memory.

All patents, patent applications, and publications cited above are incorporated herein by reference in their entirety.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein, which are intended as single illustrations of individual aspects of the invention, and functionally equivalent methods and components are within the scope of the invention. Indeed, various modifications of the invention, in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

WO 02/32412

25

PCT/IB01/01934

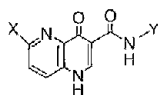
ClaimsWhat is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising an acetylcholinesterase inhibitor and an inverse agonist of the GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 1 and/or  $\alpha$ 5 receptor subtype wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the  $\alpha$ 1 and/or  $\alpha$ 5 receptor subtypes of less than -5%, preferably less than -10%, and the efficacy measured at the  $\alpha$ 2 and  $\alpha$ 3 receptor subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%, and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.
2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the inverse agonist has a functional potency (EC50 values) at the  $\alpha$ 1 and/or  $\alpha$ 5 receptor subtypes of 200 nM, preferably less than 150 nM.
3. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the inverse agonist has a functional efficacy at the  $\alpha$ 5 receptor subtype of less than -5%, preferably less than -10%, and the efficacy measured at the  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 and  $\alpha$ 3 receptor subtypes is greater than 5% or preferably greater than 10%.
4. The pharmaceutical composition of claim 3, wherein the inverse agonist has a functional potency (EC50 values) at the  $\alpha$ 5 receptor subtype of 200 nM, preferably less than 150 nM.
5. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the inverse agonist at the  $\alpha$ 1 and/or  $\alpha$ 5 receptor subtypes has a binding K<sub>i</sub> of 100 nM, preferably less than 30 nM.
6. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein said GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from a compound of Formula I below:

WO 02/32412

26

PCT/IB01/01934



I

wherein:

- X is hydrogen, halogen,  $-OR_1$ ,  $NR_2R_3$ ,  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with up to three groups selected independently from halogen and hydroxy, or  $-NR_2R_3$ ; or
- 5 X is phenyl, naphthyl, 1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthyl) or 4-(1,2-dihydro)indenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, benzofuranyl, benzothienyl, each of which is optionally substituted with up to three groups selected from halogen,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_4$  alkoxy,  $C_1-C_6$  alkylthio, hydroxy, amino, mono or di( $C_1-C_6$ ) alkylamino, cyano, nitro, trifluoromethyl; or
- 10 X represents a carbocyclic group ("the X carbocyclic group") containing from 3 – 7 members, up to two of which members are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, where the X carbocyclic group is optionally substituted with one or more groups selected from halogen,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, mono- or di( $C_1-C_6$ )alkylamino, sulfonamide, aza( $C_3-C_7$ )cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkylthio,  $(C_1-C_6)$ alkylthio, phenylthio, or a heterocyclic group; and
- 15 Y is lower alkyl having 1 – 8 carbon atoms optionally substituted with up to two groups selected from halogen,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, mono- or di( $C_1-C_6$ )alkylamino, sulfonamide, aza( $C_3-C_7$ )cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkylthio,  $(C_1-C_6)$ alkylthio, phenylthio, a heterocyclic group,  $-OR_1$ ,  $-NR_2R_3$ ,  $SR_7$ , or aryl; or
- 20 Y is a carbocyclic group ("the Y carbocyclic group") having from 3 – 7 members atoms, where up to three of which members are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen and where any member of the Y carbocyclic group is optionally substituted with halogen,  $-OR_1$ ,  $-NR_2R_3$ ,  $SR_7$ , aryl or a heterocyclic group; and
- 25  $R_1$  is hydrogen, lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, or cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms, where each alkyl may be optionally substituted with  $-OR_1$  or  $-NR_2R_3$ ;
- $R_2$  and  $R_3$  are the same or different and represent hydrogen, lower alkyl optionally mono- or disubstituted with alkyl, aryl, halogen, or mono- or di-lower alkyl;

WO 02/32412

27

PCT/IB01/01934

aryl or aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl where each aryl is optionally substituted with up to three groups selected from halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, or mono- or di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino;

- 5        cycloalkyl having 3 – 7 carbon atoms optionally mono or disubstituted with  
       halogen, alkoxy, or mono- or di- lower alkyl; or  
       -SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>;  
       R<sub>8</sub> is as defined for R<sub>1</sub>;  
       R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> carry the same definitions as R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>, respectively;  
       R<sub>7</sub> is hydrogen, lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, or cycloalkyl having  
 10    3 – 7 atoms; and  
       R<sub>8</sub> is lower alkyl having 1 – 6 carbon atoms, cycloalkyl having 3 – 7 carbon  
       atoms, or optionally substituted phenyl,  
       or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically  
       acceptable salt or solvate of said compound or prodrug,  
 15    said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

7. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a GABA<sub>A</sub> inverse agonist, and an acetylcholinesterase inhibitor, wherein the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is selected from the group consisting of:
- 20    N-n-Butyl-6-chloro-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;  
       N-n-Butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;  
       N-(2-Ethylthio)ethyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
       carboxamide;  
       N-n-Pentyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;  
 25    N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;  
       N-(2-Tetrahydrofuran-1-yl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-  
       naphthyridine-3-carboxamide;  
       N-Isoamyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
       carboxamide;  
 30    N-(3-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
       carboxamide;  
       N-(3-Ethoxypropyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
       carboxamide;  
       N-2-(2-Methyl)butyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-

WO 02/32412

28

PCT/IB01/01934

- carboxamide;  
 N-6-Pentanol-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-Benzyl-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide;  
 5 N-(2-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(3-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(4-Fluorobenzyl)-6-methoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 10 carboxamide;  
 N-(4/5-Imidazolyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-  
 3-carboxamide;  
 N-(3-Thienyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 15 N-(2-Tetrahydropyranyl)methyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-  
 naphthyridine-3-carboxamide;  
 N-(2-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(3,5-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 20 carboxamide;  
 N-(4-Fluorobenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(4-Methoxybenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 25 N-(4-Methylbenzyl)-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-  
 carboxamide;  
 N-(2-Thienyl)methyl-6-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-  
 naphthyridine-3-carboxamide;  
 N-(2-Thienyl)methyl-6-morpholino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-  
 30 3-carboxamide;  
 N-(2-Thienyl)methyl-6-dimethylamino-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-  
 naphthyridine-3-carboxamide;  
 N-(4-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-  
 naphthyridine-3-carboxamide;

WO 02/32412

29

PCT/IB01/01934

N-(3-Methylaminomethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide hydrochloride;

N-[4-(Imidazolylmethyl)benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide,

- 5 a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug, said composition being effective in the treatment of a cognitive disorder.

8. The pharmaceutical composition of claim 7, wherein the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

9. The pharmaceutical composition of claim 7, wherein the acetylcholinesterase inhibitor is selected from the group consisting of Aricept (donepezil, E2020), Exelon (rivastigmine), metrifonate, galantamine, physostigmine, tacrine, huperzine A, and icopezil, a prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

10. The pharmaceutical composition of claim 9, wherein the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020) or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

11. The pharmaceutical composition of claim 7, wherein the GABA<sub>A</sub> inverse agonist is N-Benzyl-6-ethoxy-4-oxo-1,4-tetrahydro-1,5-naphthyridine-3-carboxamide, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug; and the acetylcholinesterase inhibitor is Aricept (donepezil, E2020) or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or prodrug.

12. A method for treating a cognitive disorder in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a combination of a GABA<sub>A</sub> inverse agonist and an acetylcholinesterase inhibitor,

WO 02/32412

30

PCT/IB01/01934

wherein the GABA<sub>A</sub> inverse agonist and the acetylcholinesterase inhibitor are as defined in any of claims 1 to 11.

13. The method of claim 12, wherein the GABA<sub>A</sub> inverse agonist and the  
5 acetylcholinesterase inhibitor are administered separately.

14. The method of claim 12, wherein the GABA<sub>A</sub> inverse agonist and the  
acetylcholinesterase inhibitor are administered sequentially.

10 15. The method of claim 12, wherein the GABA<sub>A</sub> inverse agonist and the  
acetylcholinesterase inhibitor are administered simultaneously.

16. The method of claim 12, wherein the cognitive disorder is selected  
from the group consisting of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, age-  
15 related cognitive decline, vascular dementia, Parkinson's disease, memory  
impairment associated with depression or anxiety, psychosis, Down's Syndrome,  
stroke, traumatic brain injury, and attention deficit disorder.

17. The method of claim 16, wherein the cognitive disorder is Alzheimer's  
20 Disease.

18. The method of claim 16, wherein the cognitive disorder is mild  
cognitive impairment.

25

WO 02/32412

PCT/IB01/01934

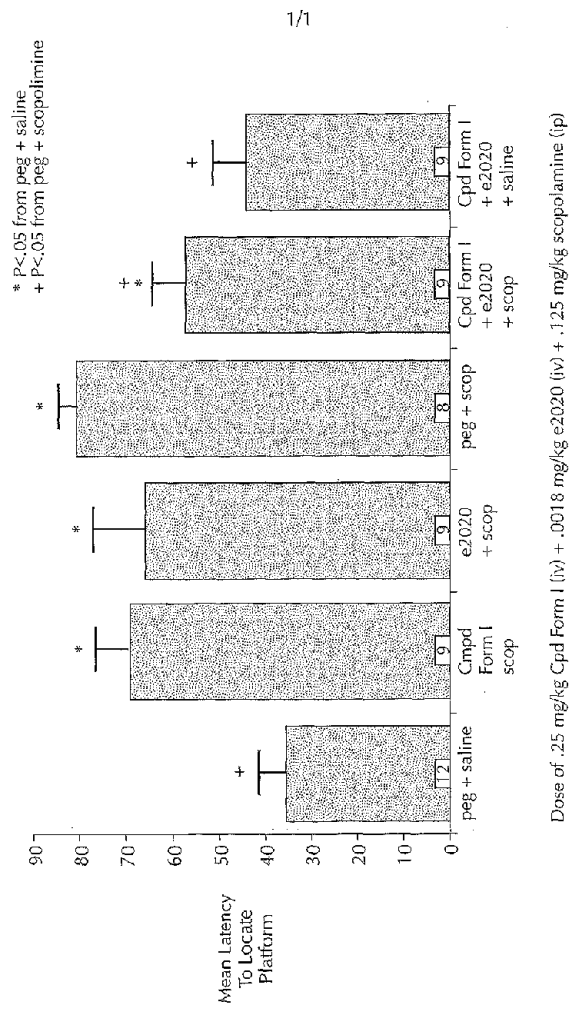


FIG. 1

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/032412 A3

(51) International Patent Classification: A61K 45/06, 31/47, 31/46, 31/55, A61P 25/28 (74) Agents: LU/MB, Trevor, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US)

(21) International Application Number: PCT/US01/01934

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NI, NO, NZ, PA, PE, PG, PH, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TD, TH, TJ, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(32) International Filing Date: 15 October 2001 (15.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/241,145 17 October 2000 (17.10.2000) US

(84) Designated States (regional): AR/PO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, CY, DK, EE, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR). OAPI patent (BF, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

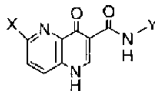
(71) Applicants (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC., (US/US); Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). NEUROGEN CORPORATION (US/US); 35 Northeast Industrial Road, Branford, CT 06405 (US).

Published:  
— with international search report

(72) Inventors: and (75) Inventors/Applicants (for US only): VILLALOBOS, Anabella (US/US); Pfizer Global Research &amp; Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). CASSELLA, James, Vincent (US/US); 6 Adirondack Lane, Guilford, CT 06431 (US). RAJACHANDRAN, Lavanya (US/US); 53 Cliffside Drive, Wallingford, CT 06492 (US).

(88) Date of publication of the international search report: 20 March 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMBINATION USE OF ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS AND GABA<sub>A</sub> INVERSE AGONISTS FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS

I

(57) Abstract: This invention provides a composition for treating a cognitive disorder, which comprises an acetylcholinesterase, and a GABA<sub>A</sub> inverse agonist selected from a compound of the formula (I) where X and Y are defined herein.

WO 02/032412 A3

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 01/01934
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K45/06 A61K31/47 A61K31/66 A61K31/55 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 47131 A (MERCK SHARP & DOHME) 23 September 1999 (1999-09-23) claims 1, 2, 5-8 page 6, line 17-24	1, 3, 12, 14-18
A	WO 99 10347 A (NEUROGEN) 4 March 1999 (1999-03-04) claim 1 page 1, line 8-15 page 7, line 19-25 --- -/-	6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or claim priority (see 4.2.1.1) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 November 2002		05/12/2002
Name and mailing address of the ISA Panosyan Patent Office, P.O. 5818 Palatinsan 2 NL - 2280 NV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-5010, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-5015		Authorized officer Peeters, J

Form PCT/ISA/19 (continued) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. App. No. PCT/IB 01/01934
C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHAO YING LI E.A.: "Bis(7)-tacrine, a novel dimeric AChE inhibitor, is a potent GABA(A) receptor antagonist" NEUROREPORT, vol. 10, no. 4, 1999, pages 795-800, XP008011222 page 795 page 798 page 799	1,12,15, 16,18
A	M.R. ZARRINDAST E.A.: "Effects of GABA-ergic drugs on physostigmine-induced improvement in memory acquisition of passive avoidance learning in mice" GENERAL PHARMACOLOGY, vol. 31, no. 1, 1998, pages 81-86, XP001128159 page 81 page 84 page 85	1,12,15, 16,18

Form PCT/IB42/12 (publication of international phase) (July 1992)

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/IB 01/01934
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:</p>	
<p><b>Remarks on Protest</b></p>	<p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>

International Application No. PCT/IB 01/01934

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## Continuation of Box I.1

Although claims 12-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

## Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

## Continuation of Box I.2

Present claims 1-5, 12-18 relate to a product/compound/method defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:  
 "Acetylcholinesterase inhibitor"  
 "GABA-A alpha1 and/or alpha5 receptor inverse agonist"

The claims cover all products/compounds/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/compounds/methods. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/compound/method by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely claims 6-11 and for the compounds cited in the examples, with due regard to the general idea underlying the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(a) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter application No  
PCT/IB 01/01934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9947131	A	23-09-1999	AU 753077 B2 10-10-2002
			AU 2846499 A 11-10-1999
			CA 2323618 A1 23-09-1999
			EP 1061952 A2 27-12-2000
			WO 9947131 A2 23-09-1999
			JP 2002506815 T 05-03-2002
WO 9910347	A	04-03-1999	AU 753800 B2 31-10-2002
			AU 9117398 A 16-03-1999
			B6 104192 A 31-05-2001
			BR 9811362 A 22-08-2000
			CA 2301599 A1 04-03-1999
			CN 1268136 T 27-09-2000
			EP 1007526 A1 14-06-2000
			HU 0003258 A2 28-03-2001
			JP 2001514181 T 11-09-2001
			LV 12539 A 20-10-2000
			LV 12539 B 20-01-2001
			NO 20000822 A 13-04-2000
			NZ 502548 A 28-06-2002
			PL 338783 A1 20-11-2000
			SI 20270 A 31-12-2000
			SK 2162000 A3 12-03-2001
			WO 9910347 A1 04-03-1999

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74) 代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72) 発明者 ビラロボス, アナベラ

アメリカ合衆国, コネティカット 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72) 発明者 カセラ, ジェイムズ ピンセント

アメリカ合衆国, コネティカット 0 6 4 3 7, ギルフォード, アディロンダック レーン 6

(72) 発明者 ラジャチャンドラン, ラバンヤ

アメリカ合衆国, コネティカット 0 6 4 9 2, ウォーリングフォード, クリフサイド ドライブ 5 3

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 ZA021 ZA022 ZA121 ZA122 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162

ZC751 ZC752

4C086 AA02 BC21 CB09 MA02 MA04 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16