

發明專利說明書 200533371

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94111350

※申請日期：2005 年 4 月 11 日

※IPC 分類：

A61K 45/06, 31/4375

A61P 25/00, 25/28

一、發明名稱：(中文/英文)

包含乙醯膽鹼酯酶抑制劑及在第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘
啉-2 (1H)-酮衍生物的藥物

MEDICAMENT COMPRISING A COMBINATION OF AN
ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR AND A
5-SUBSTITUTED-3-OXADIAZOLYL-1,
6-NAPHTHYRIDIN-2(1H)-ONE DERIVATIVE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商・大日本製藥股份有限公司

DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

宮武健次郎

Kenjiro MIYATAKE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町 2 丁目 6 番 8 號

6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國籍：(中文/英文)

日本/Japan

三、發明人：(共3人)

姓名：(中文/英文)

1. 古川 清/FURUKAWA, KIYOSHI
2. 久留宮 聰/KURUMIYA, SATOSHI
3. 橋本 孝志/HASHIMOTO, TAKASHI

國籍：(中文/英文)

1. 日本/Japan
2. 日本/Japan
3. 日本/Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本；2004年4月15日；2004-120406

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

三、發明人：(共3人)

姓名：(中文/英文)

1. 古川 清/FURUKAWA, KIYOSHI
2. 久留宮 聰/KURUMIYA, SATOSHI
3. 橋本 孝志/HASHIMOTO, TAKASHI

國籍：(中文/英文)

1. 日本/Japan
2. 日本/Japan
3. 日本/Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項[□]第一款或[□]第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本；2004年4月15日；2004-120406

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於乙醯膽鹼酯酶抑制劑及在第 5 位置上
有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或者其
生理上可容許的酸加成鹽組合而成的藥物，及藉由該藥物
治療伴隨著神經精神疾病的記憶障礙及其他認知障礙的方
法，以及其用途。

【先前技術】

伴隨著高齡化社會的到來，老人性痴呆患者數的增加
已成為社會問題。老人性痴呆中有接近 90% 為阿茲海默氏
症 (Alzheimer) 型痴呆或者由於腦血管障礙導致的腦血管
性痴呆。痴呆的症狀基本上可觀察到的共通的核心症狀包
括短期與長期之記憶障礙。痴呆患者，以大腦皮質及大腦
邊緣系為中心各種神經傳達物質系的功能顯著降低，進而
腦能量代謝功能也降低。特別是阿茲海默氏症，係以進行
性的記憶減弱/減退為主症狀的神經變性疾病，患者的乙醯
膽鹼系、谷氨酸系、 γ -胺基(正)丁酸(以下簡稱為「GABA」)
系、神經肽(peptide)系、單胺系等複數神經傳達功能被確
認有降低，此等神經傳達系的功能障礙被推定為認知障礙
的主要成因(參照非專利文獻 1 及 2)。

於上述所示之推定，特別根據相關於乙醯膽鹼系的神
經傳達功能的顯著降低係認知障礙的原因之見解，進行著
藉由活化乙醯膽鹼系而改善痴呆症狀的治療藥的開發，現

在有朵內佩季露鹽酸鹽（以下略稱為「朵內佩季露」 Donepezil）、塔克林鹽酸鹽（以下略稱為「塔克林」 Tacrine）、利華斯提明酒石酸鹽（以下略稱為「利華斯提明」 Rivastigmine）、佳藍他明氫溴酸鹽（以下略稱為「佳藍他明」 Galantamine）等被使用於臨床。此等，藉由可阻斷乙醯膽鹼分解酵素的乙醯膽鹼酯酶抑制劑而活化（活化）腦內的乙醯膽鹼動作性神經。其中代表性的藥劑之一，「朵內佩季露」，已知可減輕與阿茲海默氏症相關的認知障礙（例如，參照非專利文獻 3），又，在最近的發展中有報告敘述對腦血管性癱瘓之認知障礙也有效（例如參照非專利文獻 4）。

然而，乙醯膽鹼酯酶抑制劑伴有痙攣、噁心、嘔吐、下痢、唾液分泌過多、發汗、不安或失眠等副作用，已知有效性與副作用之背離並不好。

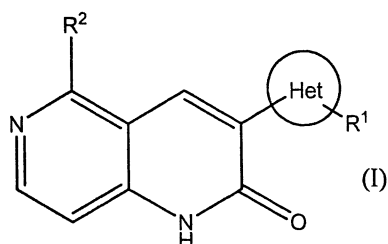
實際上，在非專利文獻 5 有敘述種種乙醯膽鹼酯酶抑制劑之有效性與副作用，例如確認塔克林對阿茲海默氏症評量標準 ADAS-cog. (Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale) 與小型精神狀態測驗 MMSE(mini mental state examination)有改善效果，但有肝毒性與胃腸障礙之副作用。又，確認朵內佩季露對 ADAS-cog.、MMSE、臨床醫師面談尺度改變印象 CIBIC (clinician's interview-based impression of change scale) 以及整體性臨床狀態 Global clinical state 等有改善效果，但有噁心、嘔吐或下痢等副作用。確認利華斯提明對

ADAS-cog.以及 Global clinical state 有改善效果，但有噁心、下痢或食慾減退等副作用，又，確認佳藍他明對 ADAS-cog.、Global impression 以及日常生活的評估有改善效果，但敘述有噁心、下痢、急性食慾減退等副作用。

又，以改善癡呆症狀為目的，亦有嘗試將苯并二吡庚因(benzodiazepine)(以下簡稱為 BZP)受體拮抗劑(inverse agonist)作為治療藥來進行開發。到目前為止，關於對 BZP 受體之結合式樣與藥理作用的關係已有很多研究在進行，BZP 受體作用藥由修飾 GABA-A 受體功能而開發出抗不安藥、抗憂鬱藥、睡眠障礙治療藥或癲癇治療藥等，已知會帶來記憶障礙(健忘)的副作用。另一方面，BZP 受體拮抗劑具有與作用藥相反的作用，已知可以提高與認知功能深刻相關的乙醯膽鹼神經系的活動，被期待發揮抗記憶障礙作用(抗健忘作用)或腦功能活化作用。

如此的例子，在專利文獻 1 揭示以下列化學式(1)所示之第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6 萘啶-2(1H)-酮衍生物(A)，文獻中敘述該化合物顯示對 BZP 受體有高選擇性的親和性，特別是具有拮抗劑的性質，對於老人性癡呆、腦血管性及阿茲海默氏症型癡呆等之記憶障礙作為治療藥或腦功能活化藥是有用的。

【化學式 1】



(式中，Het 為氧二氮茂基， R^1 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、三氟甲基、低碳數烯基、低碳數炔基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧基低碳數烷基、羥基低碳數烷基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基等， R^2 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、低碳數環烷基甲基、低碳數烯基、環低碳數烯基、低碳數炔基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基等。)

又，以改善癡呆症狀為目的，亦有著眼於谷氨酸神經或谷氨酸的受體之一之 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid) (以下簡稱為 NMDA) 受體的減少，嘗試阻止或改善 NMDA 受體功能減退的治療藥的開發。

如此的例子，專利文獻 2 揭示如式 2 所示第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物，該化合物對於 NMDA 受體功能的減退所導致的神經細胞變性顯示極強的延遲進行或阻止進行作用，敘述對於哺乳類動物（包含人類）之 NMDA 受體功能減退相關的阿茲海默氏症之類的神經變性疾病以及統合失調症（精神分裂症）等神經精神疾病的預防及/或治療是有用的。

【專利文獻 1】國際公開第 99/003857 號小冊

【專利文獻 2】國際公開第 01/98300 號小冊

【非專利文獻 1】Coyle, J. T. 等人, "Science", (美國) 1983

年,219 卷, p.1184-1190

【非專利文獻 2】Gottfries, C. G. 等人, “Psychopharmacology”, (德國)1985 年,86 卷, p.245-252

【非專利文獻 3】”PDR Generics”, (美國) MEDICAL ECONOMICS COMPANY 1998 年, p.960-964

【非專利文獻 4】Wilkinson, D. 等人, “Neurology”, (美國) 2003 年, 61 卷, 4 號, p.479-486

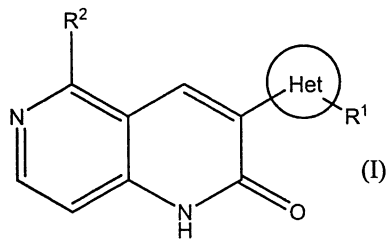
【非專利文獻 5】Palmer, A. M., “Trends in Pharmacological Science”, (荷蘭) 2002 年, 23 卷, 9 號, p.426-433

【發明內容】

希望開發出一種作為對於伴隨著阿茲海默氏症等神經變性疾病或腦血管性障礙等之記憶障礙及其他認知障礙的治療效果優異、而且副作用極弱的藥物之具有充分優異性質的藥劑。

本案之發明人等,發現藉由並用乙醯膽鹼酯酶抑制劑及以下列通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物,可以得到預料外之優異治療效果,而完成本發明。亦即,本發明係提供以乙醯膽鹼酯酶抑制劑與下列通式(1)

【化學式 1】



(式中，Het 為氧二氮茂基，

R^1 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、三氟甲基、低碳數烯基、低碳數炔基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧基低碳數烷基、羥基低碳數烷基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基等，

R^2 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、低碳數環烷基甲基、低碳數烯基、環低碳數烯基、低碳數炔基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基等) 所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萆啶-2(1H)-酮衍生物或者其生理上容許的酸加成鹽所選擇出的至少一種之組合而成的藥物。

本發明所使用的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萆啶-2(1H)-酮衍生物以通式 (1) 所表示，其中通式 (1) 之較佳的化合物，可以舉出的化合物有 R^1 為 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、 $C_3 \sim C_4$ 之環烷基或 $C_2 \sim C_3$ 之烯基， R^2 為氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 之烷基、 $C_3 \sim C_6$ 之環烷基、有或無取代基之之芳基、有或無取代基之之雜芳基等。更佳者於通式 (1) 之更佳化合物，可以舉出的化合物有 R^1 為 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、 $C_3 \sim C_4$ 之環烷基， R^2 為氫原子、 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、 $C_3 \sim C_4$ 之環烷基、有或無取代基之之苯基、有或無取代基之之雜芳基等。更佳之化合物可以舉出的有下列化合物。

3-(5-乙基-1,2,4-氧二氮杂茂-3-基)-5-(2-甲基环丙基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮杂茂-3-基)-5-(2-甲基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮杂茂-3-基)-5-(2-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮杂茂-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-乙基-1,2,4-氧二氮杂茂-3-基)-5-(2-噻吩基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮杂茂-3-基)-5-(4-吡啶基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮杂茂-5-基)-5-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮杂茂-5-基)-5-(3-氟苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-甲基-1,2,4-氧二氮杂茂-5-基)-5-(3-甲基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-甲基-1,2,4-氧二氮杂茂-5-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮杂茂-5-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮杂茂-5-基)-5-(4-吡啶基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-環丙基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(3-噻吩基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮。

又，本發明在受苦於伴隨著神經精神疾病的記憶障礙及其他認知障礙的患者的治療，提供一有效量之組合乙醯膽鹼酯酶抑制劑及至少一種選自以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮雜茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或者其生理上所容許的酸加成鹽中而成的藥物給患者的治療方法。

又，本發明於阿茲海默氏症的治療，提供一有效量之組合乙醯膽鹼酯酶抑制劑及至少一種選自以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮雜茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或者其生理上所容許的酸加成鹽中而成的藥物給患者的治療方法。

以通式(1)所表示化合物之生理上所容許的酸加成鹽，例如可以舉出鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽，或者草酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、安息香酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽等有機酸鹽等。

於本說明書中，「低碳數烷基」及「低碳數烷」部分係指碳數1~6個直鏈或者支鏈烷基，可以舉出的有例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基及己基等。

「低碳數環烷基」係指碳數3~6個之環烷基，可以舉出的有例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等，此等環

取代為 $C_1 \sim C_3$ 之烷基或者鹵原子亦可。

「低碳數烯基」及「低碳數炔基」係指具有碳數 2~6 個直鏈狀或分支狀之碳鏈，可以舉出的有例如烯丙基、1-丙烯基、炔丙基以及 2-甲基-1-乙炔基等。

「低碳數環烯基」係指碳數 5~6 個之環烯基，可以舉出的有例如環己烯基。

「低碳數烷氧基」或「低碳數烷氧」部分係指碳數 1~6 個直鏈或支鏈烷氧基，可以舉出的有例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、戊氧基以及己氧基等。

「芳基」及「芳」部分係指苯基、萘基，其環上亦可具有選自鹵原子、 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、三氟甲烷基、羥基、 $C_1 \sim C_3$ 之烷氧基、三氟甲氧基、氰基、胺基以及硝基中之 1~3 個取代基。

「雜芳基」係指包含選自氮原子、氧原子、硫原子中之同一或不同的 1~2 個雜原子而成的 5~6 員芳香族複數環，可以舉出的有例如 噻吩基、吡咯基、呋唑基、異呋唑基、吡啶基、嗒咭基及嘧啶基等，此等之複數環基亦可具有選自鹵原子、 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、羥基、 $C_1 \sim C_3$ 之烷氧基及胺基酸基中之 1~3 個取代基。

又，「鹵原子」係指氟原子、氯原子、溴原子以及碘原子。

專利文獻 1、2 有敘述以通式 (1) 所表示之第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或者其

生理上所容許的酸加成鹽及將此等作為有效成分的藥劑，可以依照該專利文獻的方法進行製造。

另一方面，乙醯膽鹼酯酶抑制劑，藉由阻礙乙醯膽鹼的分解酵素之乙醯膽鹼酯酶抑制劑而活化腦內的乙醯膽鹼動作性神經，減輕伴隨著阿茲海默氏症的認知障礙。本發明中可以使用的乙醯膽鹼酯酶抑制劑，包含任何該業者公知之物，其中以市售品為較佳。例如可以舉出朵內佩季露、塔克林、利華斯提明、以及佳藍他明等，其中以朵內佩季露較佳。

發明之效果

組合乙醯膽鹼酯酶抑制劑及以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽來給藥，帶來比單獨給與兩藥劑時所期待的效果更大的改善。亦即，兩藥劑之組合，顯示出對於乙醯膽鹼神經的功能降低導致的記憶障礙有極強的增效改善效果。

又，以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽為有效成分的藥劑，對於在乙醯膽鹼酯酶抑制劑未被認為有改善作用的谷氨酸神經的功能降低導致的記憶障礙也顯示出極強的改善效果。由此可見，乙醯膽鹼酯酶抑制劑，與以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽組合而成的並用，對於乙醯膽鹼神經功能的減弱或

谷氨酸神經功能的減弱所導致的記憶障礙發揮相乘或互補的作用，極為有效。

又，兩藥劑的治療的有效量之組合，使乙醯膽鹼酯酶抑制劑的治療的有效性相乘或互補地提高，所以可以減低其使用量，結果，可以減少伴隨著乙醯膽鹼酯酶抑制劑的副作用，進而可以抑制長期給藥時之各個藥劑的效果的降低。

【實施方式】

根據本發明，於神經精神疾病，特別是痴呆性疾病，例如阿茲海默氏症及伴隨著腦血管障礙之記憶障礙及其他認知障礙的治療，可以將乙醯膽鹼酯酶抑制劑，與以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽組合而成的藥物給與患者。本發明之組合並未有特別限定，給藥時只要以乙醯膽鹼酯酶抑制劑，與以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽為有效成分的藥劑被組合在一起即可。

如此的組合的給藥型態，可以舉出例如：1)含有乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽的製劑的給藥；2)乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以

通式 (1) 所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽之兩種製劑之同一路徑的同時給藥；3) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式 (1) 所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽之兩種製劑之同一路徑的安排時間差的給藥 (但是不管兩藥劑的給藥順序)；4) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式 (1) 所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽之兩種製劑之不同路徑的同時給藥；5) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式 (1) 所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽之兩種製劑之不同路徑的安排時間差的給藥 (但是不管兩藥劑的給藥順序) 等，其中以上述 2) 或 3) 之給藥型態較佳。

此處所謂「路徑」是指經口、靜脈內注射、筋肉注射、經皮等路徑。進而具體而言，將乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式 (1) 所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽分別做成錠劑等經口劑，將該經口劑同時或者隔著時間差給藥的方式較佳。

使用於本發明的各個藥劑 (製劑) 毒性很低，對患者可安全地使用於經口或非經口給藥。本發明之乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式 (1) 所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的

酸加成鹽之組合之各藥劑的給藥量以在臨床上所使用的用量為基準，考慮到給藥對象、給藥對象的年齡及體重、症狀、給藥時間、劑型、給藥方法、藥劑之組合效果等，可以適當選擇。例如，作為伴隨著痴呆性疾病的記憶障礙及其他認知障礙的治療用途，各藥劑（活性成分）的適當的給藥量約為 0.005～2mg/體重 kg/日，各藥劑可以每 1 日一次或者分數次給藥。

本發明之乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式（1）所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上被容許的酸加成鹽組合而成的藥物，對於痴呆性疾病或統合失調症等記憶障礙及其他認知障礙所招來的神經精神疾病可以使用。

痴呆性疾病係以乙醯膽鹼神經功能的減弱或以谷氨酸神經功能的減弱為特徵的疾病，例如可以舉出阿茲海默氏症等神經變性疾病或腦血管障礙導致的疾病。

神經變性疾病例如可以舉出阿茲海默氏症、巴金森症、杭廷頓氏(Huntington)舞蹈症、皮克症(Pick' disease)、進行性核上性麻痺、大腦皮質基底核變性症、肌肉萎縮性側索硬化症、瀰漫性路易(Lewy)小體病、外傷性神經性疾病、脊髓小腦變性症及唐氏症候群(Down's syndrome)。

起因於腦血管障礙的痴呆性疾病，例如可以舉出腦梗塞、腦出血、腦栓塞、蛛網膜下出血及慢性硬膜下血腫。

實施例

以下，針對乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式(1)所表示的代表化合物的組合說明藥理實驗方法及其結果，但本發明並不以此等實驗化合物為限。

(藥理實驗)

藥理實驗，針對乙醯膽鹼受體之競爭性對抗物之莨菪鹼所誘發之空間記憶障礙的改善作用的藥理實驗，以及以谷氨酸亞型受體之 NMDA 受體的非競爭性對抗物之 MK-801 所誘發的空間記憶障礙的改善作用的藥理實驗。此等藥理實驗作為確認對於招來記憶障礙及其他認知障礙之神經精神疾病的治療效果的實驗方法是有用的。

於藥理實驗，試藥使用以下之化合物作為乙醯膽鹼酯酶抑制劑與以通式(1)所表示的代表實驗化合物。

莨菪鹼(Scopolamine)氫溴酸鹽(以下簡稱「莨菪鹼」)：例如揭載於 Merck Index, 第 13 版, 8481(2001), 或者由市售品(例如: Sigma Aldrich Japan 株式會社)購得。

MK-801(Disosilpin; 順丁烯二酸鹽)：例如揭載於 Merck Index, 第 13 版, 3422(2001), 或者由市售品(例如: Sigma Aldrich Japan 株式會社)購得。

朵內佩季露鹽酸鹽：例如揭載於 Merck Index, 第 13 版, 3453(2001), 或者由市售品(Aricept(註冊商標)錠、Eisai 株式會社)取得。

實驗化合物 A：3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮雜茂-3-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(專利文獻 1 所記載之實施例編號 86 之化合物)

實驗化合物 B：3-(3-環丙基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(3-噻吩基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮（專利文獻 1 所記載之實施例編號 247 之化合物）

（實驗方法）

關於莨菪鹼誘發空間記憶障礙的改善作用之藥理實驗使用莨菪鹼依據後述之 Itoh, T. 等人的方法對動物進行全身給藥。又，關於 MK-801 誘發空間記憶障礙的改善作用之藥理實驗使用 MK-801 依據後述之 Maurice, T. 等人的方法對動物進行全身給藥。

又，在藥理實驗採用的使用 Y 字型迷宮裝置的空間記憶實驗，是利用動物避開進入過的通道而從新的通道進入的行動特性（交替行動）的實驗法，經常使用於調查空間作業記憶 (spatial working memory) 能力。

實驗例 1：對於莨菪鹼誘發空間記憶障礙的改善作用

本實驗依據 Itoh, J. 等人的方法進行。(Itoh, J. 等人, Eur. J. Pharmacol., 236, pp. 341-345 (1993))。

實驗使用體重 28~34g 的 ddY 系雄性鼠（一群 10~12 隻）。將莨菪鹼以 0.06mg/ml 的濃度溶解於生理食鹽液，每老鼠體重 10g 給 0.1ml 的比例，亦即以 0.6mg/kg 的用量皮下給與。對實驗化合物單獨群給與 0.5% 懸浮於西黃耆膠液 (Tragacanth) 的實驗化合物 A、實驗化合物 B 或者朵內佩季露，對實驗化合物與朵內佩季露並用群給與 0.5% 懸浮於西黃耆膠液的實驗化合物 A、實驗化合物 B 或者朵內佩季露 1mg/kg [係對交替行動率有意義水準 5% 被認定有意

義的改善的最小用量（最小有效用量、MED）的十分之一的用量，對於交替行動率不被認為會產生有意義影響的用量]之混合液，對健忘對照群及溶劑對照群，給與 0.5% 西黃耆膠液，以每老鼠體重 10g 給與 0.1ml 的比例在給與莨菪鹼 1 個小時前經口給藥。但是溶媒對照組則是以生理食鹽液代替莨菪鹼而給藥。給與莨菪鹼 30 分鐘後，把老鼠置於 Y 字形迷宮裝置[黑色壓克力製的梯形通道臂（地板寬幅：3 公分，側壁高：12 公分，開放屋頂寬幅：10 公分，長度：40 公分）有三個而其一端連結為 Y 字形，另一端遮蔽的裝置，3 個通道臂分別被標記為 A、B、C]的通道臂 A 端使自由探索 8 分鐘。在由通道的入口進入 10 公分以上時記錄進入的通道臂名（A、B 或 C），求取連續選擇不同的三個通道臂時為正選擇的交替行動的次數。算出對所有通道臂進入次數減 2 的進入次數之交替行動次數的比例作為交替行動率。

統計學的解析，首先藉由 Wilcoxon 型順位和檢定法比較溶劑對照群與健忘對照群的交替行動率，確認是否有意義地被誘發健忘。其次，藉由非參數的 Dunnett 型多重比較法，進行健忘對照群與實驗化合物 A、實驗化合物 B 或者朵內佩季露單獨群之比較，或者與實驗化合物 A、實驗化合物 B 或者朵內佩季露並用群之比較，評估實驗化合物單獨及與朵內佩季露並用之藥效。統計解析軟體使用 SAS（註冊商標）System(Release 8.02, SAS Institute Inc.)及前臨床套裝軟體 第 5.0 版（SAS Institute Japan Ltd.）。實驗

化合物對莨菪鹼誘發空間記憶障礙的改善作用，於表 1 顯示最小有效用量 (MED)。

又，相對於溶劑對照群的交替行動率為 63~70%，莨菪鹼健忘對照群為 39~46% 被確認有意義的降低，乙醯膽鹼神經系的功能降低被確認引起空間記憶的障礙。

表 1 對於莨菪鹼誘發空間記憶障礙之改善作用的效力

實驗化合物	單獨 [MED(mg/kg)]	# [MED(mg/kg)]
A	0.3	0.03
B	0.1	0.01
朵內佩季露	10	-

#：與朵內佩季露 1mg/kg 並用

在單獨給與實驗，實驗化合物 A 由 0.3mg/kg 起，實驗化合物 B 由 0.1mg/kg 起有意義地改善莨菪鹼誘發空間記憶障礙。另一方面，朵內佩季露由 10mg/kg 起有意義地改善莨菪鹼誘發空間記憶障礙。

又，在並用給與，於單獨經口給與藉由與不認為有莨菪鹼誘發空間記憶障礙的改善作用之 1mg/kg 用量之朵內佩季露的並用處置，實驗化合物 A 及實驗化合物 B 之最小有效用量 (MED)，在實驗化合物 A 由單獨給藥的 0.3mg/kg 降低至並用給藥的 0.03mg/kg，在實驗化合物 B 由單獨給藥的 0.1mg/kg 降低至並用給藥的 0.01mg/kg，藉由並用給藥效力提高 10 倍。亦即，並用給藥對莨菪鹼誘發空間記憶障礙之改善作用帶來相乘效果。

實驗例 2：對於 MK-801 誘發空間記憶障礙的改善作用

本實驗依據 Maurice, T.等人的方法進行。(Maurice, T. 等人, Brain Res., 647, pp. 44-56 (1994))。

實驗使用體重 26~36g 的 ddY 系雄性鼠(一群 10~12 隻)。將 MK-801 以 0.01mg/ml 的濃度溶解於生理食鹽液，每老鼠體重 10g 給 0.1ml 的比例，亦即以 0.1mg/kg 的用量皮下給與。對實驗化合物群給與 0.5% 懸浮於西黃耆膠液的實驗化合物 A、實驗化合物 B 或者朵內佩季露，對健忘對照群及溶劑對照群，給與 0.5% 西黃耆膠液，以每老鼠體重 10g 給與 0.1ml 的比例在給與 MK-801 的 1 個小時前經口給藥。但是溶媒對照組則是以生理食鹽液代替 MK-801 而給藥。給與 MK-801 之 20 分鐘後，把老鼠置於 Y 字形迷宮裝置[黑色壓克力製的梯形通道臂(地板寬幅：3 公分，側壁高：12 公分，開放屋頂寬幅：10 公分，長度：40 公分)有三個而其一端連結為 Y 字形，另一端遮蔽的裝置，3 個通道臂分別被標記為 A、B、C]的通道臂 A 端使自由探索 8 分鐘。在由通道的入口進入 10 公分以上時記錄進入的通道臂名(A、B 或 C)，求取連續選擇不同的三個通道臂時為正選擇的交替行動的次數。算出對所有通道臂進入次數減 2 的進入次數之交替行動次數的比例作為交替行動率。

統計學的解析，首先藉由 Wilcoxon 型順位和檢定法比

較溶劑對照群與健忘對照群的交替行動率，確認是否有意義地被誘發健忘。其次，藉由非參數的 Dunnett 型多重比較法，進行健忘對照群與實驗化合物 A 群、實驗化合物 B 群或者朵內佩季露群之比較，評估藥效。統計解析軟體使用 SAS(註冊商標)System(Release 8.02, SAS Institute Inc.)及前臨床套裝軟體 第 5.0 版 (SAS Institute Japan Ltd.)。實驗化合物對 MK-801 誘發空間記憶障礙的改善作用，於表 2 顯示最小有效用量 (MED)。

又，相對於溶劑對照群的交替行動率為 65~73%，MK-801 健忘對照群有意義地降低為 45~47%，確認谷氨酸神經系的功能降低引起空間記憶的障礙。

表 2 老鼠之 MK-801 誘發空間記憶障礙改善作用

實驗化合物	[MED(mg/kg)]
A	0.3
B	0.1
朵內佩季露	15<

實驗化合物 A 由 0.3mg/kg 起，實驗化合物 B 由 0.1mg/kg 起之單獨經口給藥有意義地改善 MK-801 誘發空間記憶障礙。另一方面，朵內佩季露未被認為有意義地改善 MK-801 誘發空間記憶障礙。

由實驗例 1 及實驗例 2 的結果可知，以通式 (1) 所表示之第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物 (代表實驗化合物 A 及 B)，藉由莨菪鹼對動物之全身給藥而誘發的記憶障礙，可以藉由與乙醯膽鹼酯酶抑

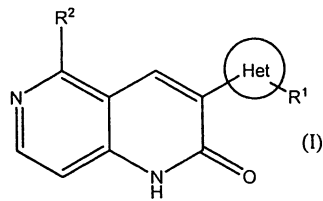
制劑之並用給藥而得到極強的相乘改善作用。進而，在單獨給藥，對於藉由乙醯膽鹼酯酶抑制劑（例如朵內佩季露）未顯示改善作用的 MK-801 對動物的全身給藥所誘發的記憶障礙，顯示極強的改善作用。

產業上利用性本發明之組合乙醯膽鹼酯酶抑制劑及以通式（1）所表示的第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上容許的酸加成鹽而成的藥物，對於以乙醯膽鹼神經功能的減弱或谷氨酸神經功能的減弱為特徵的記憶障礙及其他認知障礙所招致的神經精神疾病，特別是痴呆性疾病的治療是有用的。

伍、中文發明摘要：

本發明提供一種包含乙酰膽鹼酯酶抑制劑及以下列通式(1)所表示的在第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物之組合所構成、對於伴隨著神經精神疾病的記憶障礙及其他認知障礙的治療有用的藥物及使用該等藥物的組合治療上述疾病的方法以及用途。

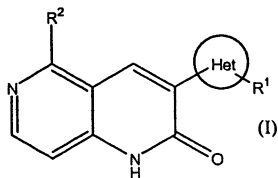
【式1】



(式中，Het 為氧二氮茂基，R¹ 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、低碳數烯基、低碳數烷氧基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基等，R² 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、有或無取代基之芳基等)

陸、英文發明摘要：

The present invention relates a medicament comprising a combination of an acetylcholinesterase inhibitor and a 5-substituted-3-oxadiazolyl-1,6-naphthyridin-2(1H)-one derivative of the formula(I), which is useful in the treatment of memory disorders associated with nervous and mental diseases and other cognitive disorders, and further relates to a method for treatment of the above diseases by using a combination of these medicaments and a use thereof:

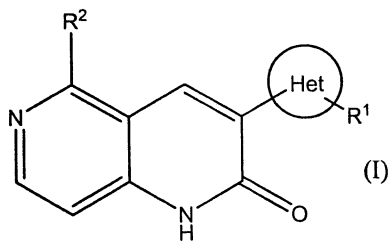


(wherein Het is oxadiazolyl; R¹ is H, lower alkyl, cyclo-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, etc.; R² is H, lower alkyl, cyclo-lower alkyl, optionally substituted aryl, etc.).

拾、申請專利範圍：

1. 一種組合而成的藥品，其特徵為組合了乙醯膽鹼酯酶抑制劑，及至少一種選自以下列通式(1)所表示的第5位置有取代基之3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上容許的酸加成鹽中所構成的藥品，

【式 1】



式中，Het 為氧二氮茂基，

R^1 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、三氟甲基、低碳數烯基、低碳數炔基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧基低碳數烷基、羥基低碳數烷基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基，

R^2 為氫原子、低碳數烷基、低碳數環烷基、低碳數環烷基甲基、低碳數烯基、低碳數環烯基、低碳數炔基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基。

2、如申請專利範圍第1項所述之藥品，其中

於通式(1)， R^1 為 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、 $C_3 \sim C_4$ 之環烷基或 $C_2 \sim C_3$ 之烯基， R^2 為氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 之烷基、 $C_3 \sim C_6$ 之環烷基、有或無取代基之芳基、有或無取代基之雜芳基。

3、如申請專利範圍第2項所述之藥品，其中
 於通式(1)， R^1 為 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、 $C_3 \sim C_4$ 之環烷基，
 R^2 為氫原子、 $C_1 \sim C_3$ 之烷基、 $C_3 \sim C_4$ 之環烷基、有或無
 取代基之苯基、有或無取代基之雜芳基。

4、一種組合而成的藥品，其特徵係組合了乙醯膽鹼酯酶
 抑制劑；及至少一種選自下列成員所構成的藥品：

3-(5-乙基-1,2,4-氧二氮雜茂-3-基)-5-(2-甲基環丙
 基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮雜茂-3-基)-5-(2-甲基苯
 基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮雜茂-3-基)-5-(4-甲氧基苯
 基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-乙基-1,2,4-氧二氮雜茂-3-基)-5-(2-噻吩基)-1,6-
 萘啶-2(1H)-酮，

3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮雜茂-3-基)-5-(4-吡啶基)-1,6-
 萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-甲基-1,6-萘啶
 -2(1H)-酮，

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(3-氟苯基)-1,6-
 萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-甲基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(3-甲基苯
 基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-甲基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮，以及

3-(3-乙基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(4-吡啶基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮所構成之第5位置有取代基之3-氧二氮雜茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上容許的酸加成鹽中。

5、一種藥品，其特徵為，組合了乙醯膽鹼酯酶抑制劑與3-(5-甲基-1,2,4-氧二氮雜茂-3-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮或其生理上容許的酸加成鹽而構成的藥品。

6、一種藥品，其特徵為，組合了乙醯膽鹼酯酶抑制劑與3-(3-環丙基-1,2,4-氧二氮雜茂-5-基)-5-(3-噻吩基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮或其生理上容許的酸加成鹽而構成的藥品。

7、如申請專利範圍第1～6項中任一項之藥品，其中該乙醯膽鹼酯酶抑制劑係至少一種選自朵內佩季露鹽酸鹽(donepezil HCl)、塔克林鹽酸鹽(tacrine HCl)、利華斯提明酒石酸鹽(rivastigmine tartrate)及佳藍他明氫溴酸鹽(galantamine hydrobromide)中。

8、如申請專利範圍第1～6項中任一項之藥品，其中該乙醯膽鹼酯酶抑制劑係朵內佩季露鹽酸鹽。

9、一種治療受苦於伴隨著神經精神疾病的記憶障礙及其他認知障礙之患者的方法，其係特包含對患者給與一有效量之如申請專利範圍第 1～8 項中任一項所述的藥品。

10、如申請專利範圍第 9 項之治療方法，其中該神經精神疾病係痴呆性疾病或統合失調症。

11、如申請專利範圍第 10 項之治療方法，其中

該痴呆性疾病係以乙醯膽鹼神經功能的減弱或谷氨酸神經功能的減弱為特徵之疾病。

12、如申請專利範圍第 10 或 11 項之治療方法，其中

該痴呆性疾病係起因於神經變性疾病或腦血管障礙之疾病。

13、如申請專利範圍第 12 項之治療方法，其中

該神經變性疾病係阿茲海默氏症、巴金森症、杭廷頓氏(Huntington)舞蹈症、皮克症(Pick' disease)、進行性核上性麻痺、大腦皮質基底核變性症、筋肉萎縮性側索硬化症、瀰漫性路易(Lewy)小體病、外傷性神經性疾病、脊髓小腦變性症或唐氏症候群(Down's syndrome)。

14、如申請專利範圍第 12 項之治療方法，其中

該起因於腦血管障礙的痴呆性疾病係腦梗塞、腦出血、腦栓塞、蛛網膜下出血或慢性硬膜下血腫。

15、一種治療阿茲海默氏症之方法，其特徵為對患者給與一有效量之如申請專利範圍第 1～8 項中任一項所述的藥品。

16、如申請專利範圍第 9～15 項中任一項之治療方法，其中同時或依順序給與乙醯膽鹼酯酶抑制劑及第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上容許的酸加成鹽。

17、一種用於製造可治療伴隨著神經精神疾病的記憶障礙及其他認知障礙之藥劑的用途，其係組合使用了下列藥劑，包括如申請專利範圍第 1～6 項中任一項所述之乙醯膽鹼酯酶抑制劑，及第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上容許的酸加成鹽。

18、一種用於製造可治療痴呆性疾病之藥劑的用途，其係組合使用了下列藥劑，包括如申請專利範圍第 1～6 項中任一項所述之乙醯膽鹼酯酶抑制劑，及第 5 位置有取代基之 3-氧二氮茂-1,6-萘啶-2(1H)-酮衍生物或其生理上容許的酸加成鹽。

19、如申請專利範圍第 18 項所述之用途，其中該痴呆性
疾病係起因於阿茲海默氏症或腦血管障礙之疾病。

柒、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第圖。

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無