

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96148920

※ 申請日期：96.12.20

※IPC 分類：

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 401/64 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉之琥珀酸鹽

SUCCINATE SALT OF 2-((4-(1-METHYL-4-(PYRIDIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-3-YL)

PHENOXY)METHYL)QUINOLINE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司 / PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J. / WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路

Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 威赫斯特 派翠克 R. / VERHOEST, PATRICK ROBERT

2. 浦魯克斯 卡洛琳 / PROULX, CAROLINE

國籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.

2. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/12/21、 60/871,260

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係相關於一種2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-
5 吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉之琥珀酸鹽，以及治療哺乳動物，包括人類，之中樞神經(CNS)病症與其他病症之方法，藉由投以哺乳動物該琥珀酸鹽。其亦相關於一種醫藥組成物，含有醫藥上可接受載體與該琥珀酸鹽。

【先前技術】

發明背景

磷二酯酶(PDEs)為一群細胞內酵素，涉及核苷酸環腺
苷酸單磷酸鹽(cAMP)與環胍苷酸單磷酸鹽(cGMP)，水解為
各自之核苷酸單磷酸鹽之過程。該cAMP與cGMP之環核苷
酸係分別合成自腺苷酸環化酶與胍苷酸環化酶，並作為數
15 個細胞內訊息傳遞路徑之二級信使。

該cAMP與cGMP係作用為細胞內二級信使，調節廣範
圍之細胞內過程，尤其是中樞神經系統之神經細胞。在神
經中，此包括cAMP與cGMP-依賴型激酶之活化，與後續涉
及突觸傳導急性調節以及神經分化與存活之蛋白質之磷酸
20 化。環核苷酸訊息傳遞之複雜度，係由涉及合成與降解
cAMP與cGMP之酵素之分子分歧度表示。至少有十個腺苷
酸環化酶家族、二個胍苷酸環化酶家族，以及11個磷二酯
酶家族。此外，已經有不同形式之神經可表現這些家族每
一者之多種同功酶，也有良好證據可區分出特定神經中不

同同功酶之功能。

調節環核苷酸訊息傳遞之主要機制，係藉由磷二酯酶-
 催化環核苷酸分解作用。有11個已知之PDEs家族，編碼出
 21個不同之基因。每一基因一般會產生多接合變異物，其
 5 更進一步造成同功酶分歧度。該PDE家族特色為其對於環
 核苷酸受質之特異性，調節機制與抑制劑敏感度。此外，
 PDEs會在整個器官中分化表現，包括中樞神經系統。作為
 這些獨特酵素活性與定位之結果，不同之PDEs同功酶可提
 供獨特之生理功能。此外，可選擇性抑制獨特之PDE家族
 10 或同功酶之化合物，可提供特殊之療效、具較小之副作用，
 或二者兼具。

PDE10係辨識為獨特之家族，依據其一級胺基酸序列
 與獨特之酵素活性。EST資料庫同質性篩選顯示出小鼠
 PDE10A為PDEs之PDE10家族第一個成員(Fujishige et al., J.
 15 Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney, K. et al.,
 Gene 234:109-117, 1999)。鼠類類似物亦被選殖出(Soderling,
 S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999)，大
 鼠與人類基因之N-端接合變異物亦被辨識出(Kotera, J. et
 al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 261:551-557, 1999;
 20 Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 266:1118-1127, 1999)。
 在各物種間具有高度相似度。小鼠PDE10A1為具有779個胺
 基酸之蛋白質，其會水解cAMP與cGMP為AMP與GMP。
 PDE10對於cAMP之親和性($K_m = 0.05 \mu M$)高於cGMP (K_m
 = $3 \mu M$)。然而，對於cGMP之 V_{max} 則比cAMP高出約5倍，

因而顯示出PDE10為獨特之cAMP抑制cGMP酶(Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999)。

多胜肽之PDE 10家族顯示出較低度之序列類似性，與先前辨識出之PDE家族相較，且對於某些可特異性抑制其他PDE家族之抑制劑較不敏感。美國專利號6,350,603，在此併入本案以作為參考資料。

PDE10在哺乳動物中亦分佈於獨特位置，相對於其他PDE家族。PDE10之mRNA僅高度表現於睪丸與大腦中(Fujishige, K. et al., Eur J Biochem. 266:1118-1127, 1999; Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96:7071-7076, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234:109-117, 1999)。這些初始研究指出大腦中之PDE10表現係位於紋狀體(尾部與殼部)、依核(n. accumbens)與嗅球處。最近，係報導有關齧齒類大腦PDE10 mRNA (Seeger, T.F. et al., Abst. Soc. Neurosci. 26:345.10, 2000)與PDE10蛋白質之表現情況之詳盡分析(Menniti, F.S., Stick, C.A., Seeger, T.F., and Ryan, A.M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001)。

PDE抑制劑之各種醫療用途已被報導，包括可用於阻塞性肺病、高血壓、咽喉痛、充血性心臟衰竭、憂鬱症與勃起障礙(WO 01/41807 A2，在此併入本案以作為參考資料)。

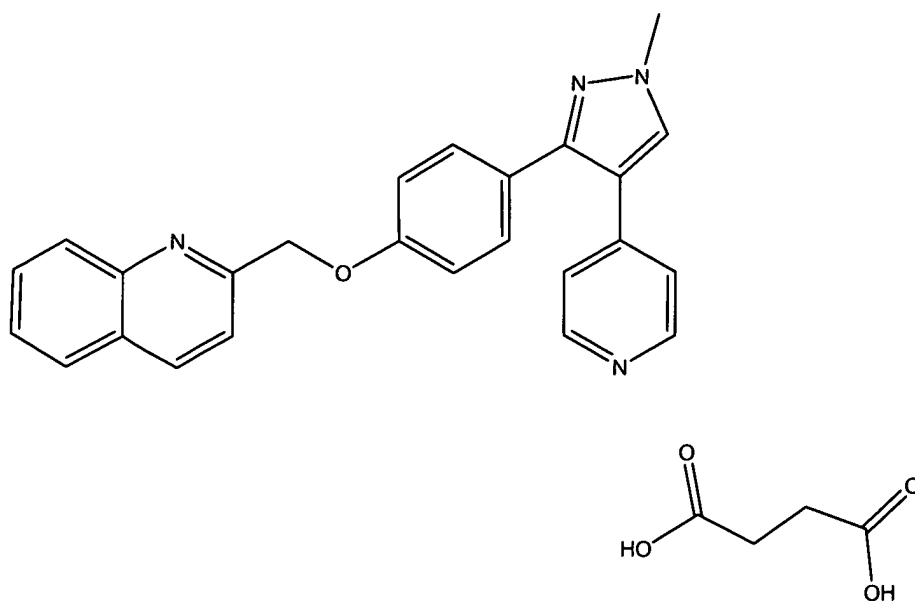
圖式簡單說明

第1圖為2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑基-3-基)苯氧基)甲基)喹啉之琥珀酸鹽之X-光粉末繞射圖樣。

【發明內容】

5 發明概要

本發明係提供一種2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑基-3-基)苯氧基)甲基)喹啉(“琥珀酸鹽”)，其由式I代表



式I

10 式I喹啉化合物之另一名稱為2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉。琥珀酸鹽，一般而言，亦可稱之為琥珀酸鹽類。

本發明之琥珀酸鹽類為一PDE10抑制劑，可用於治療精神分裂症與其他CNS病症。

15 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

在本發明中，術語“鹽類”或“琥珀酸鹽類”係包含含有

琥珀酸與喹啉化合物(式1)之所有固體形式，其於該固體形式中係以離子鍵及/或氫鍵結合。

在藥物發展過程中，一般認為發現藥物最穩定之結晶形式乃相重要，此最穩定結晶形式為具有最穩定化學性質之形式，因而在製劑後具有最長之儲存期。但找尋最穩定形式通常相當困難，而結果通常不可預期。

使用於此，“結晶型”係指一物質，其具有整齊、長範圍之分子結構。結晶型之結晶程度可以許多技術決定，包括，如粉末X-光繞射、濕度吸收法、熱差分析法、溶液熱量法(solution calorimetry)、偏光顯微鏡與溶解特性。

結晶型有機化合物係由大量原子組成，其依照週期性陣列在立體空間中進行排列。該結構週期性通常表現出獨特之物理特性，如尖銳、清楚的光譜特徵，使用大部分之光譜探測(如，X-光繞射、紅外線與固態NMR)。X-光繞射(XRD)已知為決定固體結晶最敏感方法之一。於特定角度產生明確繞射最大値之結晶，與晶面空間一致，如Bragg's定律所預測。相反的，非晶形物質並不具有廣範圍之次序。其通常可於分子間維持額外之體積，如於液體狀態。非晶形固體通常會顯示出較無特徵之XRD圖樣，具有寬、擴散之暈圈，由於缺乏重複晶格之廣範圍次序所致。

粉末X-光繞射(PXRD)已報導可用於鑑定不同之有機化合物(如用於醫藥組成物之化合物)晶體形式。請見如美國專利號5,504,216 (Holohan et al)、5,721,359 (Dunn et al.)、5,910,588 (Wangnick et al.)、6,066,647 (Douglas et al.)、

6,225,474 (Matsumoto et al.)、6,239,141 (Allen et al.)、
6,251,355 (Murata et al.)、6,288,057 (Harkness)、6,316,672
(Stowell et al.)，以及6,329,364 (Groleau)。

結晶材料為許多應用中喜愛之形式。結晶形式一般為
5 熱力學最穩定狀態，與相同物質之非晶形式相較。此熱
力學穩定度較佳反應於較低之溶解度，與結晶形式物理穩
定度之增進。結晶固體中分子之規則組裝排斥了化學不純
物之加入。因此，結晶材料一般具有較高之化學純度，與
其非晶形相對物相較。結晶固體中之組裝一般可將分子限
10 制於良好定義之晶格位置，並降低分子移動性，其為化學
反應所必須。因此，結晶固體，除了非常少數之例外，較
相同分子組成物之非晶形固體更具化學穩定性。

本發明琥珀酸鹽結晶多晶形之結晶形式具有如第1圖
所示之粉末X-光繞射圖樣。特徵性繞射尖峰使用於此，可
15 用於辨別該形式之獨特尖峰。較佳為，該特徵性尖峰選自
於繞射圖樣中最強20個尖峰，較佳選自於最強10個尖峰，
更佳選自於最強3至5個尖峰。

就實際用於人類或動物治療之藥物形式而言，其亦希
望該藥物形式為非溶解性，更佳具有最小吸濕性。含有高
20 度吸濕性藥物之藥劑形式需要保護性包裝，且可能在儲存
於潮濕環境下會改變溶解度。因此，希望能辨識出一藥物
之非吸濕性結晶鹽類。

一藥物，結晶或非結晶，可存在有非晶形，或水合物
或媒合物或水合物/媒合物。一藥物之水合狀態與媒合狀態

反應其溶解度與溶解行為。術語‘媒合物’使用於此係描述一固體狀態之活性藥物成分(API)，與一溶劑分子結合。一般而言，會加入固體狀態晶格中之溶劑分子，可使API自溶劑中結晶出，但不會限制此製備方法。術語“水合”係用於當
5 該溶劑為水時。

熔點亦為一重要之物理特徵，在製造藥物時。為了於工業用藥錠壓縮機中製造出藥錠，希望該藥物熔點大於約60°C，較佳大於100°C，更佳大於120°C，以防止藥物在製錠過程中熔融。在此範例中之一較佳藥物形式為具有最高
10 熔點者。此外，希望具有最高熔點，以確保固體藥物之化學穩定性，於較高環境儲存溫度下，位於直接照射陽光處，以及靠近赤道之地理區域。

已發現2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉之琥珀酸鹽具有製備成藥劑形式所需之優點。亦即，其為非潮解性、具有高熔點、非吸濕性，以及
15 其為結晶形式。

式I之琥珀酸鹽可具有不同之多晶形，所有皆包含於本發明範疇中。

本發明包括所有2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉鹽類之醫藥上可接受同位素標記化合物，其中一或多個原子係以具有相同原子數，但不同原子量或質量數之原子取代。
20

本發明式I之琥珀酸鹽包含了其媒合物或水合物之非晶形形式。該鹽類可與溶劑形成媒合物或水合物，如，但

不侷限於，水、丙酮，以及醇類如乙醇、丙醇、丁醇、丙二醇等。

較佳為，該式I之琥珀酸鹽為無水物。

在本發明之一較佳實施例中，該琥珀酸鹽具有特徵性
5 X-光粉末繞射尖峰，以銅輻射線測量， $2-\theta \pm 0.1^\circ$ 為12.2、15.8、16.7、21.0、24.2，及/或26.6。

在另一實施例中，該琥珀酸鹽具有特徵性X-光粉末繞射尖峰，以銅輻射線測量， $2-\theta \pm 0.1^\circ$ 為15.8、21.0與26.6。

在另一實施例中，該琥珀酸鹽具有特徵性X-光粉末繞
10 射尖峰，以銅輻射線測量， $2-\theta \pm 0.1^\circ$ 為15.8、16.7、21.0、24.2與26.6。

在另一實施例中，式I之琥珀酸鹽具有特徵性X-光粉末繞射尖峰圖樣如第1圖。

在又一實施例中，式I琥珀酸鹽具熔融起始溫度為184 ±
15 3°C。

在另一實施例中，該琥珀酸鹽重量增加小於0.5%，於相對濕度 $90 \pm 2\%$ 下，在等溫($25.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$)濕度吸收測試中，自約1%至90% ($\pm 2\%$)濕度下。

本發明相關於一種式I琥珀酸鹽之醫藥組成物，以及一
20 醫藥上可接受之載體。較佳為，該醫藥組成物之琥珀酸鹽為結晶。

本發明亦涵蓋一醫藥組成物，用於治療某些精神性疾病與病症，如精神分裂症、妄想症與藥物誘發之精神病；焦慮症如焦慮與強迫症；以及運動障礙，包括帕金森氏症

於，漢丁頓氏症，以及與多巴胺協同劑治療相關之運動困難、帕金森氏症、腿不安症候群，以及原發性顫抖症。

其他可依據本發明治療之病症為強迫症、妥瑞氏症 (Tourette's syndrome) 與其他痙攣性疾病。

5 在另一實施例中，本發明係相關於一種治療哺乳動物之焦慮病症或症狀之方法，該方法包含投以該哺乳動物足以有效抑制PDE 10之劑量之式I琥珀酸鹽。

本發明亦提供一種治療哺乳動物之焦慮病症或症狀之方法，該方法包含投以該哺乳動物可有效治療該病症或症狀之劑量之式I琥珀酸鹽。
10

可依據本發明治療之焦慮症範例包括，但不侷限於，焦慮症；廣場恐懼症；特異性恐懼症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；急性壓力症；以及廣泛性焦慮。

本發明更提供一種治療哺乳動物，包括人類，藥物成
15 癮之方法，該藥物如酒精、安非他命、古柯鹼或鴉片鹼成癮，該方法包含投以該哺乳動物可有效治療藥物成癮之劑量之式I琥珀酸鹽。

本發明亦提供一種治療哺乳動物，包括人類，藥物成癮之方法，該藥物如酒精、安非他命、古柯鹼或鴉片鹼成
20 癮，該方法包含投以該哺乳動物可有效抑制PDE10之劑量之式I琥珀酸鹽。

“藥物成癮”，使用於此，係指一對於藥物之不正常慾望，一般特徵為強迫服用藥物之積極性不安，以及對於藥物渴望強度之發作。

意力缺失/過動疾病；以及年紀相關認知衰退。

本發明亦提供一種治療哺乳動物，包括人類之情緒病症或情緒發作病症之方法，該方法包含投以該哺乳動物可有效治療該病症或發作之劑量之式I琥珀酸鹽。

- 5 本發明亦提供一種治療哺乳動物，包括人類之情緒病症或情緒發作之方法，該方法包含投以該哺乳動物可有效抑制PDE10之劑量之式I琥珀酸鹽。

可依據本發明治療之情緒病症或情緒發作範例包括，但不侷限於，輕微、中度或重度之重度憂鬱症發作；狂躁
10 或混合型情緒發作；輕躁狂情緒發作；非典型憂鬱發作；具憂鬱特徵之憂鬱症發作；具緊張性精神分裂之憂鬱症發作；產後開始之情緒發作；中風後憂鬱症；重度憂鬱症；輕鬱症；輕微憂鬱症；經前煩躁症；精神分裂病後憂鬱症；包含妄想症或精神分裂症之精神疾病合併之重度憂鬱症；
15 躁鬱症，如第I型躁鬱症、第II型躁鬱症，以及循環情緒症。

本發明更提供一種治療哺乳動物，包括人類神經退化病症或症狀之方法，包含投以該哺乳動物可有效治療該病症或症狀之劑量之式I琥珀酸鹽。

本發明更提供一種治療哺乳動物，包括人類神經退化
20 病症或症狀之方法，包含投以該哺乳動物可有效抑制PDE10之劑量之式I琥珀酸鹽。

使用於此，除非另有指出，“神經退化病症或症狀”係指一由於中樞神經系統之神經失去功能及/或死亡，而引起之病症或症狀。這些病症與症狀之治療，可藉由投以預防

本發明亦提供一種治療方法，用於治療精神疾病、妄想症與藥物誘發精神病；焦慮症、運動障礙疾病、情緒疾病、神經退化疾病與藥物成癮，該方法包含投以可有效抑制PDE10之式I琥珀酸鹽。

5 本發明之式I琥珀酸鹽(此後稱之為“活性化合物”)可經由口服、經皮(如藉由使用貼片)、鼻內、舌下、直腸、非經腸胃或局部路徑投藥。經皮與口服投藥為較佳。該活性化合物最希望之劑量範圍為約0.25 mg至多約1500 mg 每日，較佳約0.25至約300 mg每日，於單一或分開劑量，雖然可依據
10 待治療個體之體重與症狀，以及所選擇之特定投藥路徑而變化，若有需要的話。然而，劑量範圍約0.01 mg至約10 mg每公斤體重每日為最佳。可依據待治療之病患體重與症狀，以及其對於該藥物之反應，以及所選擇之醫藥製劑、投藥期間與間隔而變化。在某些案例中，低於前述範圍下限之劑量較
15 適當，而在其他情況下，可使用不會導致有害副作用之較高劑量，而此較高劑量可每日先分為數次小劑量投藥。

該活性化合物可單獨投藥或與醫藥上可接受之載體或稀釋劑結合投藥，以前述之任一途徑。更特別的是，該活性化合物可以廣範圍之藥劑形式投藥，如，可與各種醫藥上可
20 接受之惰性載體結合，製成藥錠、膠囊、經皮貼片、菱形錠、含片、硬糖衣、粉末、噴霧、乳霜、軟膏、栓劑、膠凍、凝膠、貼片、乳液、油膏、水溶液、水性懸浮液、可注射溶液、酏劑、糖漿，及類似物。此類載體包括固體稀釋劑或填充物、無菌水性介質或各種無毒性有機溶劑。此外，口服醫藥組成

物可經適當之增甜及/或調味。一般而言，在此類藥劑形式中所存在之活性化合物濃度範圍為約5.0%至約70%重。

就口服投藥而言，含有各種賦形劑，如微結晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣與甘胺酸之藥錠，可與各種分解劑如澱粉(較佳為玉米、馬鈴薯或木薯(tapioca)澱粉)、海藻酸與某些複合矽酸鹽、顆粒黏著劑如聚乙烯吡咯酮、蔗糖、明膠與刺槐膠一同使用。此外，潤滑劑如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉與滑石，皆可用於製錠。類似形式之固體組成物亦可使用作為明膠膠囊中之填充物；此結合下之較佳材料亦包括乳糖，以及高分子量聚乙二醇。當希望使用水性懸浮液及/或酞劑於口服投藥時，活性成分可與各種甜味劑或調味劑、色素，以及，若希望的話，乳化及/或懸浮劑結合，並與稀釋劑如水、乙醇、丙二醇、甘油或其各種組合，結合。

就非經腸胃投藥而言，可使用於醫藥上可接受之油狀或水性載體中，如，但不侷限於，芝麻油、花生油或水性聚乙二醇之活性化合物溶液。該水性溶液可經適當緩衝，若有需要，該液體稀釋劑係提供等張性。溶液係於無菌條件下製備，並可以技術上已知之標準藥學技術快速製備。

非經腸胃投藥可經由注射，包括靜脈內、關節內、肌肉內與皮下形式。該水性溶液較適用於靜脈內注射目的。該油性溶液較適用於關節內、肌肉內與皮下注射目的。

亦可局部投以活性化合物，可以乳霜、貼片、膠凍、凝膠、貼布、油膏與類似物達成，依據標準醫藥操作。

製備自由鹼化合物之方法可見於美國專利申請案公開號2006/0154931 (USSN 11/326,221)，於2006年7月13日提申，在此併入本案以作為參考資料。

下列範例係用於說明本發明。然而，應瞭解到本發明
5 已由此述說明與申請專利範圍完整描述出，不應被下列範例所限制。

範例

範例1. 製備2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉琥珀酸鹽

10 在25℃之自由鹼化合物2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉(3.0g, 7.6 mmol)之乙酸乙酯(75 ml)溶液中，加入25℃之900 mg (7.6 mmol)琥珀酸之75 ml乙酸乙酯溶液。該混合物於25℃下攪拌12小時。所得之沈澱物經過濾、以乙酸乙酯清洗，並真空乾燥，得
15 3.13 g如標題化合物，為白色菱柱型晶體。

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.54 (s, 4H);

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 175.0 158.9 157.9 149.5 148.6 147.2 142.8 137.9 132.0 130.2 130.0 128.0

127.9 127.8 126.9 125.9 122.7 119.6 117.2 114.9
70.7 37.9 28.7;

元素分析之無水琥珀酸鹽計算值：C, 68.22; H, 5.13; N, 10.97。觀測值：C, 68.05; H, 4.99; N, 10.87。熔點：184 ± 3°C

5 收集2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉琥珀酸鹽粉末X-光繞射圖樣之方法
粉末X-光繞射(PXRD)圖樣

係收集範例1鹽類之粉末X-光繞射圖樣，使用Bruker D5000繞射儀(Madison Wisconsin)，裝配有銅輻射源、固定
10 狹縫(發散1.0 mm、防散射1.0 mm，以及接收0.6 mm)，以及一Kevex固態偵測器。數據係於 θ -2 θ 測角器上收集，配置為平面樣本放置器，在銅波長 $K\alpha_1 = 1.54056$ 與 $K\alpha_2 = 1.54439$ (相對強度0.5)下，為3.0至40.0度2 θ ，使用步進大小0.040度，步進時間為1秒。X-光管電壓與安培數分別設定為40kV
15 與30 mA。數據係經收集並使用Bruker DIFFRAC Plus軟體分析。樣本係置放於石英樣本器中。(應注意到Bruker D5000繞射儀類似於Siemens model D5000之操作)。結果摘列於表1，其列出2 θ 值與所有反射(線)之相對強度，其具有大於或等於6%之相對強度，使用反射寬度0.30與門檻1.0。

20

表1：2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉琥珀酸鹽(範例1)之粉末X-光繞射反射

角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$	相對強度* %
10.5	20.6
11.3	11.6
11.8	13.0
12.2	40.6
13.5	8.7
14.3	9.8
15.8	71.6
16.7	54.6
17.6	6.5
18.4	11.8
18.8	33.7
19.2	24.2
19.9	14.2
20.3	44.8
21.0	100
21.3	51.2
21.6	61.2
21.9	29.5
22.3	16.1
22.6	13.9
23.2	25.5
24.2	59.7
25.4	20.2
25.6	22.0
26.6	76.9
27.4	19.4
27.2	24.7
27.4	51.1
28.3	11.0
28.8	10.2
29.4	13.6
30.1	9.8
31.1	9.8
31.4	10.3
32.1	7.1
32.9	8.1
33.3	8.1
35.4	9.8
37.0	7.7

*該相對強度可依據顆粒大小與形狀而不同。

本發明於此所描述與申明者，並不會被於此揭示之特定實施例所限制，因為這些實施例僅用於說明本發明之數種觀點。任何等效性實施例皆落於本發明範疇中。事實上，本發明除了以上描述之外之各種修飾，皆為此技術領域者
5 由前述說明而立即可知。此修飾亦落於後附申請專利範圍之範疇中。

【圖式簡單說明】

第1圖為2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑基-3-基)苯氧基)甲基)喹啉之琥珀酸鹽之X-光粉末繞射圖樣。

10 【主要元件符號說明】

(無)

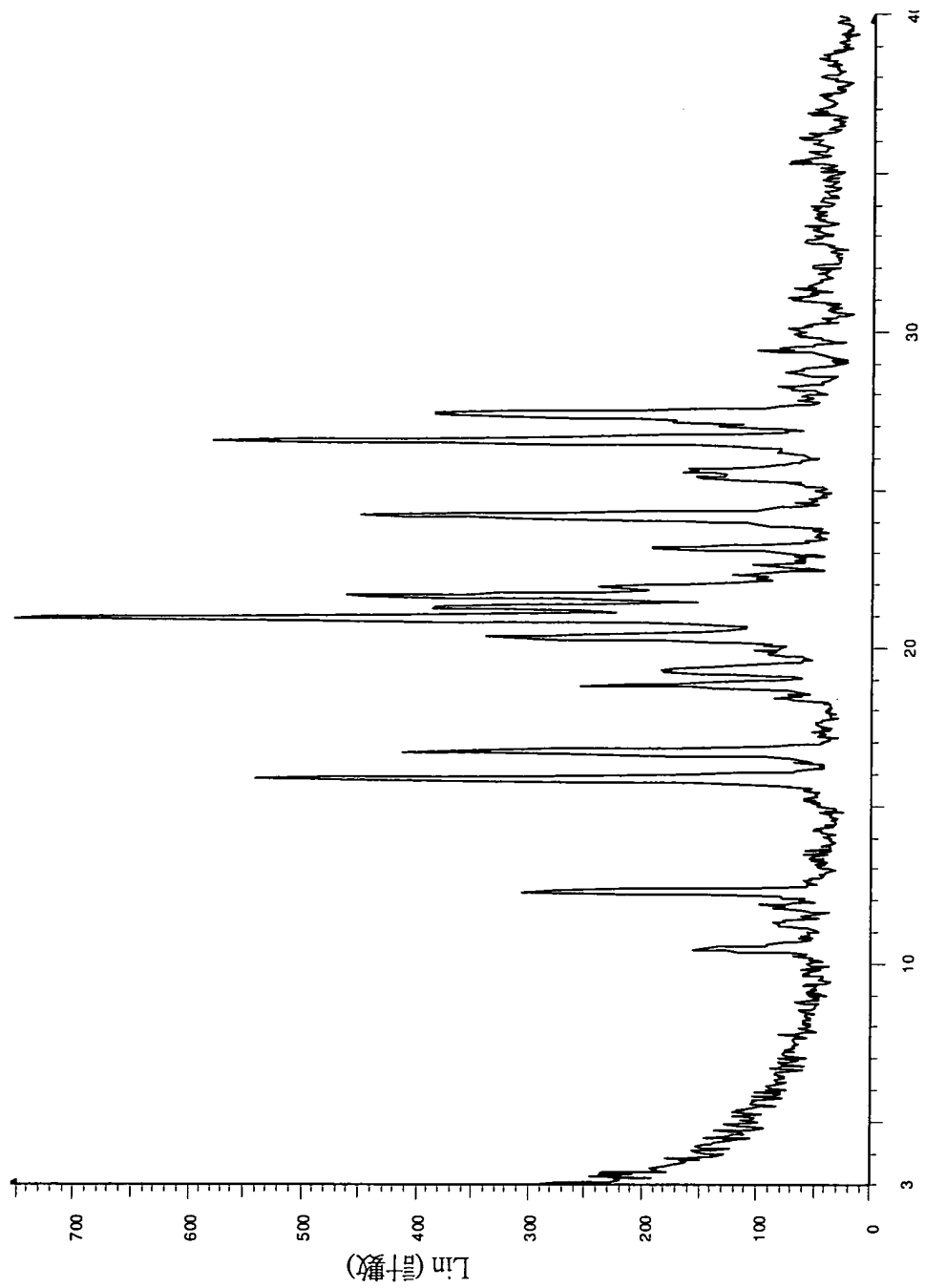
五、中文發明摘要：

本發明係相關於一種2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉之琥珀酸鹽，以及治療哺乳動物，包括人類，之中樞神經(CNS)病症與其他病症之方法，藉由投以哺乳動物該琥珀酸鹽。其亦相關於一種醫藥組成物，含有醫藥上可接受載體與該琥珀酸鹽。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a succinate salt of 2-((4-(1-methyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)methyl)quinoline, and to a method for treating disorders of the Central Nervous System (CNS) and other disorders in a mammal, including a human, by administering to the mammal the succinate salt. It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier and the succinate salt.

公告本



第1圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

100 年 2 月 15 日

與漢丁頓氏症，包含可有效抑制PDE 10之劑量之式I琥珀酸鹽。

術語“抑制PDE 10”，使用於此，係指預防或治療上顯著降低PDE10之活性。此領域之一已知技術可立即用於決定一化合物是否可抑制PDE10之活性。舉例而言，可方便用於評估PDE10抑制之試驗可見於美國專利申請案公開號2006/0154931 (USSN 11/326,221)，公開於2006年7月13日，在此併入本案以作為參考資料。

術語“治療”，使用於此係指逆轉、減輕該術語所指之疾病或病症，或此疾病或病症之症狀。術語“治療”，使用於此係指一治療之動作，如同上述所定義之“治療”。

在另一實施例中，本發明係相關於一種用於治療精神病症或症狀之醫藥組成物，該病症如精神分裂症、妄想症與藥物誘發之精神病；焦慮症如焦慮與強迫症；以及運動障礙包括帕金森氏症與漢丁頓氏症，包含以有效劑量之式I琥珀酸鹽，治療該病症或症狀。

可以本發明治療之精神病症包括，但不侷限於，精神分裂症，如偏執狂、混亂、緊張性精神分裂、未分化或殘留形式；類精神分裂症(schizophreniform)；情感性精神分裂症，如妄想形式或憂鬱形式；妄想症；物質誘發之精神疾病，如酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻劑、吸入劑、鴉片鹼，或天使塵(phencyclidine)誘發之精神病；偏執狂形式之人格障礙；以及精神分裂形式之人格障礙。

可以本發明治療之運動障礙疾病範例包括，但不侷限

本發明更提供一種治療一病症之方法，該病症包含哺乳動物，包括人類，之注意力及/或認知缺乏之症狀，該方法包含投以該哺乳動物可有效治療該病症劑量之式I琥珀酸鹽。

- 5 本發明亦提供一種治療一病症之方法，該病症包含哺乳動物，包括人類，之注意力及/或認知缺乏之症狀，該方法包含投以該哺乳動物可有效抑制PDE10之劑量之式I琥珀酸鹽。

- 10 本發明亦提供一種治療一病症或症狀之方法，該病症包含哺乳動物，包括人類，之注意力及/或認知缺乏之症狀，該方法包含投以該哺乳動物可有效治療該病症或病症劑量之式I琥珀酸鹽。

- 片語“注意力及/或認知缺乏”使用於“包含注意力及/或認知缺乏症狀之病症”中時，係指一或多種認知方面之功能
15 低下，如記憶、智能或學習與邏輯能力，於一個體中，與相同年齡層其他人相較。“注意力及/或認知缺乏”意指任一特定個體在一或多種認知方面之降低，如發生於與年紀相關之認知下降。

- 可依據本發明治療之包含注意力及/或認知缺乏病症
20 範例為癡呆，如阿茲海莫症、多發梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或大腦創傷相關之癡呆、與漢丁頓氏症或帕金森氏症相關之癡呆，或AIDS-相關之癡呆；譫妄症；失憶症；創傷後壓力症；心智遲滯；學習疾病，如閱讀障礙、數學障礙，或書寫表達障礙；注

有風險之神經失去功能或死亡之試劑，及/或以此方法強化受損或健康神經之功能而獲益，以補償由於有風險神經之失去功能或死亡造成之功能損失。術語“神經滋養試劑”使用於此，係指一物質或試劑，其具有這些特性之某部分或

5 全部。

可依據本發明治療之神經退化病症或症狀範例包括，但不侷限於，帕金森氏症；漢丁頓氏症；癡呆，如阿茲海默症、多發梗塞性癡呆、AIDS-相關癡呆、額顳葉癡呆(Fronto temporal Dementia)；大腦創傷相關之神經退化；中風相關

10 之神經退化；大腦梗塞相關之神經退化；血糖過低相關之神經退化；癲癇發作相關之神經退化；神經毒中毒相關之神經退化；多重系統萎縮。

在本發明之一實施例中，該神經退化病症或症狀包含哺乳動物，包括人類之紋狀體棘狀神經之神經退化。

15 在本發明之又一實施例中，該神經退化病症或症狀為漢丁頓氏症。

本發明亦提供一醫藥組成物，用於治療精神疾病、妄想症與藥物誘發精神病；焦慮症、運動障礙疾病、情緒疾病、神經退化疾病與藥物成癮，其包含可有效治療該疾病

20 或症狀之劑量之式I琥珀酸鹽。

本發明亦提供一種治療方法，用於治療精神疾病、妄想症與藥物誘發精神病；焦慮症、運動障礙疾病、情緒疾病與神經退化疾病，該方法包含投以可有效治療該病症劑量之式I琥珀酸鹽。

本發明亦提供一種治療疾病之方法，該疾病選自於由癡呆、阿茲海莫症、多發梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或大腦創傷相關之癡呆、與漢丁頓氏症或帕金森氏症相關之癡呆，或AIDS-相關之癡呆；

5 譫妄症；失憶症；創傷後壓力症；心智遲滯；學習疾病，如閱讀障礙、數學障礙，或書寫表達障礙；注意力缺失/過動疾病；年紀相關認知衰退、輕微、中度或重度之重度憂鬱症發作；狂躁或混合型情緒發作；輕躁狂情緒發作；非典型憂鬱發作；具憂鬱特徵之憂鬱症發作；具緊張性精神分裂之憂鬱症發作；

10 產後開始之情緒發作；中風後憂鬱症；重度憂鬱症；輕鬱症；輕微憂鬱症；經前煩躁症；精神分裂病後憂鬱症；包含妄想症或精神分裂症之精神疾病合併之重度憂鬱症；躁鬱症，包含第I型躁鬱症、第II型躁鬱症、循環情緒症、帕金森氏症；漢丁頓氏症；癡呆、阿

15 茲海莫症、多發梗塞性癡呆、AIDS-相關癡呆、額顳葉癡呆(Fronto temporal Dementia)；大腦創傷相關之神經退化；中風相關之神經退化；大腦梗塞相關之神經退化；血糖過低相關之神經退化；癲癇發作相關之神經退化；神經毒中毒相關之神經退化；多重系統萎縮、偏執狂、混亂、緊張性精神分裂、未分化或殘留形式；

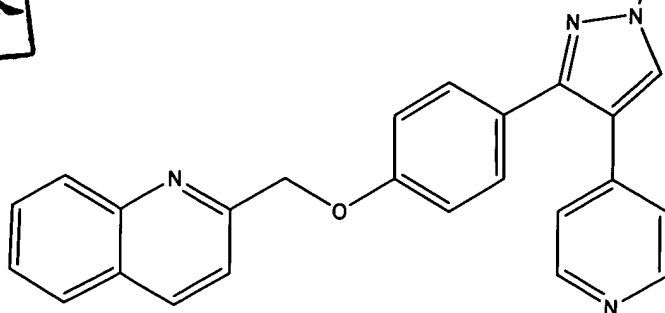
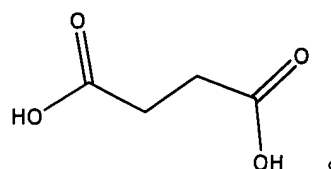
20 類精神分裂症；妄想形式或憂鬱形式之情感性精神分裂症；妄想症；物質誘發之精神疾病，酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻劑、吸入劑、鴉片鹼，或天使塵(phencyclidine)誘發之精神病；偏執狂形式之人格障礙；以及精神分裂形式之人格障礙組成之族群。

十、申請專利範圍：

1. 一種如式I之琥珀酸鹽：

100年10月26日 修正補充

公告本



式I

2. 如申請專利範圍第1項之鹽類，其係具有特徵性X-光粉末繞射尖峰，以銅輻射線測量， $2-\theta \pm 0.1^\circ$ 為15.8、21.0與26.6。
3. 如申請專利範圍第1項之鹽類，其係具有特徵性X-光粉末繞射尖峰，以銅輻射線測量， $2-\theta \pm 0.1^\circ$ 為15.8、16.7、21.0、24.2與26.6。
4. 如申請專利範圍第1項之鹽類，其係具有特徵性X-光粉末繞射尖峰，以銅輻射線測量， $2-\theta \pm 0.1^\circ$ 為10.5、11.3、11.8、12.2、13.5、14.3、15.8、16.7、17.6、18.4、18.8、19.2、19.9、20.3、21.0、21.3、21.6、21.9、22.3、22.6、23.2、24.2、25.4、25.6、26.6、27.0、27.2、27.4、28.3、28.8、29.4、30.1、31.1、31.4、32.1、32.9、33.3、35.4與37.0。

5. 如申請專利範圍第1項之鹽類，其係具熔融起始溫度為
184 ± 3°C。
6. 如申請專利範圍第1項之鹽類，其係在自約1%至90%
(±2%)濕度下等溫(25.1 ± 0.1°C)濕度吸收測試中，於相
5 對濕度90 ± 2%下，該鹽類重量增加小於0.5%。
7. 如申請專利範圍第1項之鹽類，其中該鹽類為無水物。
8. 一種醫藥組成物，包含一如申請專利範圍第1項之琥珀
酸鹽，以及一醫藥上可接受之載體。
9. 如申請專利範圍第8項之醫藥組成物，其中該琥珀酸鹽
10 為結晶型。
10. 一種醫藥組成物，用於治療精神疾病、妄想症與藥物誘
發精神病；焦慮症、運動障礙疾病、情緒疾病、神經退
化疾病與藥物成癮，包含可有效治療該疾病或症狀之劑
量之如申請專利範圍第1項之式I琥珀酸鹽。
- 15 11. 一種如申請專利範圍第1項之琥珀酸鹽之用途，用以製
造治療選自於精神疾病、妄想症與藥物誘發精神病；焦
慮症、運動障礙疾病、情緒疾病與神經退化疾病之病症
之藥物。
- 20 12. 如申請專利範圍第11項之用途，其中該疾病係選自於
由：癡呆、阿茲海莫症、多發梗塞性癡呆、酒精性癡呆
或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或大腦創傷相關之
癡呆、與漢丁頓氏症或帕金森氏症相關之癡呆，或AIDS-
相關之癡呆；譫妄症；失憶症；創傷後壓力症；心智遲
滯；學習疾病，如閱讀障礙、數學障礙，或書寫表達障

- 凝；注意力缺失/過動症；年紀相關認知衰退、輕微、中度或重度之重度憂鬱症發作；狂躁或混合型情緒發作；輕躁狂情緒發作；非典型特徵憂鬱症發作；具憂鬱特徵之憂鬱症發作；具緊張性精神分裂之憂鬱症發作；
- 5 產後開始之情緒發作；中風後憂鬱症；重度憂鬱症；輕鬱症；輕微憂鬱症；經前煩躁症；精神分裂病後憂鬱症；包含妄想症或精神分裂症之精神疾病合併之重度憂鬱症；躁鬱症，包含第I型躁鬱症、第II型躁鬱症，循環情緒症、帕金森氏症；漢丁頓氏症；癡呆、阿茲海莫症、
- 10 多發梗塞性癡呆、AIDS-相關癡呆、額顳葉癡呆(Frontotemporal Dementia)；大腦創傷相關之神經退化；中風相關之神經退化；大腦梗塞相關之神經退化；血糖過低誘發之神經退化；癲癇發作相關之神經退化；神經毒中毒相關之神經退化；多重系統萎縮、偏執狂、混亂、緊張
- 15 性精神分裂、未分化或殘留形式；類精神分裂症(schizophreniform)；妄想形式或憂鬱形式之情感性精神分裂症；妄想症；物質誘發之精神疾病，酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻劑、吸入劑、鴉片鹼，或天使塵(phencyclidine)誘發之精神病；偏執狂形式之人格障礙；以及精神分裂形式之人格障礙組成之族群。
- 20
13. 一種可有效抑制磷二酯酶10(PDE10)之劑量之如申請專利範圍第1項之琥珀酸鹽之用途，用以製造可治療精神疾病、妄想症與藥物誘發精神病；焦慮症、運動障礙疾病、情緒疾病、神經退化疾病與藥物成癮之藥物。