

本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

歐洲專利機構 EP

2000/03/10 00104531.9

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



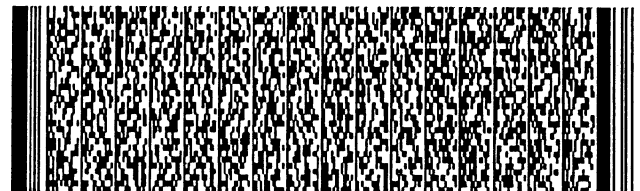
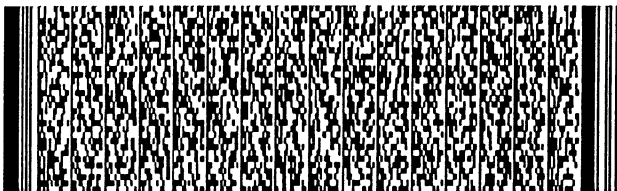
五、發明說明 (1)

本發明係關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其係用於製造治療錐體外行動病變之藥物和/或製造治療抗巴金森藥於錐體外行動病變之不良作用之藥物和/或製造治療由神經鬆弛劑引發之錐體外症候群(EPS)之藥物。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽類(美國專利案第5,767,132號，第9欄，第6至32行)及它/它們之製備法(美國專利案第5,767,132號，實例19)，可由美國專利案第5,767,132得知。本文所提及之化合物在該專利中被描述為一種選擇性多巴胺D₂受體拮抗劑及5-HT_{1A}受體激動劑之組合。因此，其中揭示使用(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶及其生理上可接受酸加成鹽製造藥劑以預防及控制大腦梗塞之後遺症(腦中風)，如中風及腦局部缺血；預防及控制腦部疾病(如偏頭痛)，特別是老年醫學中，其係以類似某些麥角生物鹼之方式作用；治療焦慮症、精神緊張及憂鬱狀態、由中樞神經系統引起之性官能障礙；睡眠及食物吸收障礙；或治療精神病(精神分裂症)。

此外，其適合消除認知不足，增進學習及記憶力，和治療阿茲海默症。其亦可被用於治療高血壓治療時之副作用，在內分泌學及婦科學上，如治療肢端肥大症、生殖腺官能不足、續發性停經，經前症候群或不欲之分娩泌乳。

本發明目的為提供(R)-(-)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶及其生理上可接受鹽之新穎用法。



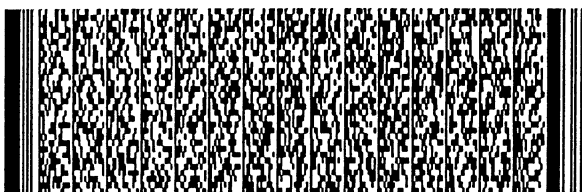
五、發明說明 (2)

本文所揭示之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶及其生理上可接受鹽具有較先前技藝之化合物顯著為佳之藥理學特性。

已發現(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽類也對錐體外行動病變，如自發性巴金森氏症、巴金森症候群、運動困難、舞蹈症、或張力障礙症候群、顫抖、德雷特症候群、搐搦症、肌陣攣、腿不寧(restless legs)症候群或威爾森氏症及由神經鬆弛劑引發之錐體外運動混亂[與錐體外症狀(EPS)同義]具治療活性。

此外，發現(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽類具有對抗巴金森藥劑於錐體外行動病變中之不良作用(特別是抗巴金森藥劑於自發性巴金森氏症或巴金森症候群中之做多巴胺不良作用)之治療活性。

另外發現的是(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽表現極低之誘發錐體外副作用傾向。錐體外運動副作用在如齧齒動物體內，可以藥劑引發強直性昏厥之能力測量。強直性昏厥被定義為動物持續保持在一不正常(非生理上之"不舒適")姿勢一段長時間的狀態(如：M.E. 史坦利(M.E. Stanley)及S.D. 葛利克(S.D. Glick)之Neuropharmacology, 1996; 15: 393-394; C.J.E. 尼梅傑斯(C.J.E. Niemegeers)及P. 簡森(P. Janssen)之Life Sci., 1979, 201-2216)。例如，如果一



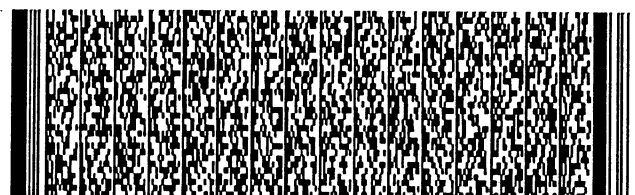
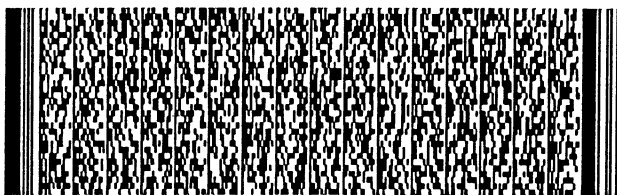
五、發明說明 (3)

隻鼠的一後爪置於一提高的水平面(如，一高於地面3公分的平台)，一隻正常的鼠會立刻由平台上將此後爪收回至地面。而一隻強直性昏厥鼠甚至會保持此一不自然的姿勢數分鐘。

雖然(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽具有已知可誘發錐體外運動副作用之多巴胺拮抗作用機制(C. J. E. 尼梅傑斯(C. J. E. Niemegeers)及P. 簡森(P. Janssen)之Life Sci., 1979, 201-2216)，但是，意外地，(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶在動物模型(其顯示前述治療指徵)中有效劑量高達500倍劑量時，並未引發任何的強直性昏厥。

甚至更意外的是，(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽並可防止傳統抗多巴胺藥劑引發之強直性昏厥，甚至減少由傳統抗多巴胺藥劑如哈泊度(haloperidol)已引發之強直性昏厥；此抗強直性昏厥效用之劑量與前述動物模型(其顯示前述治療指徵)之有效劑量指示在一樣的劑量範圍內。

對錐體外運動系統有益效用之其他具5-HT_{1A}促效作用之藥劑已在之前敘述。如巴斯皮隆(Buspirone)，生性為一種解憂藥劑，在後期巴金森氏症患者上表現溫和之抗運動困難特性(B. 克里多佛(B. Kleedorfer)等人之J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54: 376-377；V. 波尼發第(V. Bonifati)等人之Clin Neuropharmacol, 1994,

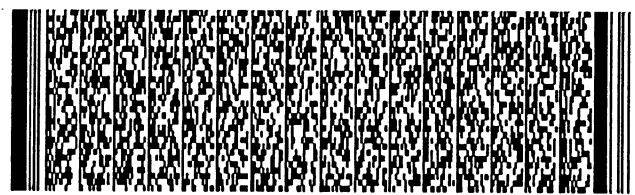
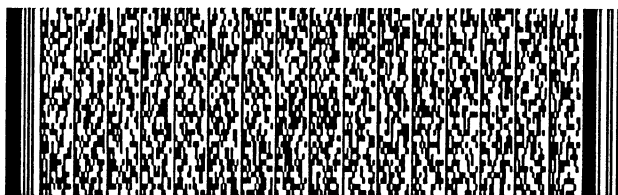


五、發明說明 (4)

17: 73-82)。此作用主要的機制顯然為經由刺激黑質縫及條紋縫路徑之5-HT_{1A}受體。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶及其生理上可接受鹽和巴斯皮隆極為不同，其在5-HT_{1A}受體之IC₅₀為1 nmole/l(巴斯皮隆(buspirone)之IC₅₀: 30 nmol/l)，顯然(30倍)為更有效的激動劑。

此外，(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶及其生理上可接受鹽在劑量增加下顯示D₂拮抗性，此特性和之傳統5-HT_{1A}激動劑(如巴斯皮隆)相較，其為額外優點。一方面，D₂拮抗性降低了因刺激血清素受體所導致之精神病的反應風險，另一方面間接地加強一起服用之非選擇性D₁/D₂激動劑左旋多巴之D₁特性。更多之選擇性刺激D₁受體，已知對於治療巴金森氏症之運動困難有益(P. J. 布蘭齊(P. J. Blanchet)等人之J Neural Transm, 1995, 45 (Suppl.): 103-112)。所以，(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之5-HT_{1A}激動性及D₂拮抗性兩者皆提供對錐體外運動系統有益的效用。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之藥理學上之另一特徵為對多巴胺D₃受體之高親和力。D₃受體顯然與運動困難之發病有關。所以，多巴胺D₃受體遺傳上之多態性及發展出遲發性運動困難症之傾向間的關係最近被發表(西格曼(Segmann)等人之1999, Mol-Psychiatry 4: 247)。此外，在由左旋多巴引

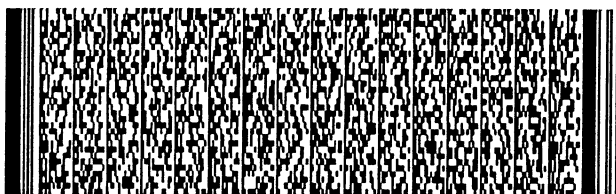


五、發明說明 (5)

發之運動困難的巴金森氏症患者的多巴胺D₃受體密度明顯增加。因此，(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之一和多巴胺D₃受體之交互作用為另一重要機制，此機制對錐體外系統具有益影響，尤其是運動困難的治療上。

非典型之精神鬆弛劑氣定平(clozapine)與錐體外效用有關，但與結構或副作用無關，此與(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽一致(特別在抗強直性昏厥之特性範圍)。最近的研究提供氣定平改善巴金森氏症中運動困難之證據(F. 倍耐力(F. Perelli)等人之Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295-299; P. Pollak(玻雷克)等人之Lancet, 1999, 353: 2041-2041)。除此之外，已知氣定平對錐體外行動病變具有多種其他有益效用，如同對遲發性運動困難、顫抖、漢丁頓症、德雷特症候群、靜坐不能(akathisia)及做多巴胺精神病(C. 非佛(Pfeiffer)及M.L. 汪那(Wagner)之Am J Hosp Pharm, 1994, 51: 3047-3053)。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽改善此類行動病變甚至還無氣定平致命副作用的危險性(如粒性白血球缺乏症及急性腎炎)(J. 艾維而(J. Alvir)等人之N Engl J Med, 1993, 329: 162-167; T.J. 艾利亞斯(T.J. Elias)等人之Lancet, 1999, 354: 1180-1181)。

因此，本發明係有關(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其係用於



五、發明說明 (6)

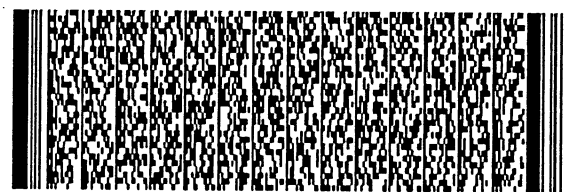
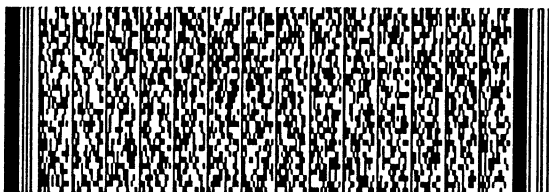
製造治療錐體外行動病變之藥劑。

一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

因此，本發明係有關製造藥劑以治療錐體外行動病變，其中藥理學上可接受鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發明係關於使用醫藥組合物以治療錐體外運動病變，其中該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或其生物可相容性鹽之一和至少一種固體、液體或半流體賦形劑或添加劑。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或生理上可接受鹽可用於治療錐體外行動病變，特別是治療自發性巴金森氏症、巴金森症候群、運動困難、舞蹈症或張力障礙症候群、精神鬆弛劑之錐體外運動不良作用、顫抖、德雷特症候群、搐搦症、肌陣孛、腿不寧症候群或威爾森氏症和/或用於治療自發性巴金森氏症或巴金森症候群之不良作用，其包括如下定義之醫藥組合物，較佳之投藥劑量為0.1至100毫克，較佳為大約1至20毫克。此組合物可一天投藥一次或多次，如每天2、3、或4次。每名病人之特定劑量依多種因素而定，如，依使用的特定化合物活性，依年紀、體重、整體健康情況，依性別、飲食、投藥的次數及方式，依排泄率，製藥物質組成及依治療相關



五、發明說明 (7)

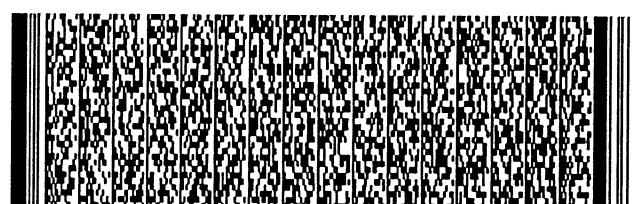
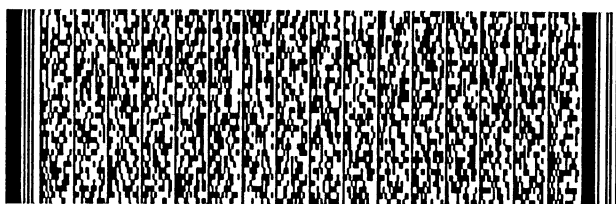
之特定病變嚴重程度。口服較佳，但亦可使用非經腸途徑投藥(如，靜脈內或經皮)。

抗巴金森藥劑為傳統之藥劑，如左旋多巴及左旋多巴與苄絲肼(benserazide)或卡比多巴(carbidopa)之組合；多巴胺激動劑，如溴麥角環肽、衍嗎啡、凱博高林(cabergoline)、布瑞米梭(pramipexol)、若賓尼諾(ropinirol)、硫丙麥角林(pergolide)、二氫- α -麥角克鹼或麥角乙脲加上所有經由刺激多巴胺受體作用之藥劑；兒茶酚-O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，如安泰卡本(entacapone)或托卡本(tolcapone)；單胺氧化梅(MAO)抑制劑，如夕里吉林(selegiline)；及N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)激動劑，如金剛烷(amantadine)或玻帝冰(budipine)。

該抗巴金森藥物之不良作用為各種之運動困難，如舞蹈症，張力障礙，搖擱症或肌陣孿運動困難，及運動(反應)變動或精神病狀態。

因此，本發明係關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其係用於製造藥物以治療抗巴金森藥物在自發性巴金森氏症中之不良作用。

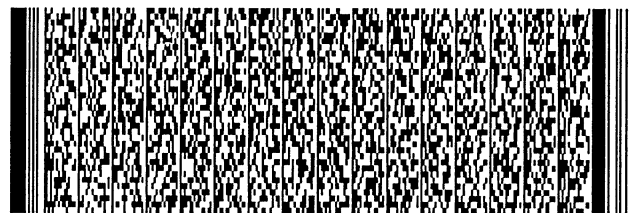
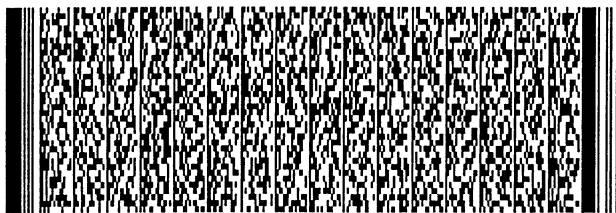
如上定義之傳統抗巴金森藥劑之不良作用治療是根據P. J. 布蘭齊(P. J. Blanchet)等人之Exp. Neurology 1998; 153: 214-222中記載之巴金森彌猴動物模型改良法測定。反覆注射1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氫吡啶(MPTP)使猴子



五、發明說明 (8)

得到巴金森氏症。此巴金森猴如P. J. 布蘭齊(P. J. Blanchet)等人之Mov. Disord., 1998; 13: 798-802中所記載，長期地以標準左旋多巴治療。以左旋多巴之長期治療所引發錐體外運動不良作用及精神病狀態可依非常態非自主運動量表(P. J. 布蘭齊(P. J. Blanchet)等人之Mov. Disord., 1998; 13: 798-802)就不同的身體部位(臉、頸、軀幹、各肢)進行質與量兩者之測定，並觀察猴子之注意力、反應力及活動力以評估精神病狀態。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶全面減少舞蹈症之運動困難及張力障礙運動困難及精神病狀態。

一個研究根據本發明之化合物對巴金森氏症不良作用之效力的典型研究敘述如下。有40個任意性別之後期自發性巴金森氏症併發"劑量峰"(peak dose)運動困難之患者參加雙盲交叉實驗。主要包含的評斷標準為荷恩&亞爾(Hoehn & Yahr)階段 ≥ 2.5 (文獻：荷恩H. M. (Hoehn H. M.)等人之Neurology 1967; 17: 427-442)，年齡在40-75歲間，症狀持續至少5年，及至少持續3年之左旋多巴治療。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽或安慰劑以"附加"於傳統巴金森療法之方式投藥，其於整個研究期間維持不變。盲藥物之劑量在3星期間於2.5-10毫克每日二次之範圍內滴定。然後保持此固定治療1星期。開始滴定前及治療期間結束時，根據P. 戴米爾(P. Damier)等人之(Movement Disord, 1999, 14 (Suppl. 1), 54-59)進行施用左旋多巴並以錄影機記錄。在該過程主



五、發明說明 (9)

要結果測量值為施用左旋多巴後，"開始"狀態第1小時期間之運動困難平均分數。因此，研究者評估身體七個部位(上肢及下肢、臉、軀幹、頸)由0至4(0=無，4=嚴重失能非自主運動)之每分鐘運動困難嚴重程度。在兩星期之清除期後，交叉二研究組並重複此過程。平均運動困難分數之統計分析顯示在(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽治療下臨床上顯著的改善。

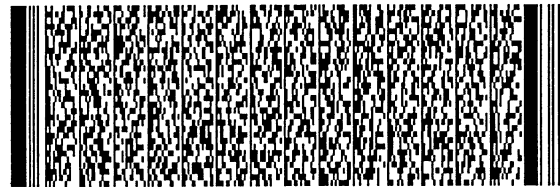
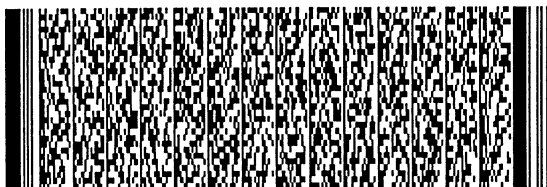
一種較佳的(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽為R-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

因此，本發明係關於製造藥劑以治療抗巴金森藥物於自發性巴金森氏症中之不良作用，其中藥理學上可接受鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發明係關於使用一種醫藥組合物以治療抗巴金森藥物於自發性巴金森氏症中之不良作用，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或其生理上可接受鹽之和，至少一種固體、液體或半流體之賦形劑或添加劑。

另外，本發明關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其係被用於製造治療自發性巴金森氏症之藥物。

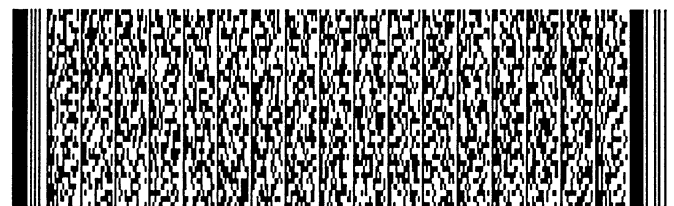
自發性巴金森氏症之典型動物模型為根據P. J. 布蘭齊(P. J. Blanchet)之Exp. Neurology 1998; 153: 214-222



五、發明說明 (10)

記載之巴金森氏彌猴。重複注射1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶(MPTP)使猴子得到巴金森氏症。使用拉佛大學失能量表(Laval University Disability Scale)(B. 高梅茲-曼其拉等人之1993; Mov. Disord. 8: 144-150)定性測量巴金森氏症之下列症狀：姿勢、活動力、攀登、步伐、抓握食物、發聲、打扮、社交互動。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶減少所有的巴金森氏症狀並增加了全部的活動力。

一個研究根據本發明之化合物在自發性巴金森氏症治療中效力之典型研究如下述。有180位任意性別之自發性巴金森氏症患者參加此雙盲研究。主要包含之判斷標準為荷恩&亞爾(Hoehn & Yahr)階段 ≥ 2.0 (荷恩H.M. (Hoehn H.M.) 等人之Neurology 1967; 17: 427-442), 年齡50-80歲, 症狀持續至少5年。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶-鹽酸鹽或安慰劑以"附加"於傳統巴金森療法之方式投藥, 其在整個研究過程中維持不變。盲藥物之劑量在2.5至10毫克每天二次的範圍內滴定4星期的期間。接著維持此固定治療一星期。在滴定開始前、治療期間結束時及滴定期間結束後2週, 在每位病患身上以聯合巴金森氏症評分量表(unified Parkinson's disease rating scale)(UPDRS部分I to V, 根據S. 法恩(S. Fahn) 等人所著, 1987年由麥克米倫健康資訊公司出版之近來巴金森氏症之發展第二冊中第153至163頁(S. Fahn et al., in: Recent developments in Parkinson's disease,



五、發明說明 (11)

vol. 2, MacMillan health information 1987, 153-163)) 進行分析。此同時能測得(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽(特別是R-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶-鹽酸鹽)對總運動機能, 張力障礙、運動擾動、及精神病之有益效力。此外, 治療顫抖之效力以UPDRS的方法顯現。UPDRS分數之統計分析顯示在(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽治療下臨床上之顯著改善。

一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

因此本發明係關於製造藥劑以治療自發性巴金森氏症, 其中生理上可接受鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外, 本發明係關於使用一種醫藥組合物以治療自發性巴金森氏症, 該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或一種其生物可相容性鹽及至少一種固體、液體或半流體賦形劑或添加劑。

以左旋多巴和/或多巴胺激動劑進行巴金森治療之限制因素通常為發生精神病或運動困難或其他運動變動。

已發現(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽會加強上述抗巴金森藥劑之抗巴金森效力且不會引發錐體外副作用。



五、發明說明 (12)

因此，以(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽(特別是(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽)進行之附加療法，現在開啟了增加左旋多巴和/或多巴胺激動劑和/或所有其他如上定義的抗巴金森藥劑劑量之可能性，以抵銷運動機能不足之期間("關閉"階段)，且不引發如上提及之副作用。此代表一個對患者顯著有益之完全新穎的巴金森氏症治療法。

因此，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含當為活性成分之(i) (R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽及(ii)至少一種抗巴金森藥，與一種或多種醫藥上可接受賦形劑組合。

特定言之，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含當為活性成分之(i) (R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽及(ii)左旋多巴或與苄絲肼或卡比多巴組合之左旋多巴，與一種或多種醫藥上可接受賦形劑組合。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之一及傳統抗巴金森藥劑各個劑量之比例因此依結果而改變。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之一與傳統抗巴金森藥劑之重量比例範圍由1:1至1:100較佳，以1:10至1:90較佳，而以1:40至1:60更佳。



五、發明說明 (13)

本發明之另一主題為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之一與至少一種抗巴金森藥劑之組合的另外用途，其係被用於製備增進該抗巴金森藥劑抗巴金森效力之醫藥組合劑。

根據本發明，"藥用組合劑"一詞意指上述醫藥組合物(其中兩種活性成分或化合物為相同組合物之必要組成)，或包含兩種各別組合物之套組，第一種包含當為單獨活性成分之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽，第二種包含至少一種作為活性成分之抗巴金森藥劑。

當藥用組合劑為套組形式時，則雖是各別投藥組成此套組之兩種組合物，但是其同為一個組合療法。較佳是使用(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶之鹽酸鹽形式。

如上定義抗巴金森藥劑之不良作用在巴金森症候群中為已知。

巴金森症候群為，如，多發性系統萎縮(MSA)、史提-理察森-歐斯奇症候群(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)(=漸進上核麻痺)、皮質基部變性、橄欖體橋腦小腦萎縮或害羞拖曳者症候群(Shy Drager syndrome)。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽可有效治療巴金森症候群，特別是多發性系統萎縮。

因此本發明係關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲



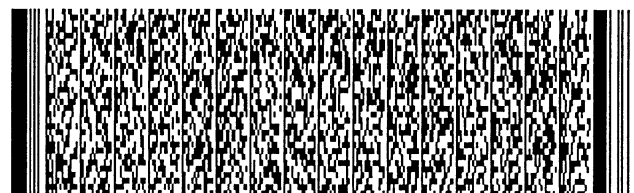
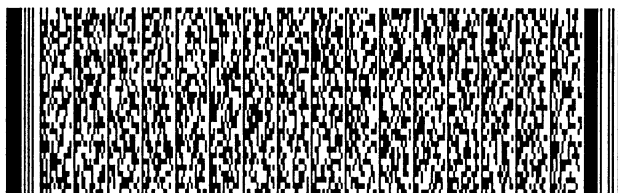
五、發明說明 (14)

基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其被用於製造治療巴金森症候群不良作用之藥物。

本發明另有關(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其係被用於製造治療巴金森症候群之藥劑之。

一個典型的動物模型為利血平化之大白鼠或小白鼠(如M.S. 史達(M.S. Starr)及B.S. 史達(B.S. Starr)之J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1994; 7: 133-142; M. 高瑟(M. Gossel)等人之J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1995; 10: 27-39; N.R. 休斯(N.R. Hughes)等人之Mov. Disord., 1998; 13: 228-233)。利血平是一種有效的單胺耗乏劑，且在兩種物種皆造成幾乎完全的運動不能。施用後之重要的24小時，以傳統活動力儀表測量之移動距離及活動時間幾乎為零。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其醫藥上可接受鹽以依賴劑量式減少運動不能，亦即恢復移動距離及活動時間至約正常動物之水平。

另一個最近之動物模型為根據G.K. 溫寧(G.K. Wenning)等人之J. Neural Transm. Suppl., 1999; 55: 103-113中記載之紋狀體變性方法。在老鼠左中前腦神經束進行6-羥多巴胺單側注射，接著在同側紋狀體注射奎林酸以引發紋狀體變性。此變性在服用倣多巴胺劑(如衍嗎啡及安非他命)後，會有擾動行為(turning behavior)。擾動行為由一個自動化記錄器測量。由衍嗎啡及安非他命引發之擾



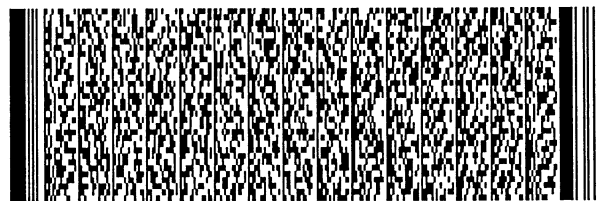
五、發明說明 (15)

動行為被(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶(chromane)或其醫藥上可接受鹽以依賴劑量式拮抗。

多發性系統萎縮(MSA)是由於錐體外及自律神經系統中擴散的神經變性，其會導致一種運動不能之非意識機能失調的巴金森症候群。和自發性巴金森氏症極為不同的是，其中樞多巴胺受體之密度顯著地減少，因此MSA病患對多巴胺能藥劑幾乎不反應。因為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其醫藥上可接受鹽之作用主要是經由錐體外系統之血清素受體，因此，其可增進這些大部份其他方法無法治療之病人的運動表現。

一個研究根據本發明之化合物於MSA病患上之效力的典型研究包含任意性別之30位病人，其症狀持續至少五年且陽電子發射斷層攝影(PET)掃描顯示中樞多巴胺受體顯著減少。此研究之設計與上述巴金森氏症類似。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽或安慰劑以"附加"於形傳統治療的方式滴定(劑量範圍2.5至20毫克，每天兩次)。在滴定前與治療期間結束時，對每一位病患做完整的UPDRS測量(主要結果測量)。在兩週清除期後，交換二研究組，並重複此過程。UPDRS之統計分析顯示在(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽治療下臨床上顯著改善。

一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽類為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。



五、發明說明 (16)

因此，本發明係關於製造藥劑以治療抗巴金森藥劑於巴金森症候群中之不良作用，其中藥理學上可接受鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發明係關於使用醫藥組合物以治療抗巴金森藥劑於巴金森氏症中之副作用，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或其生物可相容鹽之一與至少一種固體、液體、或半流體賦形劑或添加劑。

因此，本發明係關於製造藥劑以治療巴金森症候群，其中藥理學上可接受鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

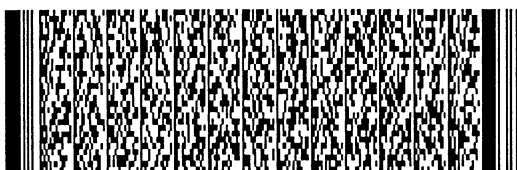
此外，本發明係關於使用醫藥組合物以治療巴金森症候群，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或其生物可相容性鹽之一與至少一種固體、液體、或半流體之賦形劑或添加劑。

本發明係關於使用(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽以製造用於治療運動困難和/或舞蹈症候群之藥物。

運動困難和/或舞蹈症候群為例如，漢丁頓氏症，小舞蹈症或妊娠性舞蹈症。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽對於治療漢丁頓症特別有用。

一個典型的動物模型為據C.V. 布隆根(C.V. Borlongan)

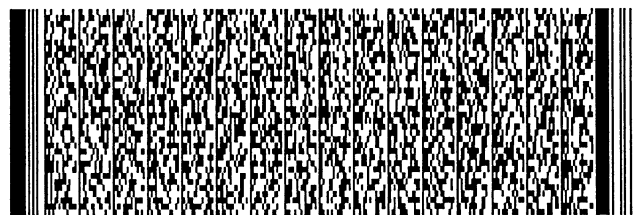
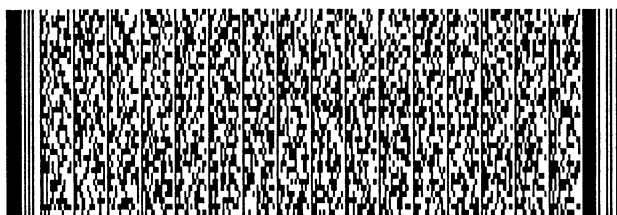


五、發明說明 (17)

等人之Brain Res., 1995; 697: 254-257所記載之大白鼠全身性3-硝丙基酸(3-NP)模型。

老鼠以每四天注射有選擇性之條紋神經毒素3-NP(腹膜內)之方式處理(C.V. 布隆根(C.V. Borlongan)等人之Brain Res. Protocols, 1997; 1: 253-257)。在注射3-NP兩次之後，老鼠顯示早期漢丁頓症之夜間活動過度反射症狀，然而老鼠以3-NP注射四次之後，卻顯示了晚期漢丁頓症之夜間運動不能(低度運動)反射症狀。夜間活動在普通活動籠經紅外線自動測定。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽減少夜間活動過度及運動不能。

一個證實根據本發明之化合物於舞蹈症、自主運動表現、及功能性失能之漢丁頓症患者的效力之典型試驗包含了32個經基因診斷之患者。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽或安慰劑以"附加"於傳統治療之方式投藥，其於研究全程維持不變。盲藥物之劑量在3週的期間於2.5至20毫克每天二次之範圍內滴定。接著維持此固定藥物治療1週。於試驗進行前1週內及最後1天進行測量。舞蹈症以異常非自主運動量表(AIMS, W. 蓋所著1976年由美國健康、教育、及福利部於馬里蘭州洛克威爾出版之ECDEU測量手冊第534至537頁(AIMS, W. Guy in: ECDEU assessment manual. Rockville MD: US dept. of health, education and welfare, 1976: 534-537))、聯合漢丁頓症評分量表(UHDRS, 漢丁頓研究小組, 1996,



五、發明說明 (18)

Movement Disord, 11: 136-42) 及以錄影帶記錄判斷計分。自主運動表現以UHDRS運動量表測量。患者及其夥伴完成一份關於功能性失能的問卷。統計分析顯示，在(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之治療下，漢丁頓症病患自主及非自主運動表現之顯著改善。

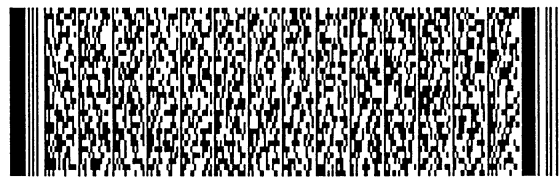
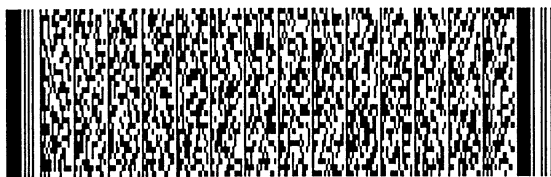
一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶-鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶-鹽酸鹽。

因此，本發明係關於製造藥劑以治療運動困難和/或舞蹈症候群(特別是漢丁頓舞蹈症)，其中藥理學上可接受鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發明係關於使用醫藥組合物以治療運動困難和/或舞蹈症候群，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或其生物可相容鹽之一與至少一種固體，液體或半液體賦形劑或添加劑。

本發明係關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其被用於製造治療張力障礙症候群之藥物。

張力障礙症候群為如，痙攣性斜頸、書寫痙攣、臉痙攣、美奇症候(Meige syndrome)、或多巴敏感性張力障礙。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其



五、發明說明 (19)

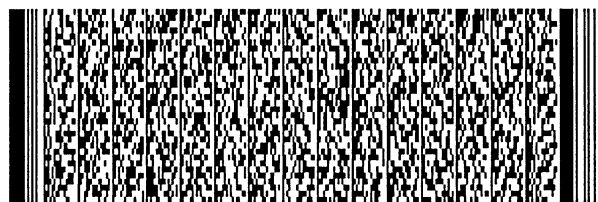
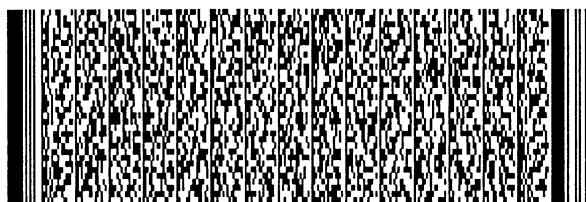
生理上可接受鹽對痙攣性斜頸和/或臉痙攣特別有效。

一個典型的動物模型為如A. 李希特(A. Richter)及W. 洛施(W. Löscher)在Prog. Neurobiol. 1998; 54: 633-677中記載之突變張力障礙倉鼠。在此遺傳性張力障礙倉鼠上，將此動物由居住的籠子取出並將其置於一個天平上以引發張力障礙發作。此張力障礙症候群包含連續的異常行動，而單一症候群的嚴重性以評分系統評估。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其醫藥上可接受鹽以依賴劑量式降低張力障礙症狀的嚴重性。

為了說明根據本發明之化合物的對張力障礙症候之效力，於不能承受肉毒毒素注射之頸部張力障礙(痙攣性斜頸)患者進行雙盲、安慰劑對照研究。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽如上述，在2.5至20毫克每天二次的範圍內滴定。多倫多西方痙攣斜頸量表(TWSTRS, C.L. 克梅拉(C.L. Comella)等人之1997, Movement Disord, 12: 570-575)用於主要結果測量。在TWSTRS分數中，可注意到以(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其醫藥上可接受鹽治療之病患顯著的進步。

一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽類為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

因此，本發明係關於製造藥劑以治療張力障礙症候群(特別是痙攣性斜頸和/或臉痙攣)，其中藥理學上可接受



五、發明說明 (20)

鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發行係關於使用醫藥組合物以治療張力障礙症候群，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或其生物可相容性鹽之一及至少一種固體、液體或半流體賦形劑或添加劑。

本發明係關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其被用於製造治療由神經鬆弛劑引發之錐體外症狀之藥物。

由神經鬆弛劑引發之錐體外運動失調是例如，早期運動困難、張力障礙、運動不能、類巴金森症，特別是運動遲緩或遲發性運動困難。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽對於治療運動不能、和/或遲發性運動困難和/或類巴金森症特別有用。

一種典型之動物模型是根據S. 沃夫茲(S. Wolfarth)等人之Arch. Pharmacol. 1992; 345: 209-212中記載神經鬆弛劑引發之老鼠肌肉僵硬。老鼠服用傳統神經鬆弛劑哈泊度以增加肌肉緊張度。肌肉緊張度為以電機械測量後肢對被動屈曲及伸長之阻力。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其醫藥上可接受鹽減低由哈泊度增強之肌肉緊張度。

另一典型之動物模型為根據D. E. 卡瑟(D. E. Casey)之Psychopharmacology, 1996; 124: 134-140記載之神經鬆

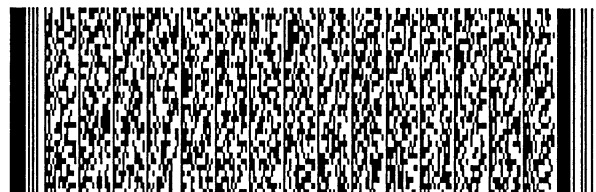
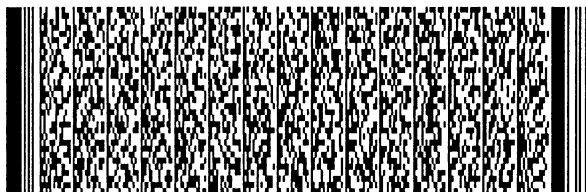


五、發明說明 (21)

弛劑過敏猴。重複地以傳統神經鬆弛劑處理之猴子對於接著服用之神經鬆弛劑非常敏感。當服藥時，猴子立即顯示以計分系統評估之如張力障礙、運動困難、及運動遲緩之錐體外運動副作用。傳統神經鬆弛劑哈泊度係作為一種激發物。當前述之錐體外運動副作用發生時，投藥(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其醫藥上可接受鹽；(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶以依賴劑量式降低錐體外運動副作用。

遲發性運動困難為以神經鬆弛劑長期治療的常見不良作用。研究根據本發明之化合物對遲發性運動困難效力的典型研究如下述。有32個年齡25-60歲，接受長期穩定抗精神病治療(至少持續5年)之精神分裂(DSM-III-R)住院患者加入研究。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽或安慰劑以"附加"於抗精神病治療之方式投藥，其於研究全程維持不變。盲藥物之劑量在3週內以2.5至20毫克每日二次之範圍內滴定。接著此治療在雙盲狀態維持2週。在2週清除期後，交叉試驗藥物。遲發性運動困難的測量係以異常非自主運動量表(AIMS，見上)及巴金森錐體外副作用(UPDRS，見上)於治療前及治療後實行。以(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽治療之AIMS分數顯著低於安慰劑期間。

一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽類為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。



五、發明說明 (22)

因此本發明係關於製造藥劑以治療由神經鬆弛劑引發之錐體外症狀(特別是運動不能或遲發性運動困難)，其中藥理學上可接受鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發明係關於使用醫藥組合物以治療由神經鬆弛劑引發之錐體外症狀，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶(chromane)化合物或其生物可相容性鹽之一和至少一種固體，液體或半流體賦形劑或添加劑。

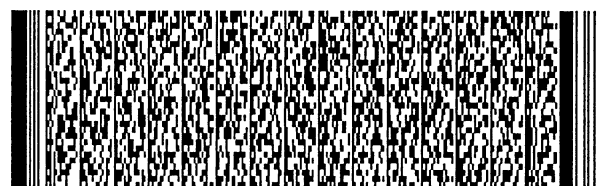
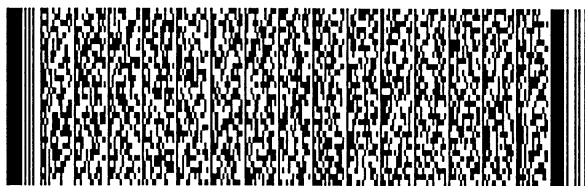
本發明係關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其係用於製造藥劑以治療顫抖。

顫抖包含所有種類之顫抖，如特發性顫抖、活動生理性顫抖、小腦顫抖、直立顫抖、或藥物引發之顫抖。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽對治療特發性顫抖和/或藥物引發之顫抖特別有效。

典型動物模型係利用基因突變動物或利用由藥劑引發顫抖之模型(回顧：H. 威姆斯(H. Wilms)等人之Mov. Disord., 1999; 14: 557-571)。

典型突變動物之遺傳模型為如A. 李希特(A. Richter)等人之(Exp. Neurology, 1995; 134: 205-213)中記載之皮卓豬(pietrain pig)坎培斯症候群(Campus Syndrome)，或根據J. R. 賽門(J. R. Simon)及B. 蓋提(B. Ghetti)之



五、發明說明 (23)

Mol. Neurobiol., 1994: 9: 183-189 中記載之威弗 (Weaver) 突變鼠。在坎培斯症候群模型中，這些突變豬於站立或移動時顯出高頻率的顫抖，但靜躺時則否。顫抖測量以加速度計記錄完成。在威弗突變鼠上，發現退化性小腦萎縮連帶顫抖，步伐不穩，及少數腳步後向兩側跌倒。步伐不穩及跌倒導致移動力急遽降低，其是在傳統的活動籠內以計步器測量走過的距離及所花的時間測得。

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其醫藥上可接受鹽之一改善皮卓豬之坎培斯症候群，亦即減少了站立及移動時的失能顫抖，及增加威弗突變鼠的移動力。

藥物引發顫抖之典型動物模型為由氧特莫林 (oxotremorine) 引發之顫抖 (如 H. 荷柏格 (H. Hallberg) 及 O. 阿格蘭 (O. Almgren) 之 Acta Physiol. Scand., 1987; 129: 407-13; J.G. 克萊門特 (J.G. Clement) 及 W.R. 迪克 (W.R. Dyck) 之 J. Pharmacol. Meth., 1989; 22: 25-36)。氧特莫林引發之顫抖是由測量量表測得。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其製藥上可接受鹽之一抑制了氧特莫林引發之顫抖。

一種較佳之 (R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽為 (R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

因此本發明係關於製造藥劑以治療顫抖 (特別是特發性顫抖和/或藥物引發之顫抖)，其中藥理學上可接受鹽為



五、發明說明 (24)

(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發明係關於使用一種醫藥組合物以治療顫抖，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生物可相容性鹽之一及至少一種固體、液體或半流體賦形劑或添加劑。

本發明係關於(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之用途，其係用於製造藥劑以治療選自下列組成之群：德雷特症候群、舞蹈症、肌陣攣、腿不寧症候群及威爾森氏症之錐體外行動病變。

一種典型之肌陣攣動物模型為根據D. D. 楚鴻(D. D. Truong)等人之Mov. Disord., 1994; 9: 201-206)所記載，由急性缺氧事件所引發之肌陣攣。在此缺氧後肌陣攣模型中，老鼠經歷心臟驟停8分鐘之後復甦。肌陣攣抽搐自動發生(但也可由聽覺刺激引發)，其在心臟驟停後逐日惡化。(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之一以依賴劑量式減少自發性及聽覺引起之肌陣攣抽搐。

一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽為(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

因此本發明係關於製造治療選自下列組成之群：德雷特症候群、舞蹈症、肌陣攣、腿不寧症候群及威爾森氏症之錐體外行動病變之藥物，其中藥理學上可接受鹽為(R)-



五、發明說明 (25)

(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

此外，本發明係關於使用一種醫藥組合物以治療選自下列組成之群：德雷特症候群、搐搦症、肌陣攣、腿不寧症候群及威爾森氏症之錐體外行動病變，該醫藥組合物包含至少一種(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶化合物或其生物可相容性鹽之一和至少一種固體、液體或半流體賦形劑或添加劑。

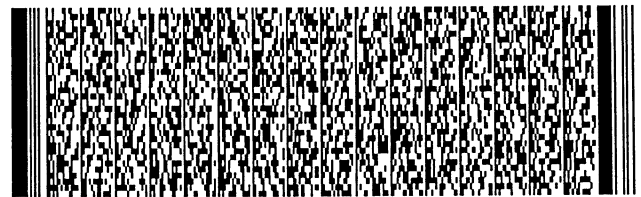
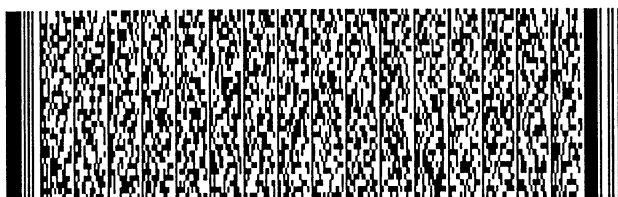
如史提-理察森-歐斯奇症候群(=漸進上核麻痺)、皮質基部變性、橄欖體橋腦小腦萎縮、害羞拖曳者症候群、小舞蹈症、妊娠性舞蹈症、書寫痙攣、臉痙攣、美奇症候群、多巴敏感性張力障礙、德雷特症候群、搐搦症、肌陣攣、腿不寧症候群及威爾森氏症之錐體外行動病變並不常足以實行一般的雙盲試驗。然而，由於目前沒有足夠之有效療法，此領域之醫藥需求是非常迫切的。

因此，在幾個挑選出來的病人之開放標記(open-label)觀察法即足夠驗證(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之效力。

所有被用於治療錐體外行動病變和/或治療抗巴金森藥劑在錐體外行動病變之不良作用之醫藥製劑(包含藥用組合劑)可用於人類或獸醫學中之藥物。

雖然其他投藥途徑(如直腸投藥)並未被排除，但是本發明之組合物以非經腸方式投藥較佳，或經口方式亦佳。

適合之賦形劑為有機或無機物質，其是適合經腸(如，口服)、非經腸，或局部投藥且不與(R)-(-)-2-[5-(4-氟



五、發明說明 (26)

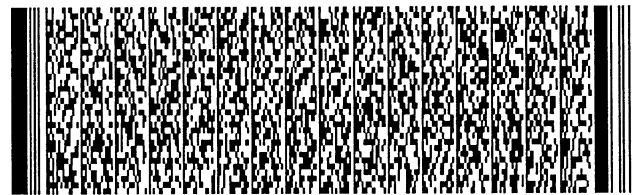
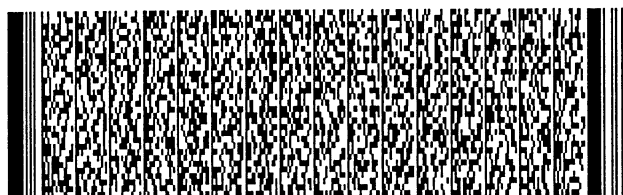
苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶和/或其生物可相容性鹽之一反應者，例如，水、植物油、苯甲基醇、烷二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、凝膠、碳水化合物(如乳糖或澱粉)、硬脂酸鎂、滑石、凡士林。用於口服之形式為，特別是，錠劑、藥丸、糖衣錠劑、膠囊、藥粉、粒劑、糖漿、液體或滴劑；直腸投藥的形式為(特別是)栓劑；非經腸投藥形式為(特別是)溶劑，以油性或水性溶液較佳，另有懸浮液、溶液或植入物；而局部投藥的形式為皮膚膏藥、軟膏、乳膏或粉末。亦可將1-[4-(5-氟基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-胺甲醯基-苯并呋喃-5-基)-六氫吡啶和/或其生理上可接受鹽之一冷凍乾燥，而所得的冷凍乾燥物可用於例如製備可注射產物。上述製劑可為無菌形式和/或包含輔助劑，如滑移劑、防腐劑、穩定劑、和/或濕化劑、乳化劑、改變滲透壓之鹽類、緩衝物質、色素、調味劑、和/或其他活性成分，如一種或多種維他命。

如有需要，製劑可設計成緩慢釋放(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生物可相容性鹽。

以下實例係關於醫藥產物：

實例A：小藥水瓶

將含於3升二次蒸餾水中之100克(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽及5克磷酸氫二鈉溶液以2N鹽酸調至pH 6.5，過濾消毒，填至小藥水瓶，在無菌條件下冷凍乾燥並以無菌形式密封。每個小藥水瓶包含5毫克活性成份。



五、發明說明 (27)

實例B：栓劑

20克(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽之混合物，與100克大豆卵磷脂及1400克可可油融化，接著將此混合物倒入鑄模中並靜置冷卻。每一栓劑包含20毫克活性成份。

實例C：溶液

由含於940毫升二次蒸餾水中之1克(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽、9.38克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 及0.1克氯苄烷胺製備溶液。調整pH至6.8，然後將此溶液補足至1升並以照射殺菌。此溶液可以眼藥水的形式使用。

實例D：軟膏

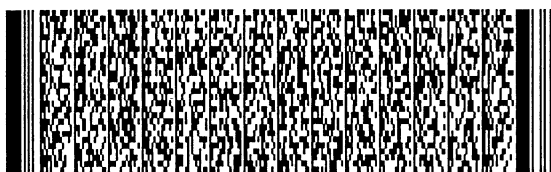
500毫克(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽與99.5克凡士林於無菌條件下混合。

實例E-1：錠劑

1公斤(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽，4公斤乳糖，1.2公斤馬鈴薯澱粉，0.2公斤滑石粉，及0.1公斤硬脂酸鎂混合物以慣用方法製成每錠含有10毫克活性成份之錠劑。

實例E-2：錠劑

20克(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽、1公斤左旋多巴、250克苄絲肼、4公斤乳糖、1.6公斤馬鈴薯澱粉、0.2公斤滑石粉及0.1公斤硬脂酸鎂



五、發明說明 (28)

以慣用方式製成錠劑，使每一錠劑包含0.2毫克之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽、10毫克左旋多巴和2.5毫克苄絲肼。

實例F：糖衣錠劑

混合物以類似實例E的方式製成錠劑，而此錠劑接著以慣用方式塗覆上蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石粉、黃耆膠、及色素層。

實例G：膠囊

將2公斤(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽以慣用方法填入硬膠囊中，使每一膠囊含有20毫克活性成份。

實例H：安瓿

將含於60公升二次蒸餾水中之1公斤(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽溶液過濾殺菌，填入安瓿中，在無菌條件下冷凍乾燥並以無菌形式密封。每一安瓿包含10毫克活性成份。

實例I：吸入噴霧

將14克(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽溶於10公升NaCl等張溶液中，然後將此溶液填入市售泵唧噴霧容器中。此溶液可噴入口或鼻中。每一壓按(大約為0.1毫升)相當於大約0.14毫克之劑量。



I292314

公告

93年

月 日

修正

修正

補充

申請日期：90.2.9

案號：90102849

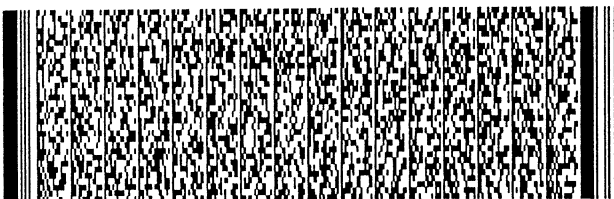
93年5月1日

類別：A61K31/00

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶(chromane)及其生理上可接受鹽類之用途
	英文	USE OF (R)-(-)-2-[5-(4-FLUOROPHENYL)-3-PYRIDYLMETHYLAMINOMETHYL]-CHROMANE AND ITS PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE SALTS
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 吉德巴圖希克 2. 賀曼羅斯 3. 克里斯多夫 希弗萊德 4. 法蘭克 威伯
	姓名 (英文)	1. GERD BARTOSZYK 2. HERMANN RUSS 3. CHRISTOPH SEYFRIED 4. FRANK WEBER
	國籍	1. 德國 2. 德國 3. 德國 4. 德國
	住、居所	1. 德國達斯達特市法蘭克福路250號 2. 德國達斯達特市法蘭克福路250號 3. 德國達斯達特市法蘭克福路250號 4. 德國達斯達特市法蘭克福路250號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 德商馬克專利公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. MERCK PATENT GMBH
	國籍	1. 德國
	住、居所 (事務所)	1. 德國達斯達特市法蘭克福路250號
	代表人 姓名 (中文)	1. 夏特勒
代表人 姓名 (英文)	1. SCHUTTLER	



圖式簡單說明

修正
補充 本92年1月29日



四、中文發明摘要 (發明之名稱：(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶(chromane)及其生理上可接受鹽類之用途)

修正
補充

本93年5月21日

本發明是有關(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶(chromane)或其生理上可接受鹽，其係用於製造藥劑以治療錐體外行動病變和/或錐體外行動病變中之不良作用。一種較佳之(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽為R-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶鹽酸鹽。

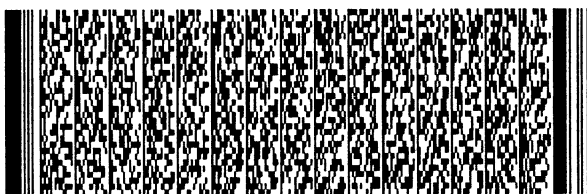
英文發明摘要 (發明之名稱：USE OF (R)-(-)-2-[5-(4-FLUOROPHENYL)-3-PYRIDYLMETHYLAMINOMETHYL]-CHROMANE AND ITS PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE SALTS)

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof is used for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders and/or adverse effects in extrapyramidal movement disorders. A preferred salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride.



六、申請專利範圍

1. 一種用於治療錐體外運動病變之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶(chromane)或其生理上可接受鹽。
2. 一種用於治療抗巴金森藥劑於自發性巴金森氏症或巴金森症候群中不良作用之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽。
3. 一種用於治療自發性巴金森氏症或巴金森症候群之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽。
4. 一種用於治療運動困難或舞蹈症候群之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽。
5. 一種用於治療張力障礙症候群之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽。
6. 一種用於治療由神經鬆弛劑引發之錐體外症候群之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽。
7. 一種用於治療顫抖之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽。
8. 一種用於治療選自下列組成之群：肌陣攣、之錐體外運動病變之醫藥組合物，其包含(R)-(-)-2-[5-(4-氟苯



六、申請專利範圍

基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽。

9. 一種用於治療抗巴金森藥劑之錐體外副作用之醫藥組合物，其包含當為活性成分之(i) (R)-

(-)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲基胺甲基]-吡啶或其生理上可接受鹽及(ii)至少一種抗巴金森藥劑，與一種或多種醫藥上可接受賦形劑組合。

10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其係用於增加抗巴金森藥劑之抗巴金森效力。

11. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中(i)活性成分為其鹽酸鹽形式，及(ii)傳統抗巴金森藥劑為左旋多巴。

12. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中(i)活性成分為其鹽酸鹽形式，及(ii)其傳統抗巴金森藥劑為左旋多巴與苄絲肼之組合。

13. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中(i)活性成分為其鹽酸鹽形式，而(ii)傳統抗巴金森藥劑為左旋多巴與卡比多巴(carbidopa)之組合。

