

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92127321 (由91101289分割)

※申請日期：91年01月25日

※IPC分類：

## 一、發明名稱：

(中) 5-HT<sub>1A</sub> 受體亞型激動劑  
(英) 5-HT<sub>1A</sub> receptor subtype agonist

A61K<sup>31</sup>/496  
C07D<sup>401</sup>/12  
A61P<sup>25</sup>/18

煩  
請  
委  
員  
明  
示  
本  
案  
分  
割  
後  
是  
否  
變  
更  
原  
實  
體

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名：(中) 大塚製藥股份有限公司  
(英) 大塚製藥株式会社

代表人：(中) 1. 大塚明彥  
(英)

地址：(中) 日本國東京都千代田區神田司町二之九  
(英) 日本国東京都千代田区神田司町二ノ九

國籍：(中英) 日本 JAPAN

## 三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中) 夏恩·喬登  
(英) JORDAN, SHAUN  
國籍：(中) 英國  
(英) UNITED KINGDOM

2. 姓名：(中) 菊地哲朗  
(英) 菊地哲朗  
國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 鳥取桂  
(英) 鳥取桂  
國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 廣瀨毅  
(英) 廣瀨毅  
國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 上程康文  
(英) 上程康文  
國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2001/01/29 ; 09/770,210  有主張優先權

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 上程康文  
(英) 上程康文  
國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2001/01/29 ; 09/770,210  有主張優先權

(1)

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種治療患有相關於5-HT<sub>1A</sub>受體亞型之中樞神經系統病症之病患的方法。其有效成份包含羥基喹啉衍生物或其鹽類。

### 【先前技術】

美國專利第5,006,528號；歐洲專利第367,141號及日本專利平成(公開)7-304,740(1995)中均含有與本發明化學結構式相同的羥基喹啉衍生物，其藥理性質為治療精神分裂症的有利藥物。

日本專利平成(公開)9-301,867(1997)中揭示用羥基喹啉化合物於治療焦慮症。

歐洲專利第226,441號中揭示用一群本發明之羥基喹啉衍生物於治療組織性缺氧。

除了上述專利之外，羥基喹啉衍生物亦揭示於美國專利第4,734,416號；加拿大專利第1,117,110號；英國專利第2,017,701號；德國專利第2,912,105及2,953,723號；日本專利平成(公開)第54-130,587(1979)、55-127,371(1980)及62-149,664(1987)號中揭示一群本發明之羥基喹啉衍生物，彼具有抗組織胺活性及中樞神經控制活性。

研究報導中指出阿匹波羅(aripiprazole)(7-{4-[4-(2,3-二氨基苯基)-1-六氫吡啶基]丁氧基}-3,4-二氫-羥基喹啉，一般亦習知為OPC-14597、BMS-337,039及OPS-31)，與多巴胺D<sub>2</sub>受體具有高親和性結合且與多巴胺D<sub>3</sub>以及5-HT<sub>7</sub>受體有中度

(2)

親和性結合 (Masashi Sasa et al., CNS Drug Reviews, Vol.3, No.1, pp.24-33)。

此外，研究報導中指出阿匹波羅 (aripiprazole) 具有前突觸的多巴胺性自體受體激動劑的活性、後突觸的  $D_2$  受體拮抗的活性、及  $D_2$  受體的部分激動劑的活性 (T.Kikuchi, K.Tottori, Y.Uwahodo, T.Hirose, T.Miwa, Y.Oshiro and S.Morita : J.Pharmacol.Exp.Ther, Vol.274, pp.329, (1995); T.Inoue, M.Domae, K.Yamada and T.Furukawa : J.Pharmacol.Exp.Ther., Vol.277, pp.137, (1996))。

然而，尚無任何研究報導指出本發明之化合物具有  $5-HT_{1A}$  受體亞型激動劑的活性。

曾有研究報導指出  $5-HT_{1A}$  受體配體可能為酒精成癮治療的適用藥物 (Mark Kleven et al., European Journal of Pharmacology, Vol.281, (1995) pp.219-228)。

亦有研究報導指出  $5-HT_{1A}$  激動劑藥物可用於治療及/或預防哺乳動物由於局部缺血導致相關於神經元退化的病症 (美國專利第 5,162,375 號)。

亦有研究報導指出  $5-HT_{1A}$  受體過敏症，可能是在緊迫及焦慮下增加偏頭痛頻率的生物因素 (Massimo Leone et al., Neuro Report, Vol.9, pp.2605-2608 (1998))。

最近的研究報導中指出一種  $5-HT_{1A}$  受體激動劑，(-)-(R)-2-[4-[[[(3,4-二氫-2H-1-苯並哌喃-2-基)甲基]胺基]丁基]-1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮 1,1-二氧化物單氯化氫 (BAY-3702)，在動物模式中具有類似神經保護的、抗焦慮的-以及抗抑鬱劑的效應 (Jean De Vry et al., European Journal of

(3)

Pharmacology, Vol.357, (1998), pp.1-8)。

亦曾有研究報導指出 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑可作為用途廣泛的抗催吐劑 (Mary C.Wolff et al., European Journal of Pharmacology, Vol.340, (1997), pp.217-220; AB Alfieri et al., British Journal of Cancer, (1995), Vol.72, pp.1013-1015; Mary C.Wolff et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1995, Vol.52, No.3, pp.571-575; James B.Lucot, European Journal of Pharmacology, 1997, Vol.253, pp.53-60)。

5-羥色胺涉及許多神經及精神病學病症，包括：阿茲海默氏症、沮喪、噁心和嘔吐、攝食病症、及偏頭痛。(參閱 Rasmussen et al., "Chapter 1.Recent Progress in Serotonin 5HT<sub>1A</sub> Receptor Modulators", in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol.30, Section I, pp.1-9, 1995, Academic Press, Inc.)。WO 00/16777揭示 5HT<sub>1A</sub> 受體激動劑，丁螺環酮，可有效的治療各種與 ADHD 相關的症狀，合併使用 D<sub>2</sub>受體激動劑及 5-HT<sub>1A</sub> 激動劑可有效治療 ADHD 及帕金森氏病。

5HT<sub>1A</sub> 激動劑可有效的治療阿茲海默氏症、帕金森氏病或老年癡呆症的認知受損。US 5824680揭示 5-HT<sub>1A</sub> 激動劑，ipsapirone，可有效的以改進記憶來治療阿茲海默氏症。US 4687772描述 5-HT<sub>1A</sub> 的部分激動劑，丁螺環酮，可用於改進須要治療之病人的短期記憶。WO 93/04681揭示使用 5-HT<sub>1A</sub> 部分的激動劑作為治療或預防相關於阿茲海默氏症、帕金森氏病或老年癡呆症的認知病症。

5-HT<sub>1A</sub> 激動劑亦可有效的治療沮喪症。US 4771053描述 5-HT<sub>1A</sub> 受體的部分激動劑，戈匹龍(gepirone)，可用於緩和

(4)

某些初級沮喪的病症，例如：嚴重的沮喪、內生性沮喪、帶有憂鬱症之重度沮喪、及非典型的沮喪。WO 01/52855揭示合併使用5HT<sub>1A</sub>受體的部分激動劑戈匹龍(gepirone)以及抗抑鬱劑可有效治療沮喪。

5-HT<sub>1A</sub>受體的部分激動劑丁螺環酮可緩和運動病症，例如安定藥誘發的帕金森氏徵候群以及外錐體症候群。此類觀察已揭示於US 4438119。此外5-HT<sub>1A</sub>激動劑可在嚙齒動物中逆轉經安定藥-誘發的強直性昏厥，此可模仿帕金森氏病中觀察到的運動受損(Mark J.Millan, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Vol.295, p853-861)。由於阿匹波羅(aripiprazole)對D<sub>2</sub>及5-HT<sub>1A</sub>受體具有有效的、部分的激動劑的活性，因此彼可用於治療老年病病患、阿茲海默氏症、帕金森氏病或老年癡呆症之精神病。此外，病人不會產生由阿匹波羅(aripiprazole)之性質所引起的外錐體症候群。

迄今為止僅瞭解精神分裂症是腦部多巴胺性系統過度活動所引起。為此緣故，一些強烈的多巴胺性受體阻塞活性藥物已經發展。此類代表性的精神抑制藥物可有效的治療精神分裂症之正性症狀，包括幻覺、妄想症等。過去十年期間，已發展出各種非典型的抗-精神病藥物，包括：氯氮平、利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平。此類藥物之錐体外副作用較低，且具有除了DA-受體阻塞活性之外其它的活性。與代表性的精神抑制藥物，例如氯普嗎嗪、氟吡啶醇等相反，研究報導中指出比起代表性的精神抑制藥物，非典型的精神抑制藥物可較有效的對抗相關於精神分裂症之負面症狀及認知

(5)

受損，且非典型的精神抑制藥物亦具有較低之錐體外副作用 (S.Miyamoto, G.E.Duncan, R.B.Mailman and J.A.Lieberman: Current Opinion in CPNS Investigational Drugs, Vol.2, pp.25, (2000))。然而，即使非典型的精神抑制藥物可提供精神分裂症適當的藥物治療，某些病人對此類精神抑制藥之治療仍具有抗性。此類病人可能是對精神抑制藥之治療方法沒有反應或可能是變得無效(即有更深的焦慮、沮喪或認知上的官能障礙)。此類抗治療性病人對於醫師如何提供適當的治療造成問題。

目前，許多抗治療性以及治療無效的精神分裂症的病人對各種習知的有效的藥物以及有代表性的或非典型的精神抑制藥物劑之量均顯示無適當反應的症狀。此外，此類病人亦可為常進出醫院的痼疾性精神分裂症或慢性精神分裂症患者 (R.R.Conely and R.W.Buchanan: Schizophr.Bull., Vol.23, pp.663, (1997))。

具有抗治療性以及治療無效的精神分裂症患者的症狀不僅包含正性症狀，且亦包含負面的症狀以及感情(上)的病症，與認知的受損(即認知性官能障礙或認知性功能障礙)(K.Akiyama and S.Watanabe: Jpn.J.Clin.Psychopharmacol., Vol.3, pp.423, (2000))。

精神分裂症的患者中可區分出認知受損的存在。因此醫學上的治療非常重要，因為認知的受損會干擾此類患者的社會適應行為 (C.Hagger, P.Buckley, J.T.Kenny, L.Friedman, D.Ubogy and H.Y.Meltzer: Biol.Psychiatry, Vol.34, pp.702, (1993); T.Sharma and D.Mockler: J.Clin.Psychopharmacol.,

(6)

Vol.18, (Suppl.1), pp.128, (1998))。

目前，氯氮平是對抗抗治療性精神分裂症的有效精神抑制藥物。氯氮平(市場名稱爲 Clozaril)係於1990年經 FDA 核准應用於治療及處理對標準精神抑制藥治療無適當反應的嚴重精神分裂症患者 (M.W.Jann: Pharmacotherapy, Vol.11, pp.179, (1991))。氯氮平已經報導可有效治療抗治療性精神分裂症患者的認知受損 (C.Hagger, P.Buckley, J.T.Kenny, L.Friedman, D.Ubogy and H.Y.Meltzer: Biol.Psychiatry, Vol.34, pp.702, (1993); M.A.Lee, P.A.Thompson and H.Y.Meltzer: J.Clin.Psychiatry, Vol.55 (Suppl.B), pp.82, (1994); D.E.M.Fujii, I.Ahmed, M.Jokumsen and J.M.Compton: J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci., Vol.9, pp.240, (1997))。例如，研究報導中指出氯氮平可改進抗治療性精神分裂症患者之注意力、反應時間、言語流利等方面的認知受損 (M.A.Lee, P.A.Thompson and H.Y.Meltzer: J.Clin.Psychiatry, Vol.55 (Suppl.B), pp.82, (1994))。亦曾有報導指出氯氮平可有效的增進認知受損病人之 Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Full Scale 評估值 (D.E.M.Fujii, I.Ahmed, M.Jokumsen and J.M.Compton: J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci., Vol.9, pp.240, (1997))。

在使用氯氮平治療抗治療性精神分裂症及認知受損的治療功效上，5-HT<sub>1A</sub> 受體扮演著一個重要的角色。其間的關聯性可使用人類 5-HT<sub>1A</sub> 受體之結合實驗說明 (S.L.Mason and G.P.Reynolds: Eur.J.Pharmacol., Vol.221, pp.397, (1992))。此外，隨著分子藥理學的逐步發展可較瞭解 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑

(7)

的活性或 5-HT<sub>1A</sub> 受體部分激動劑的活性在抗治療性精神分裂症以及認知受損上扮演一個重要的角色 (A.Newman-Tancredi, C.Chaput, L.Verrielle and M.J.Millan: *Neuropharmacology*, Vol.35, pp.119, (1996))。此外，研究報導中亦指出在抗治療性慢性精神分裂症患者的前額骨皮質中之 5-HT<sub>1A</sub> 受體數目增加。用補償的方法可就此現象予以說明，即慢性精神分裂症嚴重症狀的表現形式是在 5-HT<sub>1A</sub> 受體調節功能不足下損害神經元功能的結果 (T.Hashimoto, N.Kitamura, Y.Kajimoto, Y.Shirai, O.Shirakawa, T.Mita, N.Nishino and C.Tanaka: *Psychopharmacology*, Vol.112, pp.S35, (1993))。因此，一般預期抗治療性精神分裂症的患者其經由 5HT<sub>1A</sub> 受體調節的神經傳導會降低。因此氯氮平的臨床功效與彼對 5-HT<sub>1A</sub> 受體之部分的激動劑功效相關 (A.Newman-Tancredi, C.Chaput, L.Verrielle and M.J.Millan: *Neuropharmacology*, Vol.35, pp.119, (1996))。5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑的活性關係到氯氮平的臨床效應，在靈長類的正電子發射斷層 X 線檢驗法研究中顯示，在有效治療劑量下氯氮平可與腦中之 5-HT<sub>1A</sub> 受體交互作用 (Y.H.Chou, C.Halldin and L.Farde: *Int.J.Neuropsychopharmacol.*, Vol.4 (Suppl.3), pp.S130, (2000))，因而支持此一假設。此外，習知的選擇性 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑，坦多司龍 (tandospirone)，可改進慢性精神分裂症患者的認知受損 (T.Sumiyoshi, M.Matsui, I.Yamashita, S.Nohara, T.Uehara, M.Kurachi and H.Y.Meltzer: *J.Clin.Pharmacol.*, Vol.20, pp.386, (2000))。同時，在動物測試中，所有報告均未顯示 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑活性與認知受損相關，然而 8-OH-DPAT(8-

(8)

經基-2-(二-正丙基胺基)四氫莨)，習知的選擇性5-HT<sub>1A</sub>受體激動劑，卻可改進經東莨菪鹼(習知的蕈毒的受體拮抗劑)誘發的學習及記憶受損，此結果暗示5-HT<sub>1A</sub>受體激動劑的活性與改善認知受損之間的關係(M.Carli, P.Bonalumi, R.Samanin: Eur.J.Neurosci., Vol.10, pp.221, (1998); A.Meneses and E.Hong: Neurobiol. Learn. Mem., Vol.71, pp.207, (1999))。

非典型的精神抑制藥物，例如利螺環酮以及奧氮平，係於氩氮平之後上市，研究報導中指出此類藥物可改進抗治療性精神分裂症患者的抗治療性精神分裂症或認知受損(M.F.Green, B.D.Marshall, Jr., W.C.Wirshing, D.Ames, S.R.Marder, S.McGurck, R.S.Kern and J.Mintz: Am.J. Psychiatry, Vol.154, pp.799, (1997); G.Bondolifi, H.Dufour, M.Patris, J.P.May, U.Billeter, C.B.Eap and P.Baumann, on behalf of the risperidone Study Group: Am.J.Psychiatry, Vol.155; pp.499, (1998); A.Breier, S.H.Hamilton: Biol.Psychiatry, Vol.45, pp.403, (1999))。

相較於在一些報告中指出氩氮平可溫和有效的治療抗治療性精神分裂症，利螺環酮及奧氮平在治療抗治療性精神分裂症的療效上卻缺乏典型精神抑制藥物的一致優越性。因為利螺環酮以及奧氮平與人類5-HT<sub>1A</sub>受體之結合親和力較低(S.Miyamoto, G.E.Duncan, R.B.Mailman and J.A. Lieberman: Current Opinion in CPNS Investigational Drugs, Vol.2, pp.25, (2000))，所以臨床上有效劑量的該類藥物無法經由人類5-HT<sub>1A</sub>受體發揮其活性。

因此，目前已瞭解氩氮平可有效的對抗抗治療性精神分

(9)

裂症 (D.W.Bradford, M.H.Chakos, B.B. Sheitman, J.A. Lieberman: *Psychiatry Annals*, Vol.28, pp.618, (1998); A.Inagaki : *Jpn.J.Clin.Psychopharmacol.*, Vol.3, pp.787, (2000))。

由以上說明可知 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑的活性對於改進抗治療性精神分裂症引起的抗治療性精神分裂症或認知受損非常重要。氯氮平可有效的治療抗治療性精神分裂症，然而卻因其會造成粒性白血球缺乏症導致病人須定期進行血液測試的嚴重副作用而有應用上的缺點。在此情況下，必須發展出有效力的、對 5-HT<sub>1A</sub> 受體具有完整或部分激動劑活性之安全的精神抑制藥物。

本發明之羥基喹啉化合物可與 5-HT<sub>1A</sub> 受體高親和性結合，並顯示有效力的、部分的激動劑活性，其內在活性比氯氮平高(高出約 68%)。因此，本發明化合物具有 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑的活性，比氯氮平的激動劑活性更有效力。因此，相較於其它目前所使用治療劑，本發明之羥基喹啉化合物為一種對治療抗治療性精神分裂症、抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症、慢性精神分裂症引起的認知受損等更有效力及高度安全的藥物。即，本發明化合物證實為治療對目前精神抑制藥物，例如：氯普嗎嗪、氟吡啶醇、舒必利、氟奮乃靜、羥哌氯丙嗪、硫利達嗪、哌迷清、坐特平(zotepine)、利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平、阿米速皮(amisulpride)等，無適當反應的抗治療性精神分裂症、抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症、或慢性精

(10)

神分裂症引起的認知受損等有效力及安全的藥物。

特定言之，本發明之羥基喹啉化合物為治療對1至3種典型精神抑制藥物，其係選自：氯普嗎嗪、氟吡啶醇以及羥哌氯丙嗪，以及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平及阿米速皮(amisulpride)，無適當反應的抗治療性精神分裂症、抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的認知受損等有效力及高度安全的藥物。

此外，本發明化合物為治療對二種典型精神抑制藥物，其係選自：氯普嗎嗪、氟吡啶醇以及羥哌氯丙嗪，以及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平以及阿米速皮(amisulpride)，無適當反應的抗治療性精神分裂症、抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的認知受損等有效力及高度安全的藥物。

此外，本發明化合物為治療對1至2種典型精神抑制藥物，其係選自：氯普嗎嗪以及氟吡啶醇，及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平以及阿米速皮(amisulpride)，無適當反應的抗治療性精神分裂症、抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症、慢性精神分裂症引起的認知受損等有效力及高度安全的藥物。

(11)

此外，本發明化合物為治療對二種典型精神抑制藥物，其係選自：氯普嗎嗪以及氟吡啶醇，及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平以及阿米速皮(amisulpride)，無適當反應的抗治療性精神分裂症、抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的認知受損等有效力及高度安全的藥物。

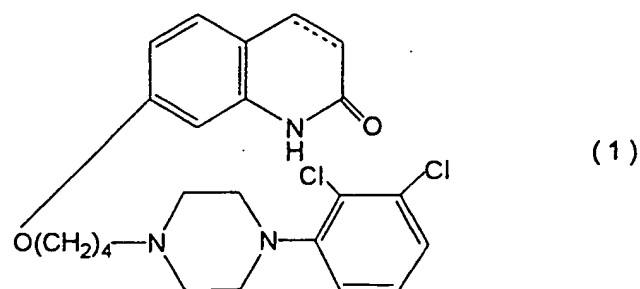
### 【發明內容】

#### 本發明概要

本發明之目標是提供一種治療患有相關於5-HT<sub>1A</sub>受體亞型之中樞神經系統病症病患的方法。

#### 發明之詳細描述

依據本發明使用之5-HT<sub>1A</sub>受體亞型激動劑化合物，羥基喹啉衍生物如下述式(1)：



其中介於羥基喹啉骨幹3-及4-位置間之碳-碳鍵結為單鍵或雙鍵。

以上式(1)之化合物乃為習知的化合物，已揭示於例如美國專利第5,006,528號或可用上述文獻描述的方法立即製備

(12)

本發明式(1)之羥基喹啉衍生物可與醫藥學上可接受的酸反應而輕易轉換成其酸加成鹽。該酸之實施例包括無機酸，例如：鹽酸、硫酸、磷酸、氫溴酸及其類似者；有機酸，例如：草酸、順丁烯二酸、延胡索酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸等。

溶合物溶劑是習見的用於再結晶之溶劑。溶合物之實施例包括半水合物、水合物、及醇化物，例如：乙醇化物、甲醇化物、異丙醇化物等。

用上述反應製備的所欲求之化合物可用一般分離方法，例如：溶劑萃取、稀釋、再結晶、管柱層析法、製備型薄層色層分析等輕易分離及純化。

本發明的有效、部分的 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑可用於治療各種相關於經 5-HT<sub>1A</sub> 受體亞型誘發的兩極性病徵之中樞神經系統病徵，例如：帶有最新輕躁狂、躁狂的、混合、沮喪或不特定發作的偶極性 I 病徵；復發性的重度沮喪的發作、輕躁狂發作、及循環性精神病的偶極性 II 病徵；沮喪，例如：內生性沮喪、重度沮喪、憂鬱症、及抗治療性沮喪；恐慌症；強迫觀念及強迫行為的病徵(OCD)；發作性睡眠；性功能不良；酒精成癮以及藥物成癮；認知受損；神經變性疾病，例如：阿茲海默氏症、帕金森氏病及其類似者、神經隨老年或器官退化引起的認知受損而發生的疾病，例如：阿茲海默氏症、帕金森氏病以及相關的病徵；嘔吐；暈車；肥胖；偏頭痛；孤獨症；唐氏綜合症；注意力-損害之過動病徵(ADHD)；抗治療性、痼疾的或慢性精神分裂症，(對目前的

(13)

精神抑制藥物適當的反應)；抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症或慢性精神分裂症等。

本發明之化合物可為適當地製備成醫藥學上可接受的製劑(參閱美國專利第5,006,528號、歐洲專利第367,141號以及日本專利平成(公開)7-304,740(1995)、及日本專利申請案第2000-194976號，全文在此并入參考文獻。

本發明的醫藥學製劑其劑量可依投藥方法、病人的年齡、性別及其它因素、疾病嚴重性及其它因素適當選擇。一般而言，較佳之有效成份化合物每日劑量介於約0.0001至約50毫克/公斤體重。各單位劑量形式中可令人滿意的內含0.001至約1,000毫克，特定言之0.01至100毫克，更特定言之0.1至50毫克，更明確的說，1毫克至20毫克有效成份化合物。

## 【實施方式】

### 藥理測試

#### 1.材料及方法

##### 1.1 測試化合物

使用7-{4-[4-(2,3-二氨基苯基)-1-六氫吡啶基]丁氧基}-3,4-二氫羥基喹啉(阿匹波羅(aripiprazole))作為測試化合物。

##### 1.2 參考化合物

使用5-羥色胺(5-HT)及WAY-100635(N-[2-[4-(2-甲氧苯基)-1-六氫吡啶基]乙基]-N-(2-吡啶基)環己烷羧醯胺，5-HT<sub>1A</sub>受體拮抗劑，由RBI(Natick, MA)製作，作為參考化合物。

(14)

### 1.3 載劑

使用由 Sigma Chemical Co.(St.Louis, MO)製作之二甲基亞砜(DMSO)作為載劑。

### 1.4 製備測試化合物及參考化合物

將測試化合物溶於100%二甲基亞砜(DMSO)中成為100微莫耳濃度之儲備溶液(含測試化合物之試管內之 DMSO 最終濃度為1% v/v)。所有其它參考化合物係以相同方法使用二次蒸餾水(而不是 DMSO)製備。

### 1.5 [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 結合測定實驗的步驟

測試及參考化合物係在10個不同濃度(0.01、0.1、1、5、10、50、100、1000、10000以及50000毫微莫耳濃度)下以三重覆研究 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 與 CHO 細胞膜 h5-HT<sub>1A</sub> 之基本結合效應。反應係在內含8微升測試/參考藥物並混合792微升內含 GDP(1微莫耳濃度)、 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S (0.1毫微莫耳濃度)以及 CHO 細胞膜 h5-HT<sub>1A</sub>(10微克蛋白質/反應；NEN Life Science Products, Boston, MA; catalog # CRM035, lot#501-60024, GenBank#X13556)之緩衝溶液(25毫莫耳濃度三羥甲基胺基甲烷 HCl、50毫莫耳濃度 NaCl、5毫莫耳濃度 MgCl<sub>2</sub>、0.1毫莫耳濃度 EGTA, 酸鹼度 = 7.4)的5毫升玻璃試管中進行。反應在室溫下進行60分鐘, 經由 Whatman GF/B 濾紙快速過濾終止反應, 使用 Brandel 收集器及4x3毫升冰冷的緩衝溶液清洗。使用液體閃爍計數測量(1272 Clinigamma, LKB/Wallach) 濾紙上結合的 <sup>35</sup>S 放射性。

(15)

### 1.6 測定測試化合物(阿匹波羅(aripiprazole))對 h5-HT<sub>1A</sub> 受體的結合親和力的實驗方法

測試化合物係在10個不同濃度(0.01、0.1、1、10、50、100、500、1000、5000以及10000毫微莫耳濃度)下以三重覆測定其置換結合於 CHO 細胞膜之 h5-HT<sub>1A</sub> 受體(15-20微微克蛋白質；NEN Life Science Products, catalog # CRM035, lot # 501-60024)之 [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT(1毫微莫耳濃度；NEN Life Sciences; catalog # NET 929, lot # 3406035, 比活性 = 124.9 Ci/毫莫耳)的能力。將細胞膜(396微升)置於內含[<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT(396微升)、測試化合物或載劑(8微升)以及緩衝溶液 A(50毫莫耳濃度三羥甲基胺基甲烷.HCl、10毫莫耳濃度 MgSO<sub>4</sub>、0.5毫莫耳濃度 EDTA, 0.1%(w/v)抗壞血酸, 酸鹼度 = 7.4)之 5毫升玻璃管中進行反應。在室溫下進行測定 60分鐘, 經由 Whatman GF/B 濾紙(預先浸泡在緩衝溶液 B; 50毫莫耳濃度三羥甲基胺基甲烷.HCl, 酸鹼度 = 7.4)快速過濾終止反應, 使用 Brandel 收集器及 4x1毫升冰冷的緩衝溶液 B 清洗。於 10微莫耳濃度之 (+)8-OH-DPAT 存在下測定非專一性結合。

### 1.7 參數之測定

5-羥色胺(5-HT)是完整的 5-HT<sub>1A</sub> 受體激動劑, 其可促使 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 與重組 CHO 細胞膜 h5-HT<sub>1A</sub> 之基本結合提昇。在 10個濃度下研究以比較測試化合物與 10微莫耳濃度 5-HT 對於 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 之基本結合的效應。用電腦化非線性迴歸

(16)

分析方法分析完整的濃度-效應數據，以計算各化合物的相對藥效 ( $EC_{50}$ ，95% 自信區間) 及內在激動劑活性 (10 微莫耳濃度 5-HT 之  $E_{max}$  %)。測試化合物與  $h5HT_{1A}$  受體之結合親和力係藉由其預防 [ $^3H$ ]8-OH-DPAT 與表現此受體的 CHO 細胞膜結合之能力測定。使用非線性回歸分析法分析競爭結合數據以計算抑制常數 ( $IC_{50}$ ，95% 自信區間)，此乃是當半數具 [ $^3H$ ]8-OH-DPAT 結合專一性的  $h5-HT_{1A}$  位點被占據時之測試化合物濃度。測試化合物對  $h5-HT_{1A}$  受體之親和力 ( $K_i$ ，95% 自信區間) 係用方程式  $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([^3H]8-OH-DPAT)/K_d)$  計算，其中 [ $^3H$ ]8-OH-DPAT 對  $h5-HT_{1A}$  之  $K_d = 0.69$  毫微莫耳濃度 (NEN Life Sciences)。所有藥物之結合親和力估計量、對  $h5-HT_{1A}$  受體之藥效及內在功效均係使用 GraphPad Prism 視窗版本 3.00 計算 (GraphPad Software, San Diego, CA)。

## 2. 結果

測試化合物及 5-HT 能造成高於基本 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 結合之濃度-依存性提昇。僅用 1% DMSO 測試對於基本的或經藥物-誘發的 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 結合並無效應。

測試化合物 ( $EC_{50} = 2.12$  毫微莫耳濃度)、5-HT ( $EC_{50} = 3.67$  毫微莫耳濃度)，可有效的刺激基本 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 結合。藥效及內在激動劑功效之估計量係源自非線性回歸分析，各個相關係數 ( $r^2$ )  $> 0.98$  (表 1)。測試化合物在 65-70% 範圍內具有部分激動劑功效。在所有測試濃度下，WAY-100635 對於基本 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 結合並不會造成顯著改變 (不成對的學生氏  $t$ -測試) (表 1)。然而 WAY100635 可完全抑制 5-HT 及測試化合物對

(17)

於 [ $^{35}\text{S}$ ]GTP  $\gamma$  S 與 h5-HT<sub>1A</sub>CHO 細胞膜受體結合之效應(表2)。  
如下列表1及2。

測試化合物對 CHO 細胞膜之 h5-HT<sub>1A</sub> 受體具有高親和性結合 (IC<sub>50</sub> = 4.03毫微莫耳濃度, 95%自信區間 = 2.67至6.08毫微莫耳濃度; Ki = 1.65毫微莫耳濃度, 95%自信區間 = 1.09至2.48毫微莫耳濃度)。

表1測試化合物及參考藥物在 h5-HT<sub>1A</sub>[ $^{35}\text{S}$ ] GTP  $\gamma$  S CHO 細胞膜結合測定中之藥效(EC<sub>50</sub>)及內在激動劑功效(E<sub>max</sub>)。

藥物	EC <sub>50</sub> , nM(95% 信心區間)	E <sub>max</sub> (%±SEM)	擬合良好性(r <sup>2</sup> )
測試化合物	2.12(0.87至5.16)	68.13±3.16	0.986
5-HT	3.67(1.56至8.63)	98.35±4.47	0.986
WAY-100635	-	-	-

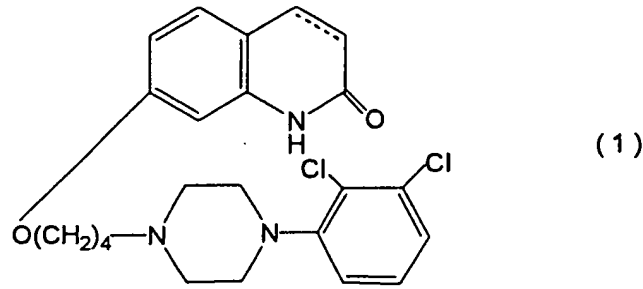
表2 WAY-100635對1微莫耳濃度濃度5-HT 及測試化合物在 h5-HT<sub>1A</sub>[ $^{35}\text{S}$ ]GTP  $\gamma$  S CHO 細胞膜結合測定中之抑制藥效(IC<sub>50</sub>)。

藥物組成	WAY-100635之抑制藥效, IC <sub>50</sub> , nM(95%信心區間)	擬合良好性(r <sup>2</sup> )
5-HT + WAY-100635	217.1(127.4至369.7)	0.988
測試化合物 + WAY-100635	392.2(224.1至686.2)	0.989

## 五、中文發明摘要

發明之名稱：5-HT<sub>1A</sub> 受體亞型激動劑

本發明係關於一種治療罹患相關於5-HT<sub>1A</sub> 受體亞型之中樞神經系統病症之病患的方法，其包含作為有效成份之式(1)羥基喹啉衍生物或其鹽類：



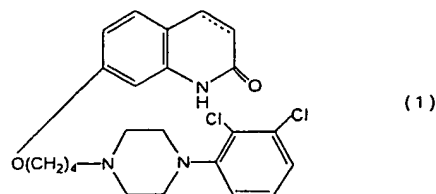
其中在羥基喹啉骨幹上介於3-及4-位置之間的碳-碳鍵結為單鍵或雙鍵。

## 六、英文發明摘要

5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR SUBTYPE AGONIST

發明之名稱：

The present invention relates to a method of treating a patient suffering from a disorder of the central nervous system associated with 5-HT<sub>1A</sub> receptor subtype, comprising as an active ingredient a carbostyryl derivative or a salt thereof represented by the formula (1):



wherein the carbon-carbon bond between 3- and 4-positions in the carbostyryl skeleton is a single or a double bond.

- 七、(一)、本案指定代表圖為：無  
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

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：

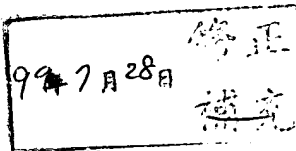
無

(1)

## 十、申請專利範圍

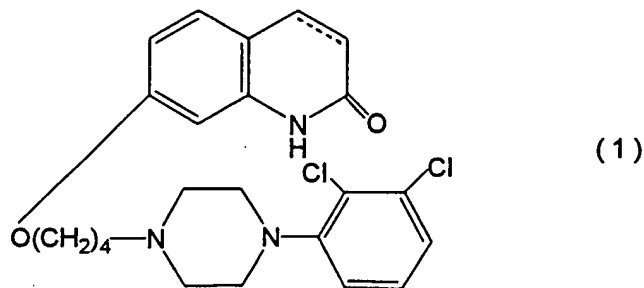
第 93127321 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本



民國 99 年 7 月 28 日修正

1. 一種治療患有相關於 5-HT<sub>1A</sub> 受體亞型之中樞神經系統病症之病患的藥學組成物，包含有效治療量之式 (1) 羥基喹啉化合物、其醫藥學上可接受的鹽或溶合物，其中該病患是哺乳動物：



其中介於羥基喹啉骨幹上 3-及 4-位置之間的碳-碳鍵結是單鍵或雙鍵，

其中病症為抗治療性精神分裂症、認知上受損之抗治療性精神分裂症、痼疾性精神分裂症、認知上受損之痼疾性精神分裂症、慢性精神分裂症、或認知上受損之慢性精神分裂症。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中病症為對於目前可使用的精神抑制藥物無適當反應的抗治療性精神分裂症、痼疾性精神分裂症或慢性精神分裂症、認知上受損的抗治療性精神分裂症、認知上受損的痼疾性精神分裂症或

(2)

認知上受損的慢性精神分裂症。

3.如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為氯普嗎嗪、氟吡啶醇、舒必利、氟奮乃靜、羥哌氯丙嗪、硫利達嗪、哌迷清、坐特平(zotepine)、利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平、或阿米速皮(amisulpride)。

4.如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為1至3種典型的精神抑制藥物，其係選自氯普嗎嗪、氟吡啶醇以及羥哌氯丙嗪，及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平、及阿米速皮(amisulpride)。

5.如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為二種典型精神抑制藥物，其係選自氯普嗎嗪、氟吡啶醇以及羥哌氯丙嗪，及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平，及阿米速皮(amisulpride)。

6.如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為一至二種典型精神抑制藥物，其係選自：氯普嗎嗪以及氟吡啶醇，及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平，及阿米速皮(amisulpride)。

7.如申請專利範圍第1-6項中任何一項之藥學組成物，其中羥基喹啉化合物為7-(4-[4-(2,3-二氯基苯基)-1-六氫吡啶基]丁氧基)-3,4-二氫羥基喹啉。

8.如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中病症為抗

(3)

治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症引起的認知受損。

9.如申請專利範圍第8項之藥學組成物，其中病症為對目前可使用的精神抑制藥物無適當反應的抗治療性精神分裂症引起的認知受損、痼疾性精神分裂症引起的認知受損、慢性精神分裂症引起的認知受損。

10.如申請專利範圍第9項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為氯普嗎嗪、氟吡啶醇、舒必利、氟奮乃靜、羥哌氯丙嗪、硫利達嗪、哌迷清、坐特平(zotepine)、利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平、或阿米速皮(amisulpride)。

11.如申請專利範圍第9項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為1-3種典型的抗精神病藥物，其係選自：氯普嗎嗪、氟吡啶醇以及羥哌氯丙嗪，及一種非典型的抗精神病的藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平、及阿米速皮(amisulpride)。

12.如申請專利範圍第9項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為二種有典型的抗精神病藥物，其係選自：氯普嗎嗪、氟吡啶醇以及羥哌氯丙嗪，及一種非典型的抗精神病藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平、及阿米速皮(amisulpride)。

13.如申請專利範圍第9項之藥學組成物，其中目前可使用的精神抑制藥物為一至二種典型的精神抑制藥物，其係選自：氯普嗎嗪以及氟吡啶醇，及一種非典型的精神抑制藥物，其係選自：利螺環酮、奧氮平、富馬酸喹硫平、及阿米速

(4)

皮 (amisulpride)。

14. 如申請專利範圍第 8-13 項中任何一項之藥學組成物，其中羥基喹啉化合物為 7-{4-(4-(2,3-二氨基苯基)-1-六氫吡啶基)丁氧基}-3,4-二氫羥基喹啉。