

發明專利說明書 200529858

(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：93135501

※申請日期：93.11.19

※IPC 分類：A61K 31/5375,

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 295/073, 265/32,

新穎用途

A61P 25/00

NOVEL USE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章)

美商史密斯克萊美占公司

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

代表人：(中文/英文)(簽章)

史堤芬/VENETIANER, STEPHEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州法拉迪菲市法蘭克林廣場 1 號

One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

巴琴/BARLAND, JEAN-CHRISTOPHE

國 籍：(中文/英文)

法國/France

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：

英國;西元 2003 年 11 月 21 日;0327195.4

☐ 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】

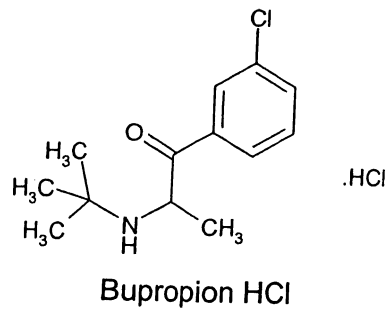
本發明係關於(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇(morpholinol)之新穎用途，特別是其等於治療肢體不安症候群上之用途，或其等於治療周期性肢動症(PLMD)上之用途。

【先前技術】

本發明之背景

丁胺苯丙酮(Bupropion)氫氯化物，(±)-1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)-胺基]-1-丙酮氫氯化物，係在美國販售治療憂鬱症之威補靈[®](Wellbutrin)的活性組成份。其亦為在美國販售作為戒煙助劑之賽邦[®](Zyban)的活性組成份。丁胺苯丙酮係為一種正腎上腺素(NA)及多巴胺(DA)之神經元吸收抑制劑，其不會抑制單胺氧化酶且在血清素之神經元吸收上具有可忽視的效應。雖然並未全然了解丁胺苯丙酮與其他抗抑鬱劑之作用機制，但假設該作用係藉由正腎上腺素及/或與多巴胺有關的機制所傳介。初期臨床證據提到預計量之抗抑鬱活性劑量的威補靈[®]用於動物模式中係為一種正腎上腺素(NA)之選擇性抑制劑(亞瑟，J.A.等，臨床精神學期刊，56：第 395-401 頁，1995)。一份最近的分析(史達爾，S.M.等，基本醫護指南，臨床精神學期刊 6(4)，第 159-166 頁，2004)推斷丁胺苯丙酮係經由正腎上腺素與多巴胺再吸收之雙重抑制而作用，其在大多巴胺運送器上具有較大的官能性潛能。

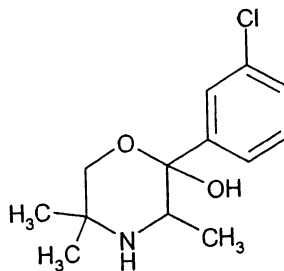
5



丁胺苯丙酮在男性以及實驗動物中多方面引起代謝。尿及血漿代謝產物包括生物轉變產物，其係經由丁胺苯丙酮之第三-丁基的羥基化作用及/或羰基之還原作用而形成。已有四種基礎代謝物被證實。其等為丁胺苯丙酮之赤-及蘇-胺基醇，丁胺苯丙酮之赤-胺基二醇(於尿中發現，但未在血漿中發現)，及嗎福啉醇代謝物。

嗎福啉代謝物(+/-)-(2R*,3R*)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇被認為係由丁胺苯丙酮(bupropion)之第三-丁基之羥基化作用所形成。

20

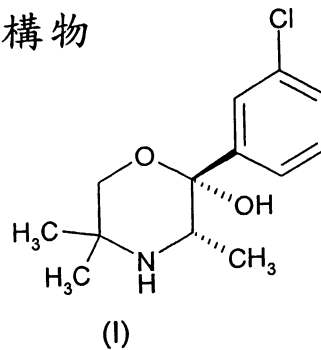


丁胺苯丙酮之嗎福啉醇代謝物

已發現的是儘管嗎福啉醇代謝物之(-)型式於人類血漿樣品中佔著顯著優勢，但(+)鏡像異構物，(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇存在有最大的單胺再吸收抑制活

性(WO 99/37305)，於下文中稱為式(I)化合物：

(+)-鏡像異構物



式(I)化合物及其鹽類及溶劑合物於治療憂鬱症(包括重
鬱症(MDD))，兩極性憂鬱症(I 及 II 型)，主要(單極性)抑鬱
及具非典型特徵之抑鬱(例如，昏睡、過食/肥胖症、嗜眠))，
10 注意力不集中過度反應症(ADHD)，肥胖症，偏頭痛，疼痛
(包括神經病性疼痛，例如，糖尿病性神經病變、坐骨神經
痛、非-特定性下背疼痛、多發性硬化疼痛、纖維肌炎疼痛、
與 HIV-相關之神經病變、神經痛例如，疱疹後神經痛及三叉
神經痛及由身體外傷所導致的疼痛、截肢、腫瘤、毒素或慢
15 性發炎症狀)、性功能障礙(包括壓抑性慾(低性慾)、壓抑性
喚起或動情、情慾亢盛障礙、壓抑女性性高潮、壓抑男性性
高潮、低性慾障礙(HSDD)、女性性慾障礙(FSDD)及由 SSRI-
等級之抗抑鬱劑治療所誘發之性功能障礙副作用，帕金森氏
症(包括於舒減帕金森氏症徵狀，其包括但非侷限於，行動力
20 缺陷及/或運動能力喪失，包括漸進喪失目的性運動的能力，
震顫，運動徐緩，運動機能亢進(中度及嚴重)，運動不能，
僵硬，平衡與協調機能障礙，及姿勢障礙)，阿茲海默氏症，
或對古柯鹼或含尼古丁(尤其是煙草)產物上癮上之用途業已
公開(WO 99/37305 及 US2003-0064988；二者均屬葛蘭素集

團公司)。

US 2003-0032643(葛蘭素集團公司)揭示式(I)化合物及其鹽類及溶劑合物類於治療季節性情感障礙，慢性疲勞，發作性睡病與認知損傷之用途。

5 US 2003-0083330(葛蘭素集團公司)揭示式(I)化合物及其鹽類或及溶劑合物類於治療酒精上癮之用途。

WO 00/51546 及 WO 01/62257(均屬席巴拉可公司)揭示丁胺苯丙酮代謝物於治療藉由抑制神經元單胺再吸收而改善之疾病，性功能障礙(包括勃起機能障礙)，情感障礙(包括抑
10 鬱，焦慮障礙，注意力不集中之過度反應症，兩極性與躁狂症狀，性功能障礙，精神病性-性功能障礙，貪食症，肥胖症或體重增加，發作性睡病，慢性疲勞徵候群，季節性情感障礙，經前徵候群，及物質上癮或濫用)，尼古丁上癮，腦功能障礙(包括老年癡呆，阿茲海默氏型癡呆，記憶喪失，記憶缺
15 失/健忘徵候群，癲癇，紊亂或知覺，昏迷，注意力降低，說話障礙，帕金森氏症，嵐諾氏徵候群(Lennox syndrome)，自閉症性疾病，自閉症，過動徵候群，精神分裂症，腦梗塞，腦出血，腦動脈硬化，腦靜脈栓塞及頭部損傷)，癲癇，戒煙及失禁上之用途。

20 多巴胺能藥劑例如，L-多巴，巴多來(pergolide)及在 D₂受體之 D₃ 亞型上之激動劑，例如，羅比那諾(ropinerole)及巴米貝索(pramipexole)被醫師推薦於 RLS 中用作為優先選擇的處理(史提亞司尼 K.等，肢體不安症候群及其等藉由多巴胺激動劑之治療，帕金森氏症及相關的疾病，7，第 21-25

頁，2001；查森 A. L.，治療肢體不安症候群及週期性肢動症之實施參數，睡眠，22(7)，第 961-968 頁，1999)。本案亦參考有關抑鬱病患中之丁胺苯丙酮 SR (諾夫辛格 E.A.等，丁胺苯丙酮 SR 從具有週期性肢動症之抑鬱病患中降低睡眠伴隨著覺醒之週期性肢動。臨床精神學期刊，61，858-862 頁，2000)。

【發明內容】

本發明之摘要

本發明係提供(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物於製造治療肢體不安症候群(RLS)之醫藥品的用途。

本發明之另一方面係提供治療哺乳動物中(人類或動物個體)肢體不安症候群(RLS)的方法，其包括將有效量之(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物給藥至該個體。

本發明之一方面係提供鏡像異構上純的(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物於製造治療肢體不安症候群(RLS)之醫藥品的用途。

本發明還有另一方面係提供治療哺乳動物中(人類或動物個體)肢體不安症候群(RLS)的方法，其包括將有效量鏡像異構上純的(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物給藥至該個體。

本發明之另一方面係提供(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物於製造

治療週期性肢動症(PLMD)之醫藥品的用途。

本發明之另一方面係提供治療哺乳動物中(人類或動物個體)週期性肢動症(PLMD)的方法，其包括將有效量(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑
5 合物或其製藥組成物給藥至該個體。

本發明之又一方面係提供鏡像異構上純的(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物於製造治療週期性肢動症(PLMD)之醫藥品的用途。

10 本發明還有另一方面係提供治療哺乳動物中(人類或動物個體)週期性肢動症(PLMD)的方法，其包括將有效量鏡像異構上純的(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物給藥至該個體。

本發明之詳細說明

15 可以領會本文中所提之”治療”係延伸至(不管是輕微，中度或嚴重者)症候群及經確立之症狀的預防法，預防復發及抑制或改善以及治療。

本文中所用之”肢體不安症候群(RLS)”亦已知為埃克本氏症候群且係為一具有 5-10%一般-人口普及率之感覺運動性
20 疾病。RLS 係為一系列於診斷手冊 ICD10 中之國際公認的疾病(第 VI 章，G25.8；世界衛生組織，日內瓦，1994)，DSM IV (睡眠異常除非特別說明否則如 307.47 所示)且亦列述於美國睡眠協會睡眠障礙之國際分類(ICSD)中(索皮 M.J，ICSD 主席，診斷分類指導委員會，明尼蘇達州，洛徹斯特市，

1990)。RLS 之特徵在於下肢過度重複肌肉痙攣，典型的係在睡眠時(包括週期性肢動(PLMs))發生。RLS 亦具有肌肉及骨頭中討厭的抽搐，燃燒或疼痛知覺之特徵，可用遭受”螞蟻爬”或”蟲蠕動”般作為比喻，通常係在晚上發生。感覺通常係在小腿中產生，有的時候係在大腿及腳中且一旦開始發生，就會不由自主地催促移動腿部來舒緩感覺及一般的不舒服。症狀較壞或特別在休息，傍晚及晚上時出現者藉由移動來解除。需要移動者平均每 20 至 40 秒鐘發生且移動持續大約 1 至 5 秒。於某些病患之情況中，RLS 較輕微且造成的不便較小，然而其他者則對睡眠影響甚巨，包括工作及社交活動(亞倫，R.P.及耳來，C.J.(2001)J 克林，神經生理；18：128-147 及耳來，C.J.(2003)北英格蘭醫藥期刊；348：2103-2109)。少數 RLS 案例係先前存在症狀之後發性(妊娠，腎衰竭及缺鐵性貧血)，可用下列症狀解析。診斷 RLS 之最小規範係由國際肢體不安症候群研究組織(IRLSSG)於 1995 年(華德，A.S.(1995)運動障礙；10：634-642)所出版且於 2003 年更新(亞倫等(2003)睡眠醫藥；4：101-119)。

使用式(I)化合物或其鹽或溶劑合物治療 RLS 可使個體之症狀改善，其可用一種或多種如下文之臨床方法，下列之給藥來測定：

PLMI(週期性肢動症指數)，PLMAI(具覺醒之週期性腿動指數)，PLMW(清醒時週期性腿動)，及 IRLS(國際肢體不安症候群)評量等級，然而亦可適當使用其他的方法(例如，臨床全球改進表，醫藥結論研究(MOS)睡眠程度之領域，聖瑪利

睡眠問卷表，及其他不舒服，睡眠效益，睡眠潛伏期，或睡眠循環中不同階段之睡眠時間百分比等測量)。

此外，式(I)化合物於治療 RLS 所可能引起增加上癮的傾向比使用例如 L-多巴之傳統藥劑之情況為少。

5 週期性肢動症(PLMD)係為一與 RLS 相關之症狀，亦可參考於美國睡眠協會睡眠障礙之國際分類(ICSD)(索皮 M.J，ICSD 主席，診斷分類指導委員會，明尼蘇達州，洛徹斯特市，1990)。PLMD 之特徵在於睡眠時肢體重複刻板的動作。該動作，最普通發生在腿部，亦可影響手臂。罹患者睡眠時
10 可能有或沒有注意到該動作。此等動作典型的每 20 至 40 秒發生一次，且可能伴隨著重複覺醒，及嚴重的斷片性睡眠。通常以疾病診斷，於每小時之睡眠中週期性肢動(PLMs)會發生五或多次。PLMs 係已知為非-REM(快速眼動)，在睡眠階段中最為普遍，其通常發生在上半夜。該疾病會造成不良的
15 睡眠及/或後續的白天倦睡。

雖然 RLS 及 PLMD 二者皆影響肢體且二者皆影響夜間個人的睡眠能力及白天之正常作息-其等係二種不同的疾病。RLS 動作最常在個人清醒時發生且係為一種對腿內不舒服或疼痛感覺之隨意反應。PLMD 動作最常在個人熟睡時發生且
20 係為不隨意的反應(非知覺控制的)。雖然在少數情況下，罹患者週期性肢動的人在仍清醒時可能注意到 PLMD 之不隨意動作，但彼等通常未能察覺此等動作。經估計約 80% 通常不具有 RLS。

使用式(I)化合物或其鹽或溶劑合物治療 PLMD 可使個體

之症狀改善，其可用一種或多種如列之臨床方法，下列之給藥來測定：PLMI(週期性肢動症指數)，PLMAI (具覺醒之週期性腿動指數)，然而亦可適當使用其他的方法。

本文中所用之”鏡像異構上純的”係指該組成物含有大於約 90%以重量計之想要的鏡像異構物，較佳者為大於約 95%以重量計之想要的鏡像異構物，更佳者為大於約 99%以重量計之想要的鏡像異構物，最佳者為大於約 99.5%以重量計之想要的鏡像異構物，該重量百分比係以式(I)化合物之總重量計。

10 根據本發明的用途，以式(I)化合物之製藥上可接受的鹽類或溶劑合物類為較佳，特別是美國專利案第 6,342,496 B1 號，美國專利案第 6,337,328 B1 號，美國專利案第 6,391,875 B1 號，美國專利案第 6,274,579 B1 號，美國專利申請案 2002/0052340 A1，2002/0052341 A1，及 2003/0027827 A1
15 號，以及 WO 01/62257，WO 99/37305，WO 00/51546 及 WO 01/62257 號中所揭示者。適當製藥上可接受的鹽類可包括但非侷限於：氫氯酸鹽，氫硫酸鹽及其他硫酸鹽類，磷酸氫鹽及其他磷酸鹽類，甲烷磺酸鹽，對-甲苯磺酸鹽，醋酸鹽，反式丁烯二酸鹽，酒石酸鹽等。於其中，以(+)-(2S,3S)-2-(3-氯
20 苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇氫氯化物為特別佳。

製備

式(I)化合物或其鹽或溶劑合物可根據 WO 99/37305，US 2003-0064988，US2003-0032643 及 US2003-0027827(全部屬於葛蘭素集團公司)或 WO 00/51546 及 WO 01/62257(二者均

屬席巴拉可公司)中所說明的步驟製成單離型式，且較佳者為鏡像異構上純的型式，其過程內容併入本文作為參考。

配劑之劑量

式(I)化合物或其鹽或溶劑合物係以單離型式，且較佳係以鏡像異構上純的型式給藥。

所需之式(I)化合物或其鹽或溶劑合物能達到想要之治療效應的劑量係，當然依許多因素，例如，給藥模式及被治療之接受者而定。一般，每日劑量係在 0.02 至 5.0 毫克/公斤之範圍內，更特別為 0.1 至 1.5 毫克/公斤，或 0.15 至 1.2 毫克/公斤。更特別的範圍包括 0.02 至 2.5 毫克/公斤，0.02 至 1.0 毫克/公斤，0.1 至 1.5 毫克/公斤，0.02 至 0.25 毫克/公斤，0.02 至 0.15 毫克/公斤及 0.02 至 0.07 毫克/公斤，每日劑量以單一次或全日以單一或分割的劑量給定。於 RLS 之治療中，較佳係每日之適當時間給藥使得式(I)化合物之血漿濃度高峰與晚間或就寢時間者一致。

式(I)化合物或其鹽或溶劑合物可以化合物本身用於治療肢體不安症候群(RLS)，但較佳係與一種或多種製藥上可接受的載體，稀釋劑或賦形劑，以製藥配劑的型式存在。載體，稀釋劑或賦形劑當然必須在意義上與配劑之其他組成份相容且不得對接受者有害。載體可為固態或液態，或二者皆是，且較佳係與試劑配製成一單位劑量配劑，例如，含有 1 毫克，2 毫克，5 毫克，10 毫克，20 毫克，40 毫克，60 毫克，80 毫克，100 毫克，120 毫克，150 毫克及 200 毫克之式(I)化合物或其鹽或溶劑合物之錠劑，以 10-80 毫克式(I)化合物或其鹽或溶劑合

物為更佳。用於本發明之適當配劑係包括持續釋放固態-劑量配劑，任意的經薄膜包埋之固態-劑量配劑，且尤其是錠劑及膠囊配劑，例如，口服給藥式(I)化合物，特別為每日一次給藥，例如，闡明於下列實例 1 至 5 中者。

5 配劑包括彼等適合於口服，經直腸，局部的，口腔(例如舌下)及非經腸胃(例如，皮下，肌肉內，皮內或靜脈內)給藥者。

適合於口腔(舌下)給藥之配劑包括錠片類，其係將式(I)化合物或其鹽或溶劑合物包含於調味基質中，一般係為蔗糖及金
10 合歡膠或西黃蓍膠，及將藥劑包含於惰性基質例如明膠及甘油或蔗糖及金合歡膠中之糖錠。

適合於非經腸胃給藥之本發明的配劑可方便地包括式(I)化合物或其鹽或溶劑合物之無菌水性製劑，較佳係與所想要的接受者之血液等滲壓。此等製劑較佳係以靜脈給藥，雖然，亦可
15 藉由皮下，肌肉內，或皮下注射給藥來達到效應。此等製劑可方便的藉著將藥劑與水摻合而製備且將產生的溶液調成無菌且與血液等滲壓。

適合於肛門給藥之配劑較佳係以單位劑量栓劑呈現。其等可藉著將式(I)化合物與一種或多種習用之固態載體，例如，椰子油摻合，且然後將產生的混合物模壓而製備。
20

適合於局部施用在皮膚上之配劑宜採用軟膏、乳劑、洗劑、糊膏、凝膠、噴霧劑、經皮貼布、氣溶膠、或油的型式。可使用的載體包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇及其中二種或多種之組合物。

可瞭解的是除了上述特別提及之組成份外，配劑可包括其他習用於此方面技藝具有關於所述配劑之種類的藥劑。

【實施方式】

配劑實例

- 5 下列非用於限定的實例係闡明使用於本發明中之適當配劑，特別是用於每日一次給藥者。

實例 1

組成份	數量/單位 (毫克)
錠劑核心	
式(I)化合物.HCl	22.86(*)
微晶纖維素(微晶纖維素 PH102)歐洲製藥/USNF	176.20
羥基丙基甲基纖維素(甲基纖維素 E4M CR)歐洲製藥/USNF	120.25
硫酸氫鈉	3.25
純水(於處理中被移除)歐洲製藥	足量
硬脂酸鎂歐洲製藥/USNF	2.44
小計	325.00
包埋錠劑	
Opadry 白：OY-S-28876	13.00
總計	338.00

(*)相當於 20 毫克式(I)化合物

10 實例 2

組成份	數量/單位
-----	-------

	(毫克)
錠劑核心	
式(I)化合物.HCl	45.72(*)
微晶纖維素(微晶纖維素 PH102)歐洲製藥/USNF	159.84
羥基丙基甲基纖維素(甲基纖維素 E4M CR)歐洲製藥/USNF	13.75
硫酸氫鈉	3.25
純水(於處理中被移除)歐洲製藥	足量
硬脂酸鎂歐洲製藥/USNF	2.44
小計	325.00
包埋錠劑	
Opadry 白 : OY-S-28876	13.00
總計	338.00

(*)相當於 40 毫克式(I)化合物

實例 3

組成份	數量/單位 (毫克)
錠劑核心	
式(I)化合物.HCl	68.58(*)
微晶纖維素(微晶纖維素 PH102)歐洲製藥/USNF	153.23
羥基丙基甲基纖維素(甲基纖維素 E4M CR)歐洲製藥/USNF	97.50
硫酸氫鈉	3.25
純水(於處理中被移除)歐洲製藥	足量
硬脂酸鎂歐洲製藥/USNF	2.44

小計	325.00
包埋錠劑	
Opadry 白：OY-S-28876	13.00
總計	338.00

(*)相當於 60 毫克式(I)化合物

實例 4

組成份	數量/單位 (毫克)
錠劑核心	
式(I)化合物.HCl	91.44(*)
微晶纖維素(微晶纖維素 PH102)歐洲製藥/USNF	130.37
羥基丙基甲基纖維素(甲基纖維素 E4M CR)歐洲製藥/USNF	97.50
硫酸氫鈉	3.25
純水(於處理中被移除)歐洲製藥	足量
硬脂酸鎂歐洲製藥/USNF	2.44
小計	325.00
包埋錠劑	
Opadry 白：OY-S-28876	13.00
總計	338.00

(*)相當於 80 毫克式(I)化合物

5

實例 5

組成份	數量/單位
-----	-------

	(毫克)
錠劑核心	
式(I)化合物.HCl	11.43(*)
微晶纖維素(微晶纖維素 PH102)歐洲製藥/USNF	160.87
羥基丙基甲基纖維素(甲基纖維素 E4M CR)歐洲製藥/USNF	146.25
硫酸氫鈉	3.25
純水(於處理中被移除)歐洲製藥	足量
硬脂酸鎂歐洲製藥/USNF	3.25
小計	325.05
包埋錠劑	
Opadry 白：YS-1R-7003	9.75
總計	334.80

(*)相當於 10 毫克式(I)化合物

上述實例 1 至 5 係以類似於下列一般方法之過程製得：將藥物物質與作為速率控制聚合物之所述製藥上可接受的賦形劑，包括 HPMC 混拌並濕粒化。首先將酸性穩定劑(硫酸氫鈉)溶解於純水中以產生顆粒溶液，且然後藉習用之處理技術，例如高剪力或流動床處理法，接著乾燥、碾磨、混拌，壓縮成錠劑，最後包埋水性薄膜而製成顆粒。

生物數據

試管內突觸體的吸收

10 試管內吸收係如前文所述，使用分別以 $[^3\text{H}]$ -多巴胺， $[^3\text{H}]$ -NA 及 $[^3\text{H}]$ -血清素作為運送基質從老鼠 caudoputamen(用於多巴胺吸收)及下視丘(用於 NA 及血清素吸收)製得的突觸

體來測定。參閱愛卡德，S.B.，R.A.馬克威，及 R.M.飛利斯，運送部位於丘腦下部及紋狀體的兒茶酚胺吸收系統之結構活性研究。相似性與相異性。分子藥理學，21：第 374-9 頁，1982。

- 5 用於獲取試管內吸收數據之突觸體係從下視丘或紋狀體中藉著將組織於一含有異菸鹼異丙醯膽磷酸鹽之 0.3M 蔗糖/25mM Tris pH7.4 緩衝液中緩慢地均質化以抑制單胺氧化酶而獲得。均質體係在 4°C 時以 1100 x 克離心分離 10 分鐘且將上澄液用於吸收研究。將上澄液(~1 毫克組織蛋白質)於
- 10 37°C 下於 Km 濃度之 [³H]-正腎上腺素，[³H]-多巴胺或 [³H]-血清素於經改質克漢二氏緩衝液(118 mM NaCl，5 mM KCl，25 mM NaHCO₃，1.2 mM NaH₂PO₄，1.2 mM MgSO₄，11 mM 右旋糖，2.5 mM CaCl₂)，含或不含藥物，中培育 5 分鐘。於此等條件下，對基質及組織(含經運送的總基質<5%)二者皆為
- 15 線性吸收。非特定的吸收係定義為於 0°C 下吸收。已經運送至突觸體之 [³H]-基質係藉著在 GF/B 濾器上過濾且用冷克漢二氏緩衝液清洗而從 [³H]-基質中分離出來。於液體閃爍計數器中計算濾器之氙。

- 突觸體於試管內吸收之數據係如下列表 1 所示者。式(I)
- 20 化合物抑制正腎上腺素(NA)吸收之 IC₅₀ 為 1.1μM。式(I)之化合物於多巴胺(DA)吸收上之 IC₅₀ 為~10 μM。式(I)化合物於 30 μM 時顯示出未抑制血清素。

表 1

化合物	IC ₅₀ NA	IC ₅₀ DA	IC ₅₀ 血清素
-----	---------------------	---------------------	----------------------

式(I)	1.1±0.07	9.3±0.41	> 30
------	----------	----------	------

吸收值為 3 個分開實驗的平均值±SEM。IC₅₀ 值係為抑制吸收 50%所需的濃度(μM)。

人類單胺運送器上之功能性再吸收抑制性

將三種於多巴胺(hDAT)正腎上腺素(hNET)及血清素(hSERT)表現人類單胺運送器之分離的細胞系用於測定式(I)化合物(如同其氫氯酸鹽亦同)之功能性再吸收抑制性。使用下列方法。

人類正腎上腺素運送器(hNET)：將表現人類正腎上腺素運送器之 MDCK/hNET(狗腎臟)細胞(4×10^4 細胞/孔洞)於分析前一天置於 96-孔洞格上。當 80%細胞融合時，將細胞單層清洗且用含測試化合物及/或載體經改質的 Tris-HEPES 緩衝液 pH7.1 於 25°C 下預先培育 20 分鐘，然後加入 25nM [³H]正腎上腺素使總體積成為 200 微升且將細胞再培育 10 分鐘。然後將孔洞中的細胞沖洗二次，以 1% SDS 溶解緩衝液予以溶解且將溶成物計算出來以測定[³H]正腎上腺素吸收。非-特定的信號係在 10μM 去鬱敏(desipramine)存在之下測定。[³H]正腎上腺素吸收之降低相當於載體對照組之 50%或更大(≥50%)者表示顯著的抑制活性。

人類多巴胺運送器(hDAT)：將表現人類多巴胺運送器(hDAT)之 CHO-K1/hDAT 細胞(8×10^4 細胞/孔洞)於分析前一天置於 96-孔洞格上。細胞係用含測試化合物及/或載體之經改質的 Tris-HEPES 緩衝液 pH7.1 於 25°C 下預先培育 20 分鐘，然後加入 50nM [³H]多巴胺使總體積成為 200 微升且再

培育 10 分鐘。然後將孔洞中的細胞沖洗二次，以 1% SDS 溶解緩衝液予以溶解且將溶成物計算出來以測定 $[^3\text{H}]$ 多巴胺吸收。非-特定的信號係在 $10\mu\text{M}$ 諾米芬辛(nomifensine)存在之下測定。 $[^3\text{H}]$ 正腎上腺素吸收之降低相當於載體對照組之 50%或更大($\geq 50\%$)者表示顯著的抑制活性。

人類血清素運送器(hSERT)：將表現人類血清素運送器(hSERT)之 HEK-293/hSERT 細胞(5×10^4 細胞/試管)於分析前加至 96-管支架之小試管中。細胞係用含測試化合物或載體之經改質的 Tris-HEPES 緩衝液 pH7.1 於 25°C 下預先培育 20 分鐘，然後加入 $65 \text{ nM } [^3\text{H}]$ 血清素使總體積成為 200 微升且再培育 10 分鐘。然後細胞係藉由過濾法通過細胞採集器以含 0.1% BSA 之 PBS 緩衝液清洗四次計算 GF/B 過濾器以測定 $[^3\text{H}]$ 血清素吸收。非-特定的信號係在 $10 \mu\text{M}$ 苯氧丙胺存在之下測定。 $[^3\text{H}]$ 血清素吸收降低相當於載體對照組之 50%或更大($\geq 50\%$)者表示顯著的抑制活性。

化合物係於 10, 1, 0.1, 0.01 及 $0.001\mu\text{M}$ 篩選。此等相同的濃度係並行施用於一未處理之細胞的個別群組中且只有在觀察到明顯的吸收抑制性時方才評估可能由化合物所誘發的細胞毒性。殘留在濾器上之放射活性係藉著使用派克閃爍計數器過夜計數閃爍而測定。

式(I)化合物之氫氯酸鹽之單胺再吸收抑制性上之勢能係在下列三個個別的實驗，每個實驗以二重覆進行($n=3$)之後 IC_{50} (以 μM 為單位；平均值 $\pm\text{SEM}$)表述於如下表 2 中。以最高濃度試驗 ($10\mu\text{M}$)，化合物於 hDAT($\text{pIC}_{50}=6.36$) 及

hNET(pIC₅₀=6.70)二者上證明了再吸收抑制性，但並未在 hSERT(pIC₅₀<5)上觀察到再吸收抑制性。於任何引起再吸收抑制性之濃度上未觀察到細胞毒性。

表 2

化合物	hNET	hDAT	hSERT
式(I)HCl	0.20±0.05(n=3)	0.44±0.01(n=3)	> 10 (n=3)

5

多巴胺運送器(DAT)受體佔有期間研究

研究係分成二部份進行。A 部份係利用正子發射型電腦斷層技術(PET)在靜脈給藥以式(I)化合物至假穩定狀態後來述說濃度-百分比佔有期間與多巴胺運送器(DAT)之關係。B 部份係用 PET 來評估多巴胺運送器(DAT)於式(I)化合物經由改良之釋放口服配劑給藥至假穩定狀態後之佔有時間過程。使用於本研究中 DAT 上標記佔有期間之搜尋器為 ¹¹C-βCIT-FE。

A 部份： 六位健康男性志願者每位以靜脈給藥接受 20.6 毫克式(I)化合物，經由 2-小時負載輸入量，接著 2-小時維持輸入量以達到假穩定狀態。然後每一個體接受另外的兩個式(I)化合物劑量(61.8 毫克及 91.2 毫克)，各劑量相隔 3 週。基線 PET 掃描係在式(I)第一劑之前一及七天之間進行，且然後於三種攝取劑量各自開始之後，進行各個後-劑 PET 掃描 2.5 小時。

灌注用之濃縮物溶液係調配成每毫升含有 10 毫克游離鹼當量作為式(I)化合物之氫氯酸鹽，且包含透明無色的溶液，pH 係用 50 毫莫耳檸檬酸鹽緩衝液調整到約 4.5。產物於注

射給藥前係用 0.9%重量-對-體積比(w/v)之氯化鈉稀釋成 250 毫升總體積。

研究顯示出式(I)化合物在紋狀體中有效地結合至多巴胺運送器上。觀察到清楚的濃度-依賴運送器佔有，於 20.6 毫克，
5 61.8 毫克及 91.2 毫克劑量之情況中觀察到分別具有 $14 \pm 0.38\%$ ， $37 \pm 8.0\%$ 及 $47 \pm 6.8\%$ 受體佔有值。

B 部份： 六位健康男性志願者每日一次經由改良之釋放口服配劑接受式(I)化合物達 6 天以便在最後一天達到假穩定狀態。

10 每個個體進行四次 ^{11}C - βCIT -FE PET 掃描，第一次係在給藥前 1 及 7 天間，其餘三次係在 6，12 及 24 小時之時，接著最後一次係在第 6 天進行。口服配劑係為含有 20 毫克及 40 毫克呈氫氯酸鹽之式(I)化合物之未包埋錠劑；配製之
15 詳細說明陳述於下文實例 6 及 7 中(以類似於前文實例 1 至 5 之方法製備)。

該 60 毫克式(I)化合物之口服劑量於藥物之最後劑量 6 小時後造成 $29\%(29 \pm 5.3\%)$ 之平均受體佔有期間。進一步的 PET 調查顯示受體佔有期間度在接著的 6 個小時期間內於平均 $27\%(27 \pm 11.3\%)$ 上保持著幾乎相同的量。從研究之 B 部份
20 得到的結果與從 A 部份得到的結果一致。

實例	組成份	數量/單位(毫克)
6	式(I)化合物.HCl	45.72(*)
	微晶纖維素(微晶纖維素 PH-102)EP/USP	70.30

	羥基丙基甲基纖維素(甲基纖維素 E4M CR)EP/USP	81.26
	硫酸 EP/USP	2.72
	純水(於處理中被移除)EP/USP	足量
	乾燥之乳糖一水合物噴劑 EP/USP	足量
	硬脂酸鎂 EP/USP	121.75
	總計	3.25
		325.00
7	式(I)化合物.HCl	22.86 ^(ξ)
	微晶纖維素(微晶纖維素 PH102)EP/USP	93.16
	羥基丙基甲基纖維素(甲基纖維素 E4M CR)EP/USP	81.26
	硫酸 EP/USP	2.72
	純水(於處理中被移除)EP/USP	足量
	乾燥之乳糖一水合物噴劑 EP/USP	121.75
	硬脂酸鎂 EP/USP	3.25
	總計	325.00

(*) 相當於 40.00 毫克式(I)化合物

(^ξ) 相當於 20.00 毫克式(I)化合物

前文所列之生物數據證明了式(I)化合物於人類個體可抑制多巴胺運送器。因此，式(I)化合物因強化罹患 RLS 或罹患 PLMD 病患之與多巴胺有關的活性的結果而可以有效的處理 RLS 或 PLMD。

如本發明所說明者，很明顯的是可同樣在許多方面中變化。此等變化並不會被視為背離本發明之精神及範圍，且所

有此等改變對精於此方面技藝之人士係顯而易知者將包含於下列申請專利範圍內。

5

10

15

20

五、中文發明摘要：

本發明係關於(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福
啉醇(morpholinol)之新穎用途，特別是其等於治療肢體不安症候
群之用途，或其等於治療周期性肢動症（PLMD）之用途。

5

10

六、英文發明摘要：

This invention relates to a novel use of (+)-(2S,3S)-2-(3-
chlorophenyl)-3,5,5-trimethyl-2-morpholinol, in particular its use in
15 the treatment of Restless Legs Syndrome, or its use in the treatment
of Periodic Limb Movement disorder (PLMD).

十、申請專利範圍：

1. 一種(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物於製造用來治療肢體不安症候群之醫藥品的用途。
- 5 2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，該(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物係鏡像異構上純的。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中，該鹽為(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇氫氯化物。
- 10 4. 一種於哺乳類動物中治療肢體不安症候群(RLS)的方法，其包括將有效量之(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物給藥至該病患。
5. 如申請專利範圍第 4 項的方法，其中，該(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物係鏡像異構上純的。
- 15 6. 如申請專利範圍第 4 或 5 項的方法，其中，該鹽為(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇氫氯化物。
7. 一種(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物於製造用來治療周期性肢動症之醫藥品的用途。
- 20 8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中，該(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物係鏡像異構上純的。
9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項之用途，其中，該鹽為(+)-

(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇氫氯化物。

10. 一種於哺乳類動物中治療周期性肢動症 (PLMD) 的方法，其包括將有效量之(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物或其製藥組成物給藥至該病患。

11. 如申請專利範圍第 10 項的方法，其中，該(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇或其鹽或溶劑合物係鏡像異構上純的。

12. 如申請專利範圍第 10 或 11 項的方法，其中，該鹽為(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎福啉醇氫氯化物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。 無

(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：

無