(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201035054 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：099105395 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 02 月 25 日
(51)Int. Cl.： *C07D221/06 (2006.01)* *A61K31/473 (2006.01)*
A61P25/16 (2006.01)
(30)優先權：2009/02/27 丹麥 PA 2009 00274
2009/02/27 丹麥 PA 2009 00279
2009/02/27 丹麥 PA 2009 00282
(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥
(72)發明人：維克司壯 漢肯 (SE)；裘傑森 莫頓 (DK)；摩克 尼爾斯 (DK)；拉森 珍妮佛 LARSEN, JENNIFER (CA)；邦 安德森 班尼 BANG-ANDERSEN, BENNY (DK)；薩傑 湯瑪斯 尼可拉 SAGER, THOMAS NIKOLAJ (DK)；布斯基 艾斯克 (DK)；托魯普 拉斯 TORUP, LARS (DK)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：5 共 108 頁

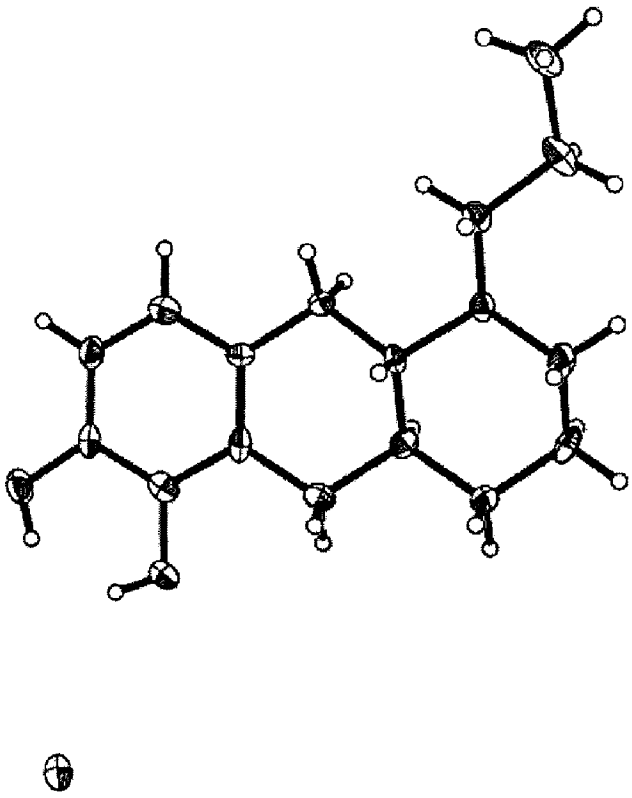
(54)名稱

投予（４ａＲ，１０ａＲ）－１－ｎ－丙基－１，２，３，４，４ａ，５，１０，１０ａ－八氫－苯并〔ｇ〕喹啉－６，７－二醇的方法與其醫藥組成物

METHODS OF ADMINISTERING (4AR, 10AR)-1-N-PROPYL-1,2,3,4,4A,5,10,10A-OCTAHYDRO-BENZO[G]QUINOLINE-6,7-DIOL AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

(57)摘要

所揭示者為供投予(4aR,10aR)-1-n-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及相關化合物以治療諸如帕金森氏病及腿不寧症候群之神經性病症之醫藥組成物及方法。



對映異構化合物10之晶體結構。
絕對組態藉由『重』溴原子之異常散射來測定。

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201035054 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：099105395 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 02 月 25 日
(51)Int. Cl.： *C07D221/06 (2006.01)* *A61K31/473 (2006.01)*
A61P25/16 (2006.01)
(30)優先權：2009/02/27 丹麥 PA 2009 00274
2009/02/27 丹麥 PA 2009 00279
2009/02/27 丹麥 PA 2009 00282
(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥
(72)發明人：維克司壯 漢肯 (SE)；裘傑森 莫頓 (DK)；摩克 尼爾斯 (DK)；拉森 珍妮佛 LARSEN, JENNIFER (CA)；邦 安德森 班尼 BANG-ANDERSEN, BENNY (DK)；薩傑 湯瑪斯 尼可拉 SAGER, THOMAS NIKOLAJ (DK)；布斯基 艾斯克 (DK)；托魯普 拉斯 TORUP, LARS (DK)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：5 共 108 頁

(54)名稱

投予（４ａＲ，１０ａＲ）－１－ｎ－丙基－１，２，３，４，４ａ，５，１０，１０ａ－八氫－苯并〔ｇ〕喹啉－６，７－二醇的方法與其醫藥組成物

METHODS OF ADMINISTERING (4AR, 10AR)-1-N-PROPYL-1,2,3,4,4A,5,10,10A-OCTAHYDRO-BENZO[G]QUINOLINE-6,7-DIOL AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

(57)摘要

所揭示者為供投予(4aR,10aR)-1-n-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及相關化合物以治療諸如帕金森氏病及腿不寧症候群之神經性病症之醫藥組成物及方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於投予(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇以治療神經性病症之方法及其醫藥組成物。

【先前技術】

在帕金森氏病（Parkinson's disease，PD）之症狀治療中使用多巴胺替代劑必定成功提高患者之生活品質。已使用許多年且仍為治療PD之最高標準的L-DOPA減輕特徵為運動緩慢（運動徐緩）、強直及/或顫動之PD的運動症狀。當然，L-DOPA充當將生物代謝為多巴胺（dopamine，DA）之前藥。DA接著活化腦中之多巴胺受體，該等受體分為兩種類型：即D1及D2受體。可將D1受體分為D_1及D_5受體，而可將D2受體分為D_2、D_3及D_4受體。然而，多巴胺替代治療具有限制，尤其在長期治療之後。

罹患PD之患者可在達到正常功能之「開」時期與為嚴重震顫麻痺之「關」時期之間循環。另外，因此儘管L-DOPA在整個疾病過程中仍為有效之抗帕金森氏病藥劑，但患者可能會經歷深度失能（Obeso, JA等人, *Neurology* 2000, 55, S13-23）。值得注意的是，DA促效劑引起之運動困難比L-DOPA輕，但對於患有運動困難之PD患者此價值有限，此係因為很多患者患有中度至重度PD且其通常需要L-DOPA之功效。

已證明模仿DA之作用的抗帕金森氏病藥劑在治療PD

中有效。諸如普拉克索（Pramipexole）之選擇性 D2-促效劑有效，但在晚期 PD 中無效且最終需要與 L-DOPA 互補或由 L-DOPA 替代。阿樸嗎啡（Apomorphine）為充當有效 D1/D2 促效劑之兒茶酚胺抗帕金森氏病藥劑。詳言之，此藥物適用作已接受長期 L-DOPA 治療之嚴重失能患者之「關」時期中之救援。然而，由於其不良口服生物可用率及高首次通過效應，阿樸嗎啡僅限於其臨床應用。為克服高首次通過效應及不良口服生物可用率，必須將阿朴嗎啡皮下投予。一般而言，兒茶酚胺之不良口服生物可用率已阻止其臨床上用作經口投予藥物。

除 PD 外，多巴胺激導性轉換增加可能有利之其他疾病包括治療抑鬱症以改善心理機能（包括各種認知的方面）。多巴胺激導性轉換作為減食慾劑對肥胖症治療可能具有積極的效果。其可改善輕微腦功能障礙（minimal brain dysfunction，MBD）、發作性睡病及潛在改善精神分裂症之負性、正性以及認識症狀。腿不寧症候群（Restless leg syndrome，RLS）及週期性肢體抽動障礙（periodic limb movement disorder，PLMD）為替代適應症，其臨床上用 DA 促效劑治療。

此外，亦可藉由用 DA 促效劑治療改善陽萎及勃起困難。因此，改善女性與男性之性功能之另一可能指示為用 DA 促效劑治療，此係因為勃起困難（男性中為陽萎）及例如絕經女性中之性刺激（刺激陰道潤滑及陰蒂勃起）潛在地可經由 DA 受體刺激來達成。關於此點，值得注意的是，

臨床上使用舌下給予之阿樸嗎啡改善勃起困難。

L-DOPA 及 D2 促效劑普拉克索作為亨丁頓氏病（Huntington's disease）之治療劑的臨床研究顯示有希望之結果；因此亨丁頓氏病之治療為本發明化合物之另一潛在應用。DA 與調節心血管及腎臟系統有關，且因此，可認為腎衰竭及高血壓為本發明化合物之替代適應症。

儘管長期關注該領域，但明顯尚未滿足對開發用於治療 PD 之有效及活性藥物之需要。給予連續多巴胺激導性刺激之混合 D1/D2 促效劑可實現該等未滿足的需要。為此目的，已將(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇[本文稱為化合物 **10**]確定為可治療 PD 之有效 D1/D2 促效劑。然而，如先前所提及，兒茶酚胺之不良口服生物可用率已阻止其臨床上用作經口投予藥物。

或者，藥物之口腔黏膜遞送主要利用舌下及頰黏膜作為吸收部位，但認為整個口腔可用於藥物之黏膜（局部效應）及經黏膜（全身效應）吸收。由於易於投予，故口腔為藥物遞送之具有吸引力部位。此外，與腸、直腸及鼻黏膜相比，口腔之酶活性低，此可導致吸收改善及此吸收部位之刺激降低。與鼻上皮相比，口腔對損傷及刺激較不敏感。

口腔黏膜給下伏組織提供保護塗層，同時充當微生物之障壁且控制物質通過口腔。在人類中，頰膜由角質化及非角質化紋狀上皮組成。包括分配特性、電離度及分子大小之許多因素影響藥物輸送穿過薄膜。然而，許多藥物不

會以足夠適用之量穿過頰膜。

一般而言，對於需要短期藥物遞送之病症，舌下途徑較佳，然而若需要長期藥物遞送，則通常利用頰內途徑。此外，舌下或頰內藥物調配物為患者（例如患有帕金森氏病且吞服習知口服藥物調配物（諸如錠劑或膠囊）具有困難之患者）提供具有吸引力之替代物。關於頰內藥物遞送之綜述參見：Shojaei, *J. of Pharmacy & Pharm. Sci.*, 1998, 1, 15；Rossi 等人, *Drug Discovery Today* 2005, 2, 1, 59；及 Pather 等人, *Expert Opinion on Drug Delivery* 2008, 5, 531。舌下途徑與傳統經口投予之錠劑相比通常致使起始作用較快發生，且經由舌下血管吸收之部分繞過肝首次代謝過程（Motwani 等人, *Clin. Pharm.* 1991, 21, 83-94；及 Ishikawa 等人, *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 230-232）。

由於頰內高血管分布，頰內遞送之藥物可直接進入全身循環且不經歷首次肝代謝。此外，經由頰內途徑投予之治療劑不會曝露於胃腸道環境下（Mitra 等人, *Encyclopedia of Pharm. Tech.* 2002, 2081-2095）。此外，相對於鼻及直腸途徑，頰黏膜具有低酶促活性。因此，與其他投藥途徑相比，歸因於生物化學降解作用之藥物失活可能較慢且較少（de Varies 等人, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 1999, 8, 271-303）。

因為口腔黏膜更新相對較快，所以與其他遞送方式相比，頰內遞送使口腔之變色減至最少。頰內遞送亦優於其他遞送方式。舉例而言，在兒茶酚胺經皮遞送下觀測到局

部皮膚刺激。此外，注射部位之刺激及經分解之阿朴嗎啡之沈澱有時與其間歇皮下投予以及經由連續輸注遞送相關。

為此，發明者已發現經由口腔黏膜遞送投予(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇及相關化合物之方法。此舉已藉由開發用於在帕金森氏病之治療中頰內投予之該等化合物之新穎醫藥組成物以及本申請案中所揭示之其他條件來達成。因此，本發明提供用於頰內投予之醫藥組成物，其包含本發明化合物中之一者或醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

分別地，鼻黏膜提供口服及非經腸投予之替代方法；鼻內投予為達成許多藥物之治療效果的實用方式。此方法之優點為可容易且簡單地投予藥物，且可達成局部或全身效應。在鼻投藥中，必須將生物活性物質在能使其穿透黏膜或經由黏膜吸收之條件下施用於鼻黏膜。鼻黏膜下之大量血液毛細管網路尤其適合於快速且有效地全身吸收藥物。此外，鼻上皮膜實際上由單層上皮細胞（假複層上皮）組成且可能比其他具有鱗狀上皮層之黏膜表面（諸如嘴、陰道等）更適於藥物投予。

此外，鼻內投予在腦中發揮其作用之藥物之優點在於，血腦障壁（blood-brain-barrier，BBB）對藥物之障礙可能比藥物必須經由『正常』血流穿過BBB小。對於鼻內投予基於CNS之藥物而言，起始作用之發生亦可明顯快於其

他投藥途徑。

發明者已發現經由鼻內投予來投予(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇及相關化合物之方法。此舉已藉由開發用於在帕金森氏病之治療中鼻內投予之該等化合物之新穎醫藥組成物以及本申請案中所揭示之其他條件來達成。因此，本發明提供用於鼻內投予之醫藥組成物，其包含本發明化合物中之一者或醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

此外，將經由皮膚將醫藥劑遞送至體循環同時仍提供優於口服投藥之若干其他優點視為理想投藥途徑。舉例而言，繞過胃腸（gastrointestinal，GI）道將消除通常發生之GI刺激，且避免因肝臟而產生之部分首次通過失活。此外，藥物在數小時或數天內穩定吸收可能優於由口服劑型產生之最高及最低血液含量。另外，患者通常會忘記吃藥，且若每天必須吞服若干藥丸即使是最切實順從者亦會感到厭煩。與口服途徑相比，經皮途徑更有效之處亦可在於，其可提供相對較快或較慢（延長）之吸收及治療起始作用之發生。

經皮遞送亦引起固有問題，此部分係因為皮膚之性質。皮膚基本上為藉由充當障壁來保護軀體之厚膜。因此，藥物或任何外部藥劑穿過皮膚為複雜的過程。皮膚之結構包括相對較薄之表皮或外層及較厚內層（稱為真皮）。藥物要穿透完整皮膚的話，其必須首先進入且穿過作為表皮之外層的角質層。接著，藥物必須穿透有活力表皮、乳頭狀

真皮及毛細管壁從而進入血流或淋巴隙（lymph channel）。各組織具有不同的抗穿透特徵，但角質層為經皮及表面藥物吸收之最穩固障壁。角質層之緊湊細胞填充有角蛋白。細胞之角質化及密度可導致皮膚對某些藥物不滲透。

近年來，經皮遞送之進展包括調配滲透增強劑（皮膚穿透增強劑）。滲透增強劑通常為易於進入角質層中且使藥物穿過皮膚增強之親脂性化學品。亦已出現非化學方式改善經皮遞送；此等方式包括超音波技術、離子導入技術及電穿孔技術。

發明者已發現經由經皮遞送來投予(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇及相關化合物之方法。此舉已藉由開發用於在帕金森氏病之治療中經皮投予之該等化合物之新穎醫藥組成物以及本申請案中所揭示之其他條件來達成。因此，本發明提供用於經皮投予之醫藥組成物，其包含本發明化合物中之一者或醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【發明內容】

本發明係關於一種穿過口腔黏膜、鼻黏膜或皮膚遞送之醫藥組成物，其包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

另一個方面係關於一種穿過口腔黏膜、鼻黏膜或皮膚遞送之醫藥組成物在製備供治療帕金森氏病之醫藥品中之用途，該醫藥組成物包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基

-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明之一些方面係關於一種穿過口腔黏膜遞送之醫藥組成物，其包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。另一個方面係針對一種穿過口腔黏膜遞送之醫藥組成物，其包含外消旋反式-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

另一個方面係關於一種 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽穿過口腔黏膜遞送之方法。又，本發明之一個方面係關於穿過口腔黏膜遞送之醫藥組成物在製備供治療神經病症之醫藥品中之用途，該醫藥組成物包含治療有效量之 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一個方面，神經病症為帕金森氏病。

本發明之另一個所關注者係針對一種治療神經病症之方法，其包含投予用於穿過口腔黏膜遞送治療有效量之 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物。在一個方面，神經病症為帕金森氏病。

本發明之另一個方面係關於一種用於鼻內投予之醫藥組成物，其包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。另一個方面係針對一種用於鼻內投予之醫藥組成物，其包含外消旋反式-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

另一個方面係關於一種 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽鼻內遞送之方法。又，本發明之一個方面係關於一種用於鼻內投予之醫藥組成物在製備供治療神經病症之醫藥品中之用途，該醫藥組成物包含治療有效量之 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一個方面，神經病症為帕金森氏病。

本發明之另一個所關注者係針對一種治療神經病症之方法，其包含投予用於鼻內投予治療有效量之 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物。在一個方面，神經病症為帕金森氏病。

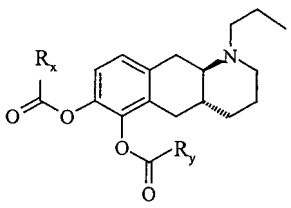
本發明之一個方面係關於一種用於經皮遞送之醫藥組成物，其包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫

-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。另一個方面係針對一種用於經皮遞送之醫藥組成物，其包含外消旋反式-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

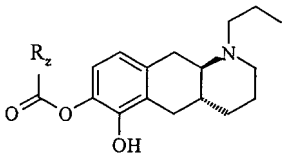
另一個方面係關於一種醫藥組成物經皮遞送之方法，該醫藥組成物包含 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽。又，本發明之一個方面係關於一種經皮遞送之醫藥組成物在製備供治療神經病症之醫藥品中之用途，該醫藥組成物包含治療有效量之 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽。在一個方面，神經病症為帕金森氏病。

本發明之另一個所關注者係關於一種治療神經病症之方法，其包含投予用於經皮遞送治療有效量之 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之(4aR,10aR)對映異構體或外消旋反式異構體或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物。在一個方面，神經病症為帕金森氏病。

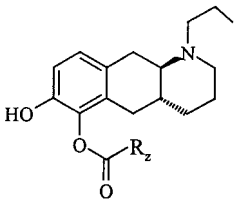
另一個方面係關於一種穿過口腔黏膜、鼻黏膜或皮膚遞送之醫藥組成物，其包含選自式 1a、式 1b 或式 1c 之化合物，



式 1a



式 1b



式 1c

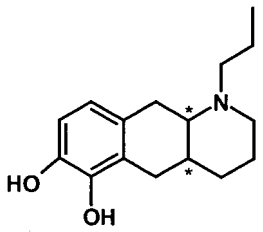
其中各 R_x、R_y 及 R_z 獨立地為 C_{1-6} 烷醯基、環烷基烷基、苯乙醯基或苄醯基，或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

本發明之一個方面係針對其中 $R_x \neq R_y$ 的式 Ia 之不對稱二酯之混合物的約 0:1 至約 1:0 之比率。本發明之另一個方面係關於式 Ib 及式 Ic 之單酯之混合物的約 0:1 至約 1:0 之比率。

本發明之各方面係針對以上所述用於治療帕金森氏病之醫藥組成物之用途及方法。

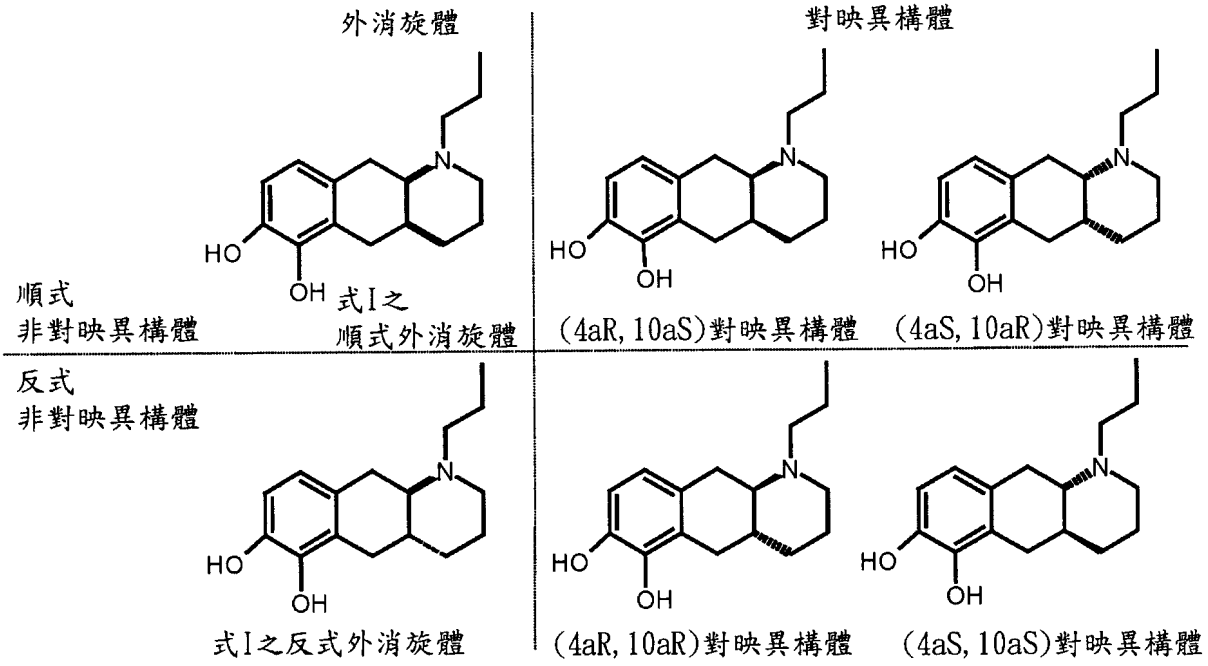
【實施方式】

本發明之化合物含有兩個手性中心（在下式中由*表示）



實例 I

本發明之化合物可以兩種不同非對映異構形式存在：順式異構體及反式異構體，兩者皆可以兩種對映異構形式存在。本發明僅係關於反式外消旋體及(4aR,10aR)對映異構體。



如先前所示，本發明係基於以下發現，(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇（本文稱為「化合物 **10**」）為經由穿過口腔黏膜遞送而生物利用之有效 D1/D2 促效劑。下文將更詳細闡明本發明，但此描述不意欲為可建構本發明之所有不同方式或可添加至本發明中之所有特徵之詳細目錄。

外消旋反式-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇為(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇與(4aS,10aS)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之 1:1 混合物。

「(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇之相關化合物」係指外消旋反式-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇及式 Ia、式 Ib 及式 Ic 之對稱酯、不對稱酯及單酯。式 Ia、式 Ib 及式 Ic 之外消旋反式異構體與(4aR,10aR)對映異構體皆屬於本

發明之範疇。

如本文所用之「C_{1-6}烷醯基」係指含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷醯基，其實例包括甲醯基、乙醯基、特戊醯基及其類似基團。

「環烷基烷基」係指飽和碳環與含有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈伸烷基連接基團之末端連接，其實例包括環丙基甲基、還丁基乙基、環戊基丙基及其類似基團。

如本文所用之「活性成份」或「本發明化合物」係指選自由以下組成之群的化合物：(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇；外消旋反式 1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇；或式Ia、式Ib或式Ic之化合物。式Ia、式Ib及式Ic之外消旋反式異構體與(4aR,10aR)對映異構體皆屬於本發明之範疇。

A. 穿過口腔黏膜投藥

如本文所用之頰腔之「口腔黏膜」涵蓋以下5個區域：頰黏膜（頰）、口底（舌下）、齒齦（牙齦）、齶黏膜及唇襯裏。

本文所述之醫藥組成物可含有滲透增強劑，此係因為頰腔為消化道之不良吸收部位。頰腔缺乏腸之典型絨毛型吸收膜。此外，不同於腸，上皮細胞之間的接合緊密。對於待經由頰腔之黏膜吸收之物質而言，其應呈現為親脂性形式。

本發明之遞送系統可聯合此項技術中已知之滲透/吸收增強劑使用。適當實例包括：陰離子型界面活性劑（例如月桂基硫酸鈉、月桂酸鈉）；陽離子型界面活性劑（例如氯化十六烷基吡啶鎓（cetylpyridinium chloride））；非離子型界面活性劑（例如聚山梨醇酯-80）；膽汁鹽（例如甘胺去氧膽酸鈉、甘膽酸鈉、牛磺去氧膽酸鈉、牛膽酸鈉）；多醣（例如聚葡萄胺糖）；合成聚合物（例如卡波普（Carbopol）、卡波姆（Carbomer））；脂肪酸（例如油酸、辛酸）；螯合劑（例如=乙二胺四乙酸、檸檬酸鈉）；及環糊精：α、β、γ環糊精。關於頰內施用之吸收（滲透）增強劑之作用機制（諸如提高細胞膜之流動性、萃取細胞間/細胞內脂質、改變細胞蛋白質或改變表面黏蛋白）之綜述及理解參考 Senel, *J. Control. Res.*, 2001, 72:133-144。

抗氧化劑

頰內組成物亦可包括一或多種抗氧化劑。代表性抗氧化劑包括四級銨鹽，諸如勞拉氯銨（lauralkonium chloride）、氯化苯甲烴銨、苯度氯銨（benzododecinium chloride）、氯化十六烷基吡啶鎓、西曲溴銨（cetrimide）、度米芬（domiphen bromide）；醇，諸如苄醇、氯丁醇、鄰甲酚、苯乙醇；有機酸或其鹽，諸如抗壞血酸、苯甲酸、苯甲酸鈉、抗壞血酸鈉、山梨酸鉀、對羥基苯甲酸鹽；或複合成形劑，諸如 EDTA。

其他賦形劑

載劑及賦形劑包括具有諸如羧酸殘基、羧甲基、磺丙基及甲基磺酸根之適當陰離子基團之離子交換微球體。亦可使用諸如陽離子交換劑之離子交換樹脂。聚葡萄胺糖（部分脫去乙醯基之甲殼素）或聚-N-乙醯基-D-葡糖胺或其醫藥學上可接受之鹽，諸如鹽酸鹽、乳酸鹽、麩胺酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、己二酸鹽或丁二酸鹽。用作非離子交換微球體之適當其他成份包括澱粉、明膠、膠原蛋白及白蛋白。

pH 調整

可添加賦形劑以調整組成物之張力，諸如氯化鈉、葡萄糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖及其類似賦形劑。亦可添加酸性或鹼性緩衝劑至口腔黏膜組成物中以控制 pH。在本發明中低 pH 可能較佳。

醫藥組成物形式之本發明化合物可以任何適當方式投予口腔中，且該化合物可呈任何適用於該等投予方式之劑型，例如呈簡單溶液或分散液、簡單錠劑、基質錠劑、膠囊、散劑、糖漿、可溶性薄膜、貼片、親脂性凝膠形式。在一個具體實例中，將本發明化合物以固體醫藥實體形式（適當地錠劑或膠囊形式）投予。在另一特定具體實例中，將本發明化合物以可溶性薄膜形式投予。

在口腔黏膜投予本發明化合物之情況下，由於口腔之生理移除機制（唾液之洗滌效應及機械應力）（其自口腔

黏膜移除藥物調配物，從而導致過短曝露時間及不可預知之吸收），習知劑型不能確保治療性藥物濃度。為獲得所要治療作用，因此可能有必要延長及改善本發明化合物與黏膜之間的接觸。為滿足治療性要求，經設計用於舌下或頰內投予之調配物因此可含有黏膜黏著劑以維持調配物與吸收部位之緊密及長期接觸；含有穿透增強劑以改善藥物滲透穿過黏膜；且含有酶抑制劑以最終保護藥物以免被口腔黏膜酶降解。

在一個具體實例中，穿過口腔黏膜遞送經由頰內途徑發生。在另一個具體實例中，穿過口腔黏膜遞送經由舌下途徑發生。在另一個具體實例中，穿過口腔黏膜遞送經由唇發生。在一個具體實例中，醫藥組成物為液體溶液。在一個具體實例中，醫藥組成物為凝膠。在另一個具體實例中，組成物進一步包含穿透增強劑。在另一個具體實例中，組成物為錠劑。在另一個具體實例中，組成物為菱形錠。在另一個具體實例中，組成物為口香糖。在另一個具體實例中，組成物為唇膏。

此項技術中亦熟知製備固體醫藥組成物之方法。因此錠劑可藉由混合活性成份與一般佐劑、填充劑及稀釋劑且隨後在適宜製錠機中壓縮該混合物來製備。佐劑、填充劑及稀釋劑之實例包含微晶纖維素、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉，乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、樹膠及其類似物。亦可使用任何其他諸如著色劑、芳香劑、防腐劑等之佐劑或添加劑，其限制條件為其與活性

成份相容。

詳言之，本發明之錠劑調配物可藉由直接壓縮本發明化合物與習知佐劑或稀釋劑來製備。或者，可使用本發明化合物之濕式顆粒或熔融顆粒視情況與習知佐劑或稀釋劑混合進行錠劑壓縮。

在本發明之一特定具體實例中，提供一種包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽之醫藥組成物，其係用於經由口腔黏膜、詳言之頰內或舌下投予。

頰內及舌下崩解性錠劑之製程在此項技術中已知且包括（但不限於）習知製錠技術、冷凍乾燥技術及基於絮狀物之製錠技術。

習知製錠技術

習知錠劑加工展示易於處理、包裝及快速崩解之習知錠劑特性（Ghosh 及 Pfister, *Drug Delivery to the Oral Cavity: Molecule to Market*, 2005, New York, CRC Press）。該技術係基於具有促進快速崩解之水溶解特性及高壓縮性之經物理改質之多醣的組合。結果為具有足夠的硬度以包裝於瓶子中且易於處理之快速崩解性錠劑。

在某些具體實例中，製程包括用高可塑性糖（例如麥芽糖、山梨糖醇、海藻糖及麥芽糖醇）粒化顯示快速溶解特性之低可塑性糖（例如甘露糖醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖及赤藻糖醇）。結果為具有快速溶解及高可塑特性之賦形

劑之混合物（Hamilton 等人，*Drug Deliv. Technol.* 2005, 5, 34-37）。在粒化或摻合製程期間，可添加本發明化合物以及其他標準製錠賦形劑。錠劑係在低壓縮力下製造，之後視情況進行濕度調整處理以增大錠劑硬度（Parakh 等人，*Pharm. Tech.* 2003, 27, 92-100）。

在其他具體實例中，包含本發明化合物之經壓縮頰內或舌下錠劑係基於包括直接壓縮活性成份、發泡賦形劑及味覺遮蔽劑之習知製錠製程（參見 U.S. 5,223,614）。因為與水分接觸後產生發泡二氧化碳，所以該錠劑快速崩解。發泡賦形劑（稱為發泡偶合劑）藉由使用較小化學計算量之基質（base material）塗佈有機酸晶體來製備。謹慎選擇有機酸晶體之粒度大於基礎賦形劑以確保將基礎賦形劑均勻塗佈於酸晶體上。塗佈過程由添加反應引發劑來起始，在此情況下該引發劑為純化水。進行該反應僅達到完成在有機酸晶體上基礎塗佈之程度。藉由量測二氧化碳析出確定反應終止所需之終點。接著，使賦形劑與活性成份或活性微粒且與其他標準製錠賦形劑混合，且接著壓縮成錠劑。

在其他具體實例中，頰內或舌下錠劑藉由使不可壓縮之填充劑與味覺遮蔽賦形劑及活性成份組合成為乾摻合物來製造。使用習知旋轉式製錠機將摻合物壓縮成錠劑。由此製程製造出之錠劑具有較高機械強度且足夠穩固從而得以包裝於氣泡包裝或瓶子中（Aurora 等人，*Drug Deliv. Technol.* 2005, 5:50-54）。在其他具體實例中，該方法進一步併入有味覺遮蔽甜味劑及調味劑，諸如薄荷、櫻桃及橙。

在某些具體實例中，由此製程製備出之本發明化合物之錠劑應在口中在 5-45 秒內崩解，且可經調配與含有本發明化合物之肌肉內或皮下劑型生物等效。

冷凍乾燥之頰內或舌下錠劑

冰凍乾燥過程包括自本發明化合物之基質成形劑與其他填充至預成型之氣泡袋（blister pocket）中之賦形劑之液體混合物中移除水（在冷凍乾燥後昇華）。所形成之基質結構實質上極其多孔且與唾液接觸後快速溶解或崩解（Sastry 等人，*Drug Delivery to the Oral Cavity: Molecule to Market*, 2005, New York, CRC Press, 第 311-316 頁）。

常見成基質劑包括形成玻璃狀非晶混合物從而提供結構強度之明膠、葡聚糖或海藻酸鹽；賦予結晶度及硬度之醣類，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；及在冰凍乾燥步驟中充當製程介質以在昇華時誘發多孔結構之水。此外，基質可含有味覺遮蔽劑（諸如甜味劑、調味劑）、pH 調整劑（諸如檸檬酸）及防腐劑以確保懸浮藥物在昇華之前於介質中之水溶液穩定性。

在此具體實例中，可製造包含本發明化合物之冷凍乾燥之頰內或舌下口服崩解錠劑（本文中稱為 ODT）且包裝於聚氯乙烯或聚偏二氯乙烯塑膠包中，或可將其裝入層壓製品或多層鋁箔袋中以保護產品免於接觸外部水分。

其他已知用於製造頰內或舌下 ODT 之方法包括冷凍乾燥（例如 Lyoc（Farmalyoc, now Cephalon, Franzer, PA）及

QuickSolv（Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium））。Lyoc 為藉由使直接置於氣泡中之水包油型乳液冷凍乾燥而製造且隨後密封之多孔固體粉片（wafer）。粉片可容納高藥物劑量且快速崩解，但機械強度不佳（參見 EP 0159237）。QuickSolv 錠劑由藉由使基質調配物之水性分散液或溶液冷凍而產生多孔固體基質之類似技術來製造。該製程藉由使用過量醇移除水（溶劑萃取）來運轉。在某些具體實例中，利用冷凍乾燥技術之製造方法（諸如與如上所述 QuickSolv 相關之彼等製造方法）對於產生包含本發明化合物之頰內或舌下 ODT 可能尤其重要。從本文中所提供之顯示高水溶性賦形劑可活體內吸收本發明化合物之潛在副作用的資料來看尤其如此。因此，由於在如上所述之水移除步驟中移除水溶性賦形劑，故由該冷凍乾燥技術所製得之包含本發明化合物之頰內或舌下 ODT 可增加活體內吸收。

基於絮狀物之頰內或舌下錠劑

在其他具體實例中，可使用基於絮狀物之錠劑技術（例如 FlashDose, Biovail, Mississauga, ON, Canada）使用稱作剪切形基質（shearform matrix）之絮狀物產生包含本發明化合物之速溶頰內或舌下錠劑。此絮狀物通常由諸如蔗糖、右旋糖、乳糖及果糖之醣類構成。藉由在類似於製造棉花糖所用之熱加工機中熱溶（flash-melting）及離心力同時作用將醣類轉化為絮狀物。參見美國專利第 5,587,172

號、第 5,622,717 號、第 5,567,439 號、第 5,871,781 號、第 5,654,003 號及第 5,622,716 號。所產生之纖維通常為實質上非晶形的且部分得以再結晶，此舉產生自由流動絮狀物。絮狀物可與本發明化合物及醫藥學上可接受之賦形劑混合，之後壓縮成為具有速溶特性之錠劑。

舌下錠劑

亦可使用其他技術調配本發明之快速崩解或溶解之頰內或舌下錠劑（Sastry 等人，*Pharm. Sci. Tech. Today* 2000, 3: 138-145；Chang 等人，*Pharmaceutical Technology* 2000, 24: 52-58；Sharma 等人，Pharmaceutical Technology North America 2003, 10-15；Allen, *International Journal of Pharmaceutical Technology* 2003, 7, 449-450；Dobetti, *Pharmaceutical Technology Europe* 2000, 12: 32-42；及 Verma 及 Garg, *Pharmaceutical Technology On-Line* 2001, 25, 1-14）。直接壓縮（此等技術中之一者）需要將超級崩解劑併入調配物中或使用高水溶性賦形劑以快速崩解或溶解錠劑。直接壓縮不需要在錠劑形成過程中使用水分或熱，所以極適用於調配及壓縮含有水分不穩定及熱不穩定藥物之錠劑。然而，當用以獲得具有適當硬度之錠劑而不損害快速崩解能力時，直接壓縮法對賦形劑之類型及比例及壓縮力（CF）之變化極敏感。如熟習此項技術者所瞭解，為使舌下投予之錠劑釋放藥物之劑量達最大速率且達到最大吸收程度，錠劑必須在放入舌下腔之後幾乎瞬間崩解。

精確選擇及評估用於調配錠劑之賦形劑之類型及比例會控制硬度及崩解速率。亦可調整壓縮力（CF）以產生具有較低硬度（H）且更快速崩解之錠劑。可能需要諸如條形封裝（strip packaging）之獨特封裝法以補償快速崩解直接壓縮錠劑之極脆問題。

Watenabe 等人（Watanabe 等人，*Biol. Pharm. Bull.* 1995, 18: 1308-1310；shikawa 等人，*Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49: 134-139）及 Bi 等人（Bi 等人，*Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44: 2121-2127；Bi 等人，*Drug Dev. Lnd. Pharm.* 1999, 25: 571-581）首先評估理想賦形劑比例及使用超級崩解劑調配耐快速崩解之錠劑所需之其他相關參數。其研究廣泛多種微晶纖維素：低取代羥丙基纖維素（MCC:L HPC）比率對錠劑特性之影響。

在另一個方面，本發明提供該組成物之用途，其係用於製備供治療諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製備供治療精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物認知障礙之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療勃起困難之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療哺乳動物認知障礙。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療哺乳動物運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造意欲經由口腔黏膜投予之醫藥品。

本發明亦提供一種治療患有諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之醫藥組成物。

在另一個方面，本發明亦提供一種治療患有精神病、

陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之醫藥組成物。

在另一個方面，本發明亦提供一種治療患有認知障礙之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予有效量之醫藥組成物。

本發明亦係關於一種治療患有腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽。

在另一個方面，本發明亦係關於一種治療患有運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予醫藥組成物。

根據以上呈游離鹼形式之本發明化合物之日劑量計算的本發明化合物之治療有效量適當地在 0.001 與 12.5 毫克/天之間、更適當在 0.005 與 10.0 毫克/天之間，例如較佳在 0.01 與 5.0 毫克/天之間。在一特定具體實例中，本發明化合物之日劑量在 0.1 與 1.0 毫克/天之間。

在另一個具體實例中，本發明化合物之日劑量小於約 0.1 毫克/天。在另一個實例中，本發明化合物之日劑量為約 0.01 毫克/天。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經由口腔黏膜遞送之包含 0.0001 mg 至 12.5 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經由口腔黏膜遞送之包含 0.0001 mg 至 0.01 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於

經由口腔黏膜遞送之包含 0.001 mg 至 0.10 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經由口腔黏膜遞送之包含 0.01 mg 至 1.0 mg 本發明化合物之調配物。

在其他具體實例中，本文所述之本發明提供用於頰內或舌下投予之包含本發明化合物的醫藥錠劑，其中投予該醫藥錠劑之藥物動力學特徵實質上等於包含皮下或肌肉內所投予之本發明化合物之傳統可注射劑型的藥物動力學特徵。在某些具體實例中，本文所述用於頰內或舌下投予之醫藥錠劑之藥物動力學特徵實質上等於包含皮下或肌肉內所投予之本發明化合物的傳統可注射劑型之藥物動力學特徵，其中該藥物動力學特徵由一或多個選自由以下組成之群的藥物動力學參數組成：C_{max}、T_{max}、$AUC_{(最終)}$及 $AUC_{(0-\infty)}$。

最終，待投予之本發明化合物及特定調配物之精確劑量視許多因素而定，例如待治療之病況、治療所需之持續時間及活性劑之釋放速率。舉例而言，所需活性劑之量及其釋放速率可基於已知試管內或活體內技術來確定，從而確定血漿中之特定活性劑濃度仍保持在獲得治療效果可接受之程度的時長。

B. 鼻內投藥

如本文所用之術語「鼻內遞送」意謂經由鼻黏膜及在鼻黏膜內使藥物吸收之方法。

如本文所用之「載劑」或「媒劑」係指適用於鼻內藥物投予之載劑物質，且包括此項技術中已知之任何該等物質，例如任何液體、凝膠、溶劑、液體稀釋劑、增溶劑或其類似物，該等物質無毒且不以有害方式與組成物之其他組份相互作用。適用於本文之媒劑之實例包括水、醇（諸如異丙醇及異丁醇）、多元醇（諸如甘油及二醇類（諸如丙二醇））及該等多元醇之酯（例如單酸甘油酯、二酸甘油酯或三酸甘油酯）。

鼻內組成物

相對於諸如錠劑或膠囊之口服劑型，鼻內遞送可快速吸收、治療作用起始較快發生且避免腸壁或肝臟首次代謝。對於吞服錠劑、膠囊或其他固體有困難之患者或患有腸衰竭之患者而言，鼻內遞送途徑可能較佳。

用於鼻投予之組成物包括本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且視情況亦可包括其他成份，該等其他成份包括（但不限於）載劑及賦形劑，諸如在鼻投予之後促進活性成份鼻吸收之吸收促進劑。其他視情況存在之賦形劑包括稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、助滑劑、崩解劑、減感劑、乳化劑、黏膜黏附劑、增溶劑、懸浮劑、黏度調整劑、離子張力劑、緩衝劑、載劑、調味劑及其混合物。

所吸收之藥物的量視許多因素而定。此等因素包括藥物濃度、藥物遞送媒劑、黏膜接觸時間、黏膜組織之靜脈洩流、藥物在吸收部位 pH 下之離子化程度、藥物分子之尺

寸及其相對脂質溶解度。熟習此項技術者可考慮此等因素容易地製備遞送適當量之活性劑的適當鼻內組成物。

吸收促進劑

輸送活性成份穿過正常鼻黏膜可藉由視情況使其與諸如美國專利第 5,629,011 號、第 5,023,252 號、第 6,200,591 號、第 6,369,058 號、第 6,380,175 號及國際公開案第 WO 01/60325 號中所揭示者之吸收促進劑組合來增強。此等吸收促進劑之實例包括（但不限於）陽離子聚合物、表面活性劑、螯合劑、黏液溶解劑、環糊精、聚合水凝膠、其組合及熟習此項技術者已知之任何其他類似吸收促進劑。代表性吸收促進賦形劑包括磷脂，諸如磷脂醯甘油或磷脂醯膽鹼；溶血磷脂醯衍生物，諸如溶血磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯甘油、溶血磷脂醯絲胺酸或溶血磷脂酸；多元醇（諸如甘油或丙二醇）、其脂肪酸酯（諸如甘油酯）；胺基酸及其酯；及環糊精。亦可使用膠凝賦形劑或增黏賦形劑。

黏膜黏著/生物黏著聚合物

輸送活性成份穿過正常黏膜表面亦可藉由增加調配物黏附於黏膜表面之時間來增強。黏膜黏著/生物黏著聚合物（例如形成水凝膠之彼等聚合物）呈現黏著性及藥物控制釋放特性且可納入本文所述之鼻內組成物中。該等調配物之實例揭示於美國專利第 6,068,852 號及第 5,814,329 號；

及國際公開案第 WO99/58110 號中。能夠與鼻黏膜結合之代表性生物黏著或成水凝膠聚合物為熟習此項技術者所熟知且包括聚卡波非（polycarbophil）、聚離胺酸、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基-甲基纖維素、羥乙基纖維素、果膠、卡波普 934P、聚氧化乙烯 600K、泊洛尼克 F127（Pluronic F127）、聚異丁烯（PIB）、聚異戊二烯（PIP）、聚乙烯基吡咯啶酮（PVP）、聚乙烯醇（PVA）、黃原膠（xanthum gum）、瓜爾膠（guar gum）及刺槐豆膠。

其他鼻遞送組成物係基於聚葡萄胺糖且適合於增加活性成份在黏膜表面上之滯留時間，此舉將導致其生物可用率提高。此等鼻遞送組成物之實例揭示於美國專利第 6,465,626 號、第 6,432,440 號、第 6,391,318 號及第 5,840,341 號；歐洲專利第 EP0993483 號及第 EP1051190 號；及國際公開案第 WO 96/05810 號、第 WO 96/03142 號及第 WO 93/15737 號中。另外，本發明可如歐洲專利第 EP1025859 號及第 EP1108423 號中所揭示與粉末微球體及黏膜黏著組成物一起調配，該等文獻關於該組成物以引用的方式併入本文中。

最終，與半胱胺酸增濃之黏膜亞區形成共價鍵之硫醇化聚合賦形劑亦可提供黏膜黏著，其延長活性成份與黏膜之間的接觸時間。該等賦形劑揭示於國際公開案第 WO 03/020771 號中。

抗氧化劑

頰內組成物亦可包括一或多種抗氧化劑。代表性抗氧化劑包括四級銨鹽，諸如勞拉氯銨、氯化苯甲烴銨、苯度氯銨、氯化十六烷基吡啶鎓、西曲溴銨、度米芬；醇，諸如苄醇、氯丁醇、鄰甲酚、苯乙醇；有機酸或其鹽，諸如抗壞血酸、苯甲酸、苯甲酸鈉、抗壞血酸鈉、山梨酸鉀、對羥基苯甲酸鹽；或複合成形劑，諸如乙二胺四乙酸（EDTA）。

其他賦形劑

載劑及賦形劑包括具有諸如羧酸殘基、羧甲基、磺丙基及甲基磺酸根之適當陰離子基團之離子交換微球體。亦可使用諸如陽離子交換劑之離子交換樹脂。聚葡萄胺糖（部分脫去乙醯基之甲殼素）或聚-N-乙醯基-D-葡糖胺或其醫藥學上可接受之鹽，諸如鹽酸鹽、乳酸鹽、麩胺酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、己二酸鹽或丁二酸鹽。適於用作非離子交換微球體之其他成份包括澱粉、明膠、膠原蛋白及白蛋白。

組成物亦可包括選自由以下組成之群的適當酸：鹽酸、乳酸、麩胺酸、順丁烯二酸、乙酸、甲酸、丙酸、蘋果酸、丙二酸、己二酸及丁二酸。其他諸如稀釋劑之成份為纖維素、微晶纖維素、羥丙基纖維素、澱粉、羥丙基甲基纖維素及其類似物。

可添加調整組成物之張力的賦形劑，諸如氯化鈉、葡萄糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖及其類似物。

亦可添加酸性或鹼性緩衝劑至鼻內組成物中以控制 pH。

將活性劑併入組成物中

除使用增強輸送活性劑穿過黏膜之吸收增強劑及延長活性劑沿黏膜之接觸時間之生物黏著物質之外，可藉由使用可視調配物而定提供快速或持續釋放或兩者之控制釋放調配物來控制活性劑投予。

存在熟習此項技術者已知之大量微粒藥物遞送媒劑，該等微粒藥物遞送媒劑可包括活性成份且將其以控制方式遞送。實例包括微粒聚合藥物遞送媒劑，例如生物可降解聚合物及由非聚合組份形成之粒子。此等微粒藥物遞送媒劑可呈粉末、微粒、奈米粒子、微膠囊、脂質體及其類似形式之形式。典型地，若活性劑在未添加組份的情況下呈微粒形式，則其釋放速率視活性劑本身之釋放而定。典型地，吸收速率藉由使藥物呈微粉化形式來增強，其中粒子直徑小於 20 微米。相反，若活性劑呈活性劑與聚合物之摻合物形式的微粒形式，則活性劑之釋放至少部分藉由聚合物之移除、典型地藉由聚合物基質之溶解、生物降解或擴散來控制。

組成物可提供活性成份之初始快速釋放，之後活性成份之持續釋放。美國專利第 5,629,011 號提供此類型調配物之實例且關於該等調配物以引用的方式併入本文中。

存在大量利用鼻內遞送及其相關方法之組成物。此外，存在提供用於各種醫藥組成物之鼻內遞送之大量方法

及相關遞送媒劑。舉例而言，利用當前市售菸鹼替代治療劑之鼻內組成物（參見 N. J. Benowitz, *Drugs*, 45: 157-170 (1993)）亦適用於投予本文所述化合物。

鼻吹入器裝置

鼻內組成物可根據其形式藉由適當方法來投予。可使用鼻吹入器裝置投予包括微球體或粉末之組成物。此等裝置之實例為熟習此項技術者所熟知，且包括商業粉末系統，諸如 Fisons Lomudal 系統。吹入器產生乾粉末或微球體之細粉狀雲狀物。吹入器較佳具有確保投予固定大量之組成物的機構。粉末或微球體可直接與具有用於粉末或微球體之瓶子或容器之吹入器一起使用。或者，可將粉末或微球體填充至諸如明膠膠囊之膠囊或其他適合於鼻投予之單次劑量裝置中。吹入器較佳具有啟開膠囊或其他裝置之機構。

此外，組成物可例如藉由提供一種以上類型微球體或粉末來提供活性成份之初始快速釋放，之後活性成份之持續釋放。

使用定量噴霧劑

鼻內遞送亦可藉由包括可以噴霧形式投予之活性成份於水性介質中之溶液或分散液來實現。用於投予該噴霧之適當裝置包括定劑量霧劑閥門及視情況使用氣體或液體推進劑之定劑量泵。

此類型之代表性裝置揭示於以下專利、專利申請案及公開案：WO 03/026559、WO 02/011800、WO 00/51672、WO 02/068029、WO 02/068030、WO 02/068031、WO 02/068032、WO 03/000310、WO 03/020350、WO 03/082393、WO 03/084591、WO 03/090812、WO 00/41755，及醫藥文獻中（參見 Bell, A. *Intranasal Delivery Devices, in Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications,* TyIe P.（編）, Dekker, New York, 1988）；及 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing 公司, 1975。

其他鼻內遞送方式

除上述之外，如此項技術中所已知，化合物及包括該等化合物之鼻內組成物亦可以滴鼻劑、噴霧劑、沖洗劑及灌洗劑（douche）形式投予。滴鼻劑典型地藉由躺於床上，使患者仰臥、尤其頭部靠在床邊時插入滴劑來投予。此方法緩解滴劑進一步回流。

鼻沖洗包括定期用溫熱鹽水灌注鼻腔，該溫熱鹽水包括一或多種如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。鼻灌洗劑典型地藉由用包括一或多種如本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的鹽溶液填充鼻灌洗器，將灌洗器之噴嘴插入一個鼻孔中，張嘴進行呼吸及使得溶液流入一個鼻孔中、圍繞隔膜及鼻甲骨沖洗且自另一鼻孔排出來使用。

如先前所提及，本發明提供用於鼻內投予

(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇及相關化合物之醫藥組成物，其可經由穿過鼻黏膜遞送而將其遞送至體循環中。

在一個具體實例中，組成物進一步包含吸收劑。在一個具體實例中，組成物進一步包含一或多種黏著劑、黏合劑、潤滑劑、助滑劑、崩解劑或其混合物。

用於鼻內投予之醫藥組成物形式之本發明化合物可以任何適當方式在鼻腔內投予，且化合物可呈任何適用於該投予方式之劑型，例如呈簡單溶液或分散液、簡單錠劑、基質錠劑（matrix tablet）、膠囊、散劑、糖漿、可溶性薄膜、貼片、親脂性凝膠形式。在一個具體實例中，本發明化合物以固體醫藥實體（適當呈錠劑或膠囊）形式投予。在另一特定具體實例中，本發明化合物以可溶性薄膜形式投予。

在鼻內投予本發明化合物之情況下，由於口腔之生理移除機制（唾液之洗滌效應及機械應力）（其自鼻黏膜移除藥物調配物，從而導致過短曝露時間及不可預知之吸收），習知劑型不能確保治療性藥物濃度。為獲得所要治療作用，因此可能有必要延長及改善本發明化合物與鼻黏膜之間的接觸。為滿足治療性要求，因此經設計用於鼻內投予之調配物可含有黏膜黏著劑以維持調配物與吸收部位之緊密及長期接觸；穿透增強劑以改善藥物滲透穿過黏膜；及酶抑制劑以最終保護藥物以免被鼻腔黏膜酶降解。

在本發明之一特定具體實例中，提供一種經由鼻黏膜

投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在另一個方面，本發明提供該組成物之用途，其係用於製備供治療諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製備供治療精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物認知障礙之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療勃起困難之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係

用於治療哺乳動物認知障礙。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於治療哺乳動物運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖。

在另一個方面，本發明提供醫藥組成物之用途，其係用於製造意欲經由口腔黏膜投予之醫藥品。

本發明亦提供一種治療患有諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之醫藥組成物。

在另一個方面，本發明亦提供一種治療患有精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之醫藥組成物。

在另一個方面，本發明亦提供一種治療患有認知障礙之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予有效量之醫藥組成物。

本發明亦係關於一種治療患有腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽。

在另一個方面，本發明亦係關於一種治療患有運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖之哺

乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予醫藥組成物。

根據以上呈游離鹼形式之本發明化合物之日劑量計算的本發明化合物之治療有效量適當地在 0.001 與 12.5 毫克/天之間、更適當在 0.005 與 10.0 毫克/天之間，例如較佳在 0.01 與 5.0 毫克/天之間。在一特定具體實例中，本發明化合物之日劑量在 0.1 與 1.0 毫克/天之間。

在另一個具體實例中，本發明化合物之日劑量小於約 0.1 毫克/天。在另一個實例中，本發明化合物之日劑量為約 0.01 毫克/天。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經由鼻黏膜遞送包含 0.0001 mg 至 12.5 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經由鼻黏膜遞送包含 0.0001 mg 至 0.01 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經由鼻黏膜遞送包含 0.001 mg 至 0.10 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經由鼻黏膜遞送包含 0.01 mg 至 1.0 mg 本發明化合物之調配物。

C. 經皮投藥

關於「經皮遞送」，申請人意欲包括經皮與透皮投予，亦即藉由使活性成份穿過皮膚且進入血液中來遞送。

如本文所用之「載劑」或「媒劑」係指適用於經皮藥物投予之載劑物質，且包括此項技術中已知之任何該等物質，例如任何液體、凝膠、溶劑、液體稀釋劑、增溶劑或其類似物，該等物質無毒且不以有害方式與組成物之其他

組份相互作用。適用於本文之媒劑之實例包括水、醇（諸如異丙醇及異丁醇）、多元醇（諸如甘油及二醇類（諸如丙二醇））及該等多元醇之酯（例如單酸甘油酯、二酸甘油酯或三酸甘油酯）。

如本文所用之「穿透增強」或「滲透增強」係關於皮膚對藥理學活性劑之滲透性增加，亦即使得活性成份滲透穿過皮膚（亦即通量）且進入血液或局部作用部位之速率增加。使用此等增強劑所實現之滲透增強可藉由使用如本文實施例中所述之擴散池裝置量測活性成份穿過動物或人類皮膚或適當聚合薄膜之擴散速率（或通量）來觀測到。

滲透增強劑描述於例如美國專利第 5,785,991 號；第 4,764,381 號；第 4,956,171 號；第 4,863,970 號；第 5,453,279 號；第 4,883,660 號；第 5,719,197 號及文獻「Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement」, J. Hadgraft, Marcel Dekker 公司, 1993；「Percutaneous Absorption」, R. Bronaugh, H. Maibach, Marcel Dekker 公司, (1989)；B. W. Barry,「Penetration Enhancers in Skin Permeation」, Proceedings of the 13th international Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Chaudry 及 Thies 編, Controlled Release Society, Lincolnshire, III., 第 136-137 頁 (1986)及 Cooper 及 Berner,「Penetration Enhancers」, The Transdermal Delivery of Ingredients, 第 Il 期, Kydonieus 及 Berner 編, CRC Press, Boca Raton, FIa. 第 57-62 頁 (1986)中。

滲透增強劑應增強角質層之滲透性且無毒、非刺激性及對於重複曝露不敏感。代表性滲透增強劑包括例如蔗糖單椰油酸酯、甘油單油酸酯、蔗糖單月桂酸酯、甘油單月桂酸酯、二乙二醇單烷基醚（諸如二乙二醇單乙醚或二乙二醇單甲醚（Transcutol® P））、酯組份（諸如丙二醇單月桂酸酯、月桂酸甲酯及乙酸月桂基酯）、單酸甘油酯（諸如甘油單月桂酸酯）、脂肪醇（諸如月桂醇及單獨之 2-乙基-1,3-己二醇或與油酸之組合）。

膠凝劑

亦可存在膠凝劑，諸如卡波姆、羧乙烯或聚丙烯酸，諸如 Carbopol® 980 或 940 NF、981 或 941 NF、1382 或 1342 NF、5984 或 934 NF、ETD 2020、2050、934P NF、971P NF、974P NF、Noveon® AA-1 USP 等；纖維素衍生物，諸如乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、乙基羥乙基纖維素（EHEC）、羧甲基纖維素（CMC）、羥丙基纖維素（HPC）（Klucel®，各等級）、羥乙基纖維素（HEC）（Natrosol® 級）、HPMCP 55（Methocel®級）等；天然樹膠，諸如阿拉伯膠、三仙膠、瓜爾膠、海藻酸鹽等；聚乙烯吡咯啶酮衍生物，諸如 Kollidon®級；聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物，諸如 Lutrol® F 級 68、127 等；其他類似聚葡萄胺糖、聚乙烯醇、果膠、維格姆級（veegun grades）及其類似物。熟習此項技術者已知適用於本發明中之其他膠凝劑或增黏劑（viscosant）。代表性膠凝劑包括（但不限於）Carbopol® 980

NF、Lutrol® F 127、Lutrol® F 68 及 Noveon® AA-1 USP。膠凝劑視聚合物類型而定為約 0.2 至約 30.0%（w/w）。

抗氧化劑

經皮組成物亦可包括一或多種抗氧化劑。代表性抗氧化劑包括四級銨鹽，諸如勞拉氯銨、氯化苯甲烴銨、苯度氯銨、氯化十六烷基吡啶鎓、西曲溴銨、度米芬；醇，諸如苄醇、氯丁醇、鄰甲酚、苯乙醇；有機酸或其鹽，諸如抗壞血酸、苯甲酸、抗壞血酸鈉、苯甲酸鈉、山梨酸鉀、對羥基苯甲酸鹽；或複合成形劑，諸如乙二胺四乙酸（EDTA）。代表性抗氧化劑包括丁基羥基甲苯、丁基羥基大茴香醚、乙二胺四乙酸及其鈉鹽、D,L-α 生育酚。

其他組份

其他組份包括稀釋劑，諸如纖維素、微晶纖維素、羥丙基纖維素、澱粉、羥丙基甲基纖維素及其類似物。可添加賦形劑調整組成物之張力，該等賦形劑為諸如氯化鈉、葡萄糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖及其類似物。亦可添加酸性或鹼性緩衝劑以控制 pH。亦可添加諸如甘油、聚乙二醇、聚乙二醇衍生物、聚乙二醇 660 羥硬酯酸酯（Solutol HS15，購自 BASF）、丁二醇、己二醇及其類似物之共溶劑或增溶劑。

經皮組成物

用於經皮投予之組成物包括包含脂肪酸鹽之本發明化合物，且視情況亦可包括其他成份，該等其他成份包括（但不限於）載劑及賦形劑，諸如促進活性成份經皮投予後經皮吸收之滲透增強劑。

所吸收之活性成份的量視許多因素而定。此等因素包括活性成份濃度、活性成份遞送媒劑、皮膚接觸時間、給藥皮膚之面積、活性成份之離子化與未離子化形式在吸收部位之 pH 下的比率、活性成份分子之分子大小及活性成份之相對脂質溶解度。

經皮裝置

用於遞送本文所述活性成份之經皮裝置可為在此項技術中已知之任何類型，包括整體型、基質型、薄膜型及其他典型地適用於藉由經皮途徑投予活性成份之類型。該等裝置揭示於美國專利第 3,996,934 號；第 3,797,494 號；第 3,742,951 號；第 3,598,122 號；第 3,598,123 號；第 3,731,683 號；第 3,734,097 號；第 4,336,243 號；第 4,379,454 號；第 4,460,372 號；第 4,486,193 號；第 4,666,441 號；第 4,615,699 號；第 4,681,584 號及第 4,558,580 號以及其他專利中。

此等裝置趨於良好地可撓黏著於皮膚，且具有不可滲透待遞送之活性成份的聚合背板（覆蓋層），以便使活性成份單向投予穿過皮膚。活性成份或其醫藥學上可接受之鹽典型地呈溶液或分散液形式，其可呈凝膠、溶液或半固體形式且其有助於活性成份穿過表皮之角質層遞送且到達

真皮以進行吸收。

薄膜裝置

薄膜裝置典型地具有4層：（1）不可滲透背板、（2）儲集層、（3）薄膜層（其可為緻密聚合物薄膜或微孔薄膜）及（4）接觸黏著層，其以連續或不連續塗佈方式覆蓋整個裝置表面或包圍薄膜層。可用以充當不可滲透層之物質的實例為用鋁箔層壓或包覆之高、中及低密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚氯亞乙烯、聚碳酸酯、聚對苯二甲酸乙二酯及聚合物。其他物質揭示於本文提及之標準經皮裝置專利中。在儲集層為流體或為聚合物之某些具體實例中，背板層之外緣可覆蓋儲集層之邊緣且藉由與擴散薄膜層黏附或融合來密封。在該等情況下，儲集層無需具有曝露表面。

儲集層在不可滲透背板下面且含有載液、典型地水及/或醇或多元醇或其酯，且可能含有或可能不含活性成份。儲集層除載液及活性成份外可包括稀釋劑、穩定劑、媒劑、膠凝劑及其類似物。

分層裝置之擴散薄膜層可由對活性成份及載液具有必要滲透性之緻密或微孔聚合物薄膜製成。較佳地，薄膜不可滲透除活性成份及載液以外之成份，但當需要在皮膚表面進行緩衝時，薄膜應亦可滲透組成物中之緩衝劑。可用以製造薄膜層之聚合物薄膜之實例揭示於美國專利第3,797,454號及第4,031,894號中。較佳物質為聚胺基甲酸

酯、乙烯乙烯醇聚合物及乙烯/乙酸乙烯酯。

整體基質

第二類經皮系統由整體基質表示。該等整體裝置之實例為美國專利第 4,291,014 號；第 4,297,995 號；第 4,390,520 號及第 4,340,043 號。其他裝置為一般技術者所已知。

整體及基質型障壁經皮裝置典型地包括：（1）多孔聚合物或開放氣室式發泡體聚合物，諸如聚氯乙烯（PVC）、聚胺基甲酸酯、聚丙烯及其類似物；（2）高度膨脹或塑化之聚合物，諸如纖維素、HEMA 或 MEMA 或其共聚物、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羥乙基甲基纖維素（HEMC）及其類似物、聚乙烯醇（PVA）/聚乙烯吡咯啶酮（PVP）或其他水凝膠、或 PVC、聚胺基甲酸酯、乙烯/乙酸乙烯酯或其共聚物；（3）液體之凝膠，典型地包括水及/或含羥基之溶劑（諸如乙醇），且通常含有諸如 PVP、羧甲基纖維素（CMC）、羥丙基纖維素（諸如以商品名 Klucel®銷售者）、HPMC、海藻酸鹽、高嶺土（kaolinate）、膨潤土或蒙脫石、其他黏土填充劑、硬脂酸鹽、二氧化矽粒子及其類似物之膠凝劑；（4）由織物、纖維素、聚胺基甲酸酯、聚酯或其他纖維製成之非編織材料；（5）海綿，其可由天然或發泡聚合物形成；及（6）黏著劑，理論上皮膚學上可接受之壓敏黏著劑，例如聚矽氧黏著劑或丙烯酸系黏著劑。

聚合障壁材料

代表性聚合障壁材料包括（但不限於）：聚碳酸酯，諸如藉由使二羥基芳族化合物（諸如雙酚 A）光氣化形成者，其包括以 Lexan®商標名稱銷售之材料（the General Electric 公司）；聚氯乙烯，諸如 Geon® 121（B. G. Goodrich Chemical 公司）；聚醯胺（「耐綸（nylon）」），諸如聚六亞甲基己二醯胺，包括 NOMEX®（E. I. DuPont de Nemours & Co.）。

諸如 DYNEL®之改質聚丙烯腈纖維共聚物由聚氯乙烯（60%）及丙烯腈（40%）、苯乙烯-丙烯酸共聚物及其類似物形成。聚碸，例如含有二伸苯基碸基（diphenylene sulfone group）之彼等聚碸，例如 P-1700（Union Carbide 公司）。鹵化聚合物，例如聚偏二氟乙烯（諸如 Kynar®（Pennsalt Chemical 公司））、聚氟乙烯（諸如 Tedlar®（E. I. DuPont de Nemours & Co.））及聚氟鹵烴（諸如 Aclar®（Allied Chemical 公司））。聚氯醚，例如 Penton®（Hercules 公司）及其他熱塑性聚醚。縮醛聚合物，例如聚甲醛，諸如 Delrin®（E. I. DuPont de Nemours & Co.）。丙烯酸樹脂，例如聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、聚甲基丙烯酸正丁酯及其類似物。

亦可使用其他聚合物，諸如聚胺基甲酸酯、聚醯亞胺、聚苯并咪唑、聚乙酸乙烯酯、芳族及脂族化合物、聚醚、纖維素酯（例如三乙酸纖維素）；纖維素；火棉膠（colledion）（具有 11%氮之硝酸纖維素）；環氧樹脂；烯烴，例如聚乙烯、聚丙烯；聚氯亞乙烯；微孔橡膠；交聯聚(氧化乙烯)；

交聯聚乙烯吡咯啶酮；交聯聚乙烯醇；由如美國專利第3,549,016號及第3,546,141號中所述類型之兩種以離子方式締合之聚合物所形成之聚電解質結構；聚苯乙烯之衍生物，諸如聚(苯乙烯磺酸鈉)及聚(氯化乙烯基苄基三甲基銨)；聚(甲基丙烯酸羥乙酯)；聚(異丁基乙烯醚)及其類似物。大量可藉由使各種比例之來自以上聚合物清單之單體反應而形成之共聚物亦適用。若薄膜或其他障壁不具有足夠高通量，則可降低薄膜或障壁之厚度。然而，不應使厚度降低至可能使其撕裂之程度或可投予之活性成份量過低之程度。

黏著劑

經皮藥物遞送組成物典型地包括使裝置與皮膚黏著之接觸黏著層。在一些具體實例中，活性劑可存在於黏著劑中。黏著劑包括聚胺基甲酸酯；丙烯酸系樹脂或甲基丙烯酸系樹脂，諸如丙烯酸或甲基丙烯酸與醇（諸如正丁醇、正戊醇、異戊醇、2-甲基丁醇、1-甲基丁醇、1-甲基戊醇、2-甲基戊醇、3-甲基戊醇、2-乙基丁醇、異辛醇、正癸醇或正十二烷醇）所形成之單獨酯聚合物或該等酯與烯系不飽和單體（諸如丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺、N-烷氧基甲基丙烯醯胺、N-烷氧基甲基甲基丙烯醯胺、N-第三丁基丙烯醯胺、衣康酸、乙酸乙烯酯、N-分支鏈烷基馬來醯胺酸（其中烷基具有10至24個碳原子）、乙二醇二丙烯酸酯或此等烯系不飽和單體之混合物）共聚

合所形成之聚合物；天然或合成橡膠，諸如苯乙烯丁二烯、丁醚、氯丁橡膠、聚異丁烯、聚丁二烯及聚異戊二烯；聚乙酸乙烯酯；尿素甲醛樹脂（unreaformaldehyde resin）；酚甲醛樹酯；間苯二酚甲醛樹脂、纖維素衍生物（諸如乙基纖維素、甲基纖維素、硝化纖維素、乙酸丁酸纖維素及羧甲基纖維素）及天然膠，諸如瓜爾膠、阿拉伯膠、果膠、澱粉、糊精、白蛋白、明膠、酪蛋白等。如此項技術中所熟知，黏著劑可與增黏劑及穩定劑混合。

代表性聚矽氧黏著劑包括基於矽烷、鹵矽烷或CMS烷氧基矽烷單體、尤其聚二甲基矽氧烷單體的聚矽氧彈性體，其可單獨使用或與選自醫學上可接受之聚矽氧流體（亦即基於矽烷、鹵矽烷或C_{1-18}烷氧基矽烷之非彈性體聚矽氧）的聚矽氧增黏劑或聚矽氧增塑劑一起調配。典型聚矽氧黏著劑以商品名SILASTIC®購自Dow Corning。

液體媒劑

經皮組成物可包括多種組份，包括液體媒劑、典型地諸如乙醇、異丙醇、正丙醇、丁醇之C_{2-4}烷醇、多元醇或諸如丙二醇、丁二醇、己二醇、乙二醇之二醇，及/或純水。媒劑之量典型地在約5與約75%（w/w）之間、更典型地在約15.0%與約65.0%（w/w）之間且較佳在約20.0與55.0%（w/w）之間。

水可增加親水性活性劑在組成物中之溶解度，且可加快親脂性活性劑自組成物中釋放。諸如乙醇之醇可提高角

質層液體流動性或用於自角質層中萃取脂質。如本文所討論，二醇亦可充當滲透增強劑。

活性劑之控制釋放

可藉由使用控制釋放組成物來控制活性劑之投予，該等控制釋放組成物可視組成物而定提供快速或持續釋放或兩者。存在熟習此項技術者已知之大量微粒藥物遞送媒劑，該等微粒藥物遞送媒劑可包括活性成份且將其以控制方式遞送。實例包括微粒聚合藥物遞送媒劑，例如生物可降解聚合物及由非聚合組份形成之粒子。此等微粒藥物遞送媒劑可呈粉末、微粒、奈米粒子、微膠囊、脂質體及其類似形式之形式。典型地，若活性劑在未添加組份的情況下呈微粒形式，則其釋放速率視活性劑本身之釋放而定。相反，若活性劑呈活性劑與聚合物之摻合物形式的微粒形式，則活性劑之釋放至少部分藉由聚合物之移除、典型地藉由溶解或生物降解來控制。

在一個具體實例中，經皮組成物可提供活性成份之初始快速釋放，之後活性成份之持續釋放。美國專利第5,629,011號提供這類組成物之實例。存在大量使用經皮遞送由限時釋放（諸如速率控制薄膜）方式遞送菸鹼之經皮組成物，包括當前市售菸鹼替代治療劑。此等組成物亦適用於投予本文所述化合物。

半固體劑型

在一個具體實例中，經皮劑型不為「貼片」，而為諸如凝膠、乳膏、軟膏，液體等之半固體劑型。在此具體實例中，該半固體劑型可增加患者之順應性且覆蓋比貼片所覆蓋更為廣泛之表面積。

在此具體實例中，尤其當用於疼痛治療時，劑型可包括用於治療疼痛之半固體劑型中典型可見的其他活性及非活性組份。此等組份包括（但不限於）薄荷腦、鹿蹄草、辣椒鹼、阿司匹靈、NSAID、麻醉劑（例如芬太尼（fentanyl））、醇類、油類（諸如乳化油）及溶劑（諸如DMSO）。

離子電滲

除經由經皮藥物遞送裝置及半固體劑型遞送之外，活性成份亦可經由離子電滲遞送。離子電滲為藉由互斥電動勢經皮推進帶電物質（諸如本文所述活性成份）之高濃度之非侵襲性方法。該技術包括使用對含有類似電荷的活性劑及其媒劑之離子導入腔室所施加之小電荷。施加電荷後皮膚之滲透性改變，且此舉提高活性成份至表皮之遷移。

離子電滲可用以使用電場內之主動傳輸、典型地藉由電遷移及電滲透經皮遞送活性劑。此等運動典型地以化學通量為單位進行量測，通常為 μ mol/cm^{2}xh。皮膚之等電點為約 4。在生理條件下，在 7.4 下或 7.4 附近用緩衝劑處理皮膚之表面之情況下，薄膜具有淨負電荷且電滲流為由陽極（-）至陰極（+）。電滲透增強本文所述（帶正電）活性

劑之陽極遞送。

離子導入裝置包括兩個電極，該等電極典型地與患者連接，各電極經由導線連接至微處理器控制之電子儀器。將活性劑置於一個或兩個電極之下，且當儀器啟動時遞送至體內。

典型地，將離子由離子導入裝置中所含之藥物水溶液儲集器遞送至體內，且自「相對儲集器」遞送相反電荷之相對離子。可將含有活性成份之溶液以及相對離子之溶液遠距離儲存且在使用時引入至離子導入電極之吸收層中。該等系統之實例描述於美國專利第 5,087,241 號；第 5,087,242 號；第 5,846,217 號及第 6,421,561 號中，其內容以引用的方式併入本文中。或者，如美國專利第 5,685,837 號中所述，可將活性劑以脫水形式預封裝於電極中。此方法在使用時需要增濕（moisture activation）步驟。

活性劑之溶液可用離子導入裝置共同封裝，理想地位於遠離電極及其他金屬成份處，直至使用時。此技術及適當裝置描述於例如美國專利第 5,158,537 號；第 5,288,289 號；第 5,310,404 號；第 5,320,598 號；第 5,385,543 號；第 5,645,527 號；第 5,730,716 號及第 6,223,075 號中。在此等裝置中，將共同封裝之電解質組份液體遠離電極儲存於可破裂容器中，且在使用時用機械作用步驟誘發流體轉移至接近電極之接收儲集器中。此等系統能夠在製造時併入精確流體體積以免過滿。

如以引用的方式併入之美國專利第 4,383,529 號中所

述，除溶液之外，活性劑可呈預成型之凝膠形式。因此，在使用時，可將含有活性劑之預成型之凝膠轉移至電極容器中。此系統之有利之處可能在於，提供凝膠之精確預定體積，因此防止過滿。此外，因為活性劑存在於凝膠組成物中，所以其在儲存或轉移期間不太可能洩漏。

在一些具體實例中，使用包括用適當黏著劑黏著於皮膚上之聚合障壁之裝置來進行經皮藥物遞送，且該等裝置亦包括適當量之呈溶液或分散液形式且與皮膚接觸之活性成份或其鹽，或在含有活性成份之組成物與皮膚之間可使用速率控制薄膜。在其他具體實例中，使用諸如膏狀物（creme）或洗劑之半固體組成物來進行遞送，該等半固體組成物包括活性成份且施用於皮膚。在其他具體實例中，使用離子電滲來遞送活性成份，其中藉由電滲透來投予帶正電活性劑。亦可能存在將活性成份調配於黏著劑之基質內之具體實例。

如先前所示，本發明提供(4aR,10aR)-1-n-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇及相關化合物之經皮組成物，其可經由穿過皮膚遞送而遞送至體循環中。

在一個具體實例中，組成物進一步特徵為是貼片。在一個具體實例中，組成物進一步特徵為是半固體劑型。在一個具體實例中，組成物進一步特徵為是凝膠、洗劑或膏狀物。在一個具體實例中，組成物進一步特徵為是控制釋放調配物。在一個具體實例中，組成物進一步包含滲透增

強劑。在一個具體實例中，組成物進一步包含一或多種黏著劑、黏合劑、潤滑劑、助滑劑、崩解劑或其混合物。

經皮投予之醫藥組成物形式之本發明化合物可以任何適當方式穿過皮膚投予，且化合物可呈任何適用於該投予方式之劑型，例如呈簡單溶液或分散液、簡單錠劑、基質錠劑、膠囊、散劑、糖漿、可溶性薄膜、貼片、親脂性凝膠形式。在另一特定具體實例中，將本發明化合物以可溶性薄膜形式投予。

在本發明之一特定具體實例中，提供一種穿過皮膚投予之經皮組成物，其包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在另一個方面，本發明提供該組成物之用途，其係用於製備供治療諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於製備供治療精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物認知障礙之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於製造供治療腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於製造供治療勃起困難之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖之醫藥品。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於治療諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於治療精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於治療哺乳動物認知障礙。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於治療腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於治療哺乳動物運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖。

在另一個方面，本發明提供經皮組成物之用途，其係用於製造意欲經由皮膚投予之醫藥品。

本發明亦提供一種治療患有諸如帕金森氏病及亨丁頓氏病之神經退化性病症之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之經皮組成物。

在另一個方面，本發明亦提供一種治療患有精神病、陽萎、腎衰竭、心臟衰竭或高血壓之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予治療有效量之經皮組成物。

在另一個方面，本發明亦提供一種治療患有認知障礙之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予有效量之經皮組成物。

本發明亦係關於一種治療患有腿不寧症候群（RLS）或週期性肢體抽動障礙（PLMD）之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予具有本發明化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽之經皮組成物。

在另一個方面，本發明亦係關於一種治療患有運動障礙、運動貧乏、運動障礙症、步態病症或意向性顫抖之哺乳動物之方法，其包含向哺乳動物投予醫藥組成物。

根據以上呈游離鹼形式之本發明化合物之日劑量計算的本發明化合物之治療有效量適當地在 0.001 與 12.5 毫克/天之間、更適當在 0.005 與 10.0 毫克/天之間，例如較佳在 0.01 與 5.0 毫克/天之間。在一特定具體實例中，本發明化合物之日劑量在 0.1 與 1.0 毫克/天之間。

在另一個具體實例中，本發明化合物之日劑量小於約 0.1 毫克/天。在另一個實例中，本發明化合物之日劑量為約 0.01 毫克/天。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經皮遞送包含 0.0001 mg 至 12.5 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經皮遞送包含 0.0001 mg 至 0.01 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經皮遞送包含 0.001 mg 至 0.10 mg 本發明化合物之調配物。在另一個具體實例中，本發明提供一種用於經皮遞送包含 0.01 mg 至 1.0 mg 本發

明化合物之調配物。

最終，本發明化合物及待投予之特定調配物之精確劑量視許多因素而定，例如待治療之病況、治療所需之持續期間及活性劑之釋放速率。舉例而言，所需活性劑之量及其釋放速率可基於已知試管內或活體內技術來確定，從而確定血漿中之特定活性劑濃度仍保持在獲得治療效果可接受程度之時長。

化合物 10 之醫藥學上可接受之鹽

化合物 **10** 及相關化合物可與多種有機及無機酸形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。該等鹽亦為本發明之一部分。如此項技術中所熟知，本發明化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽由醫藥學上可接受之酸形成。該等鹽包括 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977)中所列舉之醫藥學上可接受之鹽且為熟習此項技術者所已知。用以形成該等鹽之典型無機酸包括氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、低磷酸、偏磷酸、焦磷酸及其類似無機酸。亦可使用衍生自諸如脂族單羧酸及脂族二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸及羥基烷二酸、芳族酸、脂族酸及芳族磺酸之有機酸的鹽。因此，該等醫藥學上可接受之鹽包括氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、乙酸鹽、苯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙烯酸酯、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、異丁酸鹽、苯基丁

酸鹽、羥基丁酸鹽、丁炔-1,4-二羧酸鹽、己炔-1,4-二羧酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、乙醇酸鹽、庚酸鹽、馬尿酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、菸鹼酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙二酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、對苯二甲酸鹽、丙炔酸鹽（propiolate）、丙酸鹽、苯基丙酸鹽、柳酸鹽、癸二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、苯磺酸鹽、對溴苯磺酸鹽、氯苯磺酸鹽、乙磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、甲磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、萘-1,5-磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、酒石酸鹽及其類似鹽。

實驗部分

經裝備有大氣壓光致電離之 PE Sciex API 150EX 儀器及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系統獲得分析 LC/MS 數據。藉由對 UV（254 nm）及 ELSD 跡線進行積分確定純度。MS 儀器購自 Peskier（API），裝備有 APPI 源且以正離子模式操作。UV 跡線（RT）中之滯留時間以分鐘（min）表示。溶劑 A 由存於水中之 0.05% TFA 製成，而溶劑 B 由存於乙腈中之 0.035% TFA 與 5%水製成。已使用若干不同方法：

方法 25：API 150EX 及 Shimadzu LC10AD/SLC-10A LC 系統。管柱：dC-18 4.6×30 mm，3 μm（Atlantis，Waters）。管柱溫度：40℃。梯度：逆相離子對。流量：3.3 mL/min。

注射體積：15 μL。梯度：2.4 分鐘內 2% B 之 A 溶液至 100% B，接著 2% B 之 A 溶液歷時 0.4 分鐘。總運行時間：2.8 分鐘。

方法 14：API 150EX 及 Shimadzu LC8/SLC-10A LC 系統。管柱：C-18 4.6x30 mm，3.5 μm（Symmetry，Waters）。管柱溫度：室溫。梯度：逆相離子對。流量：2 mL/min。注射體積：10 μL。梯度：4 分鐘內 10% B 之 A 溶液至 100% B，接著 10% B 之 A 溶液歷時 1 分鐘。總運行時間：5 分鐘。

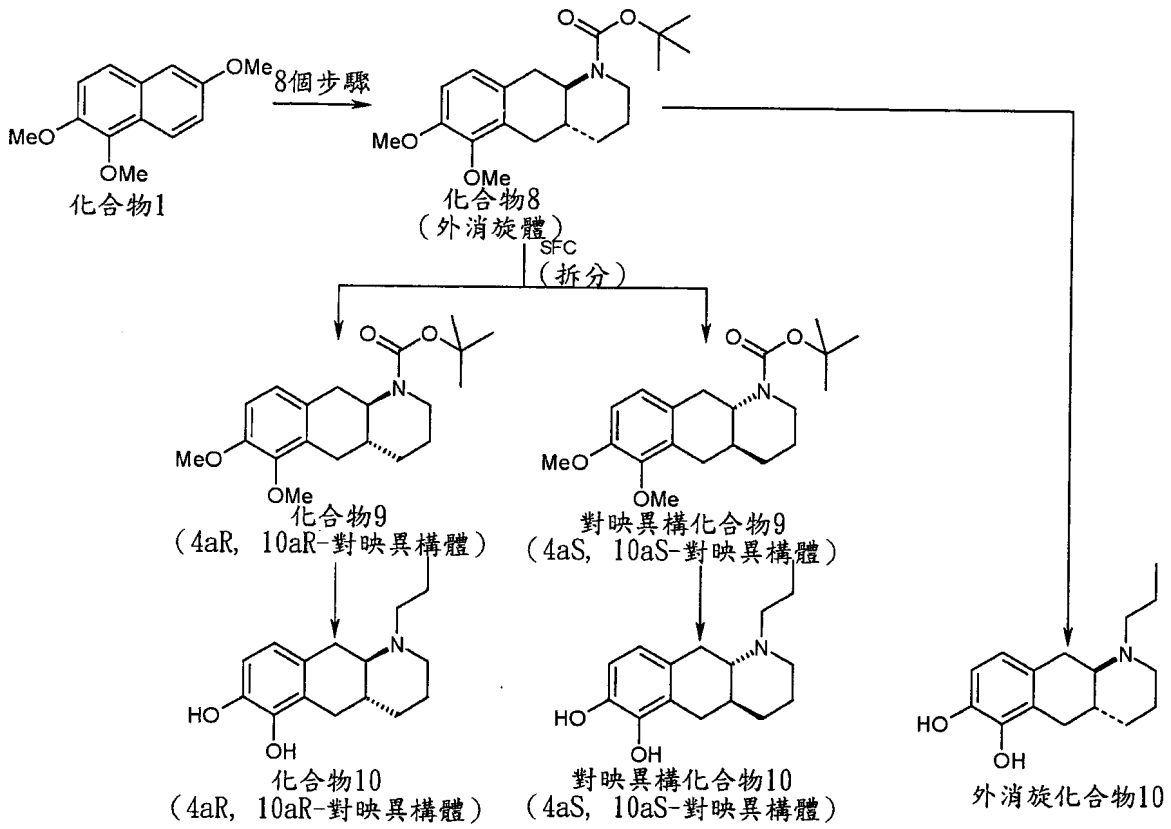
如下進行 X 射線晶體結構測定。使用 Cryostream 氮氣冷卻器系統將化合物之晶體冷卻至 120 K。經具有 CCD 面積敏感偵測器之 Siemens SMART Platform 繞射儀收集數據。結構藉由直接法解出且藉由對所有數據之 F^2 作全矩陣最小平方（full-matrix least-squares）進行精處理。可在電子密度差異圖中發現結構中之氫原子。各向異性地精處理非氫原子。使用 O-H=0.84、C-H=0.99-1.00、N-H=0.92-0.93 Å 之乘騎模型（riding model），所有氫原子均位於計算位置。對於所有氫原子而言，熱參數已固定[對於連接之原子而言 U（H）=1.2 U]。Flack x-參數在 0.0（1）-0.05（1）之範圍內，其指示絕對結構正確。用於數據收集、數據簡化及吸收之程式為 SMART、SAINT 及 SADABS [參見「SMART and SAINT, Area Detector Control and Integration Software」，第 5.054 版，Bruker Analytical X-Ray Instruments 公司，Madison, USA (1998)；Sheldrick「SADABS, Program for Empirical Correction of Area

Detector Data」 第 2.03 版, University of Göttingen, Germany (2001)]。使用程式 SHELXTL [參見 Sheldrick 「SHELXTL, Structure Determination Programs」, 第 6.12 版, Bruker Analytical X-Ray Instruments 公司, Madison, USA (2001)]解出結構及分子圖形。

合成本發明化合物

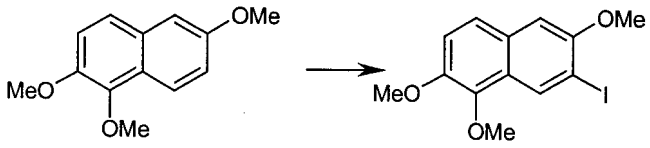
以化合物 **1** 為起始物，其合成描述於文獻中且如 Taber 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(42), 12416 (2002)中所述製備，可如本文所述以 **8** 個步驟製備化合物 **8**。此物質可藉由如本文所述之手性 SFC 拆分得到化合物 **9** 及對映異構體 **9**。Boc 保護之基團裂解後，可使用還原胺化反應將 *n*-丙基引入氮原子中。可在標準條件下藉由用 48% HBr 處理或藉由與 BBr_3 反應將所得經遮蔽兒茶酚胺脫去保護基得到化合物 **10** 及對映異構體 **10**。

實施例 **1** 之對映異構體（化合物 **10**）及對映異構實施例 **1** 之對映異構體（對映異構化合物 **10**）可以類似於對映異構體 **9** 之方式製備。實施例 **1** 之外消旋體（外消旋實施例 **1**）可藉由混合實施例 **1** 與對映異構實施例 **1** 之 1:1 混合物來製備。其亦可如上針對純對映異構體所述由非拆分化合物 **8** 或化合物 **9**/對映異構體 **9** 之 1:1 混合物獲得。或者，外消旋實施例 **1** 可如文獻（Cannon 等人, *J. Heterocycl. Chem.* 17, 1633 (1980)）中所述製備。



合成化合物 9 及對映異構體 9。

7-碘-1,2,6-三甲氧基-萘（化合物 2）。

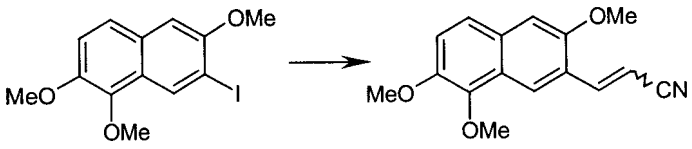


化合物 1　　化合物 2

在氬氣下及在-78℃下向攪拌之化合物 **1**（26.2 g；如 Taber 等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 124(42), 12416 (2002)中所述製備）於無水 THF（200 mL）中之溶液中緩慢添加第二丁基鋰（1.2 M 環己烷溶液，110 mL）。在-78℃下攪拌溶液 3 h。在 10 分鐘時間內添加碘（30.5 g）於無水 THF（50 mL）中之溶液。接著在-78℃下再攪拌所得混合物 10 分鐘。藉由添加飽和 NH_4Cl（100 mL）、水（240 mL）及 Et_2O（240

mL）使反應混合物中止反應。用 10%亞硫酸鈉水溶液（100 mL）洗滌有機層、脫水（Na_2SO_4）且真空濃縮。藉由餾除未反應起始物質來純化粗物質。藉由矽膠層析法（EtOAc/庚烷）進一步純化殘餘物產生不純固體物質，將其藉由自EtOAc/庚烷沈澱來純化得到 11.46 g 化合物 **2**。

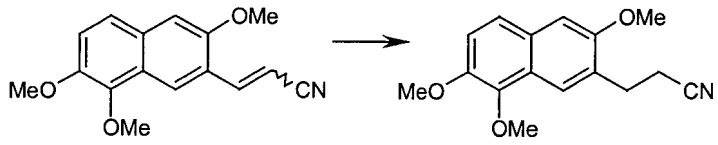
(*E*/*Z*)-3-(3,7,8-三甲氧基-萘-2-基)-丙烯腈（化合物 **3**）。



化合物 2　　化合物 3

向微波反應瓶中化合物 **2**（3.41 g）於無水乙腈（10.7 mL）中之懸浮液中添加丙烯腈（1.19 mL）、$Pd(OAc)_2$（73 mg）及三乙胺（1.48 mL）。將小瓶密封，且在微波輻射下在 145℃下加熱混合物 40 分鐘。再進行此程序兩次（使用總計 10.23 g 化合物 **5**）。合併粗反應混合物且濾除催化劑，且真空濃縮濾液。使殘餘物分配於 Et_2O(300 mL)與 2 M HCl（150 mL）之間。用鹽水（100 mL）洗滌有機層、脫水（Na_2SO_4）且真空濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/庚烷）純化粗物質（7.34 g）產生 5.23 g 呈烯烴異構體之混合物的化合物 **3**。

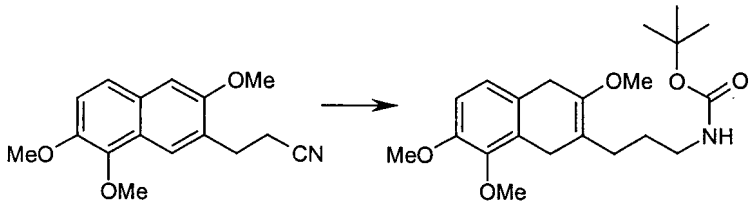
3-(3,7,8-三甲氧基-萘-2-基)-丙腈（化合物 **4**）。



化合物 3　　化合物 4

將化合物 **3**(5.23 g)溶解於 $CHCl_3$(15 mL)及 99% EtOH（100 mL）中。添加 10% Pd/C（0.8 g）且在 3 巴氫氣壓力下使用帕爾震盪器（Parr shaker）氫化溶液 45 分鐘。濾除催化劑，且使濾液穿過小犁狀矽膠（洗提液：99% EtOH）。產量：4.91 g 呈白色固體狀之化合物 **4**。

[3-(3,7,8-三甲氧基-1,4-二氫-萘-2-基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯（化合物 5）。

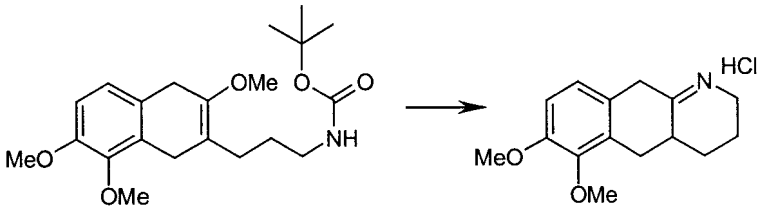


化合物 4　　化合物 5

將化合物 **4**（5.0 g）溶解於 99% EtOH（150 mL）中且在氮氣氛圍下加熱混合物至回流。在 3 小時內添加呈小塊狀之金屬鈉（5 g）。再使混合物回流 2 小時，之後在室溫下攪拌 2 天。接著再將其加熱至回流，且再添加金屬鈉(3.68 g）且使混合物回流隔夜。經冰/水浴冷卻之後，藉由添加固體氯化銨（20 g）及水（25 mL）中止反應。過濾所得混合物，且真空濃縮濾液。使殘餘物分配於乙醚（50 mL）與水（50 mL）之間。用 37% HCl 中和水層且用乙醚（2x50 mL）萃取。用鹽水（50 mL）洗滌經合併之有機萃取物，脫水（$MgSO_4$）且真空濃縮得到油狀物。將此物質溶解於 THF

（50 mL）中且在室溫下用 Boc_2O（2.34 g）及 Et_3N（1.78 mL）處理。6 天之後，真空移除揮發物且藉由矽膠層析法（EtOAc/庚烷）純化殘餘物。此舉得到不純化合物 **5**（1.52 g）。

外消旋 6,7-二甲氧基-2,3,4,4a,5,10-六氫-苯并[g]喹啉鹽酸鹽（化合物 6）。

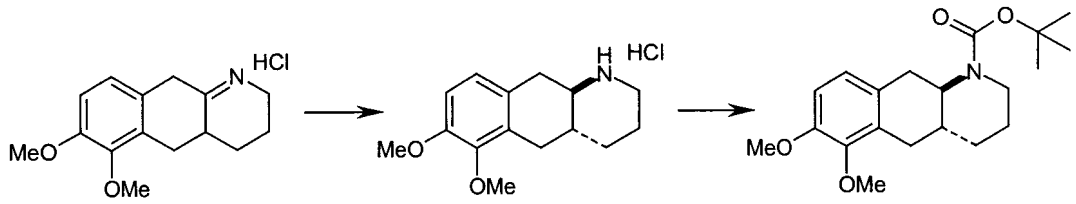


化合物 5　　化合物 6

（外消旋體）

將化合物 **5**（1.52 g，來自前述步驟）溶解於 MeOH（20 mL）中。添加 37% HCl（3.5 mL），且使混合物回流 4 小時。真空移除揮發物，使用甲苯共沸移除水。此舉得到呈黃色油狀之不純化合物 **6**（0.89 g）。

外消旋反式-6,7-二甲氧基-3,4,4a,5,10,10a-六氫-2H-苯并[g]喹啉-1-甲酸第三丁酯（化合物 **8**）。



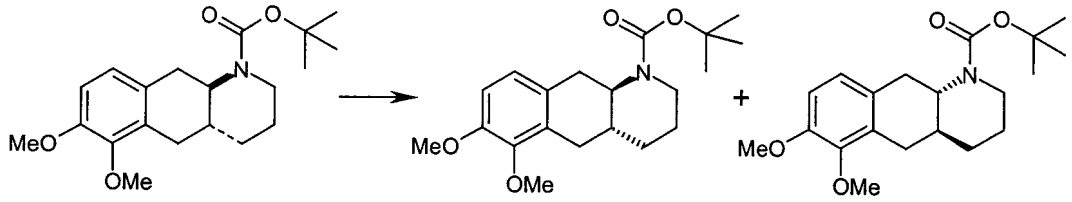
化合物 6　　化合物 7　　化合物 8

（外消旋體）　（外消旋體）　（外消旋體）

將化合物 **6**（0.89 g）溶解於 MeOH（10 mL）中且添加 $NaCNBH_3$（0.19 g）。在室溫下攪拌反應物隔夜。經冰/水

浴冷卻粗混合物，之後將其用 2 M HCl 之 Et_2O 溶液（1 mL）中止反應。使混合物分配於 Et_2O（50 mL）、水（50 mL）與 2 M NaOH（10 mL）之間。用乙醚（3x50 ml）萃取水層。脫水（$MgSO_4$）經合併之有機層且真空濃縮得到不純游離胺（化合物 7）。將此物質溶解於 THF（25 mL）中且在室溫下用 Boc_2O（0.68 g）及 Et_3N（0.86 mL）處理 1 小時。真空濃縮粗混合物，且藉由矽膠層析法（EtOAc/庚烷）純化殘餘物得到 1.18 g 純度足以用於下一步驟之外消旋化合物 **8**。

SFC 分離外消旋反式-6,7-二甲氧基-3,4,4a,5,10,10a-六氫-2H-苯并[g]喹啉-1-甲酸第三丁酯（化合物 **9** 及對映異構體 **9**）**之對映異構體。**



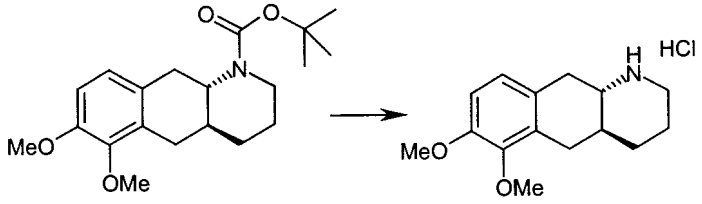
化合物 8　　化合物 9　　對映異構化合物 9

（外消旋體）　（4R,10R 對映異構體）　（4S,10S 對映異構體）

經裝備有 Chiralcel OD 21.2x250 mm 管柱之第二代 Berger SFC multigram 儀器使用手性 SFC 將化合物 **8**（19.7 g）拆分成為其對映異構體。溶劑系統：CO_2/EtOH（85:15），方法：流動速率為 50 mL/min 之恆定梯度。藉由 UV 230 nm 偵測收集洗提份。快速洗提對映異構體（4aR,10aR 對映異構體；化合物 **9**）：9.0 g 白色固體。緩慢洗提對映異構體

（4aS,10aS 對映異構體；對映異構化合物 **9**）：8.1 g 白色固體。

(4aS,10aS)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉鹽酸鹽（對映異構化合物 9'）。



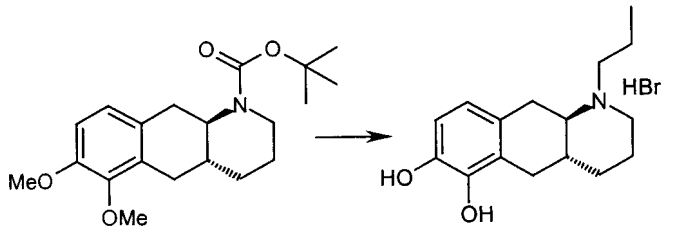
對映異構化合物 9　　對映異構化合物 9'

（4S,10S 對映異構體）　　（4S,10S 對映異構體）

將對映異構化合物 **9**（0.52 g）溶解於 MeOH（15 mL）中且在室溫下用 5 M HCl 之 Et_2O 溶液（7.5 mL）處理 2 小時。真空濃縮混合物，且真空脫水固體得到呈白色固體狀之對映異構化合物 **9'**。LC/MS (方法 14)：RT 1.31 分鐘。

實施例 1. 製備本發明化合物

合成(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽（化合物 10）。



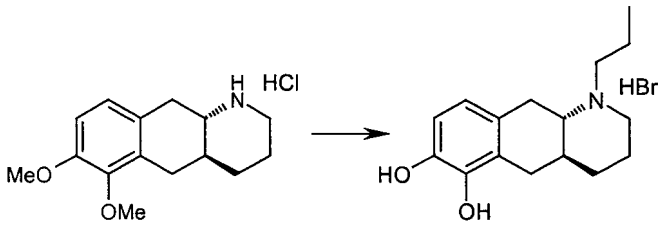
化合物 9　　化合物 10

（4aR,10aR 對映異構體）　　（4aR,10aR 對映異構體）

將化合物 **9**（0.5 g）溶解於 99% EtOH（5 mL）中且在

室溫下用 2 M HCl 之 Et_2O 溶液（4 mL）處理隔夜。真空濃縮粗混合物，且使殘餘物分配於 EtOAc 與 10% NaOH 水溶液（5 mL）之間。用 EtOAc 萃取水層，且用鹽水洗滌經合併之有機層，脫水（$MgSO_4$），真空濃縮。將殘餘物溶解於 99% EtOH(5 mL)中且在室溫下用丙醛(0.52 mL)、$NaCNBH_3$（0.45 g）及 AcOH（3 滴）處理隔夜。使粗混合物分配於飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（12.5 mL）、水（12.5 mL）與 EtOAc（2x25 mL）之間。將經合併之有機層用鹽水洗滌、脫水（$MgSO_4$）且真空濃縮。藉由矽膠層析法（MeOH/EtOAc）純化殘餘物。在 150℃ 下在微波條件下將所獲得之中間物用 48% HBr（3 mL）處理 1 小時，之後將粗混合物儲存於 4℃ 下隔夜。藉由過濾分離沈澱物質且真空脫水。化合物 **10** 之產量：103 mg 固體。LC/MS (方法 25)：RT 0.77 分鐘。

(4aS,10aS)-1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇氫溴酸鹽（對映異構化合物 **10**）。



對映異構化合物 9' 對映異構化合物 10

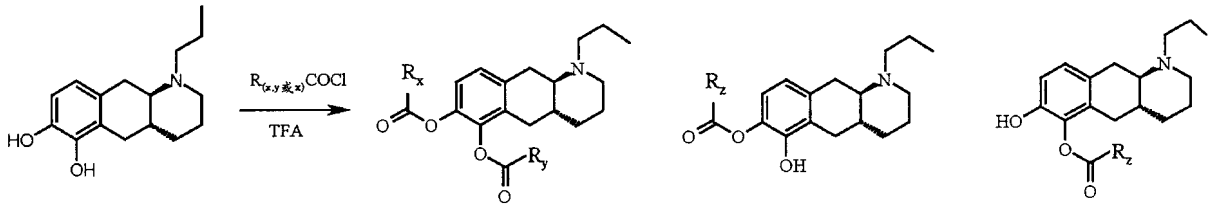
（4aS,10aS 對映異構體）　（4aS,10aS 對映異構體）

以對映異構化合物 **9'**(0.5 g;藉由分配於 EtOAc 與 10% NaOH 水溶液之間，之後還原胺化步驟釋放鹽酸鹽）為起始物遵照關於化合物 **10** 所述之程序。對映異構化合物 **10** 之

產量：70 mg 固體。LC/MS (方法 25)：RT 0.70 分鐘。將對映異構化合物 **10** 之小的樣品溶解於 MeOH 中且使得在室溫下在 2 月內緩慢結晶。收集所形成之白色晶體且進行 X 射線分析（參見圖 1）。藉由 X 射線結晶學確定對映異構化合物 **10** 之絕對組態，且可使得單值確定化合物 **9** 及 **10** 及由此其相關化合物之立體化學。

實施例 2. 通用二酯合成

以下流程提供將兒茶酚胺轉化為化合物 **10** 之對稱酯、不對稱酯及單酯之通用程序。



其中各 R_x、R_y 及 R_z 獨立地為 C_{1-6} 烷醯基、環烷基烷基、苯乙醯基或苄醯基，或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。簡言之，使用 TFA 作為溶劑用醯基氯化物處理兒茶酚胺。藉由氧化鋁層析純化粗醯基兒茶酚胺（欲知關於此轉化之參考資料，例如參見：Wikström, Dijkstra, Cremers, Andren, Marchais, Jurva；WO 02/14279）。此實施例中所述之對稱酯、不對稱酯及單酯中之每一者均屬於本發明之範疇內。

實施例 3： 2,2-二甲基-丙酸(4aR,10aR)-7-(2,2-二甲基-丙醯氧基)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6-基

酯三氟乙酸鹽

作為實施例，但不限制本發明之範疇，以化合物 **10**（44 mg）及特戊醯氯為起始物以類似於如上所述之方式製備對稱二酯。實施例 3 之產量為 14 mg 白色固體。LC/MS (方法 14)：RT 2.45 分鐘，ELSD 97.7%, UV 83.9%。MH^+: 430.2。

藥理學數據

實施例 4： 試管內藥理學測試 I

D_1 cAMP 檢定

如下量測化合物刺激或抑制穩定地表現人類重組 D_1 受體之 CHO 細胞中經 D_1 受體介導之 cAMP 形成之能力。在實驗之前第 3 天將細胞以 11000 個細胞/孔之濃度接種於 96 孔板中。實驗當天，用預先加熱之 G 緩衝液（於 PBS（磷酸鹽緩衝鹽水）中之 1 mM $MgCl_2$、0.9 mM $CaCl_2$、1 mM IBMX（3-異丁基-1-甲基黃嘌呤））洗滌細胞一次且藉由添加 100 μL 30 nM A68930 與稀釋於 G 緩衝液中之測試化合物之混合物（拮抗作用）或稀釋於 G 緩衝液中之測試化合物（促效作用）起始檢定。

在 37℃ 下培育細胞 20 分鐘，且藉由添加 100 μL S 緩衝液（0.1 M HCl 及 0.1 mM $CaCl_2$）中止反應，且將板置於 4℃ 下 1 小時。添加 68 μL N 緩衝液（0.15 M NaOH 及 60 mM NaOAc）且震盪板 10 分鐘。將 60 μL 反應物轉移至含有 40 μL 60 mM 乙酸鈉（pH 6.2）之 cAMP 閃爍板（FlashPlate，DuPont NEN）中，且添加 100 μL IC 混合

物（50 mM 乙酸鈉（pH 6.2）、0.1%疊氮化鈉、12 mM $CaCl_2$、1% BSA（牛血清白蛋白）及 0.15 μCi/mL ^{125}I-cAMP）。在 4℃下培育 18 小時之後，將板洗滌一次且於 Wallac TriLux 計數器中計數。證明化合物 **10** 在此檢定中充當 D_1 促效劑，其中 EC_{50} 為 15.5 nM 且固有活性（功效）為 100%。相比而言，阿樸嗎啡及多巴胺在此檢定中為 D_1 促效劑，其中 EC_{50} 值分別為 52 nM 及 43 nM 且固有活性（功效）分別為 86%及 100%。

實施例 5： 試管內藥理學測試 II

D_2 cAMP 檢定

如下量測化合物刺激或抑制在用人類 D_2 受體轉染之 CHO 細胞中 D_2 受體介導之 cAMP 形成之抑制之能力。在實驗之前第 3 天將細胞以 8000 個細胞/孔之濃度接種於 96 孔板中。實驗當天，用預先加熱之 G 緩衝液（於 PBS 中之 1 mM $MgCl_2$、0.9 mM $CaCl_2$、1 mM IBMX）洗滌細胞一次且藉由添加 100 μL 1 μM 喹吡羅（quinpirole）、10 μM 弗斯可林（forskolin）與稀釋於 G 緩衝液中之測試化合物之混合物（拮抗作用）或 10 μM 弗斯可林與稀釋於 G 緩衝液中之測試化合物之混合物（促效作用）起始檢定。

在 37℃下培育細胞 20 分鐘，且藉由添加 100 μL S 緩衝液（0.1 M HCl 及 0.1 mM $CaCl_2$）中止反應，且將板置於 4℃下 1 小時。添加 68 μL N 緩衝液（0.15 M NaOH 及 60 mM 乙酸鈉）且將板震盪 10 分鐘。將 60 μL 反應物轉移至含

有 40 μL 60 mM NaOAc（pH 6.2）之 cAMP 閃爍板（DuPont NEN）中，且添加 100 μL IC 混合物（50 mM NaOAc（pH 6.2）、0.1%疊氮化鈉、12 mM $CaCl_2$、1% BSA 及 0.15 μCi/mL ^{125}I-cAMP）。在 4℃下培育 18 小時之後，將板洗滌一次且於 Wallac TriLux 計數器中計數。證明化合物 **10** 在此檢定中充當 D_5 促效劑，其中 EC_{50} 為 0.11 nM 且固有活性（功效）為 100%。相比而言，阿樸嗎啡及多巴胺在此檢定中為 D_2 促效劑，其中 EC_{50} 值分別為 3.9 nM 及 21 nM 且兩種化合物之固有活性（功效）皆為 100%。

實施例 6： 試管內藥理學測試 III

D_5 檢定

在經 hD_5 轉染之 CHO-Ga16 細胞中藉由多巴胺濃度依賴性刺激胞內 Ca^{2+} 釋放。使氟-4（一種鈣指示劑染料）裝載於細胞中歷時 1 小時。由 FLIPR（螢光成像板讀取器）監測鈣反應（螢光變化）2.5 分鐘。峰反應（EC_{50}）係由各數據點之雙重複孔求平均值，且關於藥物濃度繪圖（對於多巴胺而言參見圖 2）。證明化合物 **10** 在此檢定中充當 D_5 促效劑，其中 EC_{50} 為 0.06 nM 且固有活性（功效）為 95%。相比而言，阿樸嗎啡及多巴胺在此檢定中為 D_5 促效劑，其中 EC_{50} 值分別為 0.36 nM 及 1.6 nM 且固有活性（功效）分別為 88%及 100%。

實施例 7：活體內藥理學測試 I

D1/D2 切除

多巴胺促效劑可對 D1 受體、D2 受體或兩者具有活性。已在患有單側 6-OHDA 損傷之大鼠中利用旋轉反應評估化合物刺激兩種受體類型且誘發旋轉之能力[Ungerstedt 及 Arbuthnott, *Brain Res.* 1970, 24, 485；Setler 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 1978, 50(4), 419;及 Ungerstedt 等人「Advances in Dopamine Research」 (Kohsaka 編), Pergamon Press, Oxford, 第 219 頁 (1982)]。6-OHDA（6-羥基多巴胺）為神經生物學家用以在實驗動物腦中之注射部位選擇性地殺死多巴胺激導性神經元之神經毒素。在 6-OHDA 模型中，藉由將 6-OHDA 注射入位於黑質之前的中前腦束（median forebrain bundle）中破壞腦之一個側面（單側）之黑質紋狀體多巴胺細胞。單側損傷之效應與投予諸如阿樸嗎啡之多巴胺促效劑組合將誘發旋轉行為。使稱重為 200 g-250 g 之大鼠患上單側 6-OHDA 損傷。允許動物有最少三週以進行恢復，之後測試對安非他命（amphetamine）（2.5 mg/kg，皮下）之旋轉反應，且僅將有同側旋轉反應之動物用於後續運動困難研究（實施例 8 及 9）中。安非他命藉由阻斷再吸收且增加自前突觸端（presynaptic terminal）之釋放增加突觸中之多巴胺含量。與動物對主要在腦之損傷側起作用之諸如 L-DOPA 及阿樸嗎啡直接促效劑之反應相比，此效應在未損傷側較大，導致動物以相反方向旋轉。對於 D1/D2 活體內切除而言，在用於實驗中之前，研究係對準阿樸嗎啡（0.1 mg/kg，皮下），且僅包括 90 分鐘內重複旋轉至少

350次之動物。接著將大鼠隨機分配成三個處理組，權衡各組動物對阿樸嗎啡（0.1 mg/kg，皮下）之旋轉反應。對於運動困難研究而言，動物並非對準阿樸嗎啡；作為替代，將其用L-DOPA（實施例9）預致敏或使用『未用藥處理者（drug-naïve）』（實施例8）。實驗由確定所述化合物誘發旋轉之最低有效劑量（MED）組成。MED一旦確定，則進行第二個實驗以確定克服奈莫必利阻斷（Nemonapride block）之化合物的MED（$MED_{奈莫必利}$）。奈莫必利為阻斷D2受體之D2拮抗劑，因此任何所觀測到之旋轉均取決於對D1受體之活性。最終，$MED_{奈莫必利}$一旦已知，則使用$MED_{奈莫必利}$劑量且觀測D1拮抗劑、單獨之SCH 23390、D2拮抗劑、單獨之奈莫必利之效應及最終以SCH 23390及奈莫必利組合處理之效應來進行第三個實驗。此第三個實驗證實化合物對兩種受體之活性，此係因為任一單獨之拮抗劑僅可部分抑制由測試化合物誘發之旋轉反應，而組合處理完全阻斷大鼠中之所有旋轉[Arnt及Hyttel, *Psychopharmacology*, 1985, 85(3), 346；及Sonsalla等人, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1988, 247(1), 180]。使用阿朴嗎啡作為混合D1/D2促效劑之原理驗證（proof-of-principle）化合物驗證此模型。在此模型中，與阿樸嗎啡之混合D1/D2比為約3相比，化合物**10**（皮下投予）之比為約2。如普拉克索及羅替戈汀（rotigotine）所例示，對於D2促效劑而言，不能觀測到D1組份。數據概括於表**1**中。

表 1. 阿樸嗎啡、普拉克索、羅替戈汀及化合物 10（所有化合物均皮下給藥）之 MED 及 MED 奈莫必利。

	阿樸嗎啡	羅替戈汀	普拉克索	化合物 10
MED	0.010 mg/kg	0.030 mg/kg	0.1 mg/kg	0.00065 mg/kg
MED 奈莫必利	0.030 mg/kg	0.30 mg/kg*	1.0 mg/kg*	0.0013 mg/kg

*旋轉不能由投予 SCH23390 來阻斷。

化合物 **10** 具有長期雙重 D1/D2 促效劑與快速起始作用發作之活體內特徵（當頰內或皮下給藥時）。因此，預期化合物 **10** 可能適用於治療帕金森氏病中之開/關波動。其亦可用作關時期（凍結）之『救援藥』。

實施例 8： 活體內藥理學測試 II

關於未處理 6-OHDA 大鼠之運動困難模型

使用 20 隻患有單側 6-OHDA 損傷之大鼠[實驗細節參見實施例 7]測試與 L-DOPA/苄絲肼（benserazide）（6 mg/kg / 15 mg/kg，皮下；n=7；第 2 組）及阿樸嗎啡（1 mg/kg，皮下；n=6；第 3 組）相比由化合物 **10**（皮下投予；n=7；第 1 組）誘發之運動困難。苄絲肼為不能穿過血腦障壁之 DOPA 去羧酶抑制劑；其用以阻止 L-DOPA 在腦外代謝成為多巴胺。

在實際運動困難實驗中，大鼠每天接受一次測試化合物之皮下注射且在注射之後觀測 3 小時。整個 3 小時時間內每 20 分鐘使用如先前所述（Lundblad 等人，*Eur. J Neurosci.*, 15, 120(2002)）之異常不自主運動量表

（Abnormal Involuntary Movement Scale，AIMS）觀測各動物運動困難之存在 1 分鐘。大鼠連續 14 天接受藥物且在第 1、2、3、4、5、8、10 及 12 天評分。二維重複量測（two-way repeated measures）ANOVA 顯示存在顯著處理效應、時間效應及處理與時間相互作用（$p<0.001$，在所有情況下）。因此，使用 Holm-Sidak 方法進行事後比較指示與用 L-DOPA 或阿樸嗎啡處理動物（得分約 65）相比用化合物 **10** 處理之動物運動困難明顯較輕（得分約 30）。經 L-DOPA 與阿樸嗎啡處理之組之間無差異。遵照此實驗，由第 15 天至第 19 天將所有大鼠皮下注射化合物 **10**，以確定化合物 **10** 如何影響在阿樸嗎啡及 L-DOPA 組中所觀察到之運動困難嚴重性。在實驗之第 19 天進行運動困難評分（對應於化合物 **10** 之第 5 天）。數據顯示藉由 L-DOPA 及阿樸嗎啡誘發之運動困難部分逆轉至大約由化合物 **10** 誘發之運動困難的程度（與處理 12 天之後所觀察到之約 30 之得分相比，其未引起第 1 組中之運動困難增加）。數據呈現於表 **2** 中。

表 2. 由化合物 **10**、L-DOPA 及阿樸嗎啡誘發運動困難以及藉由用化合物 **10** 處理降低由 L-DOPA 或阿樸嗎啡所誘發之運動困難。

	第 1 組	第 2 組	第 3 組
劑量（第 1 天至第 14 天每天一次）	化合物 **10** 0.0013 mg/kg 皮下	L-DOPA/苄絲肼 6/15 mg/kg 皮下	阿樸嗎啡 1 mg/kg 皮下
平均 AIM 得分（第 1 天至第 12 天）	27	66	61
劑量（第 15 天至第 19 天每天一次）	化合物 **10** 0.0013 mg/kg 皮下	化合物 **10** 0.0013 mg/kg 皮下	化合物 **10** 0.0013 mg/kg 皮下
平均 AIM 得分（第 19 天）	25	18	39

實施例 9： 活體內藥理學測試 III

逆轉 6-OHDA 大鼠中 L-DOPA 誘發之運動困難

一個分開的運動困難研究展示用普拉克索或化合物 **10** 逆轉 L-DOPA 誘發之運動困難。簡言之，將 18 隻動物用 L-DOPA/苄絲肼（6/15 mg/kg，皮下）處理 7 天。在第 1、3 及 5 天觀測動物且進行 AIMS 評分。接著，使用第 5 天得分將動物分為 3 個各具有 6 隻動物之組。第 1 組每天持續 L-DOPA 處理。第 2 組用化合物 **10**（皮下投予）處理。第 3 組用普拉克索（0.16 mg/kg，皮下）處理。處理每天持續歷時 10 天，且在第 1、5、9 及 10 天評分運動困難之量。二維重複量測方差分析指示用化合物 **10** 處理之動物的運動困難明顯少於普拉克索組與 L-DOPA/苄絲肼組。普拉克索組之運動困難明顯少於 L-DOPA/苄絲肼組。因此，就逆轉由 L-DOPA 誘發之運動困難而言，化合物 **10** 具有優於普拉克

索之優良特徵。數據呈現於表 3 中。

表 3. 藉由用化合物 10 或普拉克索處理減輕 L-DOPA 誘發之運動困難。

	第 1 組	第 2 組	第 3 組
劑量(第 1 天至第 10 天每天一次)	L-DOPA/苄絲肼 6/15 mg/kg 皮下	化合物 10 0.0013 mg/kg 皮下	普拉克索 0.16 mg/kg 皮下
平均 AIM 得分(第 1、5、9、10 天)	75	44	58

因此，預期基於 L-DOPA 樣功效及運動困難之逆轉的中度至重度 PD 中之運動困難可藉由投予化合物 10 治療。

實施例 10： 活體內藥理學測試 IV

優勢模型

阿樸嗎啡及 L-DOPA 能夠逆轉重度多巴胺耗盡之小鼠模型中之運動缺失。阿樸嗎啡與 L-DOPA 皆刺激 D1 及 D2 多巴胺受體。普拉克索（一種 D2 受體之促效劑）在此模型中無效。化合物 10 已在此模型中得以測試且呈現類似於阿樸嗎啡及 L-DOPA 之特徵，在於其能夠使小鼠恢復運動。以此方式，化合物 10『優』於僅靶向 D2 受體之諸如普拉克索之其他化合物。溴麥角環肽（Bromocriptine）為不會逆轉此動物模型中之缺失的 D2 促效劑之另一實例。

如下進行實驗：使用先前用 MPTP（2×15 mg/kg 皮下）處理且有穩定損傷之小鼠且經媒劑處理之小鼠充當正常對照組。MPTP（1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶）為藉由殺

死腦黑質中之某些神經元引起帕金森氏病之永久症狀之神經毒素。其係用以研究猴子及小鼠中之疾病。實驗當天，將小鼠用 AMPT（250 mg/kg，皮下）處理，且接著放回其室籠中歷時 1.5 小時，此後將其置於運動單元中之個別籠中。AMPT（α-甲基-對-酪胺酸）為暫時降低腦兒茶酚胺活性（在此情況下尤其多巴胺含量）之藥物。AMPT 注射之後 3 小時，用化合物 **10** 努力救援運動缺失且再記錄活性歷時 1.5 小時。救援處理之後最初 30 分鐘收集之數據由於如媒劑對照組中之含量增加表明之由操作及注射對動物加壓力而『被污染』，因此使用最後 1 小時之記錄數據分析數據。測試各種化合物（所有均皮下給藥）逆轉此模型中產生之運動缺失之能力。L-DOPA/苄絲肼、阿樸嗎啡及化合物 **10** 以劑量依賴性方式使小鼠恢復運動。相反，D2 促效劑普拉克索及溴麥角環肽則不會。數據呈現於表 **4a-4e** 中。

表 **4a**. L-DOPA/苄絲肼逆轉 MPTP/AMPT 小鼠模型中之運動不足。

		AMPT	AMPT
預處理（-1.5 小時）	媒劑	250 mg/kg 皮下	250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	媒劑	媒劑	L-DOPA 及苄絲肼 50/50 mg/kg 皮下
活性計數（0.5 -1.5 小時）	365	44	676

表 **4b**. 阿樸嗎啡逆轉 MPTP/AMPT 小鼠模型中之運動不足。

預處理（-1.5 小時）	媒劑	AMPT 250 mg/kg 皮下	AMPT 250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	媒劑	媒劑	阿樸嗎啡 1.0 mg/kg 皮下
活性計數（0.5-1.5 小時）	694	1	912

表 **4c**. 化合物 **10** 逆轉 MPTP/AMPT 小鼠模型中之運動不足。

預處理（-1.5 小時）	媒劑	AMPT 250 mg/kg 皮下	AMPT 250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	媒劑	媒劑	化合物 **10** 0.003 mg/kg 皮下
活性計數（0.5-1.5 小時）	405	12	8

預處理（-1.5 小時）	AMPT 250 mg/kg 皮下	AMPT 250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	化合物 **10** 0.01 mg/kg 皮下	化合物 **10** 0.03 mg/kg 皮下
活性計數（0.5-1.5 小時）	228	440

表 **4d**. 溴麥角環肽不會逆轉 MPTP/AMPT 小鼠模型中之運動不足。

預處理（-1.5 小時）	媒劑	AMPT 250 mg/kg 皮下	AMPT 250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	媒劑	媒劑	溴麥角環肽 1 mg/kg 皮下
活性計數（0.5-1.5 小時）	336	16	25

預處理（-1.5 小時）	AMPT 250 mg/kg 皮下	AMPT 250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	溴麥角環肽 5 mg/kg 皮下	溴麥角環肽 10 mg/kg 皮下
活性計數（0.5-1.5 小時）	17	36

此模型用以評估化合物 **10** 是否呈現與 L-DOPA 及阿樸嗎啡相同之優於 D2 促效劑之優勢。進行化合物 **10** 之劑量反應實驗，且存在因內源性多巴胺之嚴重耗盡而誘發之運動不足（hypomotility deficit）之劑量依賴性逆轉。在此模型中進行直接比較阿樸嗎啡、普拉克索及化合物 **10** 之效應的最終實驗且證實化合物 **10** 能夠使經處理之 MPTP 小鼠之運動恢復且在此模型中優於普拉克索。數據呈現於表 **4e** 中。

表 **4e**. 在小鼠 MPTP/AMPT 模型中阿樸嗎啡及化合物 **10** 優於普拉克索之優勢。

預處理（-1.5 小時）	媒劑	AMPT 250 mg/kg 皮下	AMPT 250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	媒劑	媒劑	阿樸嗎啡 1 mg/kg 皮下
活性計數（0.5 小時-1.5 小時）	509	2	904

預處理（-1.5 小時）	AMPT 250 mg/kg 皮下	AMPT 250 mg/kg 皮下
處理（0 小時）	普拉克索 1 mg/kg 皮下	化合物 **10** 0.030 mg/kg 皮下
活性計數（0.5-1.5 小時）	176	690

基於以上表 **4a-4e** 中之數據且在本發明之一個具體實例中，預期化合物 **10** 可用以治療『中度至重度 PD』或『重度 PD』患者群體。

藉由化合物 **10** 所實現之相對於阿樸嗎啡及 L-DOPA 之

運動困難之較少誘發與 D1/D2 切除研究（及 MPTP/AMPT 小鼠+MPTP 狨猿研究）組合支持用化合物 **10** 進行一線治療。現今，諸如普拉克索之 D2 促效劑由於其相比於 L-DOPA 較佳之『波動副作用』特徵（例如運動困難）故為較佳一線藥物。我們的數據證明化合物 **10** 與 L-DOPA（及阿樸嗎啡）同樣有效，但其亦具有與 L-DOPA 及阿樸嗎啡相比較佳之運動困難特徵。因為在 PD 之所有階段中 L-DOPA 一貫比 D2 促效劑（如普拉克索）更有效，所以基於活體內組合雙重 D1/D2 特徵、與 L-DOPA 相同且與 D2 促效劑相比較佳之功效及與 L-DOPA 相比較佳之運動困難特徵咸信化合物 **10** 將為一線治療之最佳藥物。

實施例 11： 活體內藥理學測試 V

經 MPTP 處理之普通狨猿（common marmoset）中之抗震顫麻痺效應

使用 6 隻經 MPTP 處理之狨猿進行實驗（溶解於無菌 0.9%鹽水溶液中，每天 2.0 mg/kg 長達連續 5 天）。所有動物先前已用 L-DOPA（12.5 mg/kg，經口；加卡比多巴 12.5 mg/kg，經口）處理，每天投予長達 30 天，以誘發運動困難。在研究之前，所有個體均呈現穩定運動缺失，包括基本運動活性之顯著降低、不良運動協調、姿勢異常及/或僵硬、警惕性降低及頭部停頓運動（head checking movement）。在任一種測試化合物之前 60 分鐘投予多潘立酮（Domperidone）。多潘立酮為抑制噁心及嘔吐之抗多巴

胺激導性藥物。使用包含含有 8 個紅外光束之 8 個光電開關的測試籠評估運動活性，該等開關置於籠中關鍵地方且將光束之中斷記錄為一個計數。接著將每個時間段光束計數之總數繪製為時程，或總活性顯示為曲線下之面積（AUC）。由對處理不知情之經培訓觀測者評定運動失能。

如先前所述（Smith 等人，*Mov. Disord.* 2002, 17(5), 887）L-DOPA（12.5 mg/kg，經口）增加運動活性且逆轉運動失能。經選擇用於此挑戰之劑量位於此藥物之劑量反應曲線之頂部。化合物 **10**（皮下投予，0.001 或 0.01 mg/kg，皮下）產生運動活性之劑量相關增加及運動失能之逆轉，傾向於產生大於 L-DOPA（12.5 mg/kg，經口）之反應。化合物 **10** 產生相比於 L-DOPA 長期之運動失能逆轉且與 L-DOPA 一樣有效。此數據呈現於表 **5** 中。

表 **5**. 用 L-DOPA 或化合物 **10** 處理時 MPTP 猴猿之平均失能得分。

	第 1 組	第 2 組	第 3 組	第 4 組
處理	媒劑	L-DOPA 12.5 mg/kg 經口	化合物 **10** 0.001 mg/kg 皮下	化合物 **10** 0.01 mg/kg 皮下
失能得分（60 分鐘）	13.0	10.0	14.3	10.0
失能得分（120 分鐘）	11.0	2.0	2.3	2.2
失能得分（180 分鐘）	11.0	1.8	2.5	2.0
失能得分（240 分鐘）	12.7	3.2	3.0	2.2
失能得分（300 分鐘）	12.2	5.0	2.5	2.7
失能得分（360 分鐘）	13.0	9.7	6.5	2.3
失能得分（420 分鐘）	13.3	11.0	8.5	2.7

實施例 12： 活體內藥理學測試 VI

藉由頰內遞送化合物 **10** 逆轉蛇根素鹼（reserpine）誘發之運動不足

將稱重約 200 g 之大鼠用蛇根素鹼（5 mg/kg，以於 20% solutol 水溶液中之溶液形式皮下投予，用甲磺酸將此溶液之 pH 調整至 4）處理。向大鼠投予蛇根素鹼會耗盡突觸前神經末梢之多巴胺，且因此經蛇根素鹼處理之大鼠暫時『震顫麻痹』且除非用多巴胺促效劑或 L-DOPA 處理，否則不能移動。將具有 4 隻動物之各別組用蛇根素鹼所用之媒劑皮下處理（第 1 組）。23-24 小時之後，將 24 隻蛇根素鹼動物分成第 2 組-第 6 組，各組有 4 隻動物。將此等動物如下所述進行處理，之後將其放置於裝備有光電傳感器之活性箱中且在 3 小時內記錄運動活性。第 1 組：用 20%乙醇於 0.7%氯化鈉水溶液中之溶液皮下處理。第 2 組：用阿樸嗎啡（1 mg/kg，以 pH = 4 之水溶液皮下投予。已添加 0.02% 抗壞血酸以阻止阿樸嗎啡分解）處理。第 3 組：用化合物 **10**（以於 0.7%氯化鈉水溶液中之 20%乙醇中之溶液形式皮下投予）處理。第 4 組-第 6 組：用遞增劑量之化合物 **10**（以於 0.7%氯化鈉水溶液中之 20%乙醇中之溶液右上齒齦頰內投予）處理。數據顯示阿樸嗎啡（1 mg/kg，皮下；陽性對照組）及化合物 **10**（皮下投予）逆轉蛇根素鹼誘發之運動不足。化合物 **10**（頰內投予）逆轉運動不足。數據概括於表 **6** 中。

表 6. 阿朴嗎啡（皮下給藥）及化合物 10（頰內給藥）在 Ungerstedt 模型中之作用。

	第 1 組	第 2 組	第 3 組
處理（在活性量測之前 23-24 小時）	媒劑	蛇根素鹼 5 mg/kg 皮下	蛇根素鹼 5 mg/kg 皮下
處理（活性量測之前 0 小時）	媒劑	阿樸嗎啡 1 mg/kg 皮下	化合物 **10** 0.01 mg/kg 皮下
活性計數	486	440	308
	第 4 組	第 5 組	第 6 組
處理（在活性量測之前 23-24 小時）	蛇根素鹼 5 mg/kg 皮下	蛇根素鹼 5 mg/kg 皮下	蛇根素鹼 5 mg/kg 皮下
處理（活性量測之前 0 小時）	媒劑 頰內	化合物 **10** 0.05 mg/kg 頰內	化合物 **10** 0.10 mg/kg 頰內
活性計數	17	378	533

實施例 13： 活體內藥理學測試 VII

在 6-OHDA 大鼠中藉由頰內遞送化合物 **10** 誘發旋轉反應

已使用患有單側 6-OHDA 損傷之大鼠評估化合物 **10** 在頰內投予之後誘發旋轉之能力[該模型之詳細說明參見實施例 7 下之描述]。將一組 8 隻動物用阿樸嗎啡（陽性對照組；0.1 mg/kg，以 pH=4 之水溶液形式皮下投予。已添加 0.02% 抗壞血酸以阻止阿樸嗎啡分解）處理。將另兩個具有 8 隻動物之組用兩種不同劑量之化合物 **10**（以於 0.7%氯化鈉水溶液中之 20%乙醇中之溶液形式右上齒齦頰內投予）處理。阿朴嗎啡在皮下投予之後誘發旋轉。化合物 **10** 之頰內遞送亦誘發繞圈行為。數據概括於表 7 中。

表 7. 阿朴嗎啡（皮下給藥）及化合物 **10**（頰內給藥）在 Ungerstedt 模型中之作用。

	阿樸嗎啡	化合物 **10**	化合物 **10**
劑量	0.1 mg/kg 皮下	0.01 mg/kg 頰內	0.1 mg/kg 頰內
3 小時內之平均旋轉數	1123	910	1203

實施例 14： 活體內藥理學測試 VIII

迷你豬（Minipig）中之靜脈內及頰內藥物動力學研究

此研究之目的是確定用化合物 **10** 給藥之後迷你豬中化合物 **10** 之血漿濃度（藉由以 0.0025 mg/kg 靜脈內投予或藉由以 0.010 mg/kg 及 0.040 mg/kg 頰內投予）。

研究設計

測試及對照物品

測試物品為化合物 **10**。用於測試物品之媒劑為由 Baxter, Norfolk 供應之無菌生理食鹽水（0.9% NaCl）（靜脈內投予），或由 VWR International, Leicestershire 供應之於注射用水中復原之抗壞血酸（頰內投予）。給藥當天製備調配物。

測試系統及劑量

三隻雄性 Göttingen ApS 品系之迷你豬係由 Ellegaard Göttingen, Dalmose, Denmark 供應。在起始給藥時，動物約 15 至 17 週齡。根據以下研究設計，將各動物在三個分開的時刻給藥一次：

組號	組描述	劑量（μg/kg）	劑量體積	時刻（研究日）	途徑	動物數量 雄性
1	低	2.5	0.5 mL/kg	1	靜脈內（大劑量）	1-3
1	低	10	10 μL/kg	3	Buccal	1-3
1	高	40	10 μL/kg	5	Buccal	1-3

使動物絕食隔夜且在各給藥時刻之前用存於氧氣中之異氟烷麻醉（藉由面罩投予）。

第 1 天-靜脈內投予

藉由在麻醉下經由置於耳靜脈中之臨時導管緩慢手動注射靜脈內投予，給藥之後立即使動物自麻醉中恢復知覺。當麻醉時，將導管插入頸靜脈中且原位固定以收集血液。用肝素填充導管（於 0.9%氯化鈉中 250 iu/mL）。導管之外部由迷你豬之腹側頸（ventral neck）傳送至背部且由繃帶保護。導管之遠端加帽且置於繃帶內之可再密封之袋中。頸導管保持在原位且每 24 小時用肝素化生理食鹽水沖洗。

第 3 天及第 5 天-頰內投予

藉由將測試調配物在將動物麻醉的同時施用於頰膜來頰內投予歷時 5 分鐘。使施用 5 分鐘之後仍保留在口中之任何殘餘調配物離開口。在給藥之後立即使動物自麻醉中恢復知覺。

血漿濃度

自靜脈內（大劑量）投予之後第 1 天之所有動物、頰內投予低劑量之後第 3 天之所有動物及頰內投予高劑量之後第 5 天之所有動物獲取血樣用於藥物動力學分析。由頸靜脈（經由導管）收集樣品（1.0 mL）至含有 EDTA 抗凝血劑之管。在添加血樣之前，將 100 μL 穩定劑（含有 20 mg/mL 抗壞血酸之 2% β-巰基乙醇）添加至各坩堝中。該穩定劑係在每個樣品收集日新鮮製備。如下收集樣品：

- 第 1 天：給藥後第 5、10、15、30 及 45 分鐘及第 1、2、4、6、8、12 及 16 小時
- 第 3 天：給藥前及給藥後第 5、10、15、30 及 45 分鐘及第 1、2、4、6、8、12、16 及 24 小時
- 第 5 天：給藥前及給藥後第 5、10、15、30 及 45 分鐘及第 1、2、4、6、8、12、16 及 24 小時

一般遵守採血之時間。與規定時間點之最大差異為第 3 天 5 分鐘時點晚 1 分鐘。在樣品收集 1 小時內離心血樣，且冷凍所得血漿，然後進行分析。

樣品製備程序

步驟	程序
1	在室溫下解凍冷凍之品管樣品、對照基質及基質研究樣品及校正標準物。
2	渦動混合樣品（約 10 秒）。
3	由桌上型離心機離心（約 10 分鐘、約 3500 rpm、室溫）或以相應『g』力由微量離心機離心。
4	將校正標準物、QC、研究樣品及空白物（100 μL）*之等分試樣置於 2mL 96 深孔板中。
5	使樣品之未使用部分返回至冷凍箱中。
6	使用重複吸液管將內部標準溶液（500 μL，溶液 IS C）添加至除空白物外之所有孔中，該等空白物中接受 500 μL 100 mM 甲酸銨(水溶液)+ 1% 甲酸。
7	覆蓋該板且經板混合器輕輕混合（約 5 分鐘）。
8	經桌上型離心機離心板（約 3500 rpm，10 分鐘，室溫）。
9	用甲醇（500 μL/孔）灌注 SPE 板（Oasis HLB 10 mg）。使用最小壓力或重力且不允許脫水。
10	使用最小壓力用水（500 μL/孔）灌注板。
11	使用自動 8 通道吸液管將樣品（約 500 μL）轉移至板中。
12	使用最小壓力穿過板。
13	用水：甲醇（90:10，v/v）（500 μL）使用最小壓力洗滌板，且接著將壓力增至最大歷時一分鐘。
14	用 20 mM 甲酸銨（水溶液）：乙腈：甲酸（50:50:2，v/v/v）（250 μL）使用最小壓力將樣品緩慢洗提至 1.2 mL 96 深孔板中且接著增大壓力以使充填物完全脫水。
15	經桌上型離心機脈衝旋轉含有洗提液之板直至 1000 rpm（投入離心機中，旋轉直至 1000 rpm 且接著停止）。
16	在氮氣流（標稱 30℃）下蒸發洗提液之乙腈組成物至少 30 分鐘且直至剩餘預計半原始體積。
17	向各孔中添加 100 μL 含有 4 mg/mL 抗壞血酸之（20 mM 甲酸銨（水溶液）+0.5%甲酸）：乙腈（90:10，v/v）。
18	覆蓋該板且渦動混合（約 2 分鐘）。
19	經桌上型離心機離心該板（約 3500 rpm，10 分鐘，標稱室溫）。
20	呈遞供分析使用。

分析方法

使用約 100 μL 之樣品體積，在固相萃取血漿樣品繼之以高效液相層析與串聯質譜偵測（LC-MS/MS）之後，測定化合物 **10** 之血漿濃度。

將含有化合物 **10** 之內部標準物的內部標準溶液添加至解凍之血漿樣品（100 μL 等分試樣）中。依序用甲醇（500 μL）、水（500 μL）條件化 SPE 板（Oasis HLB，10 mg）。將樣品（約 500 μL 等分試樣）轉移至預先條件化之 SPE 板中。接著使樣品穿過濾筒，接著用水：甲醇（90:10，v/v，0.5 mL）洗滌。接著用 20 mM 甲酸銨（水溶液）：乙腈：甲酸（50:50:2，v/v/v，250 μL）將樣品洗提至新鮮 96 孔聚丙烯收集板中。接著在平緩氮氣流下蒸發經洗提樣品之有機組份直至剩餘原始體積之約 50%。將含有 20 mM 甲酸銨（水溶液）及 0.5%甲酸：乙腈（90:10，v/v）以及 4 mg/mL 抗壞血酸之溶液的等分試樣（100 μL）添加至各孔中之剩餘之樣品組份水溶液中，渦動混合，離心（3500 rpm，10 分鐘，室溫），之後呈遞供 UHPLC-MS/MS 分析使用。

針對化合物 **10** 使用有 1/x 加權之最小平方線性回歸測定校正標準物、QC 樣品及研究樣品中化合物 **10** 之濃度。在固相萃取血漿樣品繼之以高效液相層析與串聯質譜偵測（LC-MS/MS）之後，測定化合物 **10** 之血漿濃度。該方法已得以驗證且使用 100 μL 血漿具有 10 pg/mL 之定量下限（LLOQ）。

分析方法：液相層析-串聯質譜分析（LC-MS/MS）*API 5000*：呈遞最終萃取物溶液供在以下條件下 LC-MS/MS 分析使用。

LC 條件：

分析管柱#	Waters BEH UPLC 苯基 100×2.1 mm 管柱，1.7 μm 粒度，部件編號 186002885
線上過濾器（Acquity）	供應商：Waters，部件編號 700002775
管柱烘箱溫度#	標稱 50℃
自動取樣器溫度	標稱 4℃
移動相 A#	20 mM 甲酸銨（水溶液）+0.5% 甲酸
移動相 B#	乙腈
流動速率#	0.5 mL/min
梯度設定：	參見下表

時間（分鐘）	A (%)	B (%)
0.0	95	5
0.5	95	5
6.0	65	35
6.1	2	98
7.0	2	98
7.1	95	5
8.0	95	5

切換閥時間	0-1.2 分鐘-至廢料 1.2-6 分鐘-至 MS

	6-8 分鐘-至廢料
從泵溶劑	（20 mM 甲酸銨（水溶液）+ 0.5%甲酸）：乙腈（50:50 v/v）
從泵流動速率	0.5 mL/min
洗滌溶劑 1#	（20 mM 甲酸銨（水溶液）+
稀洗滌液（Acquity）	0.5%甲酸）：乙腈（90:10 v/v）
洗滌溶劑 2#	水：甲醇：TFA（50:50:0.1，
濃洗滌液（Acquity）	v/v/v）
注射模式（Acquity）	針裝填過量之部分迴路

LC 條件

注射迴路體積（Acquity）	50 μL
針置放	距底部 2.0 mm
注射體積（推薦）	50 μL

Waters acquity

稀洗滌液體積（μL）	3000（200 至 5000 之範圍內）
濃洗滌液體積（μL）	3000（0 至 5000 之範圍內）

質譜儀參數 API 5000

操作模式#	Turbo IonSpray（正離子）（MS/MS）
碰撞氣體設定（CAD）	6[其中對於 API 4000 儀器而言，12 之設定值近似等於 4.8

	$\times 10^{-5}$ 托]
窗簾氣體設定（CUR）	20 psi
離子源氣體 1（GS1）	50 psi
離子源氣體 2（GS2）	70 psi
IonSpray 電壓（IS）	5500 V
溫度（TEM）	650℃
Q1 解析度	單位
Q3 解析度	低
界面加熱器狀態	開
分析時間	兩個時期共 6 分鐘
第一時期：	3.5 分鐘
第二時期：	2.5 分鐘

使用以上程序產生且在測定迷你豬血漿中之化合物 **10** 期間獲得之代表性層析圖呈現於圖 3 中。因為化合物 **10** 之定量係基於峰高比，所以對於一些層析圖之積分包括額外雜訊及干擾峰以確保量測到校正峰高。

靜脈內投予之後化合物 10 之血漿濃度

單次靜脈內大劑量投予 0.0025 mg/kg 之化合物 **10** 之後，化合物 **10** 之血漿濃度。數據概括於表 **8** 中。

表 8. 靜脈內投予化合物 **10**（0.0025 mg/kg）之後，迷你豬中化合物 **10** 之血漿濃度。

動物	第 1 天 第 0.08 小時	第 1 天 第 0.17 小時	第 1 天 第 0.25 小時	第 1 天 第 0.5 小時	第 1 天 第 0.75 小時	第 1 天 第 1 小時	第 1 天 第 2 小時
1	1920	1260	828	536	667	451	198
2	1210	834	740	562	534	379	196
3	1720	976	1170	922	656	432	352
平均值（pg/ml）	1620	1020	913	673	619	421	249
SD（n-1）	366	217	227	216	73.8	37.3	89.5

動物	第 1 天 第 4 小時	第 1 天 第 6 小時	第 1 天 第 8 小時	第 1 天 第 12 小時	第 1 天 第 16 小時
1	74.8	47.6	24.5	17.0	8.58
2	76.3	56.2	33.9	29.9	9.25
3	115	75.6	40.7	20.9	10.1
平均值（pg/ml）	88.7	59.8	33.0	22.6	9.31
SD（n-1）	22.8	14.3	8.13	6.62	0.762

向雄性迷你豬中單次靜脈內大劑量投予 0.0025 mg/kg 化合物 **10** 之後，在給藥後 5 分鐘，亦即在靜脈內投予之後第一次採血樣時觀測到最大化合物 **10** 血漿濃度。化合物 **10** 之血漿濃度似乎以一般兩相方式降低，表觀終期消除半衰期（t1/2）在 3.4 至 4.3 小時之範圍內，在給藥後 4 小時開始表觀終期階段。

在 16 小時取樣週期內，血漿濃度在 2 隻動物中直至給藥後 12 小時仍可定量（亦即大於 10 pg/mL 之 LLOQ），其

中給藥後 16 小時所估計之濃度量大於 LLOQ 之 20%。在一隻動物(動物 3)中，整個 16 小時內血漿濃度均大於 LLOQ。

頰內投予之後化合物 10 之血漿濃度

頰內投予（0.010 mg/kg）之後迷你豬中化合物 **10** 之血漿濃度。數據概括於表 **9** 中。

表 **9**. 頰內投予化合物 **10**（0.010 mg/kg）之後，迷你豬中化合物 **10** 之血漿濃度。

動物	第 3 天 第 0.08 小時	第 3 天 第 0.17 小時	第 3 天 第 0.25 小時	第 3 天 第 0.5 小時	第 3 天 第 0.75 小時	第 3 天 第 1 小時	第 3 天 第 2 小時
1	379	105	185	758	1100	791	501
2	55.2	221	622	556	964	817	372
3	16.1	117	134	943	1070	1000	589
平均值 (pg/ml)	150	148	314	752	1040	869	487
SD (n-1)	199	63.8	268	194	71.5	114	109

動物	第 1 天 第 4 小時	第 1 天 第 6 小時	第 1 天 第 8 小時	第 1 天 第 12 小時	第 1 天 第 16 小時	第 1 天 第 24 小時
1	98.3	84.5	46.7	26.8	6.91	<2.00
2	91.7	26.5	26.1	23.4	NR	4.94
3	206	75.8	55.4	157	NS	26.1
平均值 (pg/ml)	132	62.3	42.7	69.1	6.91	15.5
SD (n-1)	64.2	31.3	15.0	76.2		

NR：無報導結果

NS：無樣品

頰內投予（0.040 mg/kg）之後迷你豬中化合物 **10** 之血漿濃度。數據概括於表 **10** 中。

表 **10**. 頰內投予化合物 **10**（0.040 mg/kg）之後，迷你豬中化合物 **10** 之血漿濃度。

動物	第 5 天第 0.08 小時	第 5 天第 0.17 小時	第 5 天第 0.25 小時	第 5 天第 0.5 小時	第 5 天第 0.75 小時	第 5 天第 1 小時	第 5 天第 2 小時
1	695	1930	3330	8230	10700	10800	6340
2	427	1820	3890	5310	10500	9580	3880
3	2750	6060	9140	7880	15900	11900	8680
平均值（pg/ml）	1290	3270	5450	7140	12400	10760	6300
SD（n-1）	1270	2420	3210	1590	3060	1160	2400

動物	第 1 天第 4 小時	第 1 天第 6 小時	第 1 天第 8 小時	第 1 天第 12 小時	第 1 天第 16 小時	第 1 天第 24 小時
1	2560	781	445	272	142	44.3
2	746	278	212	139	58.4	78.9
3	2490	1730	910	1400	677	233
平均值（pg/ml）	1930	930	522	604	292	119
SD（n-1）	1030	737	355	693	336	100

在向雄性迷你豬單次頰內投予 0.010 mg/kg 及 0.040 mg/kg

之化合物 **10** 之後，化合物 **10** 快速吸收，給藥後 5 分鐘可定量血漿中之化合物 **10**。給藥後約 0.75 小時觀測到最大血漿濃度，其中例外為 0.040 mg/kg 劑量下之動物 1 具有給藥後 1 小時之延遲 t_{max}。達到 C_{max} 之後，化合物 **10** 之血漿濃度似乎以雙相方式降低，0.010 mg/kg 及 0.040 mg/kg 劑量下之平均表觀終期半衰期分別為 5.1 及 5.6 小時。

24 小時採樣週期內，化合物 **10** 之血漿含量仍保持在 LLOQ 以上，其中例外為遵循 0.010 mg/kg 劑量之 2 隻動物，其中血漿濃度會估計出（如含量大於 LLOQ 之 20%；給藥後 16 小時為 1 M；給藥後 24 小時為 2 M）或不可定量（< LLOQ 之 20%；給藥後 24 小時為 1 M）。

劑量比例

以下呈現在劑量自 0.010 mg/kg 增加至 0.040 mg/kg 化合物 **10** 之後化合物 **10** 之全身曝露成倍增加。

劑量	10 μg/kg 雄性	40 μg/kg 雄性
劑量增加	NA	4.0
AUC_{0-tz} 之增加	NA	12.1
$AUC_{0-\infty}$ 之增加	NA	18.9
C_{max} 之增加	NA	11.9

NA=不適用

在 0.010 mg/kg 至 0.040 mg/kg 劑量範圍內化合物 **10** 之全身曝露以超比例方式增加，在劑量增加 4 倍時 $AUC_{0-\infty}$ 及

C_{max} 增加 12 倍。頰內投予後化合物 **10** 之生物可用率具劑量依賴性，在 0.010 mg/kg 下在 30%至 42%之範圍內，在 0.040 mg/kg 下增至 73%至 136%。化合物 **10** 之劑量正規化 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 分別用圖呈現於圖 3 及圖 4 中。

結論

向雄性迷你豬靜脈內大劑量投予 0.025 mg/kg 化合物 **10** 之後，化合物 **10** 之血漿濃度似乎以兩相方式降低，個別表觀終期消除半衰期在 3.4 至 4.3 小時之範圍內。

單次頰內投予化合物 **10** 之後快速吸收化合物 **10**，在給藥後 0.75 至 1 小時觀測到最大血漿濃度。化合物 **10** 之血漿濃度似乎以兩相方式降低且表觀終期消除半衰期與劑量無關，在個別動物中半衰期值在 3.1 至 5.6 小時範圍內。

頰內投予之後，化合物 **10** 之全身曝露似乎以超比例方式增加，在 0.010 至 0.040 mg/kg 劑量範圍內 $AUC_{0-\infty}$ 與 C_{max} 增加 12 倍。由於曝露非線性，所以化合物 **10** 之生物可用率具劑量依賴性，平均值在 0.010 mg/kg 下為 31%至 35%，在 0.040 mg/kg 下增至 105%至 122%。

實施例 15： 活體內藥理學測試 IX

在帕金森氏病之大鼠模型中藉由鼻內投予化合物 **10** 誘發繞圈行為。

動物如實施例 7 下所述產生。用各種劑量之化合物 **10** 給藥 4 組動物（第 1 組，1 μg/kg；第 2 組，10 μg/kg；

第 3 組，25 μg/kg；第 4 組，50 μg/kg）。在所有情況下，在一個鼻孔中投予體積為 20 μL 之適當濃度之化合物 **10** 於含有 0.02%抗壞血酸之 0.7%氯化鈉水溶液中之 20%乙醇中之溶液。將藥物溶液施用於一個鼻孔且輕輕按摩鼻子以確保所投予之溶液分布於鼻黏膜上。記錄動物接下來 3 小時內旋轉行為之程度。數據呈現於表 11 中。

表 11. 鼻內投予化合物 **10** 後 3 小時內單側損傷 6-OHDA 大鼠之旋轉反應。

	第 1 組	第 2 組	第 3 組	第 4 組
平均旋轉數(0-3 小時)	401	691	1286	2122

實施例 16： 活體內藥理學測試 X

6-OHDA 大鼠中藉由經皮遞送化合物 **10** 誘發旋轉反應

已使用患有單側 6-OHDA 損傷之大鼠評估化合物 **10** 在經皮投予之後誘發旋轉之能力[該模型之詳細說明參見實施例 7 下之描述]。將 3 個各具有 6 隻動物之組用經皮投予不同劑量之化合物 **10** 處理。使化合物 **10**(24 mg)懸浮於 0.02%抗壞血酸與 20%乙醇於生理食鹽水（9 mL）中之混合物中；用二甲亞碸（0.45 mL）稀釋所得懸浮液。將適當量之此調配物施用於動物之耳朵。輕輕摩擦耳朵，之後在 3 小時內評估動物之旋轉反應。在所有 3 組中經皮遞送化合物 **10** 均誘發繞圈行為。數據概述於表 **12** 中。

表 12. Ungerstedt 模型中化合物 10（經皮給藥）之作用。

	第 1 組	第 2 組	第 3 組
劑量	0.127 mg/kg 化合物 10 經皮	0.254 mg/kg 化合物 10 經皮	0.381 mg/kg 化合物 10 經皮
3 小時內之平均旋轉數	482	837	1448

【圖式簡單說明】

圖 1：對映異構化合物 10 之晶體結構。絕對組態藉由『重』溴原子之異常散射來測定。

圖 2：在經 hD_5 轉染之 CHO-Ga16 細胞中藉由多巴胺產生之細胞內 Ca^{2+} 釋放之濃度依賴性刺激的劑量反應曲線。

圖 3：第 5 天來自動物 2 之樣品之代表性層析圖。

圖 4：來自實施例 14 之化合物 10 之劑量正規化 $AUC_{0-\infty}$。

圖 5：來自實施例 14 之化合物 10 之劑量正規化 C_{max}。

【主要元件符號說明】

無

201035054

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99105395 C07D221/06 (2006.01)
※申請日：99.2.25 ※IPC分類：A61K31/473 (2006.01)
A61P25/16 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

投予(4aR,10aR)-1-n-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇的方法與其醫藥組成物

Methods of administering (4aR,10aR)-1-n-propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol and pharmaceutical compositions thereof

二、中文發明摘要：

所揭示者為供投予(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及相關化合物以治療諸如帕金森氏病及腿不寧症候群之神經性病症之醫藥組成物及方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed are pharmaceutical compositions and methods for the administration of (4aR,10aR)-1-*n*-propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol or a pharmaceutically acceptable salt thereof and related compounds for the treatment of neurological disorder such as Parkinson's disease and restless leg syndrome.

七、申請專利範圍：

1.一種醫藥組成物，其用於穿過口腔黏膜、鼻黏膜或皮膚遞送且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

2.一種醫藥組成物之用途，其中該醫藥組成物用於穿過口腔黏膜、鼻黏膜或皮膚遞送且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽，該用途係用於製備供治療帕金森氏病（Parkinson's disease）之醫藥品。

3.如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其用於穿過口腔黏膜遞送且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

4.如申請專利範圍第2項之用途，其中該醫藥組成物用於穿過口腔黏膜遞送且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽，該用途係用於製備供治療帕金森氏病之醫藥品。

5.如申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中該穿過口腔黏膜遞送經由口服頰內途徑、舌下途徑或經由唇發生。

6.如申請專利範圍第3或5項之醫藥組成物，其中該組成物進一步包含穿透增強劑。

7.如申請專利範圍第3、5及6項中任一項之醫藥組成

物，其中該組成物為錠劑、菱形錠、口香糖或唇膏。

8.一種醫藥組成物，其用於鼻內投予且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

9.一種醫藥組成物之用途，其中該醫藥組成物用於鼻內遞送且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽，該用途係用於製備供治療帕金森氏病之醫藥品。

10.如申請專利範圍第8項之醫藥組成物，其進一步包含滲透增強劑。

11.如申請專利範圍第8或10項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種黏著劑、黏合劑、潤滑劑、助滑劑、崩解劑或其混合物。

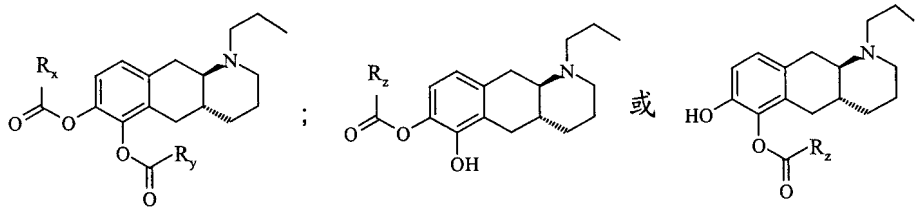
12.一種醫藥組成物，其用於經皮遞送且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

13.一種醫藥組成物之用途，其中該醫藥組成物用於經皮遞送且包含(4aR,10aR)-1-*n*-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氫-苯并[g]喹啉-6,7-二醇或其醫藥學上可接受之鹽，該用途係用於製備供治療帕金森氏病之醫藥品。

14.如申請專利範圍第12項之醫藥組成物，其進一步特徵為是貼片、半固體劑型、凝膠、洗劑或膏狀物。

15.如申請專利範圍第 12 或 14 項之醫藥組成物，其進一步包含滲透增強劑、一或多種黏著劑、黏合劑、潤滑劑、助滑劑、崩解劑或其混合物。

16.一種醫藥組成物，其用於穿過口腔黏膜、鼻黏膜或皮膚遞送且包含選自式 1a、式 1b 或式 1c 之化合物：



式 1a　　式 1b　　式 1c；

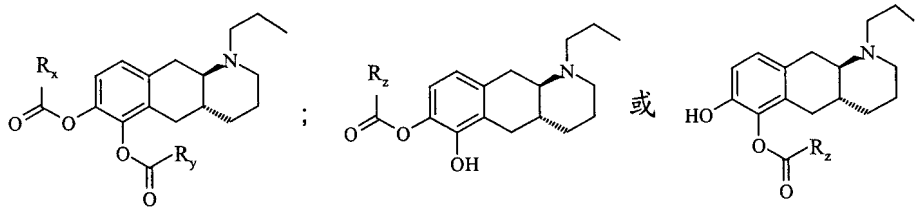
其中各 R_x、R_y 及 R_z 獨立地為 C_{1-6} 烷醯基、環烷基烷基、苯乙醯基或苄醯基、或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

八、圖式：

（如次頁）

15.如申請專利範圍第 12 或 14 項之醫藥組成物，其進一步包含滲透增強劑、一或多種黏著劑、黏合劑、潤滑劑、助滑劑、崩解劑或其混合物。

16.一種醫藥組成物，其用於穿過口腔黏膜、鼻黏膜或皮膚遞送且包含選自式 1a、式 1b 或式 1c 之化合物：

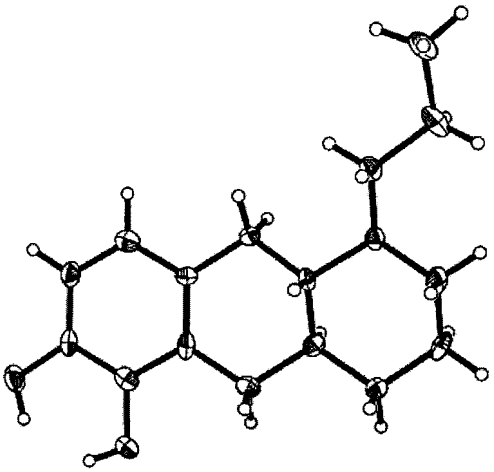


式 1a　　式 1b　　式 1c；

其中各 R_x、R_y 及 R_z 獨立地為 C_{1-6} 烷醯基、環烷基烷基、苯乙醯基或苄醯基、或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

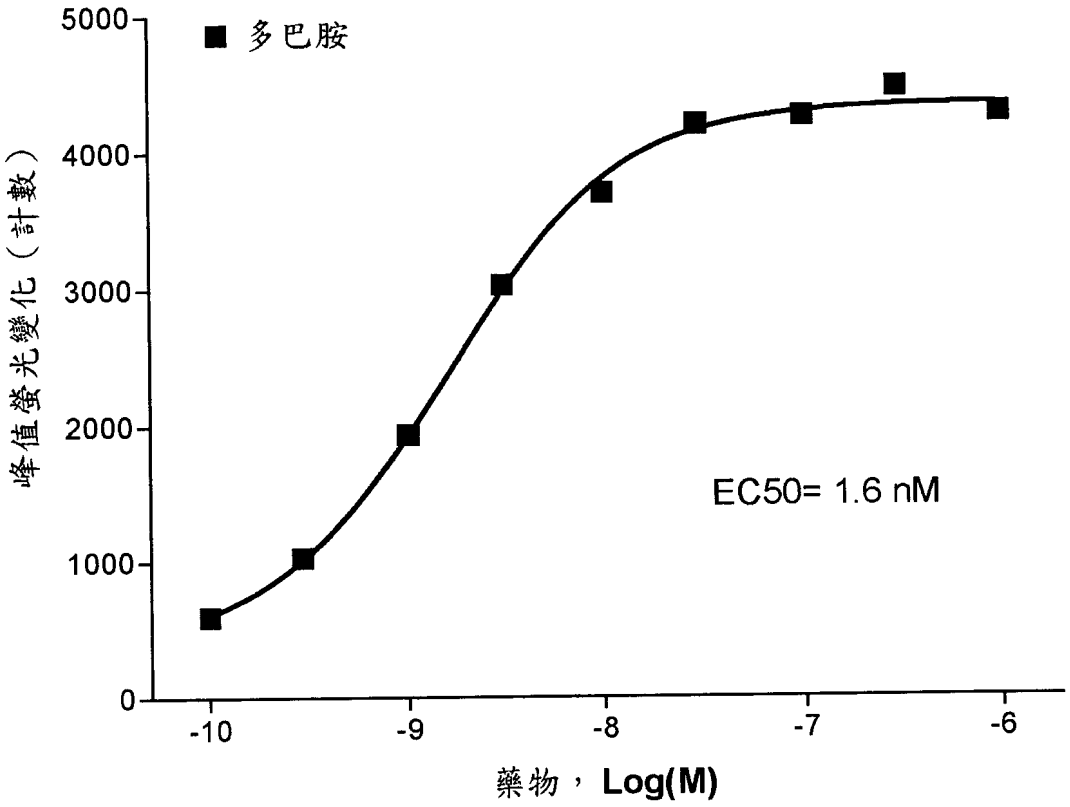
八、圖式：

（如次頁）



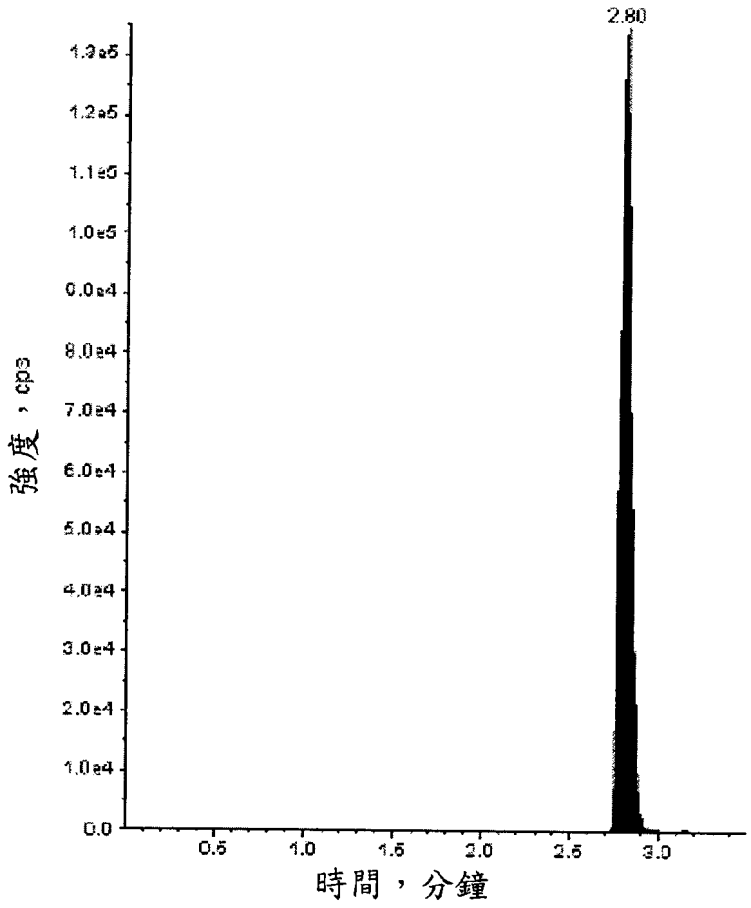
對映異構化合物10之晶體結構。
絕對組態藉由『重』溴原子之異常散射來測定。

圖1



多巴胺之劑量反應曲線

圖2



代表性層析圖：第5天，來自動物2之樣品

圖3

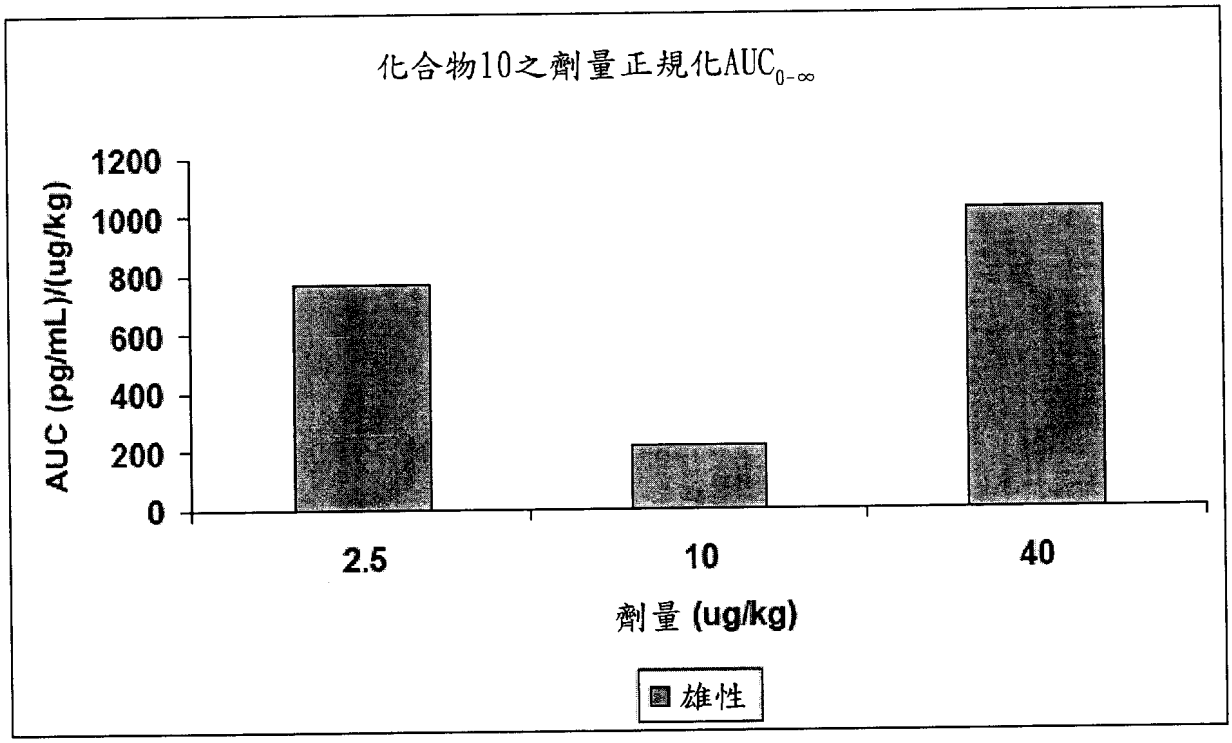

化合物10之劑量正規化AUC0-∞
AUC (pg/mL)/(ug/kg)
1200
1000
800
600
400
200
0
2.5
10
40
劑量 (ug/kg)
雄性

圖4

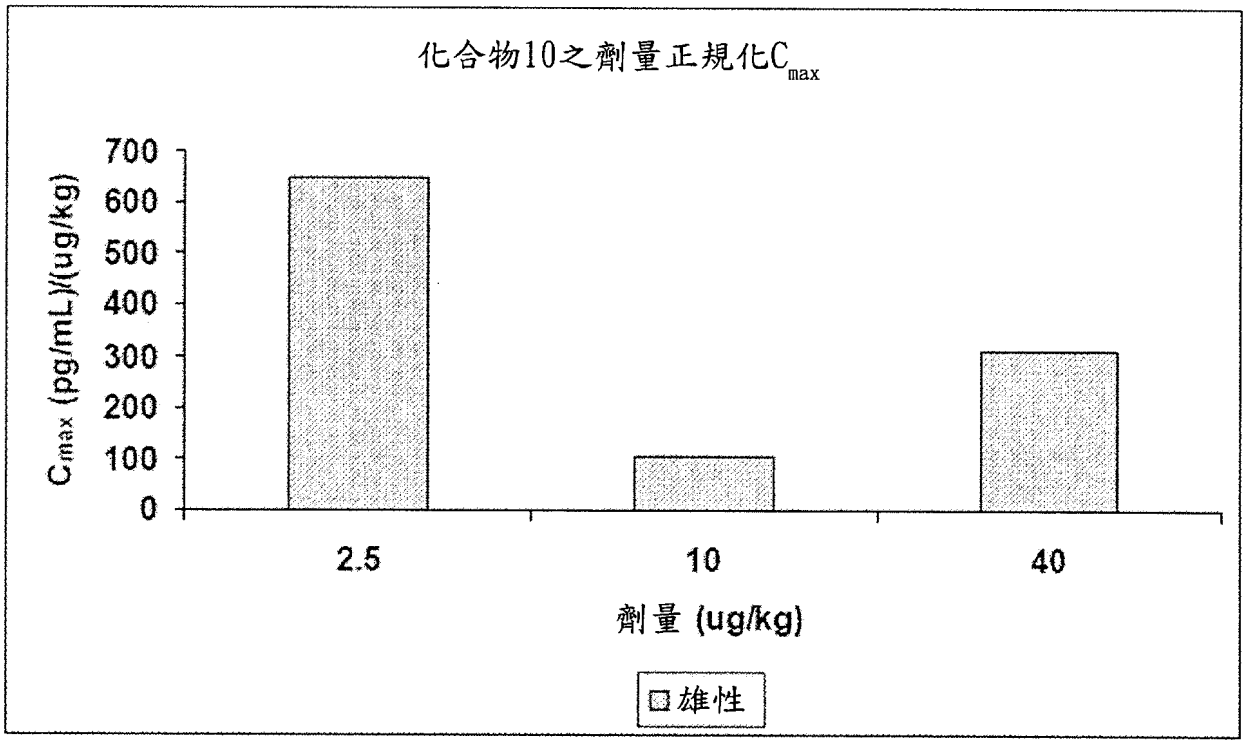

化合物10之劑量正規化C_{max}
C_{max} (pg/mL)/(ug/kg)
700
600
500
400
300
200
100
0
2.5
10
40
劑量 (ug/kg)
雄性

圖5

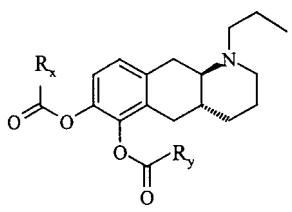
四、指定代表圖：

(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:

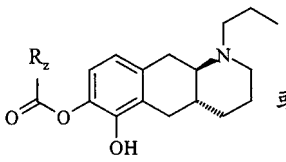
無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



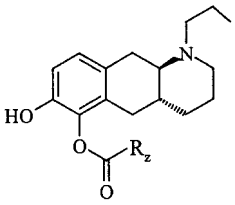
式 1a

；



式 1b

或



式 1c