

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380104405. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/515 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100502871C

[22] 申请日 2003. 12. 11

[21] 申请号 200380104405. X

[30] 优先权

[32] 2002. 12. 11 [33] US [31] 60/432,470

[86] 国际申请 PCT/US2003/039530 2003. 12. 11

[87] 国际公布 WO2004/052350 英 2004. 6. 24

[85] 进入国家阶段日期 2005. 5. 27

[73] 专利权人 塔罗制药工业有限公司

地址 以色列海法. 巴伊

[72] 发明人 丹尼尔·阿龙·莫罗斯

[56] 参考文献

WO01/39779A1 2001. 6. 7

ACUTE EFFECTS OF BARBITURATES IN-PARKINSON 'SDISEASE. Gunnar STURFELT, ET AL. ACTA MED SCAND, Vol. 201 . 1977

DOUBLE - BLIND COMPARISON OF PRIMIDONE AND PHENOBARBITAL IN ESSENTIAL TREMOR. Enrico SASSO, ET AL. NEUROLOGY, Vol. 38 . 1988

Effects of striatal injections of GABAA receptor agonists and antagonists in a genetic animal model of paroxysmal dystonia. MELANIE HAMANN, ET AL. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Vol. 443 . 2002

审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

代理人 章社杲 彭 焱

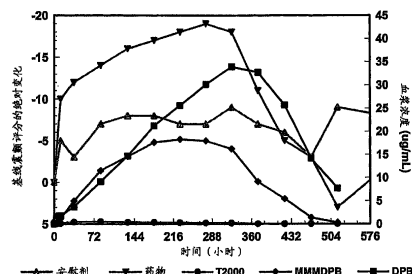
权利要求书 3 页 说明书 34 页 附图 2 页

[54] 发明名称

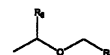
巴比土酸衍生物在制备用于治疗运动障碍的药物中的应用

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗运动障碍的方法，包括给予需要治疗的人或动物受治疗者有效治疗量的至少一种根据以下化学式的化合物，其药用盐，前药，以及其代谢物，其中 R_3 和 R_4 各自独立地选自低级烷基、苯基、以及低级烷基取代的苯基组成的组，而 R_1 和 R_2 各自独立地是氢原子或其中 R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、低级烷基、苯基、以及低级烷基取代的苯基组成的组的下述化学式的原子团。

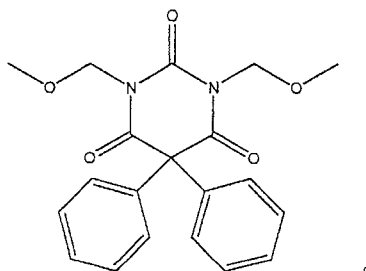


(I)

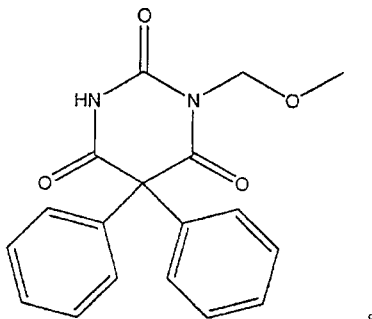


(II)

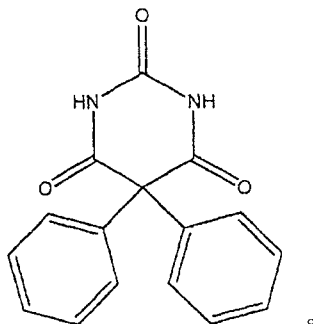
1. 根据以下化学式的化合物或其药用盐在制备用于治疗特发性震颤的药物中的应用:



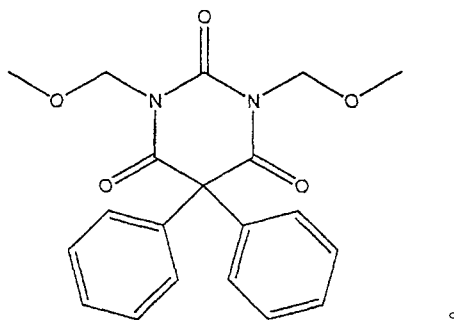
2. 根据权利要求 1 所述的应用, 其中, 所述药物包括所述化合物的药用盐。
3. 根据权利要求 2 所述的应用, 其中, 所述药用盐是一种钠盐。
4. 根据以下化学式的化合物或其药用盐在制备用于治疗特发性震颤的药物中的应用:



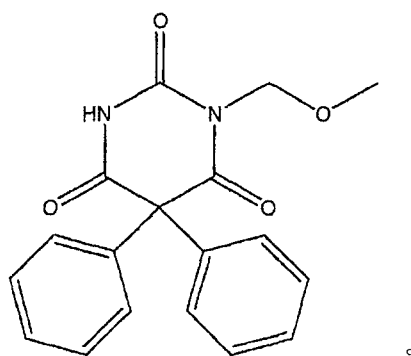
5. 根据权利要求 4 所述的应用, 其中, 所述药物包括所述化合物的药用盐。
6. 根据权利要求 5 所述的应用, 其中, 所述药用盐是一种钠盐。
7. 根据以下化学式的化合物或其药用盐在制备用于治疗特发性震颤的药物中的应用:



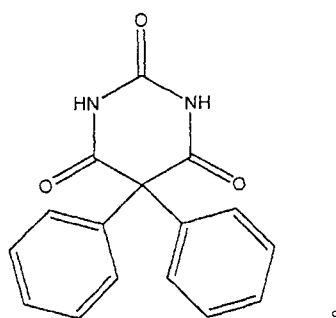
8. 根据权利要求 7 所述的应用, 其中, 所述药物包括所述化合物的药用盐。
9. 根据权利要求 8 所述的应用, 其中, 所述药用盐是一种钠盐。
10. 根据以下化学式或其药用盐的化合物在制备用于治疗帕金森病的药物中的应用:



11. 根据权利要求 10 所述的应用, 其中, 所述药物包括所述化合物的药用盐。
12. 根据权利要求 11 所述的应用, 其中, 所述药用盐是一种钠盐。
13. 根据以下化学式的化合物或其药用盐在制备用于治疗帕金森病的药物中的应用:



14. 根据权利要求 13 所述的应用，其中，所述药物包括所述化合物的药用盐。
15. 根据权利要求 14 所述的应用，其中，所述药用盐是一种钠盐。
16. 根据以下化学式的化合物或其药用盐在制备用于治疗帕金森病的药物中的应用：



17. 根据权利要求 16 所述的应用，其中，所述药物包括所述化合物的药用盐。
18. 根据权利要求 17 所述的应用，其中，所述药用盐是一种钠盐。

巴比土酸衍生物在制备用于治疗运动障碍的药物中的应用

本申请要求 2002 年 12 月 11 日提交的在先美国临时申请第 60/432,470 号的优先权，将其全部内容结合于本文作为参考。

技术领域

本发明涉及通过给予一种或多种 5,5-二苯基巴比土酸及其衍生物来治疗运动障碍如特发性震颤。

背景技术

运动障碍

运动障碍包括多种疾病状态和生理病症。非限定性的实例包括各种运动障碍如震颤，张力障碍，舞蹈症，手足徐动症，抽搐障碍，睑痉挛，以及偏侧投掷症，肌阵挛，局灶性张力障碍，如书写痉挛和斜颈、下肢不宁综合征以及扑翼样震颤。这些过度或换言之异常不随意运动在速率、频率、周期性、以及进展特性方面可以显著变化。这类运动可以在往往重叠障碍中看到如帕金森病；特发性震颤，a.k.a.良性震颤或家族性震颤；抽搐障碍，例如，图雷特综合征；特发性张力障碍（包括书写痉挛），进行性核上麻痹以及威尔逊病。运动障碍在以下方面不同于癫痫障碍：运动障碍经常是可抑制的，在睡眠期间它们经常减退或不存在，并且是易分心的，但不伴随丧失意识。

在所有运动障碍中震颤是最常见的。震颤被定义为由交互神经支配的主动肌/拮抗肌的收缩产生的围绕关节的不随意节律性摆动，并且是重复而频率上有规则。(Essential Tremor: A Practical Guide to Evaluation, Diagnosis, and Treatment, *Clinician*, Vol. 19 (No.2), pgs.1-15, 2001)。在所有神经病学中它还列为最致虚弱的症状之一。例如，在上肢甚至轻度震颤的存在可以使得不能完成甚至最简单的任务。(Wasielewski P.G. et al., *Pharmacologic Treatment of Tremor, Movement Disorders*, Vol.13, Supplement 3, 1998, pp.90-100)。特发性震颤和与帕金森病有关的震颤是临床实践中遇到的最常见类型的震颤。(Wasielewski P.G. et al., *Pharmacologic Treatment of Tremor, Movement Disorders*, Vol. 13, Supplement 3, 1998, pp. 90-100)。

特发性震颤是所有运动障碍中最常见的震颤形式并且也许是最常见的原发性神经疾病。在老年人群中患病率估计为 1%至 22%，保守数字为 1%-2%。(Findley L.J., *Epidemiology and Genetics of Essential Tremor*, *Neurology*, 2000, 54 (Suppl. 4), S8-S13)。虽然经常是小问题并且不伴随其他疾病（因此有术语“良性震颤或良性特发性震颤”），但它对于许多个体可引起显著的运动损伤。在其典型形式中，它是涉及上肢和/或头部的震颤。通常，它具有 5-8 Hz 的频率，休息时不存在，带来持续的姿势，以及不会由运动显著加剧。(Marsden CD. *Origins of Normal and Pathological Tremor in Movement Disorders: Tremor*. Eds. L.J. Findley and R.Capildeo, New York. Oxford University Press, 1984, pp. 37-84)。

特发性震颤的原因和病理生理学仍然不清楚。在尸体解剖研究中还未证实任何病理性基质。葡萄糖代谢和血流的正电子成象术 (PET) 研究仅证实了一般发现：在脑干（髓质）、丘脑、小脑、纹状体、以及感觉运动皮质中有增加的活性。

帕金森病是进行性障碍,在超过 50 岁的人群中患病率为 1-2%。它具有遍及全世界的分布并且没有性别偏好。不同于特发性震颤,未治疗的帕金森病会缩短寿命。该疾病的症状包括(1)当患者休息时,手、臂、腿、或脚会抖动(在身体一侧抖动可以更加明显,并且它可以比影响脚更多地影响手,然而患者一移动其四肢该抖动就经常会停止);(2)运动缓慢或运动的短暂、临时延迟;(3)难以维持平衡;(4)患者四肢的僵硬或强直;(5)面部隐蔽(很少眨眼的静止面部表情);(6)言语困难;(7)吞咽困难;以及(8)舞蹈症和张力障碍姿势,尤其是作为用多巴胺能制剂治疗的副作用。当帕金森病发展时,患者可能被迫使工作更少小时并降低其活动水平。简单的任务变得更具有挑战性,并且他们可能需要家庭和朋友的一些帮助。患者可以发现,使用轮椅可帮助他们更容易地动来动去,并且他们的日常活动可能需要帮助。

运动障碍的目前疗法

1. 治疗特发性震颤

酒精(乙醇)仍然是治疗特发性震颤的最有效的单药剂。对酒精起反应的患者估计为 50%-90%。(Koller, W.C., Hristove, A., Brin, M. Pharmacologic Treatment of Essential Tremor. Neurology 2000; 54 (Suppl 4), pp. S30-S38.)在某些个体中其效应可以是引人注目的。然而,酒精的半衰期短暂并具有许多副作用。

β -肾上腺素能受体阻滞剂如普萘洛尔也已广泛使用超过 30 年。然而,甚至当有益时,临床反应是可变和不完全的。此外, β -肾上腺素能阻滞剂对于 50%或更多的患者可能没有益处。

已证实对于相当的患者亚群抗惊厥扑米酮是有效的。扑米酮和 β -阻滞剂的比较研究不同地报道治疗等效或扑米酮具有稍微更大的效力。不同于 β -阻滞剂,扑米酮将完全抑制某些患者的震颤。

(Findley, L.J., Cleeves, L., Caletti, S. Primidone in Essential Tremor of the Hands and Head: A Double Blind Controlled Clinical Study. *J Neurol Neurosurg Psych*, 1985, 48, pp. 911-915.) 然而, 扑米酮产生副作用的较高发生率。此外, 扑米酮对于头震颤具有很少或没有效应, 甚至在四肢具有正性反应的患者中也是如此。扑米酮被转化成两种活性代谢物: 苯巴比妥和苯乙基丙二酰胺 (PEMA)。已发现 PEMA 没有抗震颤效应。

苯巴比妥具有一些抗震颤效应, 但不如扑米酮或 β -阻滞剂显著, 尤其当按照功能改善对患者进行评价时。(Findley, L.J. *The Pharmacology of Essential Tremor in Movement Disorders* 2nd Edition. Morsden, C.D., Fahn S, Longdong: Butterworths, 1987)。如以下所详细描述, 苯巴比妥具有镇静效应并可以抑制呼吸。

已有新抗惊厥药物的简短报道, 特别是加巴喷丁, 其有益于治疗特发性震颤。(参见 Gironell, A., Kulisevsky, J., Lopez-Villegas, D., Hernandez, G., Pascual-Sedano, B., A Randomized Placebo-Controlled Comparative Trial of Gabapentin and Propranolol in Essential Tremor. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, pp. 475-480.) 然而, 对于此适应证这些其他药剂并没有获得广泛使用, 大概是由于其神经性副作用和/或有限的效力。已报道, 醋甲唑胺, 一种碳酸酐酶抑制药, 具有一些益处。

(Meunter, M.D., Daube, J.R., Caviness, J.N., Miller, P.M. Treatment of Essential Tremor with Methazolamide. *Mayo Clinic Proc*, 1991, 66, pp. 991-997.) 然而, 扑米酮和普萘洛尔是在一般临床实践中仅有的两种具有已证明效力的处方药。Louis, E.D., *N. Eng. J. Med.*, 345, (12), 2001, pp. 887-891。

授权给 Richter 等的美国专利第 6,281,207 号披露了通过给予米氮平来治疗运动障碍如震颤的方法。

严重无力特发性震颤的外科疗法有时是有用的。这最通常涉及丘脑切开术（丘脑损伤），以及最近涉及使用外科植入电极。然而，这些手术具有相当大的潜在发病率。

因此，需要一种治疗特发性震颤和其他运动障碍的方法，其具有最小的有害副作用、高耐受性、以及显著的效力。

2. 治疗帕金森病

用于治疗帕金森病的最广泛公认的药物是左旋多巴，一种当穿过脑时转变成多巴胺的药物。左旋多巴可减少此疾病的症状，因为多巴胺是人肌肉正常执行功能所必需的化合物。因为它替代多巴胺所以它被称作替代药物。对于大多数患有帕金森病的患者来说，左旋多巴对许多症状提供显著改善，包括震颤。然而，这种药物的治疗益处通常仅持续有限的时间。在治疗约3至5年以后，左旋多巴在减少大多数患者的症状方面变得较少生效。有时患者可以容易地在周围移动或具有轻微的震颤和强直，而在另一些场合患者移动困难，似乎该药物正“逐渐减弱”。为此，医生设法保持左旋多巴的剂量尽可能低或可以不开始用左旋多巴治疗直到其他方式不再能控制症状。（Lang, A.E. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 339（16），1998, pp.1130-1143）。

左旋多巴的副作用包括当人从坐位站起来时的恶心、呕吐、丧失食欲、快速心率、以及降低的血压。为了减少这些副作用，在开处方时，左旋多巴经常和卡比多巴结合在一起，而这种药物复合在市场上以 SinemetTM（Bristol-Myers Squibb）的商标进行销售。在 SinemetTM 中的卡比多巴可防止左旋多巴在胃和肝中被代谢，所以更多的左旋多巴可以到达脑，其允许给予较小剂量的左旋多巴或可替换地增加给定剂量左旋多巴的效力。即使卡比多巴可帮助减少左旋多巴的副作用，但许多采用 SinemetTM 的患者当他们开始采用它

或在剂量增加以后可仍然遭受恶心、呕吐、以及丧失食欲。卡比多巴/左旋多巴复合药物的其他副作用包括口干、白天嗜睡、精神过敏、强烈的梦幻、失眠、以及一种形式的称作运动障碍的运动肌波动，其特点在于无意识的书写运动。有时，当药物剂量太高时，会导致运动障碍。

用于帕金森病的另一组药物是多巴胺激动剂。多巴胺激动剂是这样的药物，其刺激对多巴胺正常起反应的人脑部分。事实上，脑“认为”它正接收多巴胺，因此这些药物帮助满足脑对多巴胺的需要。在美国最通常使用的多巴胺激动剂包括 ParlodelTM（溴麦角隐亭，Novartis）、PermaxTM（甲磺酸硫丙麦角林，Amarin）、MIRAPEXTM（盐酸普拉克索，Pharmacia & Upjohn）、以及 RequipTM（罗匹尼罗，GlaxoSmithKline）。ParlodelTM 和 PermaxTM 是称为“麦角”的化合物的合成衍生物。副作用类似于左旋多巴：恶心、呕吐、紊乱、幻觉、晕眩、以及昏厥。也已报道一种称为纤维化的罕见副作用（体器官的膜内层可以变厚或瘢痕性）。MIRAPEXTM 已显示出可有效治疗早期疾病的症状而不用左旋多巴。在晚期，和左旋多巴一起采用 MIRAPEXTM 可减少需要的左旋多巴的剂量。MIRAPEXTM 的使用可引起困倦以及在日常活动中突然入睡的可能性，其在驾车时可导致事故。MIRAPEXTM 的最常见的副作用是恶心、失眠、便秘、无意识的运动、瞌睡、站立时头晕、以及幻觉。

用于帕金森病的另一组药物是儿茶酚-O-甲基转移酶（COMT）抑制剂（例如，TasmarTM（托卡朋，Roche Laboratories）和 ComtanTM（恩他卡朋，Novartis））。COMT 是在脑将左旋多巴转化成多巴胺之前分解左旋多巴的两种酶之一。当 COMT 酶被 COMT 抑制剂阻断时，多巴胺停留在脑中更长的时间。通常与左旋多巴一起采用 COMT 抑制剂。由采用 COMT 抑制剂的患者报道的最常见的副作用包括异乎寻常强烈的梦幻或视幻觉、恶心、睡眠困难、日间困倦、头痛、以及过度无意识运动。此外，在 1998 年美国食品及药物管

理局报道, Tasmar™可引起肝损伤, 因此现在医生被告知要常规地监护他们的正采用此药物的患者以确保他们的肝正常发挥功能。

抗胆碱能药也已用于治疗帕金森病。在医生开始用左旋多巴治疗帕金森病患者之前, 他们可开抗胆碱能药如 Artane™以缓解症状。当脑不能得到足够的多巴胺时, 它产生增加数量的称作乙酰胆碱的化合物, 而太多的乙酰胆碱可引起患者的震颤和强直。抗胆碱能药阻断乙酰胆碱的效应, 因此它们可有效减少患者的震颤和强直。抗胆碱能药通常不开较长时间, 这是因为它们在患者中引起的副作用, 其包括口干、模糊的视觉、便秘、排尿困难、紊乱、以及幻觉。

多巴胺在脑中被一种称作单胺氧化酶 (MAO) 的酶所分解。因此, 司来吉兰和其他 MAO 抑制剂帮助脑制造大多数仍然正被产生的多巴胺和/或正由其他药物供给到脑的多巴胺。当帕金森病患者服用 MAO 抑制剂时, 它放慢此酶的反应, 其增加脑可获得的多巴胺的量。司来吉兰的副作用包括烧心、丧失食欲、恶心、口干、头晕、便秘、以及失眠。

在新诊断的患者中抗病毒药如 Symmetrel™ (金刚烷胺, Endo Labs) 提供帕金森症状的轻微缓解。它已用于治疗此疾病许多年, 但甚至在今天, 医学研究者和医生并不真正确信它在人脑中如何起作用。不幸地, 它易于引起失眠和日间疲劳, 而已报道的其他副作用包括红色或紫色皮肤斑点 (经常在患者腿部)、脚肿胀、焦虑、头晕、排尿困难、以及幻觉。(Lang, A.E. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 339 (16), 1998, pp. 1130-1143)。

授权给 Richter 等的美国专利第 6,281,207 号披露了通过给予米氮平治疗运动障碍如帕金森病的方法。

对于某些处于帕金森病发展阶段的患者外科手术可显著地减少症状。对于这类患者医师可建议外科手术作为一种选择方案，因为他们已采用药物组合较长时间，并且那些药物已变得愈来愈不那么有效。苍白球切除术或苍白球切开术是一种外科手术，其中在脑的特定区域（苍白球）产生损伤以帮助重建正常运动所需要的平衡。大多数进行此外科手术的患者已在其执行功能的能力上获得立即的、显著改善，并且那些益处已持续至少一年。医师还使用深位脑刺激（DBS）作为苍白球切开术的优选替换方法。虽然这些外科方法已产生某些所需要的结果，但这类用于帕金森患者的外科手术的长期效应还不清楚。因而，医师通常保留这些外科方法作为他们的患者的最后治疗方法。（Lang, A.E. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 339（16），1998, pp. 1130-1143）。

鉴于上述，因而需要一种利用具有最小的有害副作用、高耐受性、以及显著效力的活性药剂来治疗运动障碍的方法，这些运动障碍是帕金森病的症状或与帕金森病有关或无关。

巴比土酸衍生物

1. 镇静性巴比土酸衍生物

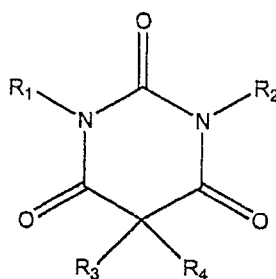
已开发巴比妥酸酯（或巴比土酸衍生物）并已用作治疗失眠的主要药物许多年。巴比妥酸酯抑制呼吸动力和引起呼吸的节律特性的机制。（Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Chapter 17, 9th Edition, McGraw-Hill）。它们与成千的由于意外（或故意）摄食（导致杀人、自杀、或意外死亡）所引起的死亡有牵连，因为它们与急性过量状态以后的严重的、经常致死的中枢神经系统（CNS）抑制效应有关。显著部分的人群已长期地滥用巴比妥酸酯。当与其他药物共同给予时，巴比妥酸酯可与它们互相作用，并具有潜在致死后果。目前或先前临床使用的巴比妥酸酯

包括异戊巴比妥、巴比妥、仲丁比妥、以及海索比妥、甲苯比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、硫戊巴比妥类、以及硫喷妥。具有较短至中等作用持续时间的巴比妥酸酯（例如，异戊巴比妥、仲丁比妥、戊巴比妥、司可巴比妥、以及 vibarbital）用作镇静催眠剂。苯巴比妥用作治疗癫痫障碍的抗惊厥药。超短作用巴比妥酸酯（例如，硫戊巴比妥类和硫喷妥）可用作麻醉药。（Craig, C.R. and Stitzel R.E., *Modern Pharmacology*, Chapter IV, 2nd Edition, 1986, Little, Brown and Company, Boston/Toronto）。

如上所述，已发现镇静性巴比妥酸酯如苯巴比妥具有某些抗震颤效应。然而，其强烈的副作用严重限制其效力。

2. 非镇静性巴比土酸衍生物

授权给 Levitt 等的美国专利第 4,628,056 号（“'056 专利”）披露了以下通式的新颖氧代嘧啶衍生物：



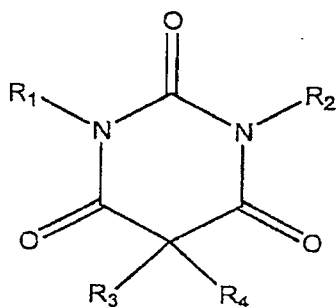
其中， R_1 和 R_2 可以是相同或不同并且各自是氢或低级烷氧基可取代的低级烷基，而 R_3 和 R_4 可以是相同或不同并且各自是低级烷基可取代的苯基或卤素，只要当 R_1 和 R_2 均为氢时， R_3 和 R_4 各自为取代的苯基。'056 专利披露了，这些化合物可用作抗惊厥药、以及抗焦虑药，以及用作肌肉松弛药。根据'056 专利，给予这类化合物的动物继续行为正常并且没有显示出对行进、逃避行为、或饮食行为的可观察到的影响。'056 专利进一步详细描述了在其中披露的化合物可用于治疗哺乳动物的劳损和应激状态以及神经性功能

不良如惊厥、癫痫、肌肉僵硬、神经性劳损和焦虑。'056 专利并没有提到或建议这类化合物可以用来治疗任何运动障碍。

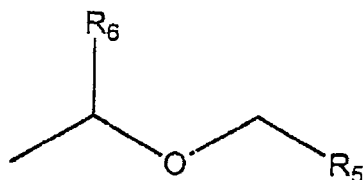
授权给 Gutman 等的美国专利第 6,093,820 号（“'820 专利”）披露了，烷氧基烷基化酰脲化合物如 N-甲氧甲基乙琥胺、N-甲氧甲基格鲁米特、以及 N-甲氧甲基-5,5-二苯基巴比土酸也可用于治疗惊厥、癫痫、肌肉僵硬、或焦虑。此外，'820 专利并没有提到或建议这些化合物可以用来治疗任何运动障碍。

发明内容

本发明提供一种治疗运动障碍的方法，包括给予对于该目的的有效量的至少一种根据以下化学式（I）的化合物：



其中， R_3 和 R_4 各自独立地选自由低级烷基、苯基、以及低级烷基取代的苯基组成的组，而 R_1 和 R_2 各自独立地是氢原子或以下化学式的原子团：



其中 R_5 和 R_6 各自独立地选自由 H、低级烷基、苯基、以及低级烷基取代的苯基组成的组；

或其药用盐、前药、或代谢物。

在一个具体实施例中，用一种或多种上述化合物治疗的运动障碍是特发性震颤。

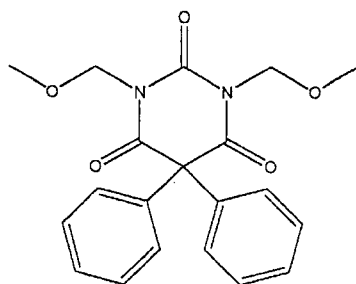
在另一个具体实施例中，运动障碍是与帕金森病有关的震颤和/或张力障碍或舞蹈症。

在又一个具体实施例中，运动障碍与帕金森病无关。

在另外的具体实施例中，运动障碍是局灶性张力障碍，如书写痉挛。

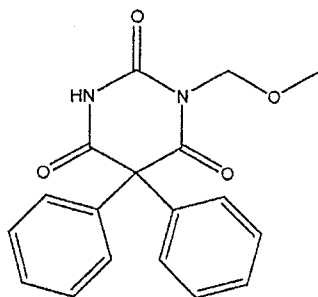
在又一个具体实施例中，运动障碍是下肢不宁综合征。

根据本发明的优选具体实施例，一种治疗特发性震颤的方法包括给予对于该目的的有效量的至少一种根据以下化学式（II）的化合物：



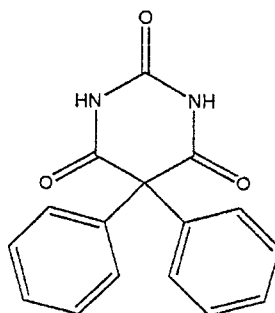
或其药用盐、前药、或代谢物。

根据本发明的另一个优选具体实施例，一种治疗特发性震颤的方法包括给予对于该目的的有效量的至少一种根据以下化学式（III）的化合物：



或其药用盐、前药、或代谢物。

根据本发明的另外的优选具体实施例，一种治疗特发性震颤的方法包括给予对于该目的的有效量的至少一种根据以下化学式（IV）的化合物：



或其药用盐、前药、或代谢物。

附图说明

图 1 示出了在给予特发性震颤患者多次口服剂量的安慰剂或 DMMDPB 以后基线震颤评分和 DMMDPB、MMMDPB、以及 DPB 的血浆浓度的平均绝对变化，其是在实施例 2 中所观测到的。

图 2 示出了在给予特发性震颤患者多次口服剂量的 DMMDPB 以后基线震颤评分的平均绝对变化与 MMDPB 和 DPB 的血浆浓度，其是在实施例 2 中所观测到的。

具体实施方式

在描述本发明的特定具体实施例时，为清楚起见使用了特定术语。然而，本发明并不限制于如此选择的特定术语，而是应当明了，每个特定元素包括所有技术等效物，其以类似方式进行操作以完成类似目的。尽管如此，某些术语给出特定定义，具体如下：

应用于活性组分的术语“组合”在本文用来限定单个药物组合物（剂型），其包括至少两种活性组分或两种或更多种分开的药物组合物（剂型），每个包括至少一种活性组分，将所述分开的剂型进行联合给予。

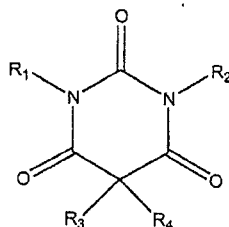
术语“联合给予”以及其变形（例如，“联合地给予”）是用来指在一种组合物中同时给予两种或更多种活性组分，或在不同组合物中同时给予，或顺序地给予。然而，对于被认为是“联合”的顺序给予，活性组分的给予不应分开大于一时间间隔，其仍然允许对治疗、预防、阻止、延迟运动障碍的发作和/或降低发展运动障碍的危险产生有益效应。例如，活性组分应在同一天给予（例如，每个——日一次或两次），优选地在彼此的一小时内，最优选同时给予。

术语“治疗（treat）”和其变形（例如，“治疗（treatment）”、“治疗（treating）”）在本文中用来指缓解、减轻、或消除疾病患者的至少一种症状。例如，相对于震颤，术语“治疗”指减少或消除震颤或降低其强度或改善与震颤有关的协调的损伤。对于护理患者的医师来说这样的减少或降低应是可测量的或可感觉到的。

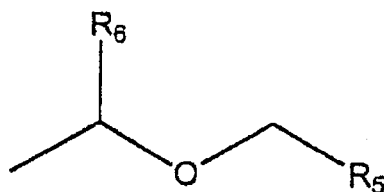
本发明的目的在于提供治疗运动障碍的方法，如特发性震颤或帕金森病。更具体地说，本发明的目的在于有效地治疗运动障碍，而没有经常伴随其他治疗方式的严重的危险和/或副作用，或具有显

著降低的这类副作用和/或危险的数目。这类危险和副作用包括但不限于镇静、用药过量的危险、以及呼吸停止。

环状酰脲具有以下通式 (I):



其中, R_3 和 R_4 各自独立地选自由低级烷基、苯基、以及低级烷基取代的苯基组成的组, 而 R_1 和 R_2 各自独立地是氢原子或以下化学式的原子团:



其中 R_5 和 R_6 各自独立地选自由 H、低级烷基、苯基、以及低级烷基取代的苯基组成的组, 其药用盐、代谢物、以及前药可用于治疗运动障碍, 尤其是特发性震颤、与帕金森病有关的震颤或其他运动障碍、局灶性张力障碍、书写痉挛或下肢不宁综合征、或任何以上列举的其他运动障碍。

可用于本发明的方法的一种优选类型的环状酰脲是在 5-位置双取代的巴比土酸衍生物。本发明的另一个优选具体实施例使用 5,5-二苯基巴比土酸和衍生物来治疗运动障碍。可用于本发明的治疗方法的特定优选化合物包括 N,N-二甲氧甲基二苯基巴比土酸 (DMMDPB)、单甲氧甲基二苯基巴比土酸 (MMMDPB) 和二苯基巴比土酸 (DPB)、以及其药用盐和前药。

可用于本发明的治疗方法的化合物的化合物可以通过任何已知的合成技术制备。用实例的方法，结合于本文作为参考文献的美国专利第4,628,056 号和第 6,093,820 号披露了制备用于本发明的化合物的这类方法的实例。制备 MMMDPB 的优选途径在实施例 1 中说明。

可用于本发明的治疗方法的化合物可以配制成组合物或剂型，其另外和可选地包括任何适当的佐剂、赋形剂、添加剂、载体、溶剂、另外的治疗药剂（例如，用于联合用作联合治疗，包括例如一种或多种另外的药剂，用于治疗运动障碍和/或同时的生理状态）、生物利用度增强剂、副作用抑制成分、或其他并不有害地影响组合物治疗运动障碍的效力的组分。

本发明的治疗运动障碍的化合物的药用盐以及其生理功能衍生物包括衍生自适当碱的盐，如碱金属（例如，钠、钾）、碱土金属（例如，钙、镁）、铵、以及 NX_4^+ （其中 X 是 C_1 - C_4 烷基）。氨基的药用盐包括有机羧酸盐，如酒石酸盐、脂族酸盐、环脂族酸盐、芳香酸盐、杂环酸盐、羧酸盐、以及磺酸类有机酸盐，如甲酸盐、葡糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、氨基酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、羟基苯甲酸盐、苯乙酸盐、扁桃酸盐、双羧基苯酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、磺胺酸盐、硬脂酸盐、藻酸盐、羧基丁酸盐、环己基氨基磺酸盐、粘酸盐和半乳糖醛酸盐等、乳糖酸盐、富马酸盐、以及丁二酸盐；有机磺酸，如甲磺化油酸盐、乙磺酸盐、异硫羧酸盐、次苄基磺酸盐、以及对甲苯磺酸盐；及无机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、以及磷酸盐等。具有羟基的化合物的药用盐包括所述化合物的阴离子和适当的阳离子如 Na^+ 、 NH_4^+ 或 NX_4^+ （其中 X 是，例如， C_1 - C_4 烷基）、 Ca^{++} 、 Li^+ 、 Mg^{++} 、或 K^+ 以及锌，或由伯胺、仲胺、以及叔胺、环胺、 N,N' -二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（N-甲基葡

葡萄糖胺)、以及普鲁卡因等制成的有机盐。所有这些盐可以通过传统方式从相应的化合物制备,例如,通过适当的酸或碱与游离态的化合物起反应。

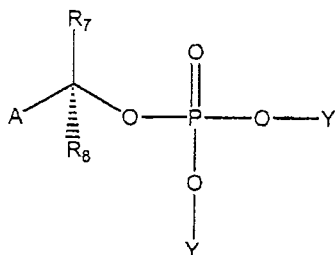
供本文所述治疗之用的本发明的治疗运动障碍的化合物的盐将是药用的(制药上可接收的),即,它们将是衍生自药用酸或碱的盐。然而,非药用酸或碱的盐也可以设法用于,例如,制备或提纯药用化合物。所有盐类,不管是否衍生自药用酸或碱,都在本发明的范围内。本文披露的化合物的前药和活性代谢物也在本发明的范围内。

前药

前药是药理上活性化合物或更通常是不活泼化合物，其通过代谢转化被转化成药理上活性药剂。在体内，在生理条件下前药容易进行化学变化（例如，被自然发生的酶所作用），从而导致释放药理上活性药剂。前药可以与它们要转化成的活性组分相同的方式给予，或它们可以容器形式递送，例如，透皮贴剂或其他容器，其适合于允许（通过提供酶或其他合适的试剂）前药随时间缓慢地转化成活性组分，以及向患者递送活性组分。

MMDPB 的适当前药包括但不限于 MMDPB 的一(单)磷酸盐和二磷酸盐以及一膦酰基烷氧基和二膦酰基烷氧基衍生物。优选的前药是一膦酰基羟甲基和二膦酰基羟甲基衍生物。

一种合成前药的示范性方法涉及由以下化学式表示的衍生剂:

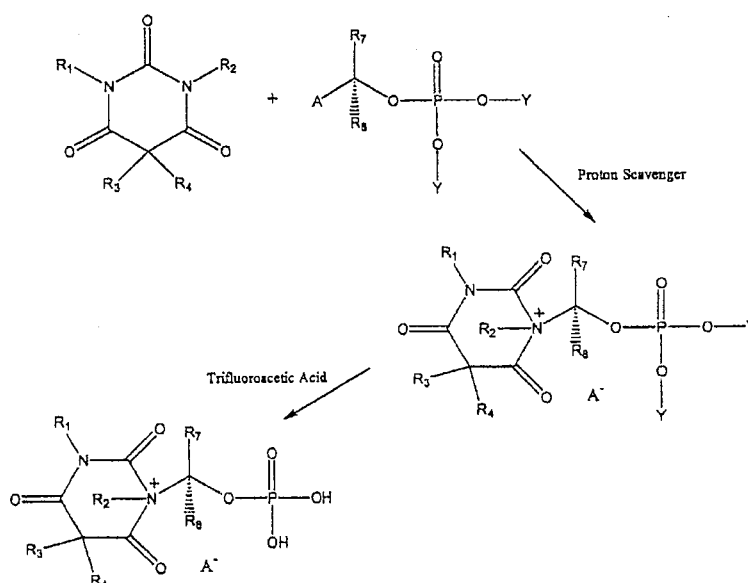


其中 A 是任何离去基团, 其被本发明的化合物中的亲核叔胺基团所置换。离去基团 A 的适当实例包括但不限于甲苯磺酸盐、三氟甲烷磺酸盐 (triflate)、碘、溴、氯、乙酸盐、以及羟基。适当离去基团的进一步讨论可以参看 Hatshorn, S.R., *Aliphatic Nucleophilic Substitution*, Cambridge University Press, 1973。

R_7 和 R_8 独立地表示任何合适的有机或无机残基, 如但不限于: 直链或支链烷基, 如甲基、乙基、丙基等; 芳基, 如苄基或苯基; 环烃, 如环己烷; 或任何用一个或多个杂原子取代的上述残基, 如 S、N、或 O。

每个 Y 独立地表示磷酸盐保护基, 如但不限于甲基、乙基、叔丁基、苄基、异丙基、或更一般地说低级 (C_1 - C_4) 烷基或苄基。磷酸盐保护基的其他合适实例可以参看 Green T.W., *et al.*, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley, New York, 1991。

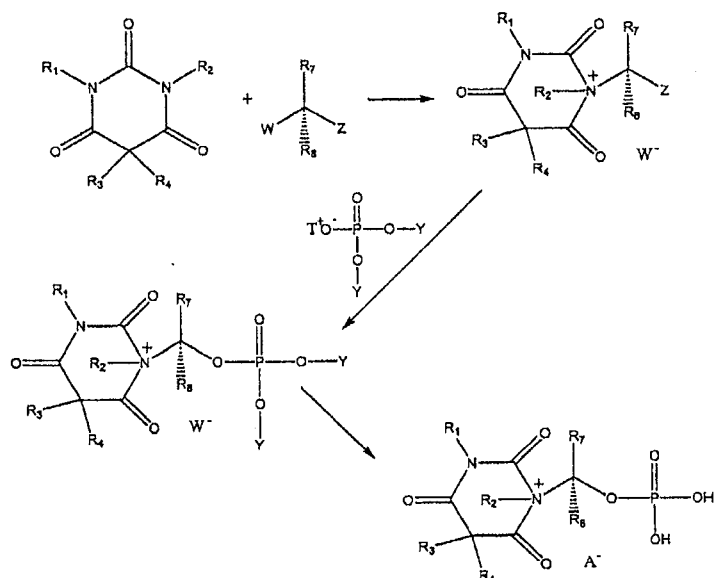
根据以下所示方案可以设想合适前药的合成:



(proton scavenger=质子消除剂; trifluoroacetic acid=三氟乙酸)

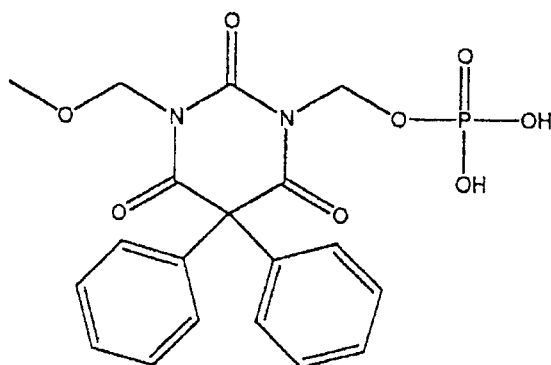
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、以及 R_4 是如上所述。

前药的一种替代合成法示于以下的方案中。

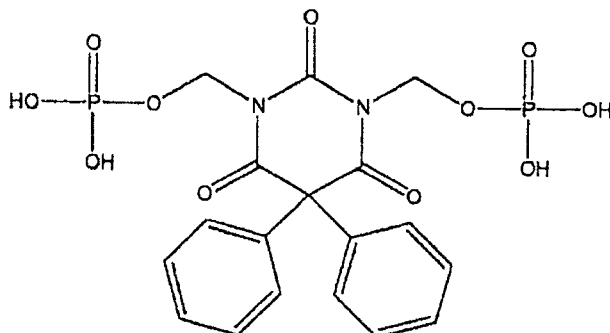


其中 W 和 Z 是类似于 A 的离去基团，并且可以相同或不同。T 是任何有机或无机阳离子物质。合成前药的适当反应条件说明于美国专利第 5,985,856 号，其结合于本文作为参考文献。以下是供本发明之用的特别设想的前药的非限制性实例：

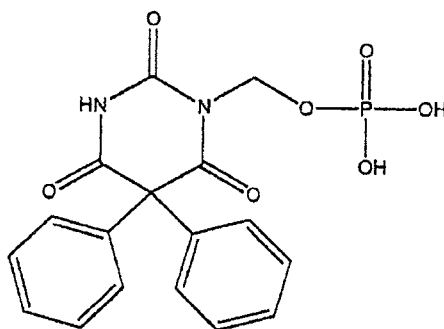
化学式 (V)



化学式 (VI)



化学式 (VII)

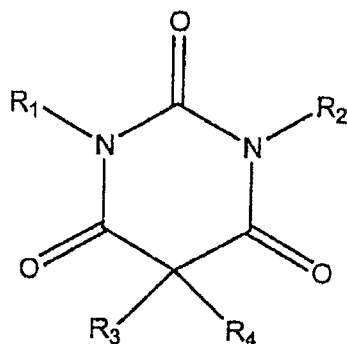


另外的前药可以容易地通过本发明的化合物之一的羟基衍生物与活化氨酰基、半丁二酰、或酰基起反应以产生前药酯来制备。可替换地，羟基衍生物可以与卤化烷基酯或与双烷酰基缩醛起反应或与乙酐缩合产生另外的前药。参看美国专利第 4,260,769 号和第 3,679,683 号，将其结合于本文作为参考。

活性代谢物

活性代谢物是一种化合物，其来自另一种化合物在给予受治疗者以后的代谢。代谢物可以用本领域公知的技术加以鉴定。活性代谢物的实例是 MMMDPB 和 DPB，其每一个在 DMMDPB 的受体中产生。相反地，MMMDPB 和 DMMDPB 的每一个是 DPB 的前药，而 DMMDPB 是 MMMDPB 的前药。

本发明还利用含有以下化学式的至少一种化合物的剂型来治疗运动障碍：



或其药用盐、代谢物、或前药，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、以及 R_4 是如上文所述，用于兽医和人医疗用途。

在这类剂型中，活性组分优选与一种或多种药用载体以及可选的任何其他治疗性组分一起使用。在与剂型的其他组分相容以及对其受体不过度地有害的意义上载体必须是药用的。

受治疗者（在其中给予治疗性化合物是疾病或障碍的有效治疗方案）优选为哺乳动物，更优选为人，但可以是任何动物，包括在临床试验或筛选或使用动物模型的活性实验的意义上的实验动物。因而，如本领域普通技术人员可以容易明了的，本发明的方法和组合物特别适合于给予任何动物，尤其是哺乳动物，并且包括但不限于：家畜，如猫科动物或犬科动物受治疗者；农畜，如但不限于牛、马、山羊、绵羊、以及猪受治疗者；研究动物，如小鼠、大鼠、家兔、山羊、羊、猪、狗、猫等；鸟禽类，如鸡、火鸡、鸣禽等，即用于兽医治疗用途。

取决于要治疗的特定运动障碍，可以给予受治疗者适当的有效治疗和安全剂量，如在本技术领域可以容易确定的，并且无需过度的实验。

有效量

一般而言，虽然根据本发明用于治疗用途的本发明的化合物的有效剂量可以有很大的变化，其取决于所涉及的特定用途、运动障碍、或生理状况，如在本技术领域容易确定的，但为达到治疗益处的合适有效剂量的本文描述的化合物和组合物，将大致地在 10 微克 (μg) 至 150 毫克 (mg) /千克体重/天的范围内，优选在 50 μg 至 130 mg /千克体重/天的范围内，以及最优选在 100 μg 至 120 mg /千克体重/天的范围内。所需要的剂量可以提供为整天以适当间隔给予的一种或多种亚剂量，或可替换地以单剂量，优选用于早晨或晚上给药。这些日剂量或亚剂量可以以单位剂型给予，例如，每单位剂型含有约 150 mg 至约 1500 mg 、优选约 200 mg 至约 1200 mg 、更优选约 250 mg 至约 850 mg 、以及最优选约 450 mg 的活性组分，其是每日或每日两次给予。在特定的具体实施例中，日剂量是每单位剂型等于或大于约 200、250、300、350、400、450 mg 的活性组分，其是每日或每日两次给予。通常，每日给予少于约 1500 mg 的活性组分/单位剂型或优选少于约 1200 mg 。可替换地，如果受体的状况如此需要，这些剂量可以作为连续或脉冲输液给予。治疗的持续时间可以几十年、几年、数月、数周、或数天，只要益处持续存在。

应当明白，有效剂量可以随以下因素而变化：患者年龄、性别、身体状况、症状的持续时间和严重性、潜在疾病或障碍（如果有的话）的持续时间和严重性、以及对给予的化合物的反应。因此，上述范围是指标并进行最优化，并且因为本发明的化合物具有良好的可耐受性和低毒性，所以可以给予更高的剂量。剂量效力可以利用例如描述于以下文献中的准则进行评价，即 Fahn S. *et al.*, Clinical rating scale for tremor, In: Parkinson's Disease and Movement disorders, MD, USA 225-234，将该部分结合于此作为参考。

给药方式和剂型与化合物或组合物的治疗量紧密相关，其对于给定治疗用途是所需要而有效的。

适当的剂型包括但不限于：口服、直肠给药、舌下给药、粘膜给药、鼻给药、眼给药、皮下给药、肌肉给药、静脉内给药、透皮给药、脊柱给药、鞘内给药、关节内给药、动脉内给药、蛛网膜下给药、支气管给药、淋巴给药、以及子宫内给药，以及其他全身递送活性组分的剂型。适合于口服的剂型是优选的。

为了制备这类剂型，按照传统药物混合技术，一种或多种上述化学式(I)的化合物完全与药物载体混合。载体可以采用各种各样的形式，其取决于用于给药的所需要的制剂形式。

在制备口服剂型中的组合物时，可以采用任何通常的药物介质。因此，对于液体口服制剂，如混悬剂、酏剂、以及溶液，适当的载体和添加剂包括水、乙二醇、油、乙醇、增香剂、防腐剂、着色剂等。对于固体口服制剂，如散剂、胶囊剂、以及片剂，适当的载体和添加剂包括淀粉、糖类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于容易给药，片剂和胶囊剂是最有利的口服剂量单位形式。如果需要的话，可以通过标准技术使片剂成为糖衣片剂或肠溶衣片剂。

对于胃肠道外剂型，载体将通常包括无菌水，虽然可以包括其他组分，例如，有助于溶解性或用于防腐的组分。也可以制备可注射溶液，在这种情况下可以采用适当的稳定剂。

在某些应用中，使用“载体化(vectorized)”形式的活性剂可以是有利的，如通过将活性剂包胶在脂质体或其他胶囊用介质中，或通过固定活性剂，例如，通过共价结合、螯合作用、或缔合配位

作用，在适当的生物分子上，如那些选自蛋白质、脂蛋白、糖蛋白、以及多糖的生物分子。

本发明的利用适合于口服的剂型的治疗方法可以提供为分散单位如胶囊剂、扁囊剂、片剂、或锭剂，每个含有预定量的作为粉末或颗粒的活性组分。可选地，可以采用在水液体或非水液体中的混悬剂，如糖浆剂、酏剂、乳剂、或饮剂。

片剂可以通过加压或模压、或湿法造粒制成，可选地具有一种或多种助剂。压制片剂可以通过用适当的机器加压来制备，其中活性化合物是处于自由流动形式如粉末或颗粒，其可选地与粘合剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂、或拔染剂进行混合。由粉状活性化合物和适当载体的混合物组成的模制片剂可以通过用适当机器进行模压来制备。

糖浆剂可以通过将活性化合物加入糖（例如蔗糖）的浓水溶液来制备，其中也可以加入任何助剂。这类助剂可以包括增味剂、适当的防腐剂、阻滞糖结晶的制剂、以及增加任何其他组分的溶解度的制剂，如多羟基醇，例如甘油或山梨醇。

适用于胃肠道外给药的剂型通常包括活性化合物的无菌水制剂，其优选与受体的血液等渗（例如，生理盐水）。这类剂型可以包括悬浮剂和增稠剂以及脂质体或其他微粒系统，其用来使该化合物靶向血液成分或一种或多种器官。这些剂型可以提供为单位剂量或多次剂量形式。

胃肠道外给药可以包括任何适当形式的全身递送或直接递送到 CNS。给药可以例如是静脉内给药、动脉内给药、鞘内给药、肌肉内给药、皮下给药、肌肉内给药、腹内（例如，腹腔内）给药等，以

及可以通过输液泵（外部或可植入）或适于所需要给药方式的任何其他合适方式来完成。

鼻和其他粘膜喷雾剂型（例如，可吸入剂型）可以包括活性化合物的净化水溶液以及防腐剂和等渗剂。这类剂型优选调节到与鼻或其他粘膜相容的 pH 和等渗状态。可替换地，它们可以是悬浮在气体载体中细分的固体粉末形式。这类剂型可以通过任何合适的方式或方法加以递送，例如，通过雾化吸入器、雾化器、定量吸入器、或类似装置。

用于直肠给药的剂型可以提供为具有适当载体的栓剂如可可脂、氢化脂肪、或氢化脂肪族羧酸。

透皮剂型可以通过将活性剂加入触变或胶状载体来制备，如纤维素类介质，例如，甲基纤维素或羟乙基纤维素，然后生成的剂型填充在透皮装置中，其适合于固定在与穿戴者的皮肤相接触的部位。

除上述组分以外，本发明的剂型可以进一步包括一种或多种助剂，其选自稀释剂、缓冲剂、增香剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等。

本发明的剂型可以具有立即释放轮廓（profile）、缓释外形、迟释外形、或本领域技术人员公知的任何其他释放轮廓。

DMMDPB 的药物动力学研究表明，在人体中此药物迅速代谢为 MMMDPB，然后缓慢地代谢为 DPB。研究表明，在发作活动的若干动物模型中 DBP 发挥抗惊厥性能。（然而，本发明者已指出，在运动障碍中 MMMDPB 本身可以是活性的。）不管怎样，给予 DMMDPB 导致 DPB 的持续来源，其已表明提供延长的抗惊厥活性。

DMMDPB 是一类非镇静巴比妥酸酯化合物中的一员。在动物模型中已证明它可以保留苯巴比妥的抗惊厥性能（'056 专利）。因此，它可能提供广谱巴比妥酸酯抗惊厥药而没有镇静的剂量限制副作用。通过消除镇静、并因而增加可耐受剂量，DMMDPB 进一步提供以下可能性：借助于可以使用更高剂量，从而获得更有效的抗惊厥药。可以预期，当此化合物（或其代谢物例如，MMMDPB 和 DPB）用来治疗运动障碍时，这些有益性能可以持续存在。

DMMDPB 是一种前药并转化成 MMMDPB，其本身又转化成 DPB - DMMDPB 的活性代谢物。除人体以外在大鼠和狗中均已观测到后一种转化。DPB 是巴比土酸类的一员，其似乎具有抗惊厥活性而没有某些巴比妥酸酯的镇静催眠性能。它具有比 DMMDPB 更短的作用时间。在人体中的药物动力学研究表明，DPB 具有大约 55 小时的消除半衰期，这提示 DMMDPB 可以每日一次给予，从而对患者顺应性具有有利影响。此信息和治疗运动障碍有关。

已有大量的科学工作研究 DPB 在动物中的影响。在若干发作活动的动物模型中 DPB 发挥抗惊厥性能。使用 DMMDPB 导致 DPB 的持续来源，其提供延长的抗惊厥活性。

为了评估在人体中的安全性以及获得药物动力学信息，对总共 64 位健康男性接受实验者进行了 I 期单剂量研究。48 位接受实验者接收 DMMDPB 而 16 位接受实验者接收安慰剂。所有 64 位接受实验者成功完成该研究。这些接受实验者是年龄在 18 岁至 55 岁之间的健康、非吸烟男性。用胶囊剂口服的 DMMDPB 的剂量是在摄食条件（高脂肪早餐）下的 25mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mg、900mg、或 1200mg。

DMMDPB、MMMDPB、以及 DPB 药物动力学表明，直到 1200mg，在给药剂量和测得的血浆浓度之间存在近似线性关系。没

有观测到神经性变化。随着增加的剂量，DMMDPB 对认知或精神运动功能没有明显影响。

对总共 40 位健康男性接受实验者进行了 I 期多次剂量临床研究。30 位接受实验者接收 DMMDPB 而 10 位接受实验者接收安慰剂。所有 40 位被实验者成功完成该研究。这些被实验者是年龄在 18 岁至 55 岁之间的健康、非吸烟男性。对每位接受实验者口服给予总共 16 个剂量的 DMMDPB、在第一周单剂量，接着每日两次给药一周。在摄食条件下剂量是 150mg、200mg、300mg、450mg、或 600mg。

DMMDPB 耐受性良好。观测到较轻的不良事件，其也发生于安慰剂接受实验者。DMMDPB、MMMDPB、以及 DPB 药物动力学表明，直到 600mg，存在近似线性关系。在神经性变化的第 13、14、15 天观测到 DMMDPB、MMMDPB、以及 DPB 的最小血浆浓度。随着增加的剂量，DMMDPB 对认知或精神运动功能没有明显影响。

对总共 16 位健康男性接受实验者进行了 I 期临床研究。12 位接受实验者接收 DMMDPB 而 4 位接受实验者接收安慰剂。15 位接受实验者成功完成该研究。这些接受实验者是年龄在 18 岁至 55 岁之间的健康、非吸烟男性。口服给予总共 28 个剂量的 DMMDPB，每日两次给药，时间为两周。在摄食条件下剂量是 450mg 或 600mg。

DMMDPB 耐受性良好。观测到较轻的不良事件，其也发生于安慰剂接受实验者。DMMDPB、MMMDPB、以及 DPB 药物动力学表明，直到 600mg，存在近似线性关系。第 13、14、以及 15 天的 DMMDPB、MMMDPB、以及 DPB 的最小血浆浓度表明，随着 14 天的给药（28 个剂量）已达到稳态（DMMDPB、MMMDPB）

和接近稳定 (DPB)。没有观测到神经性变化。DMMDPB 对认知或精神运动功能具有很少或没有影响。

可以认为在控制所有运动障碍时用非镇静巴比妥酸酯进行的治疗可以是有效的。具体而言, 在治疗震颤时, 刺激丘脑腹中间核似乎是非常有效的, 不仅对于患有帕金森病的患者而且对于患有特发性震颤的患者。Lozano. Arch. Med. Res. 2000, 31(3): 266-269; Kiss *et al.*, Neuroscience, 2002, 113(1): 137-143。立体定位丘脑切开术已用于选择的病例以治疗帕金森病以及特发性震颤。Balas *et al.*, Rev. Neurol. 2001, 32(6): 520-524。这些发现提示, 在帕金森病以及特发性震颤中产生震颤所必要的神经基质可能是类似的, 而本发明者完全预期它们对相同的治疗起反应。此外, 本发明者举出的观测证据 - 本治疗对于局灶性张力障碍如书写痉挛是有效的, 支持以下想法: 本发明可有效治疗所有运动障碍, 不管与疾病如帕金森病或特发性震颤有关, 还是与没有报道过的疾病、或特发性起源有关。

实施例

通过以下非限制性实施例可以更完全地理解本发明的特点和优点。

实施例 1 - MMMDPB 的合成

在反应器中加入氯苯 (15ml), 搅拌, 并开始氮气流。将 N,N'-二甲氧甲基巴比土酸 (1.84g) 加入反应器。搅拌混合物 10 分钟, 然后加热直到 55-60°C。再搅拌混合物 10 分钟。加入氯化铝 (AlCl_3 , 0.66g)。在约 60°C 搅拌混合物 10 分钟。加热混合物直到 100-110°C, 并再搅拌 10 分钟。混合物冷却到 60°C。停止氮气流。加入在去离子水 (30ml) 中的盐酸冷溶液 (32%, 0.5ml)。在 5°C 搅拌混合物约 30 分钟。过滤悬浮液, 然后用冷氯苯 (2ml) 洗涤滤饼。将来自

洗涤的滤液加入来自过滤的滤液。分离氯苯（下层）相。允许蒸发来自下层相的大部分氯苯。用乙酸乙酯（10ml）稀释生成的残余物。用 0.5N 氢氧化钠（15ml）提取溶液，同时保持溶液的温度在 20℃ 或更低。用冷去离子水（15ml）洗涤乙酸乙酯相。将水加入碱性提取液。用盐酸溶液（32%，1ml）酸化提取液，同时保持其温度低于 20℃。搅拌混合物 30 分钟。然后过滤悬浮液。用去离子水（5ml）洗涤滤饼以产生粗 MMMDPB。

提纯粗制品，具体如下。第二反应器加入乙醇（95%，4.5ml）。开始搅拌。将粗 MMMDPB（0.87g）加入反应器。加热混合物直到 60℃ 并搅拌约 30 分钟。混合物冷却到室温，并搅拌约 30 分钟。过滤生成的悬浮液。用乙醇（95%，1ml）洗涤滤饼。在 60℃ 的真空烘箱中干燥湿制品约 10 小时。

实施例 2 - 在 II 期双盲研究中特发性震颤的治疗

利用明确特发性震颤的标准选择 12 位患者，如由特发性震颤的美国国家卫生研究所（NIH）诊断标准和震颤研究组（TRIG）提出的诊断自发性震的标准所分类的。参见 Jankovic J. Essential Tremor: Clinical Characteristics, Neurology, 2000: 54 (Suppl 4); S21-25, 将其全部内容结合于本文作为参考。根据这些协议，患者必须具有两上肢的两侧姿势性震颤且在一臂幅度等级评定为 2 或更大而在另一臂为 1 或更大，其是可见的、持续的、以及长期存在的（优选大于 3 年）。在开始研究前 7 天逐渐减少患者的药物和维生素、能量饮料、葡萄柚、以及补充物。在逐渐减弱后，在研究开始前 14 天指导他们停止震颤药物。有某些膳食限制：

使患者随机接收 DMMDPB，在早晨和晚上每日两次 400mg（相隔 12 小时，总日剂量 800mg）或安慰剂（9 位患者用药物，3 位患者用安慰剂），时间为 14 天。在给药前一天以及给药的最初两天限

制患者，以获得基线神经评估。利用建立的等级评定方法，在 0、1、2、4、6、8、10、12、14、15、16、18、20 天以及在终止治疗后至少 2 周对震颤进行评价。参见 S. *et al.*, Clinical rating scale for tremor, In: Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jancovic J., Tolosa E. (EDs.) 1998 Urban & Swarzenberg, Inc. Baltimore, MD, USA 225-34。测量了同时存在的 DMMDPB 的血浆浓度。在第 1、2、4、6、8、10、12、14 天和在第 16、18、20、22 天的早晨探望期间以及在试验给药后 2、4、8、以及 12 小时收集血液试样。还评价了不良事件。

用至少下述之一对震颤进行评价：临床等级评定量表、患者报告的伤残/症状量表、以及神经生理测量，如加速计记录。因为在文献中加速度测量术评分和功能性伤残评分之间的相关性已受到批评，所以使用临床等级量表和患者报告作为主要参数。

在非盲状态下，治疗患者 2-4、6-9、以及 11，而对患者 1、5、以及 10 则用安慰剂。如从表 1 可以看到的，在用 DMMDBP 治疗 14 天后，与基线相比，9 位经治疗患者中的 5 位显示出大于 50% 的改善。使用安慰剂的患者呈现出小于 50% 的改善。通过单尾 t 检验，在药物治疗患者中显示的改善水平是统计显著的 ($p < 0.02$)。

表 1

接受 实验 者 #	药物反应			(C-B)		(D-B)		(D-C)	
	基线 评分 “B”	第 1、 2、4 天的 平均 值 “C”	第 6、 8、10、 12、14 天的 平均 值 “D”	第一周 期绝对 变化	第一周 期变化 %	在第 14 天的总 变化	总变化 %	第二周 期差异	第二周 期变化 %
9	31.0	11.3	6.8	(19.7)	-64%	(24.2)	-78%	(4.5)	-40%
3	33.0	15.7	9.5	(17.3)	-52%	(23.5)	-71%	(6.2)	-39%
7	20.0	10.7	6.2	(9.3)	-47%	(13.8)	-69%	(4.5)	-42%
4	25.0	18.3	15.2	(6.7)	-27%	(9.8)	-39%	(3.1)	-17%
6	17.0	10.7	9.8	(6.3)	-37%	(7.2)	-42%	(0.9)	-8%
11	16.0	9.7	9.2	(6.3)	-39%	(6.8)	-43%	(0.5)	-5%
8	21.0	15.0	9.2	(6.0)	-29%	(11.8)	-56%	(5.8)	-39%
2	24.0	18.7	11.8	(5.3)	-22%	(12.2)	-51%	(6.9)	-37%
10	14.0	9.0	8.0	(5.0)	-36%	(6.0)	-43%	(1.0)	-11%
1	17.0	14.0	13.8	(3.0)	-18%	(3.2)	-19%	(0.2)	-1%
12	22.0	19.0	13.8	(3.0)	-14%	(8.2)	-37%	(5.2)	-27%
5	22.0	20.7	13.8	(1.3)	-6%	(8.2)	-37%	(6.9)	-33%

将在基线震颤评分中的平均绝对变化和 DMMDPB、MMMDPB、以及 DPB 的血浆浓度示于表 2 和图 1。

表 2

时间		在基线震颤评分中的绝对变化		血浆浓度 (µg/ml)		
天	小时	安慰剂	药物	DMMDPB	MMMDPB	DPB
1	0	0	0	0.00	0.00	0.00
1	1	ND	ND	0.03	0.21	0.11
1	2	ND	ND	0.19	0.71	0.29
1	4	ND	ND	0.33	1.73	0.97
1	8	ND	ND	0.11	1.27	1.44
1	12	-5	-10	0.10	1.22	1.78
2	36	-3	-12	0.42	4.96	3.72
4	84	-7	-14	0.50	11.50	9.11
6	132	-8	-16	0.37	14.54	14.67
8	180	-8	-17	0.33	17.61	21.23
10	228	-7	-18	0.27	18.27	25.62
12	276	-7	-19	0.22	17.96	30.13
14	324	-9	-18	0.19	16.21	33.90
16	372	-7	-11	0.07	9.12	32.74
18	420	-6	-5	0.03	5.43	25.70
20	468	-3	-3	0.03	1.37	14.13
22	516	-9	-3	0.02	0.31	7.68
24	684	-7	-6	ND	ND	ND

ND = 未测定

在给予特发性震颤患者多次口服剂量的 DMMDPB 以后基线震颤评分的平均绝对变化与 MMDPB 和 DPB 的血浆浓度示于图 2。

表 3 表示在那些用药物 (DMMDPB) 治疗的患者和那些用安慰剂治疗的患者之间, 从基线 (第一天) 到复合终点 (第 12 和 14 天的平均值) 的震颤评分的平均变化的比较。与安慰剂组的 8.0 相比, 治疗组的平均绝对变化是 18.3。利用对于独立组的双尾斯图顿特 t 检验, 此差异是统计显著的 ($p=0.05$)。

表 3

治疗	N	基线震颤评分 (第一天)	离开基线震颤评分的绝对变化 (第一天)	P 值 ¹
安慰剂	3	25.0	-8.0	0.05
药物	8	32.0	-18.3	

N 是组中的患者数目。

¹ 患者的 t 检验, 治疗与安慰剂, 双尾 (2-tailed)

表 4 示出了在用药物 (DMMDBP) 治疗的患者组和给予安慰剂的患者组之间, 从基线 (第 0 天) 到单终点 (第 14 天) 的震颤评分的线性趋势的比较。在此分析中使用了在第 0 天和第 14 天之间的所有取值点。治疗组的相应的基线和第 14 天性能分数是 32.0 和 13.9, 而安慰剂组是 25.0 和 16.0。利用两因素混合 ANOVA 模型、接着单尾 F 检验 (为了比较线性趋势) 发现, 从第 0 天至第 14 天, 治疗和安慰剂性能分数线性趋势显著不同 ($p=0.05$)。在利用此重复测量统计方法时, 在受治疗者内观测到线性趋势, 其中受治疗者之间的效应被过滤出来。

表 4

治疗	N	基线震颤评分 (第一天)	离开基线震颤评分的绝对变化 (第一天)	P 值 ¹
安慰剂	3	25.0	16.0	0.05
药物	8	32.0	13.9	

N 是治疗组中的患者数目。

¹ 线性趋势的差异，治疗与安慰剂，单尾。

实施例 3 - 帕金森病的治疗

经治疗的症状性帕金森病的患者，在服用多巴胺能药后，经常因震颤、张力障碍和舞蹈症运动（运动障碍）、整天显著的运动波动（“逐渐减弱”或“时断时续”）而苦恼。此外，帕金森病有时可以具有某些内在的张力障碍特点。所有这些震颤特点可以潜在地通过用 T2000 或有关化合物治疗而加以减轻。

我们将选择 25 位具有时断时续现象的患者以及 25 位具有震颤的患者（两组可以部分重叠，即，某些患者可以呈现两种综合症）。将每天口服 400 直到 800mg 的 DMMDPB 对这些患者进行治疗，时间为 2 至 3 周。每隔一天监测患者以评估震颤和“停止”状态的时间的减少程度，如利用联合帕金森病等级评定量表（UPDRS）的改型所指示的。Koller, W.C., and Tolosa, E., Current and Emerging Drug Therapies in the Management of Parkinson's Disease, 50(6): S1-S48 (1998)。可以预期，在治疗两周后，经治疗的患者将显示出震颤减少 25%-50%以及大于约 10%的停止状态时间，如常规神经检查所证明的。

还估计在运动障碍（张力障碍和舞蹈症）方面的改善。初步观测结果表明，特发性震颤患者的张力障碍症状（例如，书写痉挛）通过利用每天 450mg 的 DMMDPB 进行治疗可以得到减轻。因而可以预期，上述方案将对张力障碍以及更一般地帕金森病患者的运动障碍具有效力。

实施例 4 - 用膦酰基羟甲基衍生物治疗特发性震颤

利用明确特发性震颤的标准选择 20 位患者，如由特发性震颤的美国国家卫生研究所（NIH）诊断标准和震颤研究组（TRIG）提出的诊断自发性震的标准所分类的。参见 Jankovic J. Essential Tremor: Clinical Characteristics, Neurology, 2000: 54 (Suppl 4) ; S21-25, 将其全部内容结合于本文作为参考。根据这些协议，患者必须具有两上肢的两侧姿势性震颤且在一臂幅度等级评定为 2 或更大而在另一臂为 1 或更大，其是可见的、持续的、以及长期存在的（优选地大于 3 年）。在开始研究前 7 天逐渐减少患者的药物和维生素、能量饮料、葡萄柚、以及补充物。在逐渐减弱后，在研究开始前 14 天指导他们停止震颤药物。

使患者随机接收膦酰基羟甲基衍生物，在早晨和晚上每日两次 400mg（相隔 12 小时，总日剂量 800mg）或安慰剂（9 位患者用药物，3 位患者用安慰剂），时间为 14 天。在给药前一天以及给药的最初两天限制患者，以获得基线神经评估。利用建立的等级评定方法，在 0、1、2、4、6、8、10、12、14、15、16、18、20 天以及在终止治疗后至少 2 周对震颤进行评价。参见 Fahn S. *et al.*, Clinical rating scale for tremor, In: Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jancovic J., Tolosa E. (Eds.) 1998 Urban & Swarzenberg, Inc. Baltimore, MD, USA 225-34。测量了同时存在的膦酰基羟甲基衍生物、MMMDPB、以及 DPB 的血浆浓度。在第 1、2、4、6、8、10、12、14 天和在第 16、18、20、22 天的早晨探望期间以及在试验给药后 2、4、8、以及 12 小时收集血液试样。

用至少下述之一对震颤进行评价：临床等级评定量表、患者报告伤残（无能）/症状量表、以及神经生理测量，如加速计记录。因为在文献中加速度测量术分数和功能性的无能分数之间的相关性已受到批评，所以使用临床等级量表和患者报告作为主要参数。

在非盲状态下，我们预期，与用安慰剂治疗的患者不同，用滕酰基羟甲基衍生物治疗的患者将显示出显著下降的震颤。

本说明书描述和讨论的具体实施例是用来将本发明者已知的利用本发明的最好方式教诲给本领域技术人员。在本说明书中的任何内容不应看作是限制本发明的范围。可以对本发明的上述具体实施例进行改进和变化而不偏离本发明，如本领域技术人员根据上述教导所明了的。因而应当明白，在权利要求以及其等同替换的范围内，可以不同于如具体描述的来实施本发明。

将本文引用的所有专利、申请、出版物、试验方法、文献、以及其他材料结合于本文作为参考。

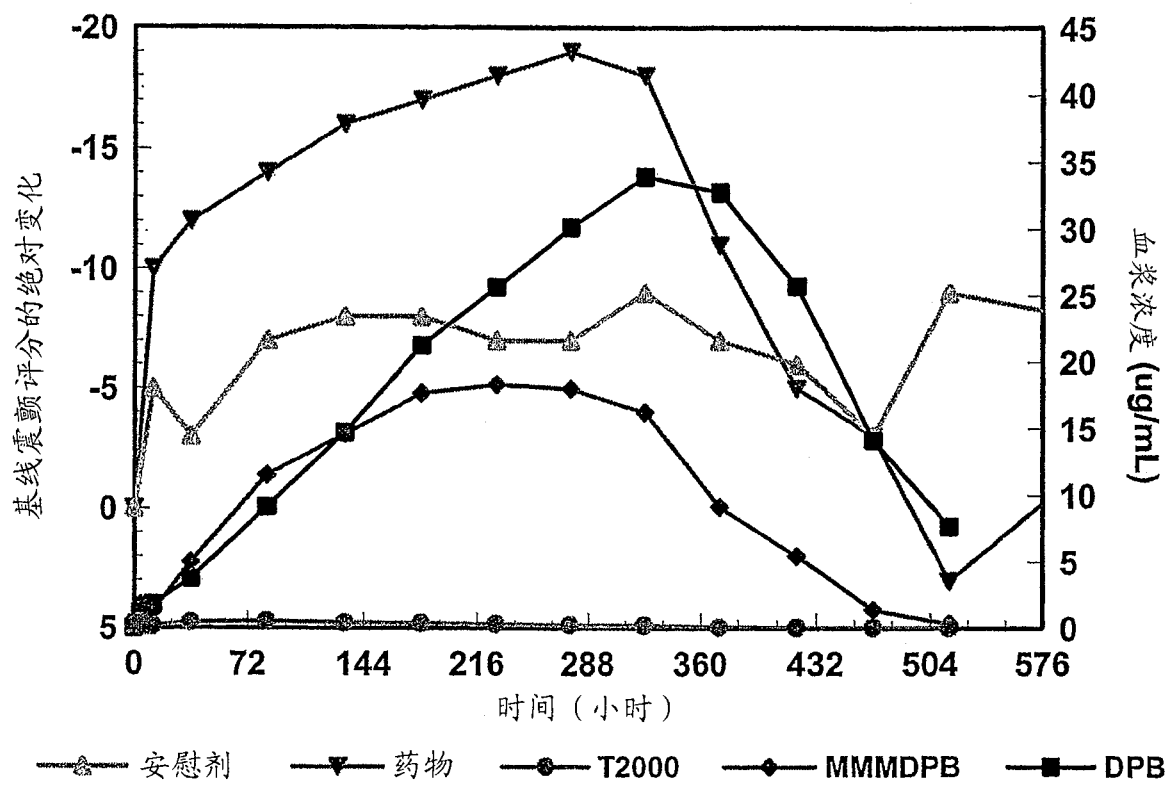


图 1

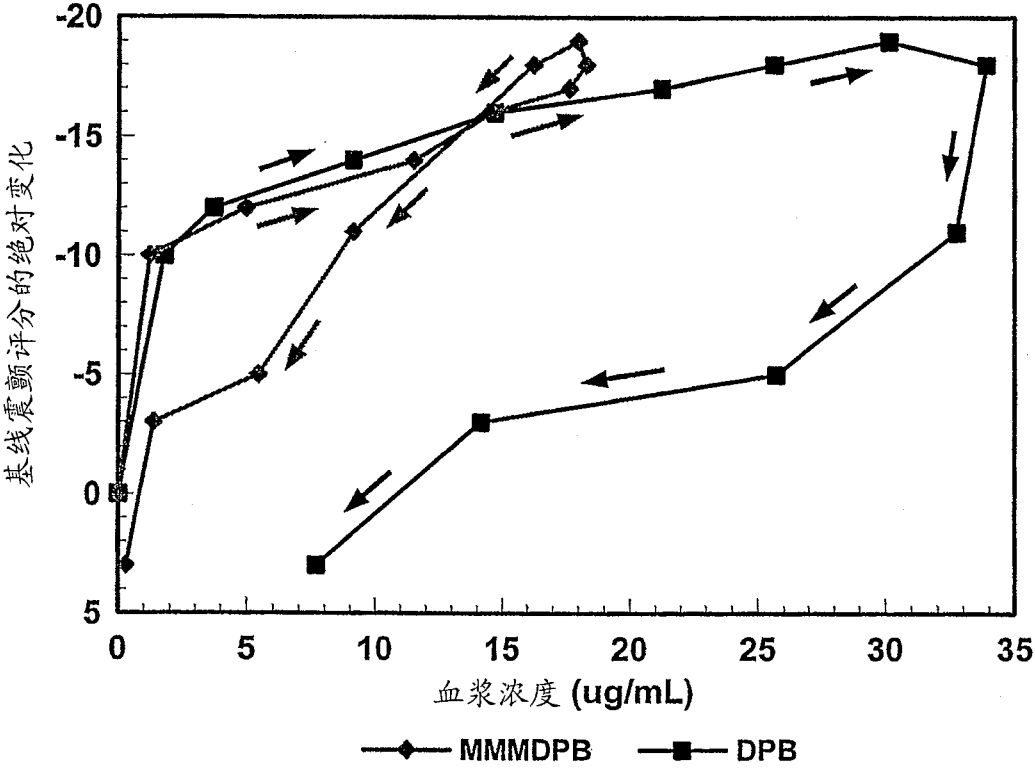


图 2