（此處由本局於收文時黏貼條碼）

752977

發明專利說明書 200426146

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：93114483

※申請日期：93 年 05 月 21 日　　※IPC 分類：A61K 31/4704, C07D 401/12, 215/227, 241/04, A61P 25/18

壹、發明名稱：

(中) 喹諾酮衍生物及用於治療情緒失調症之情緒穩定劑

(外) Carbostyril derivatives and mood stabilizers for treating mood disorders

貳、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：（中）大塚製藥股份有限公司
（英）OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
代表人：（中）1.大塚明彥
（英）
地　址：（中）日本國東京都千代田區神田司町二之九
（英）日本国東京都千代田区神田司町二ノ九
國籍：（中英）日本　JAPAN

參、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：（中）菊地哲朗
（英）KIKUCHI, TETSURO
地　址：（中）日本國德島縣德島市川內町小松西一五七番地之一三
（英）日本国徳島県徳島市川内町小松西１５７番地の１３

2.姓　名：（中）岩本太郎
（英）IWAMOTO, TARO
地　址：（中）美國新澤西州普林斯頓邦地納街三十六號
（英）36 Boundinot Street, Princeton, NJ 08540, U.S.A.

3.姓　名：（中）廣瀨毅
（英）HIROSE, TSUYOSHI
地　址：（中）日本國德島縣德島市佐古一番町八番九－五〇二號
（英）

752977

肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.美國　　；2003/05/23；60/473378 ☑有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明提供醫藥組成物，其包含作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的喹諾酮衍生物，其與情緒穩定劑合併於醫藥上可接受的載體中。本發明提供一種使用本發明組成物或藉由分開投予這些諾酮衍生物和情緒穩定劑治療情緒失調例如有或沒有精神病特徵、躁狂或混合型之雙極性精神失調疾病的方法。本發明之喹諾酮衍生物包括但不限制於阿立派唑(aripiprazole)及其代謝物，例如脫氫阿立派唑。情緒穩定劑包括但不限制於丙戊酸(valproic acid)、雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)、卡馬西平(carbamazepine)、奧卡馬西平(oxcarbamazepine)、唑尼沙胺(zonisamide)、拉莫三嗪(lamotragine)、托吡酯(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、累泰拉他(levetiracetam)及氯硝西拌(clonazepam)。

【先前技術】

因爲很多原因，患有情緒失調，例如有或沒有精神病的特徵之雙極性精神失調疾病、躁狂或混合型發作之病人每年逐漸增加。從1950期間，三環抗抑鬱藥物(例如，丙咪嗪(imipramine)、地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)等)已發展用以抑制單胺再吸收。他們時常用於治療罹患情緒失調之病人。然而，這些藥物具有副作用例如下列：口乾、眼朦、排尿困難、便秘、認知障礙等

等，由於抗膽鹼能活性；心臟血管副作用例如，起立性血壓過低、心跳過速等等，根據 α_1-腎上腺素受體拮抗劑活性；副作用例如，鎮靜、體重增加等等，根據組織胺-H_1受體拮抗劑活性。

雖然包括有或沒有精神病特徵之雙極性精神失調疾病、躁狂或混合型發作的情緒失調爲雜相(heterogenous)疾病，且不是完全了解這些疾病的原因，可能由血清素、去甲腎上腺素和多巴胺等等引起的單胺激能中樞神經系統的失常，和各種激素和傣之失常以及各種 stressors 爲抑鬱和各種其他情緒失調的原因(Kubota Masaharu 等人，"RINSHOU SEISHIN IGAKU"，第 29 冊，第 891-899 頁(2000))。爲了這些原因，甚至使用情緒穩定劑，例如鋰、丙戊酸、雙丙戊酸鈉、卡馬西平、奧卡馬西平、唑尼沙胺、拉莫三嗪、托吡酯、加巴噴丁、累泰拉他及氯硝西拌，在治療所有病人中這些藥物不總是有效。

新治療試驗包括使用非典型抗精神病藥物，例如奧拉立平(olanzepine)或夸替平(quetiapine)，其爲一種治療精神分裂症之藥劑(抗精神病藥)，與情緒穩定劑例如丙戊酸鈉(valproate)、鋰或雙丙戊酸鹽(divalproex)的建議之組合治療((Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan. 59:1)：J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002 Oct; 41(10):1216-23)。

再者，市售非典型抗精神病藥具有有關其安全之重要問題。例如，氯扎平(clozapin)，奧蘭扎平和夸替平增加體重及提高糖尿病的危險(Newcomer，J. W.(由 Aoba Anri

(3)

監督翻譯)，“RINSHOU SEISHIN YAKURI”，第 5 冊，第 911-925 頁(2002)；Haupt，D. W. 和 Newcomer，J. W(由 Fuji Yasuo 和 Misawa Fuminari 翻譯)，“RINSHOU SEISHIN YAKURI”，第 5 冊，第 1063-1082 頁(2002))。事實上，在日本已發出由奧蘭扎平和夸替平引起的有關高血糖、糖尿病酮症酸中毒的昏迷之緊急安全警戒，指示這些藥物進行具有糖尿病之病人和具有糖尿病病歷之病人的劑量禁忌徵。利螺環酮(risperidone)引起血清催乳激素含量增加和在高劑量產生錐體外副作用。齊拉西酮(ziprasidone)提高嚴重心律不整的危險，根據 cardio-QTc 延伸作用。進一步地，氯扎平誘發粒性白血球缺乏症，所以其臨床使用被嚴密限制(van Kammen，D. P.(由 Murasaki Mitsuroh 監督下編譯)，“RINSHOU SEISHIN YAKURI”，第 4 冊，第 483-492 頁(2001))。

因此需要可用於治療情緒失調(特別是有或沒有精神病特徵之雙極性精神失調疾病、躁狂或混合型發作(bipolar disorder)之新穎組成，其爲有率的且不引起與先前技藝化合物有關的有害副作用物。

【發明內容】

本發明藉由提供新穎組成物和使用這些組成物治療情緒失調(特別雙極性精神失調疾病，包括但不限制於雙極性精神失調疾病 I 或雙極性精神失調疾病 II、有或沒有精神病特徵之雙極性精神失調疾病、及躁狂、急性躁狂、雙

極性抑鬱或混合型發作)的方法來解決上述問題。

本發明提供上述問題的決解方法，且証明情緒失調，例如雙極性精神失調疾病或躁狂，可藉由將一種至少一種喹諾酮衍生物(其爲多巴胺-血清素系統穩定劑)和至少一種情緒穩定劑合併在醫藥上可接受的載體中之組成物投予至患有該疾病之病人而有效治療。本發明的較佳喹諾酮衍生物(其爲多巴胺-血清素系統穩定劑)爲阿立派唑(aripiprazole)或其代謝物。本發明另外一較佳喹諾酮衍生物(其爲多巴胺-血清素系統穩定劑)爲一種稱爲脫氫阿立派唑(dehydroaripiprazole)之阿立派唑的代謝物，也已知爲 OPC-14857。包含在本發明中的其他該類阿立派唑的代謝物顯示在圖 8 中。較佳代謝物爲以下列名稱指示而顯示於圖 8 者：OPC-14857、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 和 DCPP。

阿立派唑，也稱爲 7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌啡基]丁氧基}-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮，爲一種喹諾酮且可使用治療精神分裂(JP-A-2-191256，美國專利第 5,006,528 號)。阿立派唑是也已知爲 7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌啡基]丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮、阿必力非(Abilify)、OPC-14597、OPC-31 和 EMS-337039。阿立派唑具有 5-HT_{1A} 受體促動劑活性，且已知可用於治療抑鬱和反拗性抑鬱的類型，例如內源性抑鬱、重度憂鬱、憂鬱病和相似病之化合物(WO 02/060423A2；Jordan 等人美國專利申請案 2002/0173513A1)。阿立派唑具有作爲在血清素受體和多

(5)

巴胺受體之促動劑的活性，和作爲在血清素 5-HT_{1A} 受體之促動劑或部分促動劑和作爲在多巴胺 D_2 受體之促動劑或部分促動劑。阿立派唑爲多巴胺-血清素系統穩定劑。阿立派唑的代謝物包含在本發明的範圍中。一種該類阿立派唑的代謝物叫做脫氫阿立派唑。其他包含在本發明中的該類阿立派唑之代謝物顯示在圖 8 中。較佳代謝物爲以下列名稱指示而顯示於圖 8 者：OPC-14857、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 和 DCPP。

至少一種使用於本發明的情緒穩定劑包括但不限制於下列：鋰、丙戊酸、雙丙戊酸鈉、卡馬西平、奧卡馬西平、唑尼沙胺、拉莫三嗪、托吡酯、加巴噴丁、累泰拉他及氯硝西拌。

本發明之包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑的新穎組成物，可合併於劑量形式，例如藥丸。或者該具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑可於分開之劑量形式，各於醫藥上可接受的載體中。這些組成物以有效治療情緒失調之量和劑量服法投予至患有情緒失調(例如雙極性精神失調疾病或躁狂)的病人。

因此，本發明之目的爲提供一種可用於治療情緒失調之組成物。

本發明之一目的爲提供一種可用於治療情緒失調之組成物，其中情緒失調爲雙極性精神失調疾病。

(6)

本發明之一目的爲提供一種可用於治療情緒失調之組成物，其中情緒失調爲躁狂。

本發明另一目的爲提供一種組成物，其包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑。

本發明另一目的爲提供一種組成物，其包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑，其中喹諾酮衍生物爲阿立派唑或其代謝物。

本發明另一目的爲提供一種組成物，其包含一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑，其中具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物爲阿立派唑的代謝物且爲OPC-14857、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454或DCPP。

本發明另一目的爲提供一種組成物，其包含一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種血清素再吸收抑制劑，其中喹諾酮衍生物爲脫氫阿立派唑。

本發明一目的爲提供一種治療情緒失調之方法。

本發明一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其中情緒失調爲雙極性精神失調疾病。

本發明一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其中情緒失調爲躁狂。

(7)

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物之組成物和一種在醫藥上可接受之載體中的至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人，其中喹諾酮衍生物爲阿立派唑或其代謝物。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物之組成物，其中喹諾酮衍生物爲阿立派唑或其代謝物，和一種包含在醫藥上可接受之載體中的至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人，其

(8)

中喹諾酮衍生物爲阿立派唑的代謝物且爲脫氫阿立派唑(OPC-14857)、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454或DCPP。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物之組成物，其中喹諾酮衍生物爲阿立派唑的代謝物且爲脫氫阿立派唑(OPC-14857)、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454或DCPP，和一種包含在醫藥上可接受之載體中的至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人，其中情緒失調爲雙極性精神失調疾病。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物之組成物和一種包含在醫藥上可接受之載體中的至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人，其中情緒失調爲雙極性精神失調疾病。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少

(9)

一種情緒穩定劑之醫藥組成物投予至患有情緒失調之病人，其中情緒失調爲躁狂。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物之組成物和一種包含在醫藥上可接受之載體中的至少一種情緒穩定劑之組成物投予至患有情緒失調之病人，其中情緒失調爲躁狂。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑之醫藥組成物投予至患有情緒失調之病人。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物之組成物和一種包含至少一種情緒穩定劑之組成物分開投予至患有情緒失調之病人。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑之醫藥組成物投予至患有情緒失調之病人，其中喹諾酮衍生物爲阿立派唑或其代謝物。

本發明另一目的爲提供一種治療情緒失調之方法，其

包含將一種包含在醫藥上可接受之載體中的一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑的活性之喹諾酮衍生物和至少一種情緒穩定劑之醫藥組成物投予至患有情緒失調之病人，其中喹諾酮衍生物爲阿立派唑的代謝物且爲 OPC-14857、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 或 DCPP。

熟習該項技者在閱讀較佳具體實施例和所附的申請專利範圍之詳細說明之後，本發明的這些和其他目的、優點和用途本身將顯示。

【實施方式】

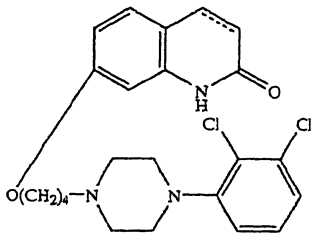
本發明的醫藥組成物包含第一種成分，其包含有效作爲多巴胺-血清素系統穩定劑之喹諾酮衍生物和第二種成分，其包含情緒穩定劑，在醫藥上可接受的載體中。本發明的醫藥組成物可用於治療情緒失調，包括雙極性精神失調疾病和躁狂。

醫藥組成物：第一種成分

第一種成分包含有效作爲多巴胺-血清素系統穩定劑之喹諾酮衍生物。該喹諾酮衍生物具有作爲在一些血清素受體和一些多巴胺受體之促動劑或部分促動劑，較佳作爲在血清素 5-HT_{1A} 受體促動劑或部分促動劑和作爲在多巴胺 D_2 受體之促動劑或部分促動劑的活性。喹諾酮衍生物揭述於美國專利第 5,006,528 號和美國公開專利申請案 2002/0173513A1 中。在本發明的一具體實施例中，使用

(11)

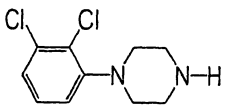
以下式(1)表示的喹諾酮衍生物：



其中在喹諾酮主結構中之 3-和 4-位置之間的碳-碳鍵爲單鍵或雙鍵。

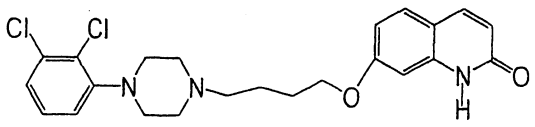
在一較佳具體實施例中，此喹諾酮衍生物的活性爲一種作爲在 5-HT_{1A} 受體之促動劑或部分促動劑和一種在多巴胺 D_2 受體亞族之促動劑或部分的促動劑。在另外一較佳具體實施例中，欲作爲本發明中第一種成分使用之喹諾酮衍生物爲阿立派唑，或其代謝衍生物。阿立派唑的代謝衍生物包括但不限制於脫氫阿立派唑，也稱爲 OPC-14857。阿立派唑的其他代謝衍生物包括但不限制於圖 8 中所示的化學結構如 OPC-14857、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 和 DCPP。

圖 8 中所示之阿立派唑代謝物的結構和名稱提供於下。

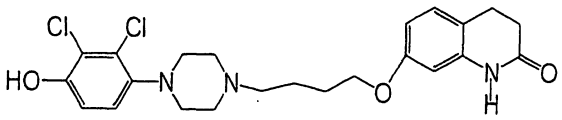


DCPP：1-(2,3-二氯苯基)哌呾，及 N-(2,3-二氯苯基)哌呾

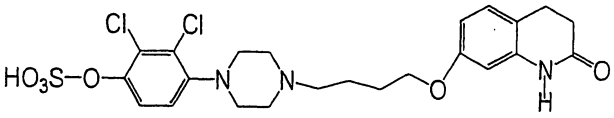
(12)



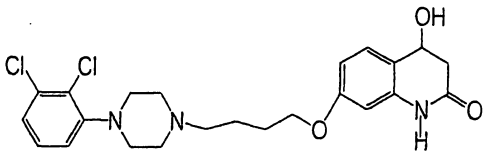
DM-14857、OPC：7-(4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌啡基]丁氧基)-2-(1H)-喹諾酮，也稱爲二氫阿立派唑



DM-1451：7-{4-[4-(2,3-二氯基-4-羥苯基)-1-哌啡基]丁氧基}-3,4-二氫基-2-(1H)-喹諾酮，及羥基阿立派唑

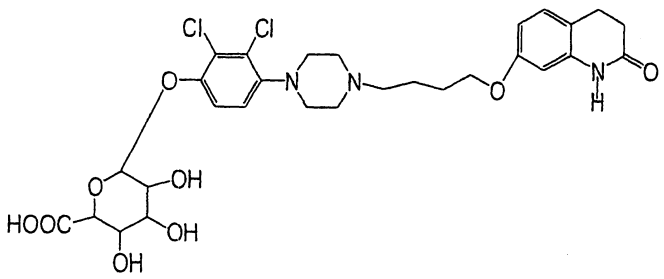


DM-1458：硫酸 2,3-二氯基-4-{4-[4-(2-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-丁基]-哌啡-1-基}苯基酯，及硫酸化羥基阿立派唑



DM-1452：7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌啡基]丁氧基}-3,4-二氫基-4-羥基-2-(1H)-喹諾酮，及苯甲基羥基阿立派唑

(13)



DM-1454：DM-1454 爲 DM-1451 之葡糖苷酸。此結構也已知爲下列名稱：

1β-(2,3-二氯基-4-{4-[4-(2-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-丁基]-哌咁-1-基}苯氧基)-D-glucopyaranuonic 酸，

1β-(2,3-二氯基-4-{4-[4-(2-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-丁基]-哌咁-1-基}苯基-β)-D-glucopyaranosiduronic 酸，

1β-(2,3-二氯基-4-{4-[4-(2-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-丁基]-哌咁-1-基}苯基)-β)-D- 葡糖苷酸，

1β-(2,3-二氯基-4-{4-[4-(2-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-丁基]-哌咁-1-基}苯基)-β)-D-葡糖醛酸，及葡糖苷酸阿立派唑。

在本發明實務中所有上述之喹諾酮衍生物都可作爲第一種成分使用。

阿立派唑，也稱爲 7-(4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌咁基]丁氧基)-3,4-二氫-2(1H)-喹諾酮，爲一種可作爲治療精神分裂的有效成分使用之喹諾酮化合物(JP-A-2-191256，美國專利第 5,006,528 號)。阿立派唑也已知爲 7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌咁基]丁氧基]-3,4-二氫-喹諾酮、阿必力非

(Abilify)、OPC-14597、OPC-31 和 EMS-337039。阿立派唑具有 5-HT_{1A} 受體促動劑活性，且已知爲一種可用於治療抑鬱和反拗性抑鬱的類型，例如內源性抑鬱、重度憂鬱、憂鬱病和相似病之化合物(WO 02/060423A2；約旦等人，美國專利申請案 2002/0173513A1)。阿立派唑具有作爲在血清素受體和多巴胺受體之促動劑，和作爲在血清素 5-HT_{1A} 受體之促動劑或部分促動劑和作爲在多巴胺 D_2 受體之促動劑或部分促動劑的活性。

阿立派唑爲一種具有與其他非典型抗精神病藥不同的新作用機制之抗精神病藥。有效之典型和非典型抗精神病藥作用爲在多巴胺-D_2 受體之拮抗劑。對照上，阿立派唑作用爲在多巴胺 D_2 受體之部分促動劑(Ishigooka Jyunya 和 Inada Ken，RINSHO SEISHIN YAKURI，第 4 冊，第 1653-1664 頁(2001)；Burris，K. D. 等人，J，Pharmacol. Exp. Ther. ，302，第 381-389 頁(2002))。除於多巴胺-D_2 受體的部分促動劑作用之外，阿立派唑具有作爲在血清素 5-HT_{1A} 受體的部分促動劑，以及在血清素 5-HT_{2A} 受體的拮抗劑作用之活性。因此，阿立派唑爲一種屬於定義爲多巴胺-血清素系統穩定劑的新種類之藥物(多巴胺-血清素神經系統穩定劑(Burris，K. D. 等人，J. Pharmacol, Exp. Ther.，302，第 381-389 頁，2002；約旦，S.等人，Eur. J. Pharmacol. 441，第 137-140 頁，2002)。

製備阿立派唑的方法

(15)

欲使用於本發明之阿立派唑和阿立派唑代謝物可於任何形式，例如，游離鹼，結晶的每個類型的多晶型，水合物，鹽(酸加成鹽等)等等。在這些形式之中，阿立派唑酸酐結晶 B 爲較佳形式。

致於製備阿立派唑酸酐結晶 B 之方法，例如其如下藉由加熱阿立派唑水合物 A 製備。

阿立派唑水合物 A

阿立派唑水合物 A 具有顯示於下列(1)-(5)之物理化學性質：

(1) 其具有和圖 1 所示的熱重/差式熱分析(加熱速率 5℃/分鐘)吸熱曲線實質上相同的吸熱曲線。詳而言之，其特徵在出現於約 71℃之小峰和在約 60℃到 120℃之逐漸吸熱峰。

(2) 其具有和圖 2 所示的 ^{1}H-NMR 光譜(DMSO-d_6，TMS)實質上相同的 ^{1}H-NMR 光譜。詳而言之，其具有在 1.55-1.63ppm(m, 2H), 1.68-1.78ppm(m, 2H), 2.35-2.46ppm(m, 4H), 2.48-2.56ppm(m, 4H+DMSO), 2.78ppm(t, J=7.4Hz, 2H)2.97ppm(brt, J=4.6Hz, 4H), 3.92ppm(t, J=6.3Hz, 2H), 6.43ppm(d, J=2.4Hz, 1H), 6.49ppm(dd, J=8.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.04ppm(d, J=8.1Hz, 1H), 7.11-7.17ppm(m, 1H), 7.28-7.32ppm(m, 2H)及和 10.00 ppm(s, 1H)之特性峰。

(3) 其具有和圖 3 所示的粉末 X-射線繞射光譜實質

上相同的粉末 X-射線繞射光譜。詳而言之，其具有在 2θ = 12.6°、15.4°、17.3°、18.0°、18.6°、22.5°和 24.8°之特性峰。

(4) 其在 IR(KBr)光譜上具有 2951、2822、1692、1577、1447、1378、1187、963 和 784 公分$^{-1}$的清楚紅外線吸收帶。

(5) 其有 50μm 或更少之平均粒度。

製備阿立派唑水合物 A 之方法

阿立派唑水合物 A 係藉由研磨習知阿立派唑水合物製備。習知研磨方法可用來研磨習知阿立派唑水合物。例如，習知阿立派唑水合物可在研磨機研磨。可使用廣泛使用的研磨機例如霧化器，針式研磨機，噴射式研磨機或球磨機。在這些之中，較佳使用霧化器。

當使用霧化器時，關於特定研磨條件，5000-15000 rpm 的速度能夠使用於主軸，例如，具有 10-30 rpm 的進料旋轉和 1-5 毫米的篩孔大小。

藉由研磨獲得之阿立派唑水合物 A 的平均粒度正常可爲 50μm 或更少，較佳 30μm 或更少。平均粒度可藉由下文所述粒度測量方法確定。

阿立派唑酸酐結晶 B

本發明的阿立派唑酸酐結晶 B 具有給予於下列(6)-(10)之物理化學性質。

(6) 他們具有和圖 4 所顯示的 ^{1}H-NMR 光譜(DMSO-d_6，TMS)實質上相同的 ^{1}H-NMR 光譜。詳而言之，他們具有在 1.55-1.63ppm(m, 2H), 1.68-1.78ppm(m, 2H), 2.35-2.46ppm(m, 4H), 2.48-2.56ppm(m, 4H+DMSO), 2.78ppm(t, J=7.4Hz, 2H), 2.97ppm(brt, J=4.6Hz, 4H), 3.92ppm(t, J=6.3Hz, 2H), 6.43ppm(d, J=2.4Hz, 1H), 6.49ppm(dd, J=8.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.04ppm(d, J=8.1Hz, 1H), 7.11-7.17ppm(m, 1H), 7.28-7.32ppm(m, 2H)和 10.00 ppm(s, 1H)之特性峰。

(7) 他們具有和圖 5 所顯示的粉末 X-射線繞射光譜實質上相同的粉末 X-射線繞射光譜。詳而言之，他們具有在 2θ = 11.0°、16.6°、19.3°、20.3°和 22.1°之特性峰。

(8) 他們在 IR(KBr)光譜上具有 2945、2812、1678、1627、1448、1377、1173、960 和 779 公分$^{-1}$的清楚紅外線吸收帶。

(9) 他們在熱重/差式熱分析(加熱速率 5℃/分鐘)中顯示接近約 141.5℃的吸熱峰。

(10) 他們在差式掃描量熱法(加熱速率 5℃/分鐘)中顯示接近約 140.7℃的吸熱峰。

當固態製劑(例如錠劑和包括例如閃熔調配物之其他固體調配物)需要小粒度時，平均粒度較佳爲 50μm 或更少。

(18)

製備阿立派唑酸酐結晶 B 之方法

本發明的阿立派唑酸酐結晶 B 係例如藉由在 90-125℃加熱上述阿立派唑水合物 A 製備。加熱時間通常爲約 3-50 小時，但是不能說是無條件的，因爲其差異視加熱溫度而定。加熱時間和加熱溫度成反比，所以例如當加熱時間比較長時，則加熱溫度較低，及當加熱溫度較高時則加熱時間較短。詳而言之，如果阿立派唑水合物 A 的加熱溫度爲 100℃，則加熱時間可爲 18 小時或更多，或較佳約 24 小時。另一方面，如果阿立派唑水合物 A 的加熱溫度爲 120℃，則加熱時間可爲約 3 小時。本發明的阿立派唑酸酐結晶 B 可藉由於 100℃加熱阿立派唑水合物 A 約 18 小時，和然後在 120℃加熱約 3 小時而確定地製備。如果加熱時間仍進一步延長，則也可獲得本發明的阿立派唑酸酐結晶 B，但是這個方法可能不經濟。

當調配物不需要小粒度時，例如，當藥物物質製備成可注射或口服溶液調配物時，阿立派唑酸酐結晶 B 也可藉由下列方法獲得。

本發明的阿立派唑酸酐結晶 B 係例如藉由在 90-125℃加熱習知阿立派唑酸酐結晶而製備。加熱時間通常爲約 3-50 小時，但是不能說是無條件的，因爲其差異視加熱溫度而定。加熱時間和加熱溫度成反比，所以例如如果加熱時間比較長時，則加熱溫度較低，及如果加熱時間較短時則加熱溫度較高。詳而言之，如果阿立派唑酸酐結晶的加熱溫度爲 100℃，則加熱時間可爲 4 小時，及如果阿立

派哗酸酐結晶的加熱溫度爲 120℃，則加熱時間可爲約 3 小時。

此外，本發明的阿立派哗酸酐結晶 B 係例如藉由在 90-1250℃ 加熱習知阿立派哗水合物而製備。加熱時間通常爲約 3-50 小時，但是不能說是無條件的，因爲其差異視加熱溫度而定。加熱時間和加熱溫度成反比，所以例如如果加熱時間比較長時，則加熱溫度較低，及如果加熱時間較短時則加熱溫度較高。詳而言之，如果阿立派哗水合物的加熱溫度爲 100℃，則加熱時間可爲 24 小時，及如果加熱溫度爲 120℃，則加熱時間可爲約 3 小時。

製備本發明的阿立派哗酸酐結晶 B 之原料的阿立派哗酸酐結晶例如係藉由下列方法 A 或 B 製備。

方法 A：製備阿立派哗的粗結晶之方法

習知阿立派哗酸酐結晶係藉由如日本未審查專利公開第 191256/1990 號的實施例 1 所述之已知方法製備。7-(4-溴丁氧基)-3,4-二氫-喹諾酮與 1-(2,3-二氯苯基)哌咁反應及從乙醇再結晶如此獲得的粗阿立派哗結晶。

方法 B：製備習知阿立派哗酸酐之方法

方法 B 係描述在日本-韓國聯合分離技術研討會年報(Proceedings of the 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Separation Technology)(1996 年 10 月 6-8 日)。製備本發明的阿立派哗酸酐結晶 B 之原料的阿立派哗水合物例如

藉由下述方法 C 製備。

方法 C：製備習知阿立派唑水合物之方法

阿立派唑水合物藉由將上述方法 A 獲得的阿立派唑酸酐結晶溶解在含水溶劑中，和加熱及然後冷卻所產生的溶液而容易地獲得。使用這個方法，阿立派唑水合物以結晶沈澱在含水溶劑中。

包含水之有機溶劑通常作爲含水溶劑使用。有機溶劑可爲與水互溶的較佳者，例如醇類例如甲醇、乙醇、丙醇或異丙醇，酮類例如丙酮，醚類例如四氫呋喃、二甲基甲醯胺，或其混合物，乙醇是特別地令人想要的。含水溶劑中的水量可爲溶劑的 10-25 體積%，或較佳接近 20 體積%。

阿立派唑可容易地與醫藥上可接受的酸形成酸加成鹽。關於該酸，例如可舉例爲無機酸，例如硫酸、硝酸、鹽酸、磷酸、氫溴酸等；有機酸例如，乙酸、p-甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、順-丁烯二酸、反-丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸等。類似游離形式的阿立派唑，這些酸加成鹽也可作爲本發明的活性成分化合物使用。

如此經由每一個製備步驟而獲得之標的化合物，藉由平常分離方法從反應系統分離，且可較進一步純化。關於分離和純化方法，例如可舉例蒸餾方法、溶劑萃取方法、稀釋法、再結晶方法、管柱色層分析法、離子交換色層分析法、凝膠色層分析、親和力色層分析法、製備級薄層色

層分析等等。

醫藥組成物：第二種成分

在本發明的組成物中，使用情緒穩定劑作爲第二種成分。其功能如情緒穩定劑的化合物可廣泛地使用作爲情緒穩定劑且爲熟習該平常技術者已知的。

可使用於本發明中的情緒穩定劑之非限制列表包括鋰、丙戊酸、雙丙戊酸鈉、卡馬西平、奧卡馬西平、唑尼沙胺、拉莫三嗪、托吡酯、加巴噴丁、累泰拉他及氯硝西泮。

情緒穩定劑可於游離鹼或鹽(酸加成鹽或相似物)之形式。進一步地，情緒穩定劑可爲消旋修正或 R 和 S 鏡像異構物。情緒穩定劑可爲一個情緒穩定劑的單一使用，和在需要情形中，二或更多情緒穩定劑可組合使用，使用一個情緒穩定劑爲較佳。

情緒穩定劑可與用醫藥上可接受的酸容易地形成酸加成鹽。關於該酸，例如，可舉例無機酸，例如硫酸、硝酸、鹽酸、磷酸、氫溴酸等；有機酸例如、乙酸、p-甲苯-磺酸、甲磺酸、草酸、順-丁烯二酸、反-丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸等。類似於游離形式的情緒穩定劑，這些酸加成鹽也可作爲本發明之活性成分化合物使用。

在情緒穩定劑之中，一種具有酸基之化合物可藉由與醫藥上可接受的鹼性化合物反應而容易地形成鹽。關於該

鹼化合物，可舉例金屬氫氧化物，例如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣等等；鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽，例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等；金屬醇化物，例如甲醇鈉，乙醇鉀等等。

如此獲得之情緒穩定劑的鹽形式藉由平常分離方法從反應系統分離，且可較進一步純化。關於分離和純化方法，例如可舉例蒸餾方法、溶劑萃取方法、稀釋法、再結晶方法、管柱色層分析法、離子交換色層分析法、凝膠色層分析、親和力色層分析法、製備級薄層色層分析等等。

第一種成分與第二種成分的組合

關於包含具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑之活性的喹諾酮衍生物，及情緒穩定劑的藥醫組成物，阿立派唑和脫氫阿立派唑的非限制例子描述在本文中。應了解本發明也含一種具有作爲多巴胺-血清素系統穩定劑之活性的喹諾酮衍生物，及情緒穩定劑的組合，其中喹諾酮衍生物爲其他本文所述之阿立派唑的代謝物。

當阿立派唑與至少一種情緒穩定劑合併時，下列爲該等組合的非限制例子：阿立派唑/鋰、阿立派唑/丙戊酸、阿立派唑/雙丙戊酸鈉、阿立派唑/卡馬西平、阿立派唑/奧卡馬西平、阿立派唑/唑尼沙胺、阿立派唑/拉莫三嗪、阿立派唑/托吡酯、阿立派唑/加巴噴丁、阿立派唑/累泰拉他及阿立派唑/氯硝西泮。這些組合之中，下列爲特佳：阿立派唑/卡馬西平、阿立派唑/奧卡馬西平、阿立派唑/唑尼

沙胺、阿立派唑/拉莫三嗪、阿立派唑/托吡酯、阿立派唑/加巴噴丁、阿立派唑/累泰拉他及阿立派唑/氯硝西拌。包含上述較佳組合之組成物具有優異效果。因此該等組成物具有較低副作用及優良安全分佈。

在本發明另一具體實施例中，阿立派唑，或其代謝物可與一種以上之情緒穩定劑合併。可使用於本發明的阿立派唑之代謝物包括(但不限制於)如圖 8 所示的 OPC-14857、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 和 DCPP。這些代謝物的任何一個可使用於本發明中。下列句子描述脫氫阿立派唑與特定情緒穩定劑的組合，然而應了解 DMP-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 或 DCP 的任何一個，如圖 8 所示，可代取代所揭示之這些組合的脫氫阿立派唑。脫氫阿立派唑(在圖 8 中也稱爲 OPC-14857)爲阿立派唑的較佳代謝物。關於脫氫阿立派唑與一或多種情緒穩定劑的組合，下列爲該等組合的非限制例子：脫氫阿立派唑/鋰、脫氫阿立派唑/丙戊酸、脫氫阿立派唑/雙丙戊酸鈉、脫氫阿立派唑/卡馬西平、脫氫阿立派唑/奧卡馬西平、脫氫阿立派唑/唑尼沙胺、脫氫阿立派唑/拉莫三嗪、脫氫阿立派唑/托吡酯、脫氫阿立派唑/加巴噴丁、脫氫阿立派唑/累泰拉他及脫氫阿立派唑/氯硝西拌。這些組合之中，下列爲特佳：脫氫阿立派唑/卡馬西平、脫氫阿立派唑/奧卡馬西平、脫氫阿立派唑/唑尼沙胺、脫氫阿立派唑/拉莫三嗪、和脫氫阿立派唑/托吡酯、脫氫阿立派唑/加巴噴丁、脫氫阿立派唑/累泰拉他及阿立派唑/氯硝西拌。包含上述

較佳組合之組成物具有優異效果。因此該等組成物具有較低副作用及優良安全分佈。

治療情緒失調(特別是雙極性精神失調疾病或躁狂)的方法

具有情緒失調之人可以本發明組成物治療。該等情緒失調包括但不限制於雙極性精神失調疾病、雙極性精神失調疾病 I、雙極性精神失調疾病 II、有和沒有精神病特徵的雙極性精神失調疾病、躁狂、急性躁狂、雙極性抑鬱或混合型發作。以本發明的方法和組成物治療之較佳失調爲雙極性精神失調疾病和躁狂。治療包含將本發明組成物以有效治療情緒失調的量和劑量服法投予到患有有或沒有精神病特徵之情緒失調例如雙極性精神失調疾病或躁狂的病人。本發明包括情緒失調的治療，其中具有前述活性的喹諾酮衍生物和情緒穩定劑二者與醫藥上可接受的載體合併成一種組成物。本發明進一步地包括情緒失調的治療，其中具有前述活性的喹諾酮衍生物與醫藥上可接受的載體合併成一種組成物，和情緒穩定劑與醫藥上可接受的載體合併成第二種組成物，且在相同或不同時間投予該二個組成物以提供所要的治療。

劑量

使用於本發明的藥物之劑量藉由考慮欲合併之各構成藥物的性質，藥物在組合之後的性質和病人的症狀(除情緒失調決定。如上所述，喹諾酮衍生物和情緒穩定劑被分

開投予且不合併成一個組成物。一般的劑量大綱提供於下列指導。

阿立派唑或代謝物，例如脫氫阿立派唑、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 或 DCPP：通常約 0.1 到約 100 毫克/一天一次(或約 0.05 到約 50 毫克/一天兩次)，較佳約 1 到約 30 毫克/一天一次(或約 0.5 到約 15 毫克/一天兩次)。

阿立派唑，或其代謝物，可以於所指示之劑量範圍的至少一種下列任何情緒穩定劑合併，或分開投予：

鋰：通常約 300 到約 2400 毫克/天，約 300 到約 1200 毫克每天二次，較佳直到血漿鋰濃度爲約 0.8-1.2 毫莫耳/升。

丙戊酸：通常約 750 到約 2000 毫克/天，或 10 到 200 毫克/公斤/天。

雙丙戊酸鈉：通常約 500 到約 2500 毫克/天。

卡馬西平：通常約 100 到約 1000 毫克/天，較佳直到血漿含量達約 6.0 到 9.0 毫克/升之間。

奧卡馬西平：通常約 600 到約 2100 毫克/天。

唑尼沙胺：通常約 100 到約 500 毫克/天。

拉莫三嗪：通常約 50 到約 500 毫克/天，較佳約 100 到約 400 毫克/天。

托吡酯：通常約 25 到約 500 毫克/天。

加巴噴丁：通常約 600 到約 2400 毫克/一天一次。

累泰拉他：通常約 250 到約 3000 毫克/天。

氯硝西拌：通常約 0.1 到 600 毫克/天。

通常，第一種成分對第二種成分的重量比例根據上述的指引選擇。關於第一種成分和第二種成分的比例，如果第一種成分爲前者之約 1 重量份，則第二種成分使用約 0.01 到約 500 重量份，較佳約 0.1 到約 100 重量份。

醫藥上可接受的載體

醫藥上可接受的載體包括通常使用於醫藥製劑中之稀釋劑和賦形劑，例如填充劑、增量劑、黏合劑、潤濕劑、崩散劑、界面活性劑和潤滑劑。

本發明的醫藥組成物可調配成平常的醫藥製劑，例如於錠劑、閃熔錠劑、藥丸、粉劑、液體、懸浮液、乳液、顆粒、膠囊、栓劑或注射劑(液體、懸浮液等)、片劑、鼻內噴霧經皮片等等之形式。

在成形爲錠劑調配物之情形中，可使用在這個領域已知的廣泛多樣之載體。例子包括乳糖、蔗糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、木糖醇、甘露醇、丁四醇、山梨糖醇、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、水楊酸和其他的賦形劑；水、乙醇、丙醇、簡單的糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維、蟲漆、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啶酮和其他黏合劑；乾燥澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉、昆布糖粉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙撐山梨糖醇酐脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖和其他崩散劑；白糖、三硬脂酸甘油酯、椰子油、氫化油

和其他的崩散抑制劑；季銨鹽、月桂基硫酸鈉和其他吸收加速劑；甘油、澱粉和其他保溼劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠體矽酸和其他的吸收劑；和精製滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉、聚乙二醇和其他的潤滑劑及相似物。如果需要，錠劑也可調配成具有平常塗層的錠劑，例如糖衣錠、明膠錠、腸衣錠和膜衣錠，以及雙層錠和多層錠。

在成形爲藥丸之情形中，可使用在這個領域已知的廣泛多樣之載體。例子包括葡萄糖，乳糖、澱粉、椰子油、硬化植物油、高嶺土、滑石和其他的賦形劑；阿拉伯膠粉、黃蓍膠(traganth)粉、明膠、乙醇和其他的黏合劑；和昆布糖、瓊脂和其他的崩散劑等等。

在成形爲栓劑調配物之情形中，可使用在這個領域已知的廣泛多樣之載體。例子包括聚乙二醇、椰子油、高級醇、高級醇的酯、明膠半合成甘油脂等等。

膠囊係依照平常的方法藉由混合作爲第一種成分的阿立派唑酸酐結晶和作爲第二種成分，及上述各種載體，且將其包裝在硬明膠囊，軟膠囊羥丙基甲基纖維素膠囊(HPMC膠囊)等等中而製得。

此外，著色劑、防腐劑、香料、調味料、甜味劑等等以及其他的藥物可包含在醫藥組成物中。

包含在本發明的醫藥組成物中之第一種成分和第二種成分的量視欲治療的疾病從廣泛範圍適合地選擇。通常，第一種成分和第二種成分合併成根據醫藥組成物的總量之約1到70重量份，較佳約1到30重量份。

(28)

本發明醫藥組成物之投予方法不明確地限制。組成物視每個製劑形式的類型，和病人的年齡、性別和其他的情況(疾病的程度和情況等)而定。例如，錠劑、藥丸、液體、懸浮液、乳液、顆粒和膠囊被口服投予。在爲注射製劑之情形中，個別地或與一般輔助液體例如葡萄糖或胺基酸的溶液混合而靜脈內投予。進一步地，如果需要，注射製劑個別地皮內、皮下或腹膜內投予。在栓劑之情形中，其以直腸內投予。

本發明醫藥組成物的投予形式可爲任何的類型，藉此阿立派唑和情緒穩定劑二者之有效含量可同時提供在活體內。在一具體實施例中，阿立派唑和情緒穩定劑包含在一個醫藥組成物中且此組成物可被投予。另一方面，阿立派唑和情緒穩定劑各個分別包含在個別醫藥製劑中，且每個之這些製劑可在相同或不同時間投予。

用於治療和改良情緒失調的本發明醫藥組成物之劑量可使用於較小量，因爲該組成物具有優良的功效。因此組成物具較少的副作用和優良的安全分佈。

本發明的醫藥組成物在廣泛範圍的神經傳導調節作用可爲顯然的。結果，本發明的組成物建立假-穩定多巴胺激能及血清素激能神經傳導(結果爲部分促動作用)，其，結果神經傳導生理過程已正常地停止功能。可被本發明的醫藥組成物治療之情緒失調包括該等分類在由美國精神科醫學會(American Psychiatric Association)出版之第四版“精神疾病診斷與統計手冊”(DSM-IV)中的情緒失調。這些

情緒失調包括，例如，雙極性精神失調疾病例如雙極性精神失調疾病 I 或 II、有或沒有精神病特徵之雙極性精神失調疾病、躁狂、急性躁狂、雙極性抑鬱或混合型發作。

此外，本發明的醫藥組成物對精神分裂症或其他精神病有效。這些精神病包括例如抑鬱症例如重度憂鬱症、內源性抑鬱、憂鬱病、合併精神病發作的抑鬱、反拗性抑鬱、具有抑鬱症狀的阿耳滋海默症、具有抑鬱症狀的帕金森氏症、老年痴呆、與腦血管有關之情緒失調、頭傷害後之情緒失調和焦慮症例如疼痛症、強迫症、一般化焦慮症、創傷後壓力症（Posttraumatic Stress Disordes）、社會性恐怖症、恐怖症等等；食飲疾病；睡眠失調；適應失調；人格失調；心智遲緩；學習障礙；倒錯發展失調；注意力缺乏和分裂行爲疾病；抽搐症；譫妄；痴呆；健忘症；其他認知障礙；醇相關的失調；安非他命相關的失調；古柯鹼相關的失調；菸鹼相關的失調；鎮靜劑-，安眠藥-，或抗焦慮劑相關的失調；性和性別認同障礙。在由美國精神科醫學會(American Psychiatric Association)出版之第四版“精神疾病診斷與統計手冊”(DSM-IV)中分類這些疾病。

本發明將藉由說明參考例、實例和調配樣品例更詳細地解釋。首先，解釋分析方法。

分析方法

(1) ^{1}H-NMR 光譜係藉由使用 TMS 作爲標準品在 DMSO-d_6 中測量。

(2) 粉末 X-射線繞射

藉由使用由 Rigaku Denki 製造之 RAD-2B 繞射計，粉末 X-射線繞射圖式係在室溫下藉由使用 Cu Ka 填充管(35 仟伏 20 毫安培)作爲 X-射線來源(其具有寬角測角器、1°散射光柵、0.15 毫米截光光柵、石墨二級單色器和閃爍計數器)測量。於 2θ 連續掃描模態以 5°/分鐘的掃描速度、0.02°的掃描階段進行收集 3°到 40°範圍內之數據。

(3) IR 光譜係藉由 KBr 方法測量。

(4) 熱重/差式熱分析

熱重/差式熱分析係藉由使用由 Seiko 公司製造的 SSC 5200 控制單元和 TG/DTA 220 同時差式熱/熱重測量單元測量。樣品(5-10 毫克)放置在開放鋁盤中和在乾氮氣下以 5℃/分鐘之加熱速率從 20℃加熱到 200℃。α-氧化鋁作爲標準物質使用。

(5) 差式掃描量熱法

熱重/差式熱分析係藉由使用由 Seiko 公司製造的 SSC 5200 控制單元和 DSC 220C 差式掃描量熱器測量。樣品(5-10 毫克)放置在捲曲鋁盤中和在乾氮氣下以 5℃/分鐘之加熱速率從 20℃加熱到 200℃。α-氧化鋁作爲標準物質使用。

(6) 粒度測量

欲測量的粒子(0.1 克)懸浮在 0.5 克大豆卵磷脂的 20 毫升正己烷溶液中且粒度藉由使用大小分佈測量計

(Microtrack HRA，由 Microtrack 公司製造)製造。

參考例 1

7-(4-氯丁氧基)-3,4-二氫-喹諾酮單(19.4 克)和鹽酸鹽 16.2 克的 1-(2,3-二氯苯基)哌啶 1 鹽酸鹽加至溶解在 140 毫升水中的 8.39 克碳酸鉀之溶液，和在攪拌下回流 3 小時。反應完全之後，冷卻混合物和藉由過濾收集沈澱的結晶。這些結晶溶解在 350 毫升之乙酸乙酯中，和在回流下除去約 210 毫升的水/乙酸乙酯共沸物。冷卻其餘溶液，及藉由過濾收集沈澱的結晶。所得結晶在 60℃乾燥 14 小時以獲得 20.4 克(74.2%)的阿立派唑(aripiprazole)之粗產物。

依照日本未審查專利申請案公開號 191256/1990 中所述之方法從 450 毫升的乙醇再結晶上述所得之阿立派唑的粗產物(30 克)，和所得結晶在 80℃下乾燥 40 小時以獲得阿立派唑酸酐結晶。產率爲 29.4 克(98.0%)。

這些阿立派唑酸酐結晶之熔點(mp)爲 140℃，其與日本未審查專利申請案公開號 191256/1990 中所述之阿立派唑酸酐結晶之熔點相同。

參考例 2

參考例 1 中所得之阿立派唑的粗產物(6930 克)依照第 4 屆日本-韓國聯合分離技術研討會(the 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Separation Technology)所

提出之方法，藉由在 138 升含水乙醇(水含量 20 體積%)中加熱而熱溶解，溶液逐漸地(2-3 小時)冷卻到室溫，然後冷凍到接近 0℃。藉由過濾收集沈澱的結晶，約 7200 克的阿立派唑水合物(濕狀態)。

上述所得之濕狀態阿立派唑水合物結晶於 80℃乾燥 30 小時以獲得 6480 克(93.5%)的阿立派唑酸酐結晶。這些結晶之熔點(mp)爲 139.5℃。

結晶的水含量以卡爾費雪(Karl Fischer)方法確認，水分值爲 0.03%，因此該結晶確認爲無水產物。

參考例 3

從參考例 2 獲得之濕狀態阿立派唑水合物(820 克)於 50℃乾燥 2 小時以獲得 780 克的阿立派唑水合物結晶。依照卡爾費雪方法測量之結晶的水分值爲水分值爲 3.82%。如圖 6 所示，熱重/差式熱分析顯示於 75.0，123.5 和 140.5℃的吸熱峰。因爲接近於 70℃開始脫水，所以沒有觀察到清楚的熔點(mp)。

如圖 7 所示，藉由此方法獲得之阿立派唑水合物的粉末 X-射線繞射光譜顯示在 2θ = 12.6°、15.1°、17.4°、18.2°、18.7°、24.8°和 27.5°之特性峰。

此阿立派唑水合物的粉末 X-射線繞射光譜和第 4 屆日本-韓國聯合分離技術研討會所提出之阿立派唑水合物的粉末 X-射線繞射光譜相同。

參考例 4

參考例 3 中所得的阿立派唑水合物結晶(500.3 克)藉由使用樣品研磨機(小尺寸霧化器)研磨。主軸旋轉速率設定在 12,000rpm 和進料旋轉速率設定在 17 rpm，和使用 1.0 毫米人字形篩子。在 3 分鐘內完成研磨，和獲得 474.6 克(94.9%)的阿立派唑水合物 A。

這樣所得之阿立派唑水合物 A(粉末)具有 20-25 微米之平均粒度。因爲觀察到在接近 70℃ 開始脫水作用，所以未測得熔點(mp)。

上述所得之阿立派唑水合物 A(粉末)顯示和圖 2 所示的 ^{1}H-NMR 光譜實質上相同的 ^{1}H-NMR(DMSO-d_6，TMS)光譜。詳而言之，其有在 1.55-1.63ppm(m, 2H), 1.68-1.78ppm(m, 2H), 2.35-2.46ppm(m, 4H), 2.48-2.56ppm(m, 4H + DMSO), 2.78ppm(t, J=7.4Hz, 2H), 2.97ppm(brt, J=4.6Hz, 4H), 3.92ppm(t, J=6.3Hz, 2H), 6.43ppm(d, J=2.4Hz, 1H), 6.49ppm(dd, J=8.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.04ppm(d, J=8.1Hz, 1H), 7.11-7.17ppm(m, 1H), 7.28-7.32ppm(m, 2H)和 10.00 ppm(s,1H)之特性峰。

上述所得之阿立派唑水合物 A(粉末)具有和圖 3 所示的粉末 X-射線繞射光譜實質上相同的粉末 X-射線繞射光譜。詳而言之，其有在 2θ = 12.60°、15.4°、17.3°、18.0°、18.6°、22.5°和 24.8°之特性峰。此圖式與圖 7 所示的未研磨阿立派唑水合物的粉末 X-射線光譜不同。

上述所得之阿立派唑水合物 A(粉末)在 IR(KBr)光譜

上具有 2951、2822、1692、1577、1447、1378、1187、963 和 784 公分$^{-1}$的紅外線吸收帶。

如圖 1 所示，上述所得之阿立派唑水合物 A(粉末)在熱重/差式熱分析中具有在 71.3℃之弱峰和在 60-120℃之間的寬吸熱峰(觀察到的重量損對應於一分子的水)，其與未研磨阿立派唑水合物吸熱曲線明顯不同(參見圖 6)。

應了解其他具體實施例和使用對於熟習該項術者是顯而易知的且本發明不限制於這些特定說明例中。

實例 1

在參考例所獲得之阿立派唑水合物 A(粉末)(44.29 公斤)藉由使用熱空氣乾燥器在 100℃乾燥 24 小時和進一步在 120℃加熱 3 小時，獲得 42.46 公斤(產率；99.3%)的阿立派唑酸酐結晶 B。這些阿立派唑酸酐結晶 B 具有熔點(mp)139.7℃。

上述所得之阿立派唑酸酐結晶 B 具有與圖 4 中所示的 ^{1}H-NMR 光譜實質上相同之 ^{1}H-NMR 光譜(DMSO-d_6，TMS)。詳而言之，他們具有在 1.55-1.63ppm(m, 2H), 1.68-1.78ppm(m, 2H), 2.35-2.46ppm(m, 4H) , 2.48-2.56ppm(m, 4H + DMSO), 2.78ppm(t, J=7.4Hz, 2H), 2.97ppm(brt, J=4.6Hz, 4H), 3.92ppm(t, J=6.3Hz, 2H), 6.43ppm(d, J=2.4Hz, 1H), 6.49ppm(dd, J=8.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.04ppm(d, J=8.1Hz, 1H), 7.11-7.17ppm(m, 1H), 7.28-7.32ppm(m, 2H)及 10.00ppm(s, 1H)之特性峰。

(35)

上述所得之阿立派唑酸酐結晶 B 具有與圖 5 所示的粉末 X-射線繞射光譜實質上相同的粉末 X-射線繞射光譜。詳而言之，他們具有在 2θ = 11.0°、16.6°、19.3°、20.3°和 22.1°之特性峰。

上述所得之阿立派唑酸酐結晶 B 在 IR(KBr)光譜上具有 2945、2812、1678、1627、1448、1377、1173、960 和 779 公分$^{-1}$的顯著紅外線吸收帶。上述所得之阿立派唑酸酐結晶 B 在熱重/差式熱分析中顯示接近約 141.5℃之吸熱峰。上述所得之阿立派唑酸酐結晶 B 在差式掃描量熱法中顯示接近大約 140.7℃之吸熱峰。

實例 2

在 5-HT_{1A}受體的受體結合

1. 材料和方法

1.1 測試化合物

使用 7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌咁基]-丁氧基}-3,4-二氫喹諾酮(阿立派唑)作爲測試化合物。

1.2 參考化合物

使用血清素(5-HT)和 WAY-100635(N-[2-[4-(2-甲氧苯基)-1-哌咁基]乙基]-N-(2-吡啶基)-環己烷羧醯胺，5-HT_{1A}受體拮抗劑，由 RBI(Natick，Mass.)製造，作爲參考化合物。

1.3 媒液

使用由 Sigma 化學公司(St. Louis. Mo.)製造之二甲亞

碸(DMSO)作爲媒液。

1.4 測試和參考化合物的製備

測試化合物溶解在 100%二甲亞碸(DMSO)中以產生 100μM 儲存溶液(在所有包含測試化合物的試管中 DMSO 之最後濃度爲 1%，v/v)。所有其他參考化合物以相同方法使用兩次蒸餾水而非 DMSO 製備。

1.5 [^{35}S]GTPγS 結合化驗的實驗步驟

研究於 10 個不同濃度(0.01、0.1、1、5、10、50、100、1000、10000 和 50000nM)之一組三個的測試和參考化合物結合到 h5-HT$_{1A}$ CHO 細胞膜的基本[^{35}S]GTPγS 之效果。反應在 5 毫升玻璃試管中進行，該試管包含與 792μl 之包含 GDP(1μM)、[^{35}S]GTPS，S(0.1 nM)和 h5-HT$_{1A}$ CHO 細胞膜(10μg 蛋白質/反應；NEN 生命科學產品，波士頓，Mass.；目錄 # CRM035，批 # 501-60024，GenBank # X13556)的緩衝液(25 mM Tris HCl、50 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.1 mM EGTA，pH= 7.4)混合之 8μl 的測試/參考藥物。反應在室溫下進行 60 分鐘和藉由經過 Whatman GF/B 濾紙迅速過濾終止，使用 Brandel 收獲器和 4x3 毫升冰凍緩衝液洗滌。使用液態閃爍計算(1272 Clinigamma，LKB/Wallach)測量結合到濾紙之 S 輻射活性。

1.6 測定測試化合物(阿立派唑)在 h5-HT$_{1A}$ 受體的結合親和力之實驗步驟

研究於 10 個不同濃度(0.01、0.1、1、5、10、50、

100、500、5000 和 10000nM)之一組三個的測試化合物以測定其之[^{3}H]8-OH-DPAT(1 nM；NEN 生命科學；目錄# NET 929，批# 346035，特異性活性=124.9 Ci/毫莫耳)結合到 CHO 細胞膜(15-20μg 蛋白質；NEN 生命科學產品，目錄# CRM035，批# 501-60024)的 h5-HT_{1A} 受體的置換。膜(396μl)在 5 毫升玻璃試管中培養，該玻璃管包含[^{3}H]8-OH-DPAT(396μl)、測試化合物或媒液(8μl)和緩衝液 A(50 mM Tris.HCl、10 mM $MgSO_4$、0.5 mM EDTA、0.1%(w/v)抗壞血酸，pH= 7.4)。所有的化驗在室溫下進行 60 分鐘和藉由經過 Whatman GF/B 濾紙(預浸泡在緩衝液 B 中；50 mM Tris.HCl，pH= 7.4)迅速過濾終止，使用 Brandel 收獲器和以緩衝液 B 4x1 毫升具有冰冷凍洗滌。在 10μM(+)8-OH-DPAT 存在下測定非特異性結合。

1.7 測定之參數

血清素(5-HT)爲一種完全 5-HT_{1A} 受體促動劑，其刺激結合至重組子 CHO 細胞膜之 h5-HT_{1A} 受體的基本[^{35}S]$GTP_\gamma S$ 之增加。測試化合物以 10 個濃度研究以測定對基本[^{35}S]$GTP_\gamma S$ 結合之效果，相對於由 10μM 5-HT 所產生的效果。藉由完全濃度-效果數據之電腦化非線性回歸分析計算每個化合物的相對效力(EC_{50}，95%置信範圍)和固有促動劑活性(10μM 5-HT 之 E_{max} 的%)。測試化合物在 h5-HT_{1A} 受體的結合親和力藉由其防止[^{3}H]8-OH-DPAT 結合到表現此受體之 CHO 細胞膜的能力測定。競爭結合數據的非線性回歸分析用來計算抑制常數(IC_{50}，95

%置信範圍)，其爲測試化合物佔領一半的被[^{3}H]8-OH-DPAT特異性結合之h5-HT$_{1A}$位置的濃度。以方程式，Ki = (IC_{50})/(1 + ([[^{3}H]8-OH-DPAT]/Kd)計算測試化合物的h5-HT$_{1A}$受體之親和力(Ki，95%置信範圍)，其中[^{3}H]8-OH-DPAT在h5-HT$_{1A}$的Kd =0.69nM (NEN 生命科學)。所有在h5-HT$_{1A}$受體之藥物結合親和力、效力和固有功效的評估係使用視窗(GraphPad 軟體，San Diego，Calif.)的GraphPad Prism第3版計算。

2. 結果

測試化合物和5-HT產生之濃度-依賴增加上述基本[^{35}S]GTP$_\gamma$S結合。1% DMSO測試單獨對基本或藥物-誘發之[^{35}S]GTP$_\gamma$S結合沒有影響。

測試化合物(EC_{50} = 2.12 nM)，5-HT(EC_{50}，3.67 nM)，有效地刺激基本[^{35}S]GTP$_\gamma$S結合。效力和固有促動劑功效評估在每個情況中係得自具有 > 0.98 之關係係數(r^2)的非線性回歸分析(表1)。測試化合物發揮在65-70%範圍之部分促動劑功效。WAY-100635在所有測試濃度沒有產生基本[^{35}S]GTP$_\gamma$S結合之顯著改變(未成對Student t-測試)(表1)。然而，WAY-100635確實完全地抑制5-HT及測試化合物對[^{35}S]GTP$_\gamma$S結合到CHO細胞膜之h5-HT$_{1A}$受體之效果(表2)。表1和2顯示在下文。

測試化合物証明結合到CHO細胞膜中的h5-HT1A受體之高親和力(IC_{50} = 4.03 nM，95%置信範圍 = 2,67

到 6.08 nM；Ki = 1.65 nM，95%置信範圍 = 1.09 到 2.48 nM)。

表 1

在 h5-HT_{1A}[^{35}S]GTP$_\gamma$S CHO-細胞膜結合化驗中測試化合物和參考藥物之效力(EC_{50})和固有促動劑功效(E_{max})

藥物	EC_{50}，nM(95%置信範圍)	E_{max}(%±SEM)	擬合良好性(r^2)
測試化合物	2.12(0.87 至 5.16)	68.13±3.16	0.986
5-HT	3.67(1.56 至 8.63)	98.35±4.47	0.986
WAY-100635	-----	-----	-----

表 2

在 h5-HT_{1A}[^{35}S]GTP$_\gamma$S CHO-細胞膜結合化驗中 WAY-100635 對 1 μM 濃度之 5-HT 和測試化合物的抑制效力(IC_{50})

藥物組合	WAY-100635 的抑制效力，EC_{50}，nM(95%置信範圍)	擬合良好性(r^2)
5-HT + WAY-100635	217.1 (127.4 至 369.7)	0.988
測試化合物 + WAY-100635	392.2 (224.1 至 686.2)	0.989

實例 3

調配例

在下文中提出幾個阿立派唑或脫氫阿立派唑與情緒穩

定劑的非限制調配例。

調配樣品例 1

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
鋰	600 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	800 毫克

依照具有該技藝一般技術者已知的製備方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 2

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
丙戊酸	1000 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	1200 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 3

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
雙丙戊酸鈉	75 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	950 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 4

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
卡馬西平	500 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	700 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 5

(42)

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
奧卡馬西平	800 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	1000 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 6

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
唑尼沙胺	300 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	500 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 7

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
拉莫三嗪	250 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	450 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 8

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
托吡酯	250 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	450 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 9

(44)

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
加巴噴丁	800 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	1000 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 10

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
累泰拉他	600 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	800 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

在下文中提出幾個脫氫阿立派唑和情緒穩定劑的非限制調配例。應了解任何 DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 或 DCPP 之一，如圖 8 所示，可代取代在這些所揭示之調配物中的脫氫阿立派唑。

調配樣品例 11

(45)

脫氫阿立派唑	5 毫克
鋰	600 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	800 毫克

依照具有該技藝一般技術者已知的製備方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 12

脫氫阿立派唑	5 毫克
丙戊酸	1000 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	1200 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 13

(46)

脫氫阿立派唑	5 毫克
雙丙戊酸鈉	750 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	950 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 14

脫氫阿立派唑	5 毫克
卡馬西平	500 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	700 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 15

(47)

脫氫阿立派唑	5 毫克
奧卡馬西平	800 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	1000 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 16

脫氫阿立派唑	5 毫克
唑尼沙胺	300 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	500 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 17

(48)

脫氫阿立派唑	5 毫克
拉莫三嗪	250 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	450 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 18

脫氫阿立派唑	5 毫克
托吡酯	250 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	450 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 19

脫氫阿立派唑	5 毫克
加巴噴丁	800 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	1000 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 20

脫氫阿立派唑	5 毫克
累泰拉他	600 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	800 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 21

阿立派唑酸酐結晶 B	5 毫克
氯硝西拌	600 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	800 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

調配樣品例 22

脫氫阿立派唑	5 毫克
氯硝西拌	600 毫克
澱粉	131 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克
乳糖	60 毫克
總計	800 毫克

依照一般方法，製備包含上述調配物的錠劑。

實例 4

以新診斷患有根據 DSM-IV-R 標準定義爲有或沒有精神病特徵的雙極性精神失調疾病(I 或 II)、躁狂或混合型發作之再發生或反拗性發作的病人之治療方法。

以新診斷患有雙極性精神失調疾病(I 或 II)、急性躁狂，或雙極性抑鬱的再發生或反拗性發作之病人的治療評

(51)

估阿立派唑，或阿立派唑代謝物，和至少一種情緒穩定劑的組合。評估診斷患有雙極性精神失調疾病(I 或 II)、急性躁狂或雙極性抑鬱之從 18 到 65 歲範圍年齡的病人以確定他們具有大於 24 之基線青年躁狂評估表(YMRS)得分。只有具有此 YMRS 得分的病人接受治療。檢視這些病人以獲得完全藥物和病理歷史。阿立派唑，或阿立派唑代謝物，首先以 10 毫克/天的劑量投予且如監視精神病醫師的意見需要的話，增加到 30 毫克/天。阿立派唑，或阿立派唑代謝物，以從 10 毫克/天劑量至 30 毫克/天之劑量投予到這些病人，經至少四星期，和對於在前四個星期期間對此治療反應良好之病人，高至八個星期。阿立派唑，或阿立派唑代謝物，與至少一種情緒穩定劑一起投予，其中情緒穩定劑爲鋰、丙戊酸(valproic acid)、雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)、卡馬西平(carbamazepine)、奧卡馬西平(oxcarbamazepine)、唑尼沙胺(zonisamide)、拉莫三嗪(lamotragine)、托吡酯(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、累泰拉他(levetiracetam)或氯硝西拌(clonazepam)。

阿立派唑，或阿立派唑代謝物，可以一個劑量形式(例如錠劑)投予，和情緒穩定劑可以分開劑量形式(例如錠劑)投予。投予可在一天中大約相同時間或在不同時間發生。劑量可在上述提供於阿立派唑、阿立派唑代謝物和情緒穩定劑的各範圍內。

或者，可投予包含阿立派唑，或阿立派唑代謝物，與

(52)

至少一種情緒穩定劑醫藥上可接受之載體組合的劑量形式。該等組合包括但沒有限制於下列：阿立派唑/鋰、阿立派唑/丙戊酸、阿立派唑/雙丙戊酸鈉、阿立派唑/卡馬西平、阿立派唑/奧卡馬西平、阿立派唑/唑尼沙胺、阿立派唑/拉莫三嗪、阿立派唑/托吡酯、阿立派唑/加巴噴丁、阿立派唑/累泰拉他和阿立派唑/氯硝西拌。如在阿立派唑，或阿立派唑代謝物和情緒穩定劑投予期間和之後所完成之試驗的結果所示，這些病人在投予阿立派唑和一個或更多的情緒穩定劑之後觀察到雙極失調(I 或 II)、急性躁狂或雙極性抑鬱之症狀的減輕之進步。YMRS 和其他測量例如 CGI、AIMS、SAS、錐體外症狀(Simpson & Angus)和靜坐困難(Barnes)，對於熟習該技者爲普遍知道的，施用到這些病人。結果証明抑鬱症狀的減輕。

實例 5

阿立派唑與丙戊酸鹽或鋰併用於治療對丙戊酸鹽或鋰單治療部份地不反應之病人的躁狂之功效。

在治療急性躁狂或混合型雙極性發作中，進行 6-星期雙盲隨機安慰劑-控制試驗，以與單獨丙戊酸鹽或鋰比較，測定用阿立派唑和丙戊酸鹽或鋰之組合的治療功效。所使用的方法通常如 Tohen 等人所述(Arch. Gen. 精神病學，2002 年 1 月；59(1)：62-9)。目的爲評估阿立派唑(1-30 毫克/天)對安慰劑的功效，當加至進行的情緒穩定劑治療以青年躁狂評估表(YMRS)得分的減少測量時。患有雙

極性精神失調疾病、躁狂或混合型發作之病人，其對超過2星期的鋰(600毫克/天)或丙戊酸鹽(500毫克/天)治療不充分反應，隨機接受共治療(阿立派唑＋情緒穩定劑)或單治療(安慰劑＋情緒穩定劑)。結果指示阿立派唑共治療改良病人的YMRS總得分大於單治療。臨床反應率(YMRS＞或＝50%改良)使用共治療較高。阿立派唑共治療改良21-項哈彌爾頓(Hamilton)抑鬱評分等級(HAMD-21)總得分大於單治療。在患有中度到嚴重壓抑症狀之混合型發作(DSM-IV混合型發作；在基線＞或＝20之HAMD-21得分)的病人，與單治療比較，阿立派唑共治療改良HAMD-21得分。錐體外症狀(Simpson-Angus等級，Barnes Akathisia等級，反常自然而然運動等級)從基線到終點沒有顯著改變。與單獨自使用丙戊酸鹽或鋰比較，阿立派唑的加入在治療躁狂和混合型雙極發作中提供優異功效。

實例6

脫氫阿立派唑與丙戊酸鹽或鋰併用於治療對丙戊酸鹽或鋰單治療部份地不反應之病人的躁狂之功效。

在治療急性躁狂或混合型雙極性發作中，進行6-星期雙盲隨機安慰劑-控制試驗，以與單獨丙戊酸鹽或鋰比較，測定用脫氫阿立派唑和丙戊酸鹽或鋰之組合的治療功效。所使用的方法通常如Tohen等人所述(Arch. Gen. 精神病學，2002年1月；59(1)：62-9)。目的爲評估脫氫阿立派唑(1-30毫克/天)對安慰劑的功效，當加至進行的情

(54)

緒穩定劑治療以青年躁狂評估表(YMRS)得分的減少測量時。患有雙極性精神失調疾病、躁狂或混合型發作的病人，其對超過 2 星期的鋰(600 毫克/天)或丙戊酸鹽(500 毫克/天)治療不充分反應，隨機接受共治療(脫氫阿立派唑＋情緒穩定劑)或單治療(安慰劑＋情緒穩定劑)。結果指示脫氫阿立派唑共治療改良病人的 YMRS 總得分大於單治療。臨床反應率(YMRS＞或＝50%改良)使用共治療較高。脫氫阿立派唑共治療改良 21-項哈彌爾頓(Hamilton)抑鬱評分等級(HAMD-21)總得分大於單治療。在患有中度到嚴重壓抑症狀之混合型發作(DSM-IV 混合型發作；在基線＞或＝20 之 HAMD-21 得分)的病人，與單治療比較，脫氫阿立派唑共治療改良 HAMD-21 得分。錐體外症狀(Simpson-Angus 等級，靜坐困難評估表(Barnes Akathisia)、遲發性不自主運動評估表(Abnormal Involuntary Movements Scale)反常自然而然運動等級)從基線到終點沒有顯著改變。與單獨自使用丙戊酸鹽或鋰比較，脫氫阿立派唑的加入在治療躁狂和混合型雙極發作中提供優異功效。

實例 7

阿立派唑作爲青春期躁狂的輔助治療之雙盲隨機安慰劑-控制研究。

此隨機雙盲安慰劑-控制研究檢測阿立派唑與雙丙戊酸鹽(DVP)併用於具有雙極性精神失調疾病之青少年的急

性躁狂之功效及耐受性。該等所使用之方法基本上如Delbello等人所述，(J. Am. Acad. Child Adolesc. 精神病學，2002年8月；41(10)：1216-23)。其假設DVP與阿立派唑併用於治療與青少年雙極性精神失調疾病有關之躁狂比單獨使用DVP更有效。三十位躁狂或混合型雙極性I青少年(12-18歲)接受20毫克/公斤的最初DVP劑量和任意地指定6星期與阿立派唑，約10毫克/天或安慰劑的組合治療。在青年躁狂評估表(YMRS)得分和YMRS反應率中之主要功效測量從基線改變至終點。每週評估安全性和耐受性。DVP+阿立派唑組証明從基線到終點之YMRS得分的減少大於DVP+安慰劑組。而且，YMRS反應率在DVP+阿立派唑組中顯著大於在DVP+安慰劑組中。注意安全測量之從基線到終點沒有顯著組別差異。鎮靜，評分爲溫和或中度，在DVP+阿立派唑組中比在DVP+安慰劑組中更爲通常。結果指示與DVP的組合的阿立派唑治療少年雙極性躁狂比單獨DVP更爲有效。除此之外，結果諳示阿立派唑當與DVP併用於治療躁狂時，被很好地耐受。

實例8

脫氫阿立派唑作爲青春期躁狂的輔助治療之雙盲隨機安慰劑-控制研究。

此隨機雙盲安慰劑-控制研究檢測脫氫阿立派唑與雙丙戊酸鹽(DVP)併用於具有雙極性精神失調疾病之青少年

的急性躁狂之功效及耐受性。該等所使用之方法基本上如Delbello等人所述，(J. Am. Acad. Child Adolesc. 精神病學，2002年8月；41(10)：1216-23)。其假設DVP與脫氫阿立派唑併用於治療與青少年雙極性精神失調疾病有關之躁狂比單獨使用DVP更有效。三十位躁狂或混合型雙極性I青少年(12-18歲)接受20毫克/公斤的最初DVP劑量和任意地指定6星期與脫氫阿立派唑，約10毫克/天或安慰劑的組合治療。在青年躁狂評估表(YMRS)得分和YMRS反應率中之主要功效測量從基線改變至終點。每週評估安全性和耐受性。DVP+脫氫阿立派唑組証明從基線到終點之YMRS得分的減少大於DVP+安慰劑組。而且，YMRS反應率在DVP+脫氫阿立派唑組中顯著大於在DVP+安慰劑組中。注意安全測量之從基線到終點沒有顯著組別差異。鎮靜，評分等級爲溫和或中度，在DVP+脫氫阿立派唑組中比在DVP+安慰劑組中更爲通常。結果指示與DVP的組合的脫氫阿立派唑治療少年雙極性躁狂比單獨DVP更爲有效。除此之外，結果諳示阿立派唑當與DVP併用於治療躁狂時，被很好地耐受。

本文所提及之所有專利、專利申請案、科學和醫學出版藉此合併其全文。當然，應了解前文僅有關本發明的較佳具體實施例且很多的修正或變更可在沒有離開所附申請專利範圍中所述之本發明的精神和範圍中進行。

【圖式簡單說明】

(57)

圖 1 爲在參考例 4 中所得之阿立派唑水合物 A 的熱重/差式熱譜圖。

圖 2 爲在參考例 4 所得之阿立派唑水合物 A 的 ^{1}H-NMR 光譜(DMSO-d_6，TMS)。

圖 3 爲在參考例 4 中所得之阿立派唑水合物 A 的粉末 X-射線繞射圖。

圖 4 爲在實施例 1 中所得之阿立派唑酸酐結晶 B 的 ^{1}H-NMR 光譜(DMSO-d_6，TMS)。

圖 5 爲在實施例 1 中所得之阿立派唑酸酐結晶 B 的粉末 X-射線繞射圖。

圖 6 爲在參考例 3 中所得之阿立派唑水合物 A 的熱重/差式熱譜圖。

圖 7 爲在參考例 3 中所得之阿立派唑水合物 A 的粉末 X-射線繞射圖。

圖 8 爲阿立派唑和其代謝物之化學結構的圖示法。一些代謝物可經由其他可能的路徑形成；例如，DM-1431 能夠由 DM-1451 和 DM-1459 的 N-去烷基化作用形成。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：喹諾酮衍生物及用於治療情緒失調症之情緒穩定劑

本發明的醫藥組成物包含在醫藥學上可接受的載體中的一種喹諾酮衍生物，其爲一種多巴胺-血清素系統穩定劑及一種情緒穩定劑。喹諾酮衍生物可爲阿立派唑(aripiprazole)或其代謝物。情緒穩定劑包括但不限制於丙戊酸(valproic acid)、雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)、卡馬西平(carbamazepine)、奧卡馬西平(oxcarbamazepine)、唑尼沙胺(zonisamide)、拉莫三嗪(lamotragine)、托吡酯(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、累泰拉他(levetiracetam)及氯硝西拌(clonazepam)。這些醫藥組成物可用於治療患有情緒失調(特別是有或沒有精神病特徵之雙極性精神失調疾病(bipolar disorder)、躁狂或混合型發作)的病人。提供一種將喹諾酮衍生物及情緒穩定劑分開投予至具有情緒失調之病人的方法。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：CARBOSTYRIL DERIVATIVES AND MOOD STABILIZERS FOR TREATING MOOD DISORDERS

The pharmaceutical composition of the present invention comprises a carbostyril derivative which is a dopamine-serotonin system stabilizer and a mood stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier. The carbostyril derivative may be aripiprazole or a metabolite thereof. The mood stabilizer may include but is not limited to lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazapine, oxcarbamazapine, zonisamide, lamotragine, topiramate, gabapentin, levetiracetam or clonazepam. These compositions are used to treat patients with mood disorders, particularly bipolar disorder with or without psychotic features, mania or mixed episodes. Methods are provided for separate administration of a carbostyril derivative and a mood stabilizer to a patient with a mood disorder.

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種醫藥組成物，其包含與至少一種情緒穩定劑組合之至少一種喹諾酮衍生物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中喹諾酮衍生物爲一種多巴胺-血清素系統穩定劑。

3. 如申請專利範圍第 2 項之組成物，其中喹諾酮衍生物爲阿立派唑(aripiprazole)或其代謝物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中阿立派唑的代謝物爲脫氫阿立派唑、DM-1458、DM-1451、DM-1452、DM-1454 或 DCPP。

5. 如申請專利範圍第 1 到 4 項中任一項之組成物，其中至少一種情緒穩定劑選自鋰、丙戊酸(valproic acid)、雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)、卡馬西平(carbamazepine)、奧卡馬西平(oxcarbamazepine)、唑尼沙胺(zonisamide)、拉莫三嗪(lamotragine)、托吡酯(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、累泰拉他(levetiracetam)或氯硝西拌(clonazepam)，或其鹽。

6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中至少一種情緒穩定劑爲卡馬西平、奧卡馬西平、唑尼沙胺、拉莫三嗪、托吡酯、加巴噴丁、累泰拉他或氯硝西拌，或其鹽。

7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，進一步包含至少一種醫藥上可接受的載體。

8. 一種如申請專利範圍第 1 到 7 項中任一項之組成物於製備可用於治療情緒失調的藥物之應用。

(2)

9. 一種如申請專利範圍第 1 到 7 項中任一項之組成物於製備可用於治療雙極性精神失調疾病的藥物之應用。

10. 一種如申請專利範圍第 1 到 7 項中任一項之組成物於製備可用於治療躁狂的藥物之應用。

200426146

752977

圖 1

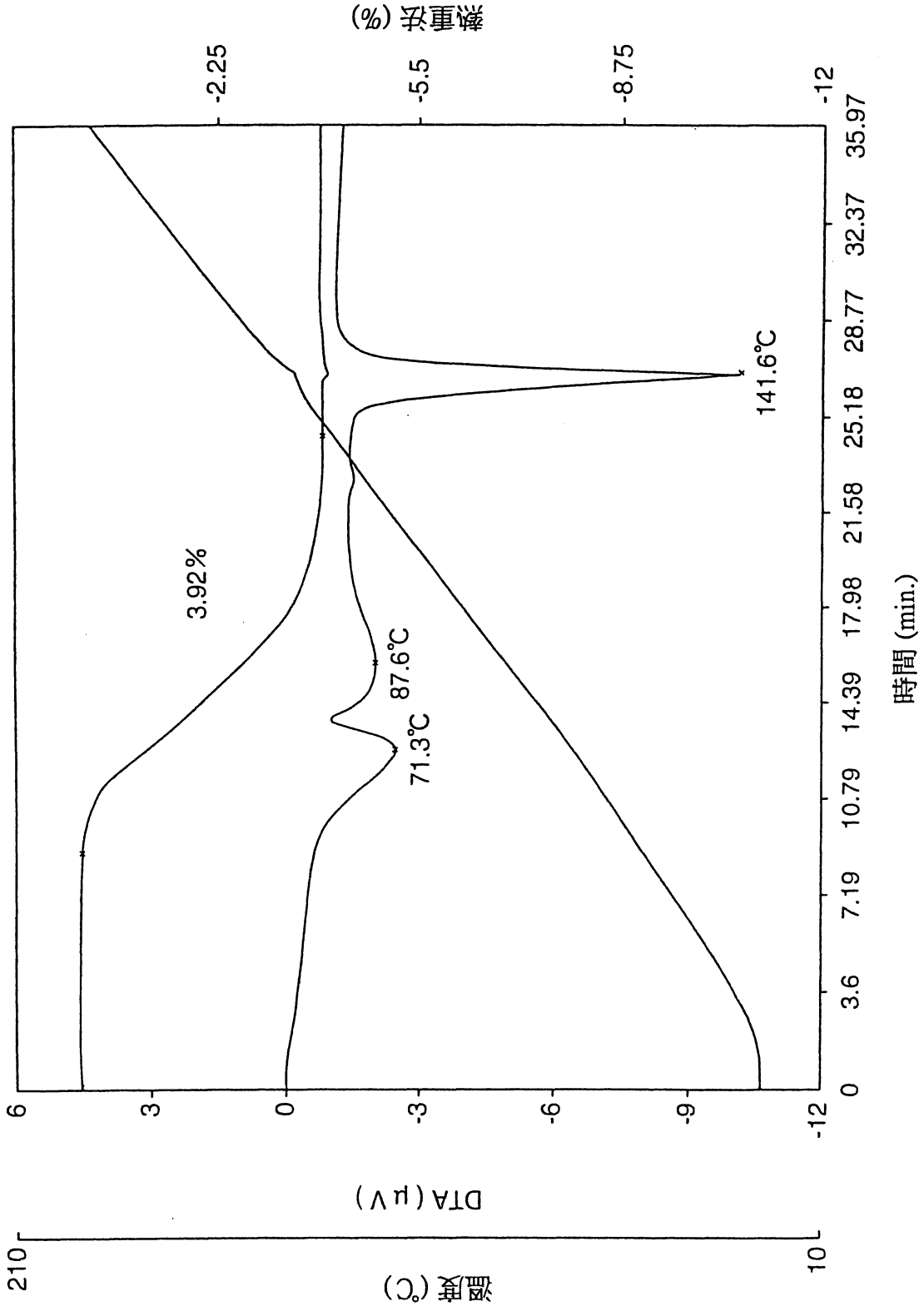


圖2

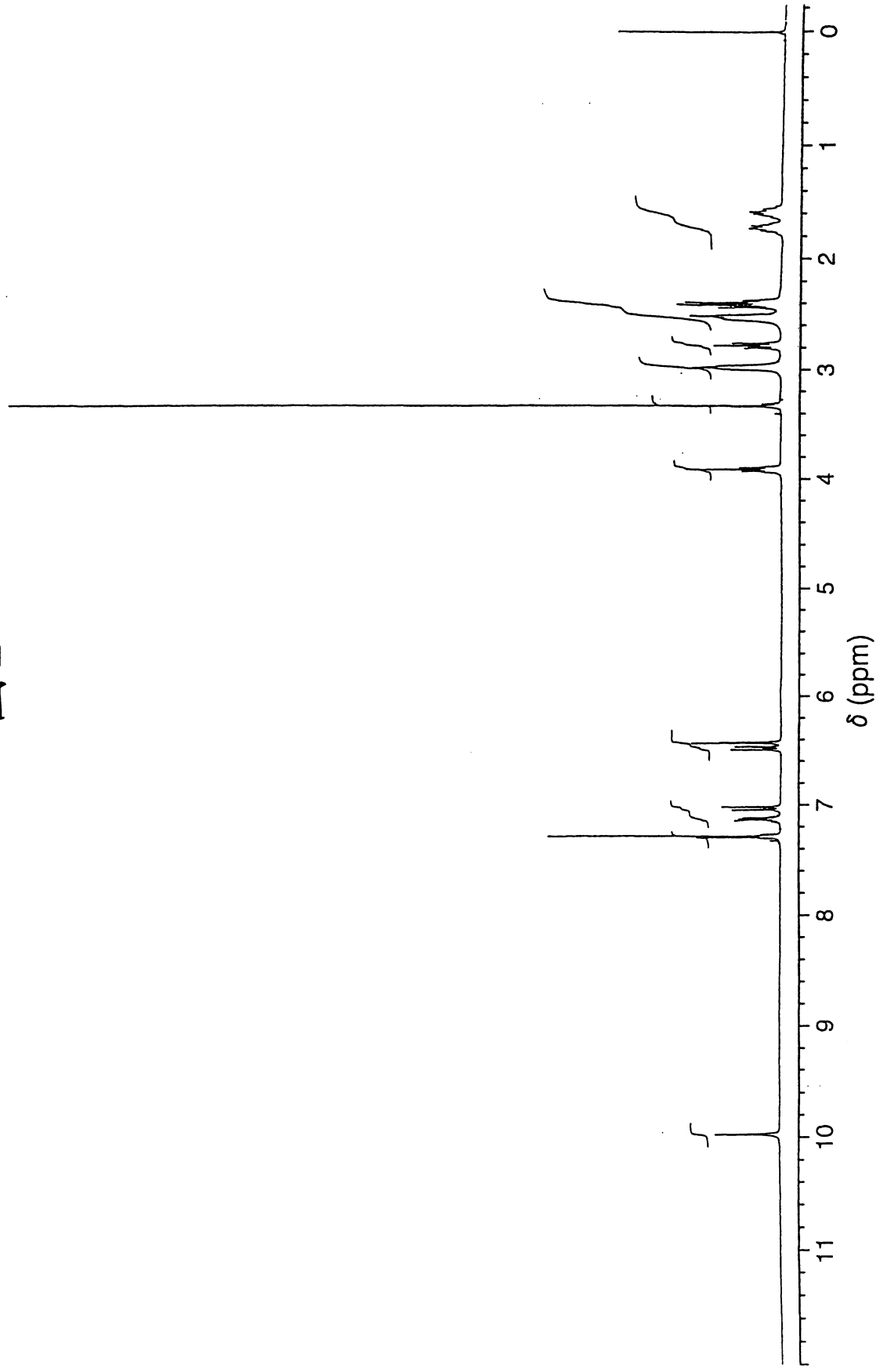


圖3

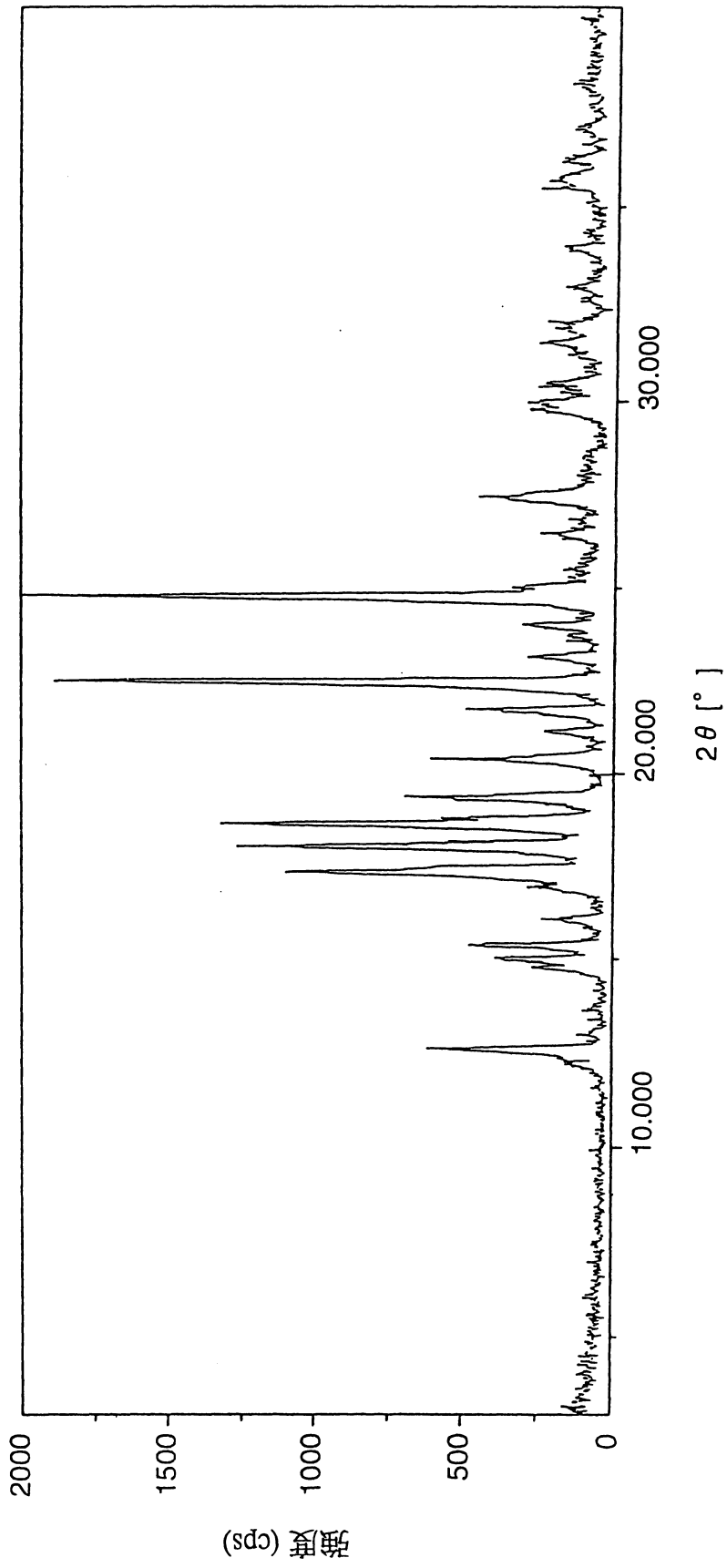


圖4

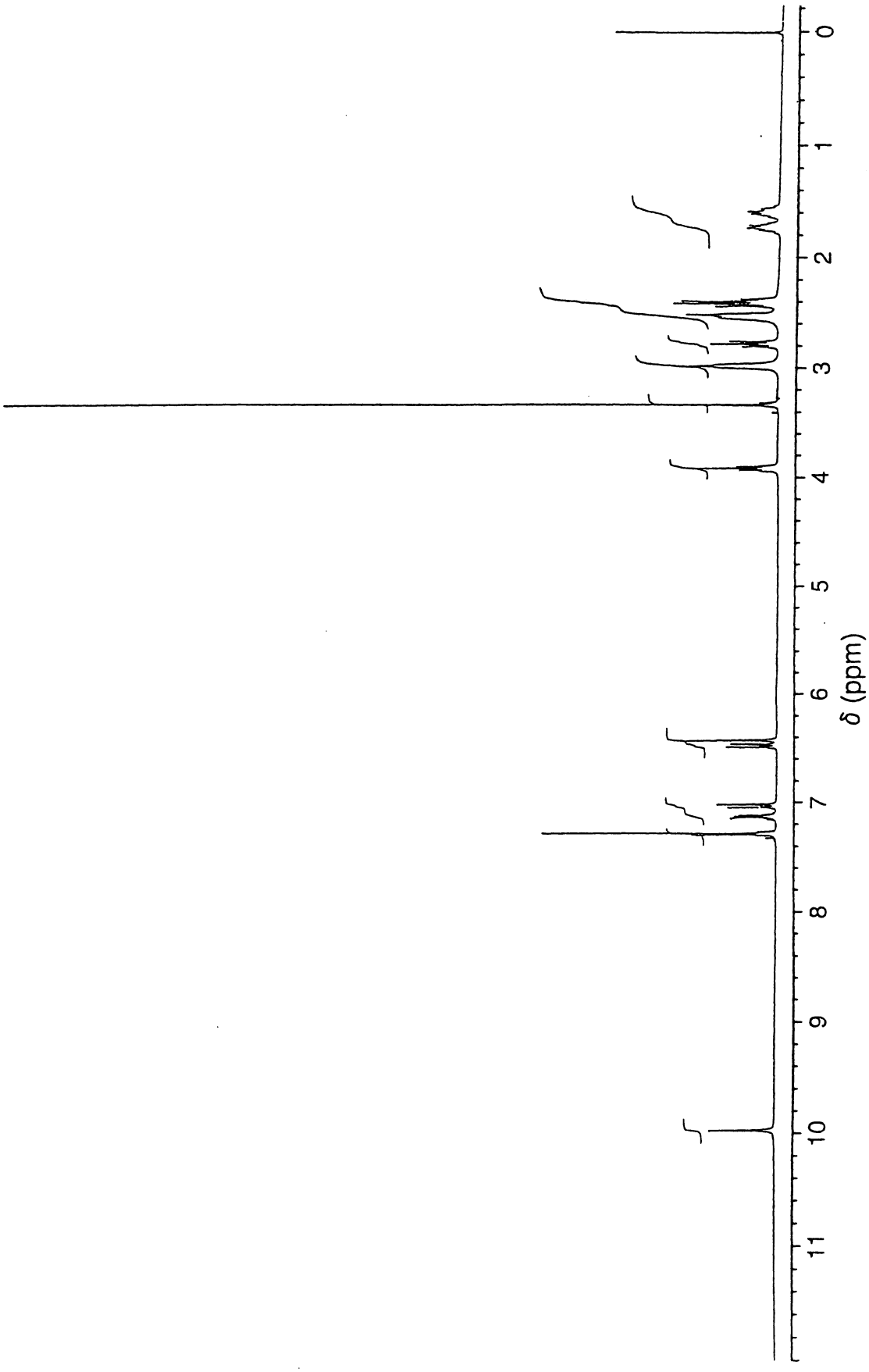


圖5

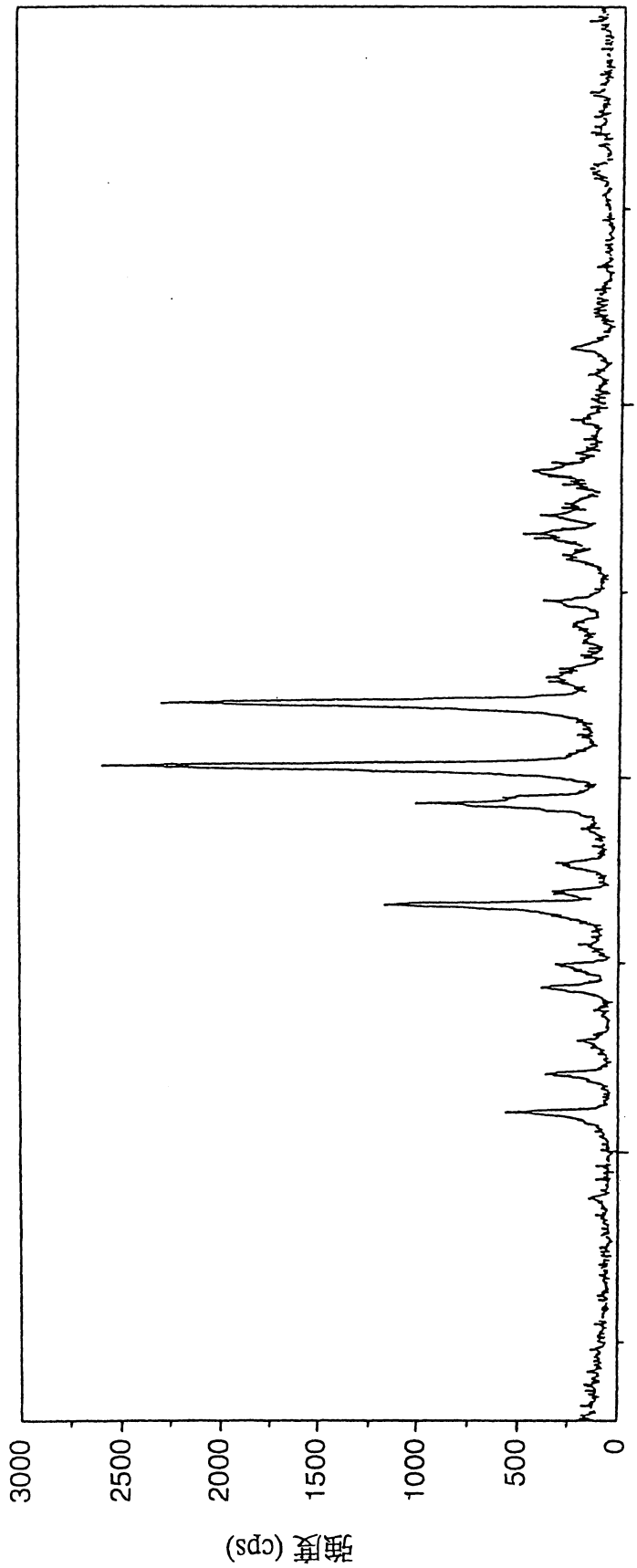


圖6

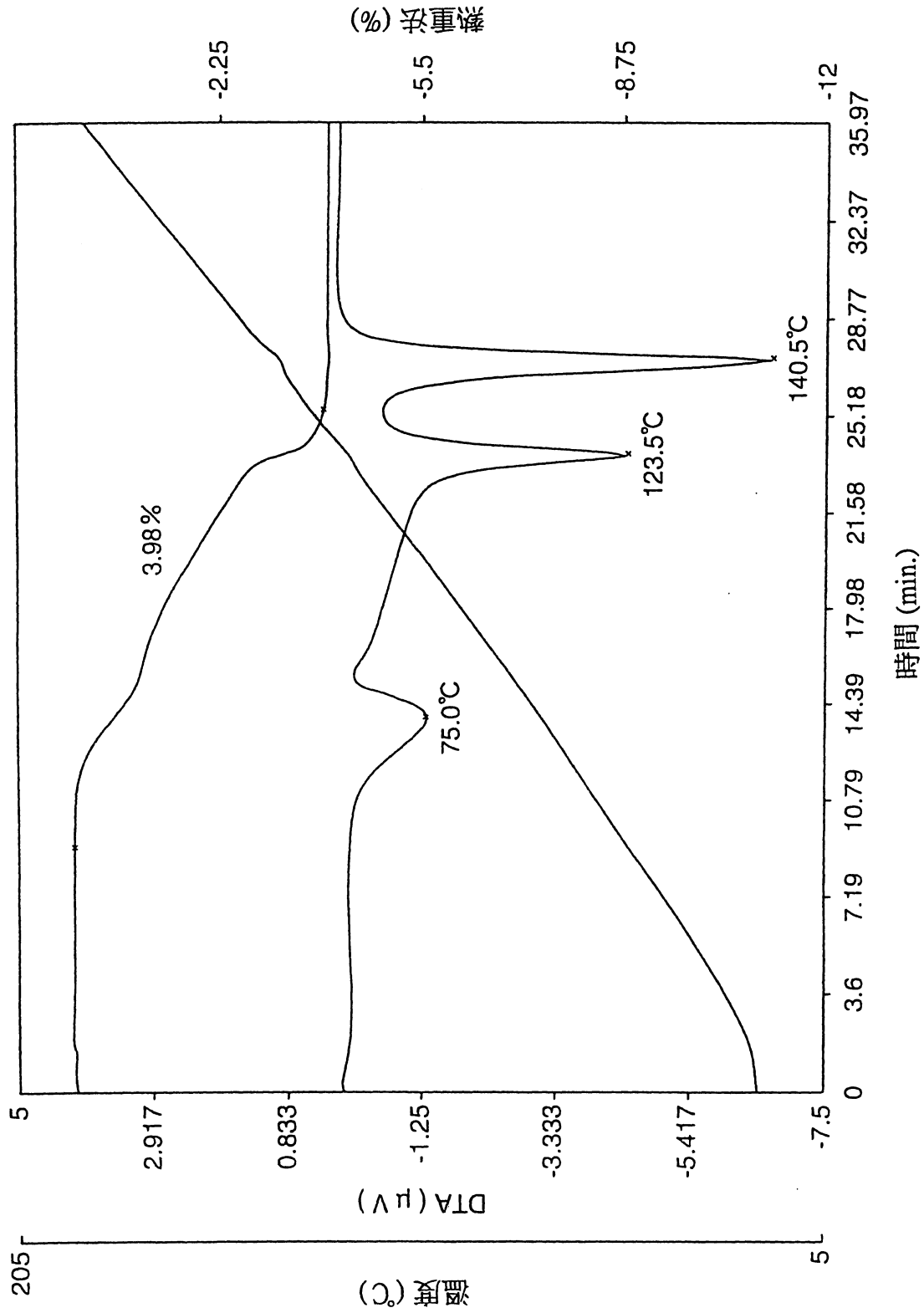

溫度 (°C)
205
5
DTA (μV)
5
2.917
0.833
-1.25
-3.333
-5.417
-7.5
熱重法 (%)
-2.25
-5.5
-8.75
-12
0
3.6
7.19
10.79
14.39
17.98
21.58
25.18
28.77
32.37
35.97
時間 (min.)
3.98%
75.0°C
123.5°C
140.5°C

圖7

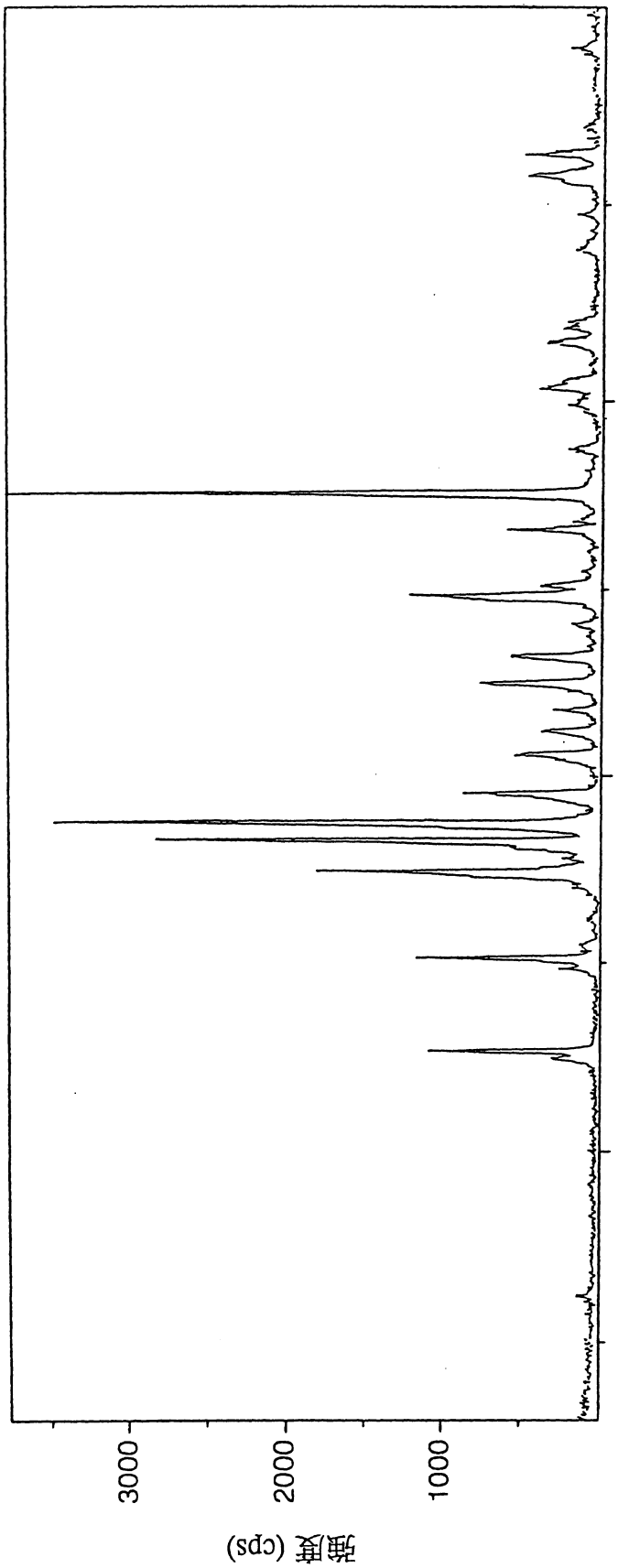
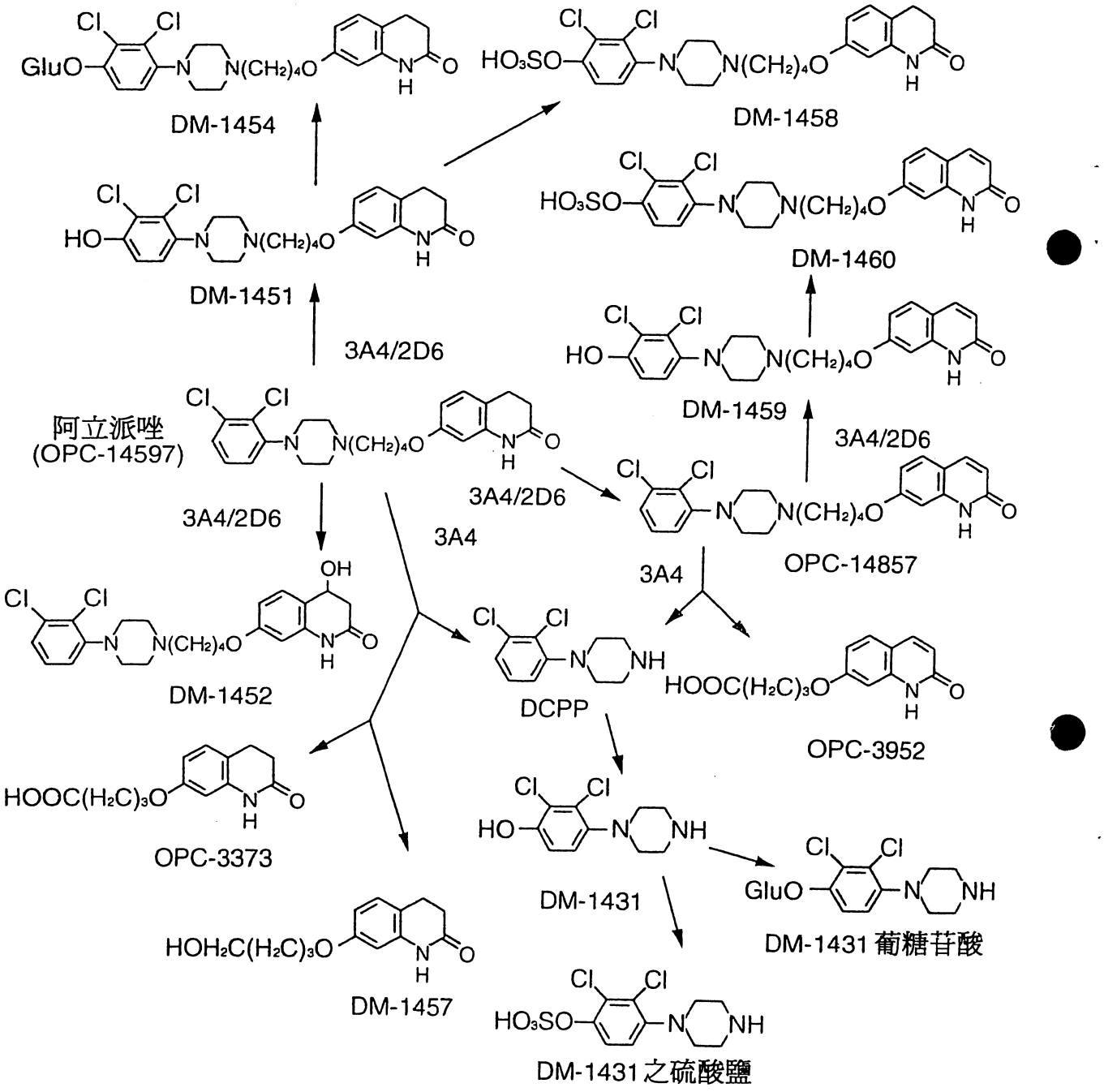


圖8


DM-1454
DM-1458
DM-1451
DM-1460
DM-1459
3A4/2D6
阿立派唑
(OPC-14597)
3A4/2D6
3A4/2D6
3A4/2D6
3A4
3A4
OPC-14857
DM-1452
DCPP
OPC-3952
OPC-3373
DM-1431
DM-1431 葡糖苷酸
DM-1457
DM-1431之硫酸鹽

柒、（一）、本案指定代表圖為：第 1 圖

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：