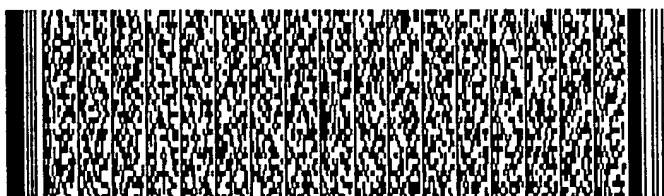


申請日期: 91.2.27	案號: 91103503
類別: AB1K ³¹ / ₂₇ , AB1P ²⁵ / ₂₈	

(以上各欄由本局填註)

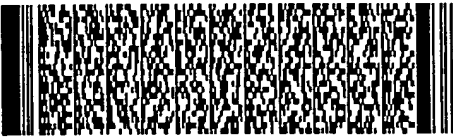
發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	供預防或治療運動疾病之胺基甲酸酯化合物
	英文	Carbamate compounds for use in preventing or treating movement disorders
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 普拉塔 2. 周伯裕
	姓名 (英文)	1. Carlos R. Plata-Salaman 2. Boyu Zhao
	國籍	1. 美國 2. 美國
	住、居所	1. 美國賓州安伯勒市史圭爾大道1313號 (1313 Squire Drive, Ambler, PA 19002, USA) 2. 美國賓州蘭斯德爾市維摩斯廣場105號 (105 Weymouth Circle, Lansdale, PA 19446, USA)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商奧素-麥尼爾醫藥公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國紐澤西州瑞坦公路202號 (Rt. 202, P.O. Box 300, Raritan, NJ U.S.A.)
	代表人 姓名 (中文)	1. 哈強生
	代表人 姓名 (英文)	1. John W. Harbour



申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	3. 崔羅伊
	姓名 (英文)	3. Roy E. Twyman
	國籍	3. 美國
	住、居所	3. 美國賓州道萊斯頓市拜朗大道3355號 (3355 Byron Drive, Doylestown, PA 18901, USA)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	
		

本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	2001/02/27	60/271,683	有
美國 US	2002/02/21	10/081,501	有

有關微生物已寄存於	寄存日期	寄存號碼
-----------	------	------

無



五、發明說明 (1)

前後對照於相關申請案

本申請案得益於 2001 年 2 月 27 日提出的臨時申請案序號 60/271,683，其被併入於此為參考。

發明領域

- 5 本發明係關於一種方法，係使用胺基甲酸酯化合物供預防或治療運動疾病類，更明確地說，本發明係關於一種方法，其係使用經鹵化的 2-苯基-1,2-乙二醇單胺基甲酸酯或二胺基甲酸酯化合物用於預防或治療運動疾病類。

發明背景

- 10 運動疾病類為沒有單一潛在原因的一大類疾病，肇因於多種的神經官能障礙直接或間接地連結至神經系統路徑中之神經傷害或異常(Blandini F, et al., 運動疾病類, *Princ. Neural. Aging*, 1997, 441-453; Koller WC, et al., 原發性顫抖的藥學治療, *Neurology*, 2000, 54(11, Suppl. 4), S30-S38; Gasser T, et al., 帕金森氏疾病與其他運動疾病的遺傳學, *Neurogenetics*, 2000, 351-372; Collado-Seidel V, et al., 肢體運動感覺異常徵候簇的病原學與治療, *CNS Drugs*, 1999, 12(1), 9-20; Bucher SF, et al., 包含於肢體運動異常徵候簇的發病原理中之腦發生
- 15 器, *Annals of Neurology*, 1997, 41(5), 639-45; Kanazawa I, 退化性疾病中之錐體外管道症候簇, 退化性疾病中的不隨意運動, 亨丁頓氏舞蹈症, 舞蹈症-棘紅血球增多症與良性遺傳的舞蹈症, *Saishin Naikagaku Taikei*, 1997, 68, 156-163; Scheidt CE, 原發性肌張力
- 20

五、發明說明 (2)

異常的斜頸症的心身症觀點，多重中心研究的結果，
Psychotherapie , *Psychosomatik* , *Medizinische Psychologie* , 21998 , 48(1) , 1-12 ; Caligiuri MP , 年長者
 中抗精神病藥引起的運動疾病：流行病學與治療的建議，
 5 *Drugs Aging* , 2000 , 17(5) , 363-384 ; Poewe W. 運動疾
 病新聞，*Wien. Klin. Wochenschr.* , 1999 , 111(17) , 664-
 671 ; Klein C , et al. , D2 多巴胺受器在肌痙攣肌張力不全
 症中角色的評估，*Ann. Neurol.* , 2000 , 47(3) , 369-373)。

這類運動疾病包括，但非僅限於良性的原發性顫抖
 10 (ET)、帕金森氏症之顫抖(PD)與帕金森氏症候簇、其他與
 ET 或 PD 不相關的顫抖(例如頭/肢靜態的、單純動態的與
 意圖的、與姿勢相關的、與位置相關的、頭暈、提昇生理
 性的、精神性的、與任務有關的、聲音、小腦的、紅核的
 (rubral)與其他中樞的與非典型的顫抖)、腿肢體運動異常
 15 徵候簇(RLS)、手臂肢體運動異常徵候簇(RAS)、亨丁頓氏
 症的舞蹈、特發性扭轉張力不全症、局部扭轉張力不全
 症、肌陣攣病、指痙病、威爾森氏疾病之不正常運動、圖
 雷氏共濟失調症、陣發狀的運動疾病(包括陣發的緊張度
 異常症(例如運動陣發性指痙症、張力障礙陣發性指痙
 20 症、中間型陣發的舞蹈指指痙症與夜間的陣發性指痙
 症)、陣發性調節不能與陣發性顫抖)、缺氧後的痙攣、脊
 髓受傷後的痙攣、多發性硬化症所起的顫抖與藥物引起的
 顫抖與運動疾病(包括但非僅限於姿勢的顫抖、急性張力
 障礙症、舞蹈症、靜坐不能、延緩的運動困難與類帕金森

五、發明說明 (3)

氏徵候簇)。

抗癲癇的藥物已被使用於治療各種的非癲癇的病狀，包括運動疾病類(Ettore B，使用抗抽搐藥用於非癲癇的神經之病況：從隨機的對照試驗之證據回顧，*CNS Drugs*，
5 1999，11(1)，61-82)，原發性顫抖為帶有振顫運動的常見疾病，其常造成功能失能、潛在導致生理的與情緒的困難，其盛行率為每 1000 人口佔 3.5-55(Tanner CM，運動障礙的流行病學，於：Anderson DW 編輯，*Neuroepidemiology*，CRC Press，1991，193-216)，β 型交
10 感神經受體阻斷劑(propranolol 及其同系物)為供原發性顫抖的治療劑(Iwata S，et al.，β 型腎上腺素激導的阻斷劑對藥物誘發的顫抖之影響，*Biochem. Behav.*，1993，44(3)，611-13)，然而，除了不完全的臨床的反應，β 型受體阻斷劑的禁忌為哮喘、心阻斷、或充血性心衰竭且必需
15 小心用於糖尿病患或復發憂鬱症者。

很多情況下，抗痙攣劑[例如癲通(carbamazepine)、鎮
頑癲(gabapentin)與托比美特(topiramate)]可能有效於治療原發性顫抖，給九個帶原發性顫抖的患者使用托比美特可能有用於控制原發性顫抖，特別是部分反應於其他已建立的
20 的治療模式的患者(Galvez-Jimenez N and Hargreave M，托比美特與原發性顫抖，*Ann. Neurol.*，2000，47(6)，837-838)，8 個患者自己比較為較好且經托比美特治療後較少失能，一個患者說在接受托比美特時有尿液增多的現象，最常有的副作用為疲勞與感覺異常，鎮頑顫，一種抗癲癇

五、發明說明 (4)

藥，已被用於治療原發性顫抖(Koller WC，原發性顫抖的藥學的治療，*Neurology*，2000，54(11)，(Suppl. 4)，S30-S38)，在一開放-標籤的報告中，鎮頑癲使五個患者減少顫抖，三個患者選擇改用鎮頑癲而反對其原先的用藥，癲

5 通與鎮頑癲已證明有效於供治療原發性的顫抖(Ettore B，使用抗抽搐藥用於治療非癲癇的神經的病況：從隨機化的對照的試驗之證據回顧，*CNS Drugs*，1999，11(1)，61-82)，其他的抗抽搐藥也可能有效於供治療原發性顫抖(Koller WC，原發性顫抖的藥學的治療，*Neurology*，

10 2000，54(11)，(Suppl. 4)，S30-S38；Gorman WP，et al.，使用定量分析，比較普米酮(primidone)， β 型交感神經受體阻斷劑(propranolol)在原發性顫抖中之影響，*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*，1986；49，64-68；Gironell A，et al.，在原發性顫抖中，鎮頑癲(gabapentin)與 β 型交感神經

15 受體阻斷劑(propranolol)io1 隨機化安慰劑-對照的對照比較實驗，*Arch. Neurol.*，1999，56，475；Leslie M，鎮頑癲的非癲癇的用途，*Epilesia*，，1999，40(Suppl. 6)，S66-S72；837-838；Ettore B，使用抗抽搐藥於非癲癇的神經之病況：從隨機化的對照的試驗中應證的回顧，*CNS*

20 *Drugs*，1999，11(1)，61-82)。

RLS 與 RAS 為需要移動腿或手臂(特別是當放鬆時)為特徵之普通的、慢性疾病，這些神經的運動疾病也影響睡眠且由於肢端的強迫性運動而可變成明顯的睡眠干擾；這類疾病與結果也可能拌隨感覺異常與過度的白天疲勞，

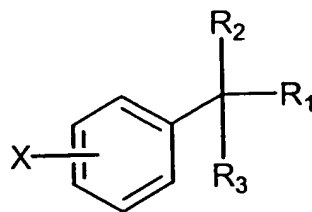
五、發明說明 (5)

在一般人口中，佔有 1-5%的流行率，在用藥的人口中佔 15%流行率，RLS 的病因學目前仍不知，左旋多巴/脫羧酸酶抑制劑類[卡比多巴(carbidopa、本得保(benserazide))與多巴胺協同劑(agonists)被認為是治療 RLS 之一種方法，

- 5 以多巴胺有關的治療隨時間發展及/或症狀的增加為主要問題，最重要的是，抗抽搐藥，例如抗頑癲與癲通也有效於治療 RLS(Adler CH，以抗頑癲治療腿肢體運動異常徵候簇，*Clin. Neurpharmacol.*，1997，20(2)，148-151；Merren MD，抗頑癲用於治療疼痛與顫抖：大案例序列，10 *South Med. J.*，1998，Aug，91(8)，739-44；Wetter TC，Pollmacher T，腿肢體運動異常與睡眠中週期地腿運動徵候簇，*J. Neurol.*，1997，Apr，244(4 Suppl 1)，S37-45)，抗抽搐藥在運動疾病(例如原發性顫抖與 RLS)的效力被認為部分是由於這類藥物的神經安定性質，其可儲回運動脈
- 15 衝之產生與傳送間之不平衡。

經取代的苯基烷基胺基甲酸酯化合物類已被揭露於給 Bossinger 等人的美國專利 No. 3,265,728 中(其也被併入於此為參考)，具有安神、鎮靜與鬆弛肌肉的性質，有用於供治療中樞神經系統疾病，其化學式為：

20



其中的 R_1 為胺基甲酸酯或為其烷基為含有 1 至 3 個

五、發明說明(6)

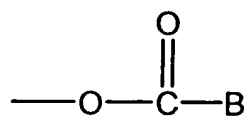
碳原子之烷基胺基甲酸酯； R_2 為氫、羥基、烷基或為含有 1 或 2 個碳之羥基烷基； R_3 為氫或含有 1 或 2 個碳原子之烷基；且 X 可以為鹵素、甲基、甲氧基、苯基、硝基或胺基。

- 5 利用胺基甲酸酯類使引發鎮定與肌肉放鬆的方法已被揭露於給 Bossinger 等人的美國專利 No. 3,313,692 中(其被併入為參考資料)，其中係施用具下式的化合物：



式中，W 代表含有少於 4 個碳原子之脂肪族根，其中的 R_1 代表一種芳族根， R_2 代表氫或含有少於 4 個碳原子之烷基根，且 X 代表氫或羥基或烷氧基且烷基根含有

- 15 少於 4 個碳原子或為下列基：



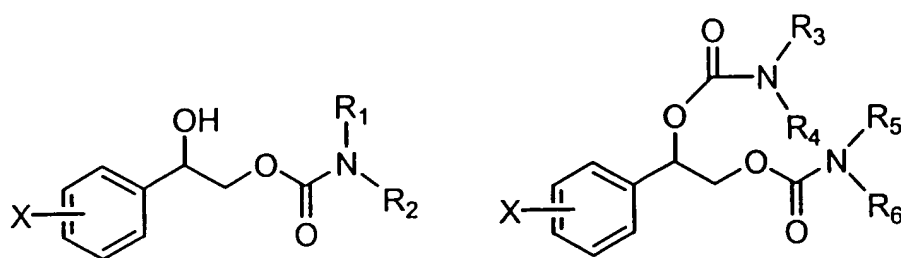
- 20 其中的 B 代表一種下類的有機胺根：雜環、脲基、聯胺基與 $-\text{N}(\text{R}_3)_2$ 之基，其中的 R_3 代表氫或含有少於 4 個碳原子之烷基。

鹵素取代的 2-苯基-1,2-乙二醇單胺基甲酸酯與二胺基甲酸酯的光學純態物已被揭露於給 Choi 等人的美國專利 No. 6,103,759 中(其被併入於此為參考資料)，有效於治療

五、發明說明 (7)

與預防中樞神經系統的疾病，包括抽搐、癲癇、中風與肌肉痙攣；與有用於供治療中樞神經系統疾病，特別是作為抗抽搐藥、抗癲癇藥、神經保護劑與作用中樞的肌肉鬆弛劑，其化學式為：

5



- 10 其中的一種鏡像物佔多數且苯基環在 X 位置經 1 至 5 個選自下列的鹵素取代：氟、氯、溴或碘原子且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為分別獨立地選自氫與具 1 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，其中的烷基可選擇地經苯基取代，而此苯基可選擇地經下列的取代基取代：氫、鹵素、
- 15 烷基、烷氧基、胺基、硝基與氰基，可使用純態鏡像物與鏡像物混合物，其中在混合物中佔優勢之鏡像物之一，為以上述的化學式代表之化合物；較好佔優勢的化合物可達約 90% 或更多，且最佳者，宜佔 98% 或更多。

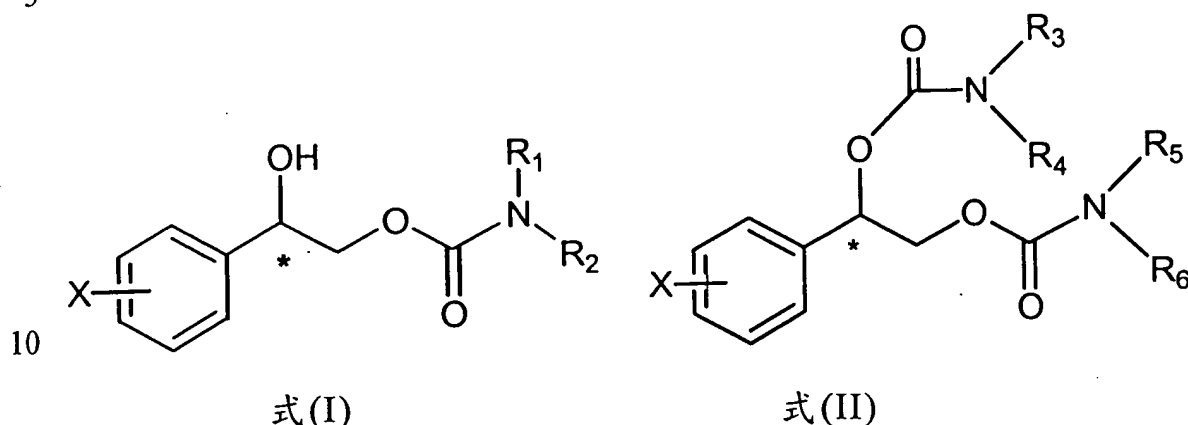
- 20 式(I)或式(II)之鹵素取代的 2-苯基-1,2-乙二醇胺基甲酸酯化合物，在此之前未被描述有用於供預防或治療運動疾病類，最近的臨床前研究已透露先前未確認的藥學的特性，其暗示式(I)或式(II)的化合物為有用於供預防或治療運動疾病類，故，本發明的目的為指導一種方法，使用式(I)或式(II)的化合物用於預防或治療運動疾病類。

五、發明說明 (8)

摘要說明

本發明係關於一種預防或治療運動疾病的方法，係包括對有需要的患者施用具治療有效量的選自下列的式(I)與式(II)化合物：

5



其中的苯基在 X 以 1 至 5 個選自下列的鹵素被取代：氟、氯、溴與碘；且，

15 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為分別獨立地選自氫與 C_1 - C_4 烷基；其中的 C_1 - C_4 烷基為選擇地經苯基取代(其中的苯基可選擇地經下列分別獨立地選擇的取代基取代：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、胺基、硝基與氰基)。

20 本發明的具體實例包括一種預防或治療運動疾病的方法，係包括對有需要的患者施用具治療有效量的藥劑組成物，組成物係包含藥學可接受的載劑與選自式(I)與式(II)的化合物。

本發明的具體實例包括使用選自包括式(I)與式(II)的化合物供配製一種醫藥品，用於預防或治療有需要的患者

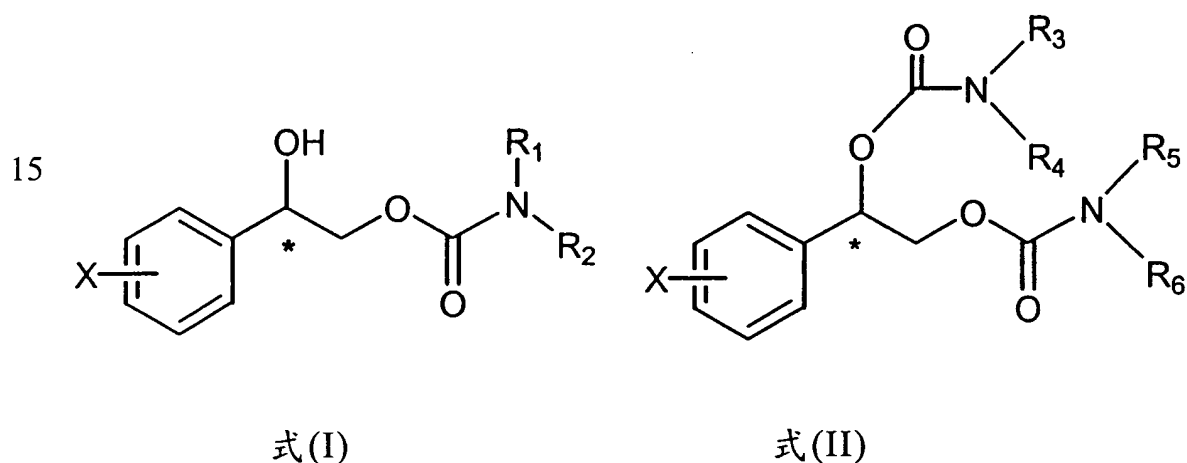
五、發明說明 (9)

之運動疾病。

本方法的具體實例包括使用選自包含式(I)與式(II)的鏡像物或選自包括式(I)與式(II)之一的鏡像物佔優勢的鏡像物混合物，就其中之一佔優勢的鏡像物選自包含式(I)與式(II)的化合物之鏡像物混合物而言，較佳地，選自包含式(I)與式(II)之一種鏡像物優勢程度佔約 90%或更多，更佳地，選自包含式(I)與式(II)之一種鏡像物優勢程度佔約 98%或更多。

詳細說明

10 本發明係關於一種預防或治療運動疾病的方法，係包括對有需要的患者施用具治療有效量的選自包括下列的式(I)與式(II)化合物：



其中

苯基在 X 以 1 至 5 個選自下列的鹵素被取代：氟、氯、溴與碘；且

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 與 R₆ 為分別獨立地選自氫與 C₁-

五、發明說明 (10)

C₄ 烷基；其中的 C₁-C₄ 烷基為選擇地經苯基取代(其中的苯基可選擇地經下列分別獨立地選擇的取代基取代：鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、胺基、硝基與氰基)。

本發明的方法包括使用選自包括式(I)與式(II)的化合物，其中的 X 為氯；較佳地，X 為取代於苯環的"鄰"位。

本發明的方法也包括使用選自包括式(I)與式(II)的化合物，其中的 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 與 R₆ 為宜選自氫。

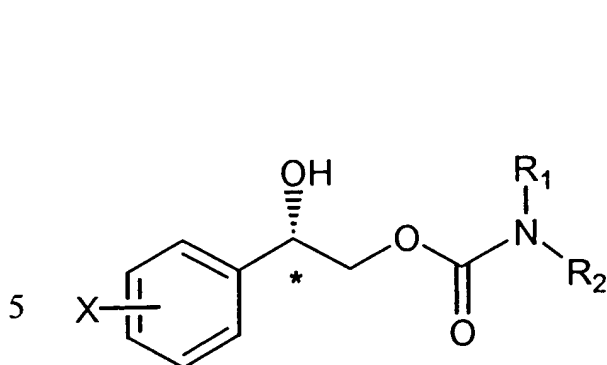
本發明方法的具體例包括使用選自包括式(I)與式(II)的化合物之鏡像物或其中之一佔優勢之鏡像物選自包括式(I)與式(II)的化合物之鏡像物混合物，其中的 X 為氯；較佳地，X 為取代於苯環的"鄰"位。

本發明的方法也包括使用選自包括式(I)與式(II)的化合物之鏡像物或其中佔優勢的鏡像物選自包括式(I)與式(II)的化合物之鏡像物混合物，其中的 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 與 R₆ 宜選自氫。

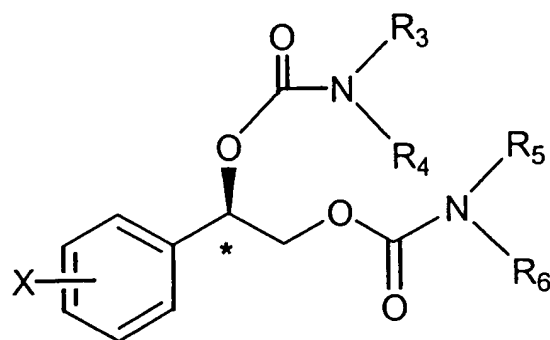
就鏡像物混合物而言，其中之一佔優勢的鏡像物為選自包括式(I)與式(II)的化合物，較佳地，選自包含式(I)與式(II)之一種鏡像物優勢程度佔約 90%或更多，更佳地，選自包含式(I)與式(II)之一種鏡像物優勢程度佔約 98%或更多。

本發明方法的具體例包括使用選自包括式(Ia)與式(IIa)的化合物之鏡像物或其中佔優勢的鏡像物選自包括式(Ia)與式(IIa)的化合物之鏡像物混合物：

五、發明說明 (11)



式(Ia)



式(IIa)

其中的苯基在 X 以 1 至 5 個選自下列的鹵素被取
10 代：氟、氯、溴與碘；且，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為分別獨立地選自氫與 C_1 - C_4 烷基；其中的 C_1 - C_4 烷基為選擇地經苯基取代(其中的
苯基可選擇地經下列分別獨立地選擇的取代基取代：鹵
素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、胺基、硝基與氰基)。

15 本發明的方法包括使用選自包括式(Ia)與式(IIa)的化
合物之鏡像物或其中佔優勢之鏡像物選自包括式(Ia)與式
(IIa)的化合物之鏡像物混合物，其中的 X 為氯；較佳地，
X 為取代於苯環的"鄰"位。

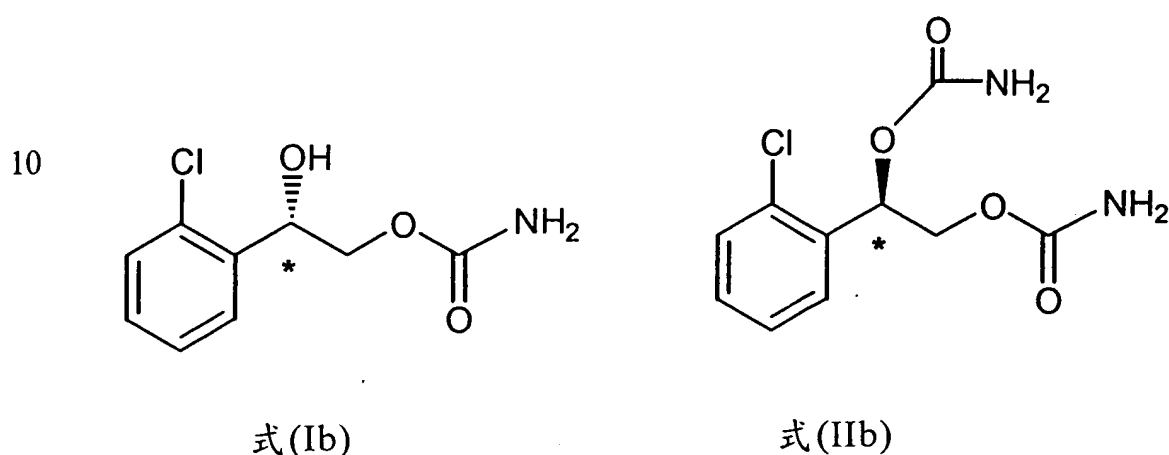
20 本發明的方法也包括使用選自包括式(Ia)與式(IIa)的
化合物之鏡像物或其中佔優勢的鏡像物選自包括式(Ia)與
式(IIa)的化合物之鏡像物混合物，其中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、
 R_4 、 R_5 與 R_6 為宜選自氫。

就鏡像物混合物而言，其中之一鏡像物選自包括式
(Ia)與式(IIa)的化合物佔優勢者，較佳地，選自包含式(Ia)

五、發明說明 (12)

與式(IIa)之一種鏡像物優勢程度佔約 90%或更多，更佳地，選自包含式(Ia)與式(IIa)之一種鏡像物優勢程度佔約 98%或更多。

本發明方法的具體例包括一種方法供預防或治療運動
5 疾病，係包括對有需要的患者施用具治療有效量的選自包括式(Ib)與式(IIb)的鏡像物或其中一種佔優勢的鏡像物為選自包括式(Ib)或式(IIb)化合物之鏡像混合物：



15

就其中一種鏡像物為選自式(Ib)與式(IIb)佔優勢的鏡像物混合物而言，較佳地，選自包含式(Ib)與式(IIb)之一種鏡像物優勢程度為約 90%或更多，更佳地，選自包含式(Ib)與式(IIb)之一種鏡像物優勢程度為約 98%或更多。

20

本發明的其他結晶型物可能存在且被包含於本發明中。

就從事本行的熟手所知，本發明的化合物可呈現的型式包括消旋異構物類、鏡像對映物與其鏡像混合物，選自包括下列式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)與式(IIb)的

五、發明說明 (13)

胺基甲酸酯鏡像物含有一個不對稱的碳原子於苯甲基位置 (benzylic position)，其為脂肪族的碳鄰接至苯環之位置(結構式中以星號作記)。

本發明的化合物可依先前提到的下述參考資料中方法
5 製備：Bossinger '728 專利(併入於此為參考)、Bossinger '692 專利(併入於此為參考)與 Choi '759 專利(併入於此為參考)。

任何取代基或在分子的特定位置上之可變物的定義是與分子他處的定義不相關的，可了解的是，本發明的化合物
10 物上的取代基與取代類型可由從事本技藝的熟手加以選擇以提供化學穩定的化合物，且可藉已知技術與本說明書中指出的方法輕易被合成。

本發明是在盤算一種供預防或治療有需要的患者之運動疾病的方法，運動疾病包括但非僅限於良性的原發性顫
15 抖、帕金森氏症疾病、帕金森氏症顫抖、其他非相關的原發性顫抖、其他非相關的帕金森顫抖(其他非相關的原發性或帕金森顫抖包括中樞的顫抖與非典型的顫抖(其中的中樞的與非典型的顫抖包括但非僅限於頭/肢靜態的顫抖、單純動態的顫抖、意圖的顫抖、頭暈的顫抖、增加的
20 生理性的顫抖、精神性的顫抖、小腦的顫抖、紅核的顫抖(rubral tremor)或與姿勢、位置、聲音或任務有關的顫抖))、藥物引起的顫抖與運動疾病類(包括，但非僅限於姿勢的顫抖、急性肌張力不全症、舞蹈症、運動缺失、遲發的運動異常或類帕金森氏徵候簇)、腿肢體運動異常症、

五、發明說明 (15)

療效的量可能為約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 100 毫克/公斤/劑量，較佳地，此具療效的量為約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 25 毫克/公斤/劑量，更佳地，此具療效的量為約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 10 毫克/公斤/劑量，最佳地，此具療效的量為約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 5 毫克/公斤/劑量，故，對一具平均體重為 70 公斤的患者而言，文中所述之具療效的量可能為含在每劑量單位(例如錠劑、膠囊劑、粉劑、注射劑、栓劑、茶匙等等)的活性組成分為約 1 毫克/天至約 7000 毫克/天。

- 10 然而所用劑量可依患者的需求(包括相關的因子為受治療的特殊患者，包括患者之年紀、體重與飲食、製劑的強度、疾病的進展情況與施藥的模式)與使用的特殊的式(I)或式(II)或其藥學組成物而變化。

- 15 被施用的最適劑量可由從事本行的熟練技師輕易推算而調整出適當的治療值，可採用每日的給藥或事後周期地用藥，較佳地，供預防或治療運動疾病的式(I)或式(II)的化合物或其醫藥組成物係經由口服或非經消化道的方式施用。

- 20 配合本發明的方法，說明書中所述的式(I)或式(II)的化合物或其醫藥組成物可分開地，在治療期間的不同時間點下或同時成分開的混合劑或單獨的混合劑施用，較有利地，選自包括式(I)或式(II)的化合物或其醫藥組成物可被呈每天的單次的劑量或每天的總劑量經由連續的遞送或分成二、三或四次的施用，因此本發明的施用法涵蓋所有這

五、發明說明 (16)

類連續的、同時的或改變的治療法而“施用”可以是間斷的。

說明書中所稱“患者”，是指動物，較好為哺乳類，更好為人類，其為受治療、受觀察或實驗的對象。

- 5 說明書中所稱“具療效量，意指活性化合物或藥劑的量於研究者、獸醫生、醫生、或其他的臨床師尋求的組織系統、動物或人類身上可以引出生物的或醫藥的反應者，反應包括減緩疾病的徵狀或被治療的不舒適狀況。

- 10 說明書中所稱“組成物”，意圖涵蓋一種產品，其係包含規定量的特殊的組成分，以及由之直接地或間接地，經混合特殊量的特定組成分所得的任何產品。

- 為製備本發明的醫藥組成物，將作為活性成分的式(I)或式(II)的化合物充分地混合傳統製藥技藝中所用的醫藥載劑，其有各式各樣的類型，視製劑被施用的型式(例如
15 口服或非經消化道)而取用，適當的藥學可接受的載劑在本技藝中為充分被熟知者，一些這類藥學可接受的載劑的說明可在美國藥學協會與大英帝國的藥學學會出版的“The Handbook of Pharmaceutical Excipients”中取得。

- 20 配製醫藥組成物的方法已被揭露於無數的刊物中，例如醫藥的劑量型式：錠劑類，第二版，修訂與增訂版，第1-3篇，Lieberman 等人編寫；醫藥的劑量型式：非經消化道的醫藥品，第1-2篇，Avis 等人編寫；與醫藥的劑量型式：分散系統，第1-1篇，由 Lieberman 等人編寫；由 Marcel Dekker, Inc. 出版。

五、發明說明 (17)

較佳地，醫藥組成物是種單位劑量型式，例如錠劑、丸劑、膠囊劑、雙層錠、膠囊錠、片劑、粒劑、粉劑、滅菌非經消化道溶液或懸濁液、計量的氣霧劑或液體噴劑、滴劑、安瓿劑、自動注射器裝置或栓劑，供經口服、經鼻、經舌下、經眼睛、經皮膚、非經胃腸、經直腸、經陰道的方式，吸入或吹入，或者，此組成物可能呈現適於供一週一次或一個月一次的施用型式或可能適於提供肌肉內注射的製劑。

於製備具固態劑量型式供口服的醫藥組成物時，例如錠劑、丸劑、膠囊劑、雙層錠、膠囊錠、片劑、粒劑或粉劑(各包含立即釋放的、計時釋放的與持續釋放的配方)，可使用的適當的載劑與添加物包括但非僅限於稀釋劑、團粒劑、潤滑劑、粘結劑、助滑劑、崩散劑等，如有需要，錠劑可以是使用標準技術予以包裹上糖衣、明膠、薄膜或腸溶膜者。

為製備固態劑量型，主要的活性組成分被與藥學載劑(例如傳統的製錠劑組成分，例如稀釋劑、粘結劑、附著劑、崩散劑、潤滑劑、抗粘附劑與助滑劑)混合，甜味劑與風味劑可能被加在可咀嚼的固態劑量型式中以改善口服劑量型的適口性，此外，在口服劑量型式上，為容易區別藥物或美觀之考慮而可加入或塗上著色物或塗裝物，這些載劑與藥學活性成分一同被配成可正確的、適當的釋放具療效劑量的藥學活性物之組成物。

於製備供口服、局部的與非經胃腸施用的液態劑量型

五、發明說明 (18)

式之醫藥組成物時，可應用任何有用的藥學介質或賦型劑，故就液態單位劑量型式而言，例如懸浮液類(即膠體、乳液與分散液)與溶液類，可應用的適當載劑與添加物包括但非僅限於，藥學可接受的可潤濕劑、分散劑、凝

- 5 絮劑、增稠劑、pH 控制劑(即緩衝劑)、滲透劑、著色劑、風味劑、香精、防腐劑(控制微生物的生長等)與液態載劑，並非列示如前的所有組成分均需加在各液態劑量型式中，可被加在供口服或注射施用之本發明的新穎組成物之液態劑型者包括但非僅限於，含水的溶液類、適當風味的
- 10 濃漿液、水性或油性懸浮液、與以食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油，以及酞劑與類似的藥學載劑類)增添風味的乳化液類。

生物的實驗例子

- 15 供預防或治療運動疾病類之式(I)或式(II)的化合物之活性以下述的實驗例子被評估，此例子係用於幫助解說而非限制本發明。

大鼠受野芸香副鹼(Harmaline)-引起的顫抖:

- 野芸香副鹼是一種廣為人知可經由直接活化橄欖體下
- 20 方的細胞而產生顫抖之 β -9-二氮芴(carboline)衍生物，但是野芸香副鹼是經由何種受體來作用則尚不清楚，野芸香副鹼在大鼠引起的顫抖，是一種常被接受的動物模式，用來預言人類之原發性顫抖與相關的運動疾病[Miwa H et al., c-Fos 在經施用兩種可激發顫抖藥劑(野芸香副鹼與氧

五、發明說明 (19)

脫孟素(oxotremorine))之後的不同表現, *NeuroReport*, 2000, 11(11), 2385-2390; Stanford JA and Fowler SC, 在低劑量下, 野芸香副鹼會增加大鼠前肢的顫抖, *Neurosci. Lett.*, 1998, 241(1), 41-44; Sinton CM, 以不同的辛醇
5 異構物作為野芸香副鹼-引起的顫抖之阻斷劑之有效性, *Pfluegers Arch.*, 1989, 414(1), 31-6]。

以劑量至高達 30 毫克/公斤的式(Ib)的鏡像物來評估其在治療原發性顫抖與相關的運動疾病之有效性, 式(Ib)的鏡像物或載劑(0.5%羥丙基甲基纖維素), 被以相當於 5
10 毫升/公斤的劑量體積經口灌食施用給 Sprague-Dawley 大鼠(135 至 275 克), 60 分鐘後, 給予野芸香副鹼(6 毫克/公斤於 5 毫升/公斤, 經腹膜內注入), 施用野芸香副鹼後立刻在不透露處理情況下將大鼠個別放在鋪有木薄片的塑膠籠中, 觀察 30 分鐘, 使用九項檢查表單將顯現的顫抖外
15 觀予以評分, 檢視表單包括在下述情況下評分: 休息下的顫抖、走動時之顫抖、間歇性的顫抖、連續性的顫抖、尾巴受限制下被激起的顫抖、泛發性的顫抖(頭、身體與尾巴)、僅有頭部的顫抖、僅有身體的顫抖與僅有尾部的顫抖, 藉將顫抖的特質與嚴重度分級, 比較以載劑或試驗化
20 合物治療的大鼠被觀察得的訊息。

由於在休息時呈現顫抖的大鼠, 在移動時也會呈現顫抖, 在休息時顯現顫抖者被評等的分數=2, 而僅在行動時出現顫抖者被評分=1, 在尾巴受限制後激發的顫抖分數=1, 顯現連續的顫抖被評分=2, 而顯現間歇式顫抖被評分

五、發明說明 (20)

=1，泛發性的顫抖分數=2，而在大鼠僅有頭部、身體或尾部的顫抖被評分=1，顫抖的嚴重度之評分以強度為輕微或中等度或明顯來評定，當顫抖的嚴重度被認為是中等度或明顯時，其評分如上述之安排，當顫抖的嚴重度被認為屬於輕微時，分數則相當於上述值之一半，將各隻大鼠的分數相加；此分數的和(受載劑或試驗化合物處理群組間)藉顫抖的特質與嚴重度之分級加以比較。

這些數據的統計分析是藉 Kruskal-Wallis 無參數單向法，使用 JMP，第 3 版(SAS Institute，Inc.)執行，顯示結果為經藥物治療的群組相較於經載劑處理的群組，其在顫抖分數的減少具明顯意義者，暗示式(Ib)的鏡像物在治療原發性顫抖與有關的運動疾病上是有效果的。

下面的表 1 摘記了實驗的數據(n 為每組中動物的隻數，而 p 值係與載劑組作比較者)。

15

表 1
化學式(Ib)顫抖指數

劑量		顫抖分數		
(毫克/公斤，口服)	n	中間值	p 值	
載劑	9	6.00		
20	6	2.00	<0.01	
30	6	1.20	<0.01	

20

雖則前述的說明書指導了本發明的原理，並附帶例子

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明 (21)

作詳細解說，可了解的是，本發明的實作涵蓋所有習見的變化物、改編物與修飾物，其係符合後面申請專利範圍中所述範圍及其相等物者。

裝

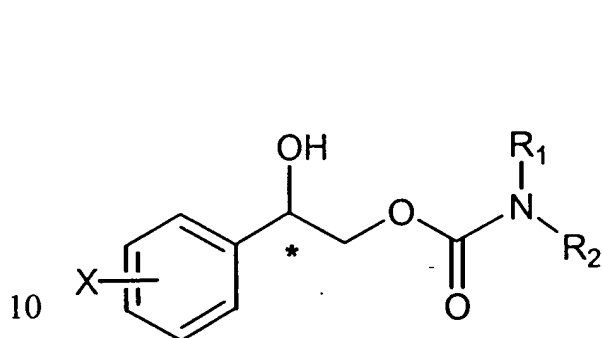
訂

線

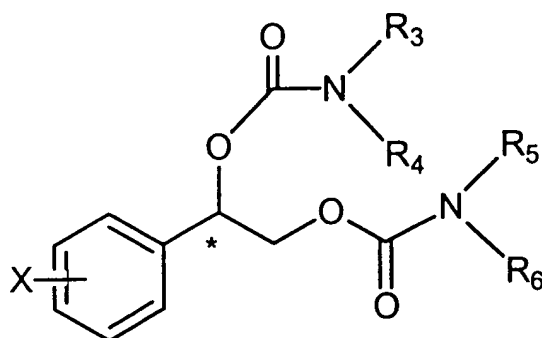
四、中文發明摘要 (發明之名稱：供預防或治療運動疾病之胺基甲酸酯化合物)

本發明係關於一種預防或運動疾病的方法，係包括對有需要的患者施用具治療有效量的選自下列的式(I)與式(II)化合物：

5



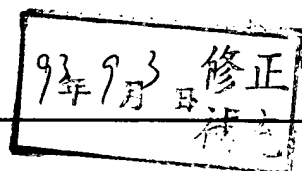
式(I)



式(II)

其中的苯基在 X 以 1 至 5 個選自下列的鹵素被取代：

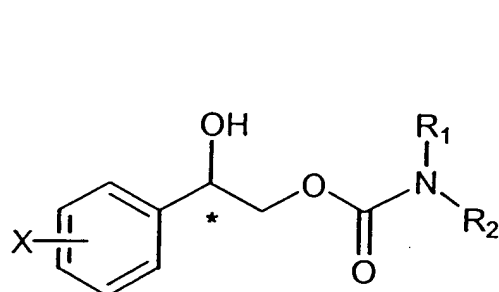
15 氟、氯、溴與碘；且 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 與 R₆ 為分別獨立地選自下列基：氫與 C₁-C₄ 烷基；其中的 C₁-C₄ 烷基為選擇地經苯基取代(其中的苯基可選擇地經下列分別獨立地選擇的取代基取代：鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、胺基、硝基與氰基)。



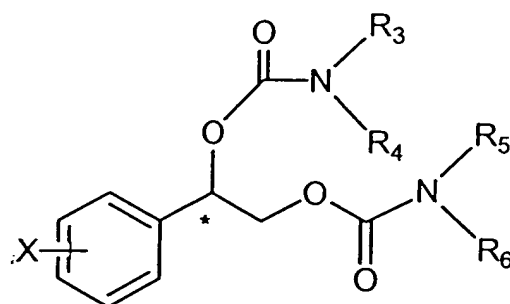
六、申請專利範圍

專利申請案第 91103503 號
ROC Patent Appln. No. 91103503
修正後無劃線之申請專利範圍中文本 — 附件(二)
Amended Claims in Chinese — Encl.(II)
(民國 93 年 9 月 3 日送呈)
(Submitted on September 3, 2004)

1. 一種預防或治療運動疾病的醫藥組成物，其係包括具療效量的選自包括下列式(I)與式(II)之化合物：



式(I)



式(II)

其中

苯基在 X 以 1 至 5 個選自包括下列的鹵素被取代：

氟、氯、溴與碘；且，

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 與 R₆ 為分別獨立地選自氫與 C₁-C₄ 烷基；其中的 C₁-C₄ 烷基為選擇地經苯基取代（其中的苯基可選擇地經下列分別獨立地選擇的取代基取代：鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、胺基、硝基與氰基）。

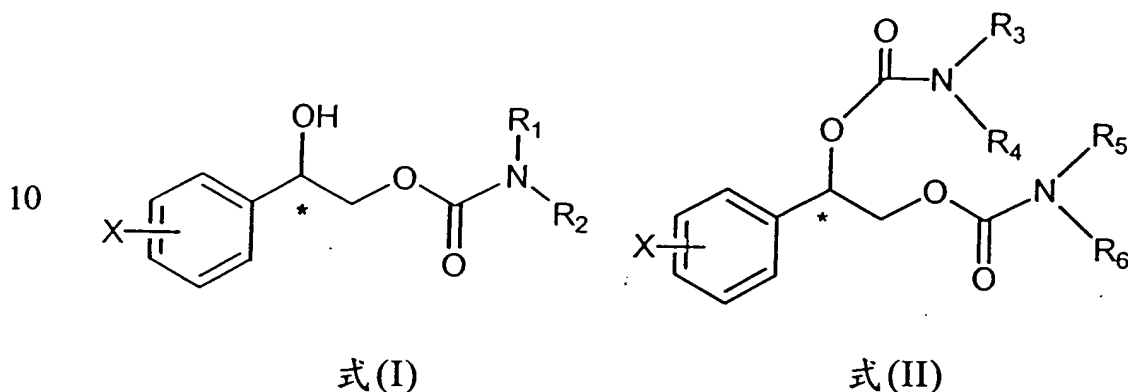
2. 根據申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中的 X 為氯。
3. 根據申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中的 X 係

六、申請專利範圍

在苯環的"鄰位"位置經取代。

4. 根據申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為選自氫。

5. 一種供預防或治療運動疾病的醫藥組成物，其係包括
5 具療效量的選自包括式(I)與式(II)的鏡像物或其中以式(I)或式(II)的鏡像物佔優勢的鏡像物混合物：



15 其中

苯基在 X 以 1 至 5 個選自包括下列的鹵素被取代：

氟、氯、溴與碘；且，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為分別獨立地選自氫與 C_1 - C_4 烷基；其中的 C_1 - C_4 烷基為選擇地經苯基取代
20 (其中的苯基可選擇地經下列分別獨立地選擇的取代基取代：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、胺基、硝基與氰基)。

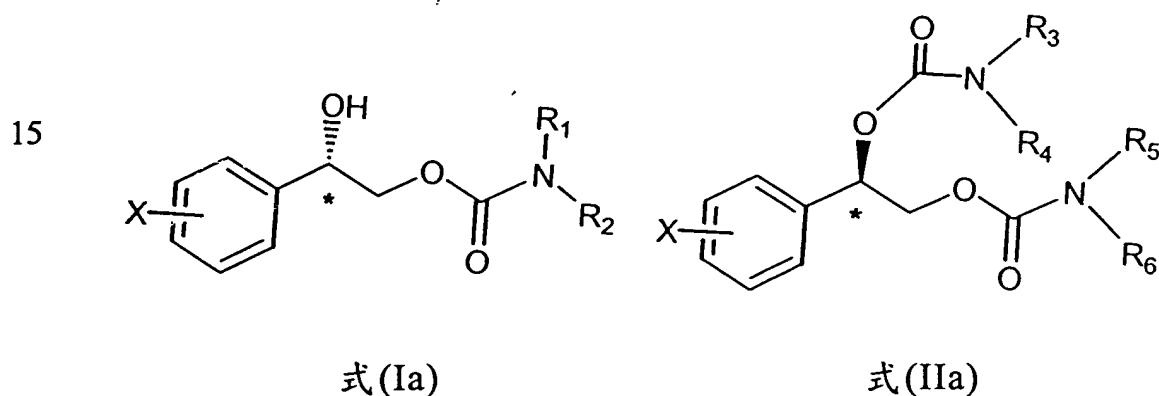
6. 根據申請專利範圍第 5 項的醫藥組成物，其中的 X 為
氯。

25 7. 根據申請專利範圍第 5 項的醫藥組成物，其中的 X 係

六、申請專利範圍

在苯環的”鄰位”位置經取代。

8. 根據申請專利範圍第 5 項的醫藥組成物，其中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為選自氫。
9. 根據申請專利範圍第 5 項的醫藥組成物，其中一種選
5 自包括式(I)與式(II)佔優勢的鏡像物其佔優勢的程度為約 90%或更高。
10. 根據申請專利範圍第 5 項的醫藥組成物，其中一種選自包括式(I)與式(II)佔優勢的鏡像物其佔優勢的程度為約 98%或更高。
- 10 11. 根據申請專利範圍第 5 項的醫藥組成物，其中選自包括式(I)與式(II)的鏡像物是一種選自包括式(Ia)與式(IIa)的鏡像物：



其中

苯基在 X 以 1 至 5 個選自包括下列的鹵素被取代：

氟、氯、溴與碘；且，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為分別獨立地選自氫與 C_1 -

25 C_4 烷基；其中的 C_1 - C_4 烷基為選擇地經苯基取代

六、申請專利範圍

(其中的苯基可選擇地經下列分別獨立地選擇的取代基取代：鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、胺基、硝基與氰基)。

12. 根據申請專利範圍第 11 項的醫藥組成物，其中的 X 為
5 氣。

13. 根據申請專利範圍第 11 項的醫藥組成物，其中的 X 係在苯環的"鄰位"位置經取代。

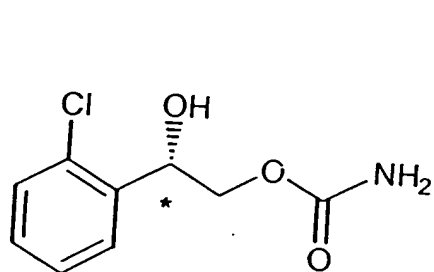
14. 根據申請專利範圍第 11 項的醫藥組成物，其中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 為選自氫。

10 15. 根據申請專利範圍第 11 項的醫藥組成物，其中一種選自包括式(Ia)與式(IIa)佔優勢的鏡像物其佔優勢的程度為約 90%或更高。

16. 根據申請專利範圍第 11 項的醫藥組成物，其中一種選自包括式(I)與式(II)佔優勢的鏡像物其佔優勢的程度為
15 約 98%或更高。

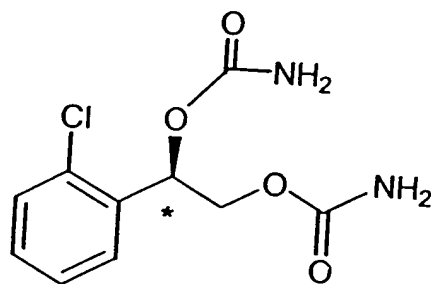
17. 根據申請專利範圍第 5 項的醫藥組成物，其中選自包括式(I)與式(II)的鏡像物是一種選自包括式(Ib)與式(IIb)的鏡像物：

20



式(Ib)

25



式(IIb)

六、申請專利範圍

18. 根據申請專利範圍第 17 項的醫藥組成物，其中一種選
自包括式(Ib)與式(IIb)佔優勢的鏡像物其佔優勢的程度
為約 90%或更高。
- 5 19. 根據申請專利範圍第 17 項的醫藥組成物，其中一種選
自包括式(Ib)與式(IIb)佔優勢的鏡像物其佔優勢的程度
為約 98%或更高。
- 10 20. 根據申請專利範圍第 1 或 5 項的醫藥組成物，其中的
運動疾病為選自下列者：良性的原發性顫抖、帕金森
氏疾病之顫抖、帕金森氏症顫抖、其他非相關的原發
性顫抖、其他非相關的帕金森顫抖症、藥物引起的顫
抖與運動疾病類、腿肢體運動異常徵候簇、手臂肢體
運動異常徵候簇、亨丁頓氏症之舞蹈症、與多發性硬
化症有關的顫抖或圖雷氏共濟失調症、脊髓受傷後的
痙攣、缺氧後的痙攣、特發性扭轉張力不全症、局部
15 扭轉張力不全症、肌陣攣病、指痙病、陣發狀的運動
疾病(選自陣發的張力不全、陣發性運動失調或陣發性
顫抖)或不正常的運動(選自威爾森氏症)。
- 20 21. 根據申請專利範圍第 20 項的醫藥組成物，其中的運動
疾病係選自：良性的原發性顫抖、帕金森氏疾病之顫
抖、帕金森氏症顫抖、其他非相關的原發性顫抖、其
他非相關的帕金森顫抖症、藥物引起的顫抖與運動疾
病類、腿肢體運動異常徵候簇、亨丁頓氏症之舞蹈
症、與多發性硬化症有關的顫抖或圖雷氏共濟失調症
或脊髓受傷後的痙攣。

六、申請專利範圍

22. 根據申請專利範圍第 21 項的醫藥組成物，其中的其他非相關的原發性的或非相關的帕金森氏症顫抖係選自中樞的顫抖或非典型的顫抖(其中中樞的與非典型的顫抖為選自頭/肢靜態的、單純動態的、意圖的、頭暈的、提昇生理性的、精神性的、小腦的、紅核的(rubral)顫抖或其他與姿勢、位置、聲音或任務有關者)；且，其中藥物引起的顫抖與運動疾病為選自姿勢的顫抖、急性張力障礙症、舞蹈症、靜坐不能、延緩的運動困難或類帕金森症徵候簇。
- 5 23. 根據申請專利範圍第 1 或 5 項的醫藥組成物，其中具療效的量為約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 5 毫克/公斤/劑量。
- 10

裝

訂

線