

發明專利說明書 200418481

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92135084

※申請日期：92.12.11

※IPC 分類：A61K 31/515
C07D 239/64
A61P 25/16

壹、發明名稱：(中文/英文)

利用巴比妥酸衍生物來治療行動失調之方法

METHOD OF TREATING MOVEMENT DISORDERS USING BARBITURIC ACID DERIVATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

塔羅製藥愛爾蘭有限公司 / TARO PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED

代表人：(中文/英文)

柯林 凱文 / CONNELLY, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

愛爾蘭都柏林 1 · 北牆碼頭 25-28 號

25-28 North Wall Quay, Dublin 1, Ireland

國 籍：(中文/英文)

愛爾蘭 / Ireland

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

摩洛斯 丹尼爾 A. / MOROS, DANIEL A.

住居所地址：(中文/英文)

美國紐約州拉曲蒙特 · 瑪帕街 19 號

19 Maple Ave., Larchmont, New York 10538, USA

國 籍：(中文/英文)

美國 / USA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 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；2002, 12, 11；60/432, 470

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案主張先前美國臨時申請案第60/432,470號的優先權，其於2002年十二月十一日提出申請，其完整的內容係被納入於此作為參考。

發明領域

本發明關於行動失調（諸如：原發性顫抖）之治療，其經由一或更多5,5-二苯基巴比妥酸及其衍生物之投予。

【先前技術】

10 發明背景

行動失調

行動失調包括廣泛種類的疾病狀態及生理學上的狀況。非限制的實例包括多種異動症(dyskinesia)，諸如：顫抖(tremor)、肌張力不全症(dystonia)、舞蹈症(chorea)、指
15 痙症(athetosis)、肌肉抽搐症(tic disorders)、眼瞼痙攣(blepharospasm)、偏身顫搐(hemiballismus)、肌陣攣(myoclonus)、斜頸症(torticollis)、書寫者痙攣症(writer's cramp)、睡眠腳動症候群(restless leg syndrome)以及震顫(asterixis)。這些過度的或不正常的非自主性行動可能有速
20 度、頻率、週期性及進程的重大變化之特性。此種行動有時可被見於伴隨疾患諸如：巴金森氏症；原發性顫抖、a.k.a. 良性顫抖或家族性顫抖症；肌肉抽搐症諸如：妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)；特發性肌張力不全症（包括書寫痙攣症）、進行性核上眼神經麻痺症(progressive

supranuclear palsy)，以及威爾森氏症(Wilson's disease)。行動失調與癲癇之不同在於，行動失調通常係可壓抑的，其等於睡覺期間係減退的或消失的且可轉移的並且不伴隨失去意識。

- 5 所有行動失調中顫抖係最普遍的。顫抖係定義為一關節處藉由神經分佈的促動/拮抗肌(agonist/antagonist muscles)相反地收縮而產生之不自主的節奏性、抖動性動作，且有重複與規律的頻率。(Essential Tremor: A Practical Guide to Evaluation, Diagnosis, and Treatment, 10 *Clinician*, Vol. 19 (No. 2), pgs. 1-15, 2001)。其亦被列為所有神經學中最耗弱的症狀。例如，出現於上肢的輕微顫抖可使最簡單的工作無法進行。(Wasielewski P.G. et al., Pharmacologic Treatment of Tremor, *Movement Disorders*, Vol. 13, Supplement 3, 1998, pp 90-100)。與巴金森氏症關
15 連之原發性顫抖以及顫抖係臨床診療中最普遍形式的顫抖。(Wasielewski P.G. et al., Pharmacologic Treatment of Tremor, *Movement Disorders*, Vol. 13, Supplement 3, 1998, pp 90-100)。

- 原發性顫抖係最普遍型的顫抖且是所有行動失調的最
20 普遍者以及或許是最普遍的原發性神經性疾患。評估老年族群中的盛行率係1至22%，一保守的數字係1至2%。(Findley L.J., Epidemiology and Genetics of Essential Tremor, *Neurology*, 2000, 54 (Suppl. 4), S8-S13)。然而通常一次要問題且不與其他疾病相關者(因此稱為"良性顫抖或

良性原發性顫抖”），會引起許多個體的重大運動障礙。在其典型的形式中，該顫抖係涉及上肢及/或頭部。通常地，其具有一頻率為5-8 Hz，不休止，出現一持續的姿勢且動作不重大地惡化。(Marsden CD. *Origins of Normal and*
 5 *Pathological Tremor in Movement Disorders : Tremor.* Eds. L.J. Findley and R. Capildeo, New York. Oxford University Press, 1984, pp. 37-84)。

原發性顫抖的病因及病理學仍是未知的。未有病理受體被展現於屍體解剖研究 (autopsy) 中。葡萄糖及血流的
 10 正子放射型電腦斷層攝影(PET)研究已展現增加的活動於腦幹 (延腦)、視丘、小腦、紋狀體及感覺動作皮質中，此等僅是一般的發現。

巴金森氏症係一進行性疾患，於50歲以上的人中盛行率係1至2%。其具有全世界的分佈且無性別偏異。不像原
 15 發性顫抖，巴金森氏症係生命威脅性的。在早期階段，症狀包括(1)當患者在休息時，手、手臂、腿或腳搖晃。該搖晃係較顯著在身體的一側，且影響手較多於腳。然而，當該患者使用他或她的肌肉時，該搖晃通常馬上停止；(2)行動緩慢或行動短暫的、暫時的遲緩；(3)難以維持個人的平
 20 衡；及/或(4)患者的四肢僵化或僵硬。在晚期階段，症狀包括(1)面具臉（一靜止的臉部表情且眼睛很少眨眼）；(2)說話困難；以及(3)吞嚥困難。當巴金森氏症進展，患者可能被迫工作更少時數且減低其活動程度。簡單的工作變成一更大的挑戰，以及其可能需要某些家人及朋友來幫助。患

者會發現需使用輪椅來幫助其更容易活動，且其等日常活動可能需要幫助。

行動失調的現行治療

5 1. 原發性顫抖的治療

酒精仍是用於原發性顫抖的治療之最有效的單一藥劑。患者對酒精的反應之評估係從50至90%。(Koller, W.C., Hristove, A., Brin, M. Pharmacologic Treatment of Essential Tremor. Neurology 2000; 54 (Suppl 4), pp. 10 S30-S38.) 於某些個體中其效果可為戲劇化的。然而，酒精的半衰期係短的且其副作用係眾多的。

β -腎上腺素受器阻斷劑諸如普潘茶(propranolol)已被廣泛地使用了30年以上。然而，甚至有效益時，該臨床反應係變異的且不完全的。並且， β -腎上腺素受器阻斷劑可能係無效益於50%或更多患者中。

抗痙攣藥物撲米酮(primidone)已被展現有效於一重大次族群患者。撲米酮及 β -阻斷劑之比較性研究差異地報告療效相等或撲米酮有較大的效果。撲米酮，不像 β -阻斷藥劑，會完全地抑制某些患者的顫抖。(Findley, L.J., Cleaves, 20 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，撲米酮產生高發生率的副作用。並且，撲米酮對於頭部顫抖有小或無副作用，甚至四肢有正向反應的患者也是。撲米

酮係經轉換成兩種活性代謝物，苯巴比妥(phenobarbital)以及苯乙基丙二醯胺(PEMA)。PEMA已被發現不具有抗顫抖功效。

5 苯巴比妥具有某些抗顫抖效果，但不如撲米酮或 β -阻斷劑顯著，特別是當患者被以官能性改善來評估時。(Findley, L.J. *The Pharmacology of Essential Tremor in Movement Disorders* 2nd Edition. Morsden, C.D., Fahn S, Longdong : Butterworths, 1987.) 如下所述，苯巴比妥具有鎮靜效用且可壓抑呼吸。

10 已有關於更新的抗痙攣藥之簡短報告，特別是加巴潘汀(gabapentin)，提供原發性顫抖的治療效益。(參見Gironell, A., Kulisevsky, J., Lopez-Villegas, D., Hernandez, G., Pascual-Sedano, B., A Randomized Placebo-Controlled Comparative Trial of Gabapentin and Propanolol in
15 Essential Tremor. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, pp. 475-480.)

然而，沒有其他已被廣泛地用於此適應症之藥劑，或許是因為其神經學上的副作用及/或有限的功效。醋甲唑胺(Methazolamide)，一種碳酸酶抑制劑，已被報告有某些效益。(Meunter, M.D., Daube, J.R., Caviness, J.N., Miller, P.M.

20 Treatment of Essential Tremor with Methazolamide. *Mayo Clinic Proc*, 1991, 66, pp. 991-997.) 然而，撲米酮與普潘茶係僅有之兩種已在一般臨床診療中被證明有功效之處方藥。(Louis, E.D., *N. Eng. J. Med.*, 345, (12), 2001, pp. 887-891.)

Richter等人的美國專利第6,281,207號揭露藉由投予米氮平(mirtazapine)來對抗行動失調(諸如原發性顫抖)之方法。

手術治療對嚴重的失能原發性顫抖有時是有用的。這
5 最通常涉及視丘切除術(視丘的損害)以及,最新地,手術植入電極之使用。然而這些方式具有相當的潛在致病率。

因此,存在對於治療原發性顫抖及其他行動失調的方法之需求,該方法應具有最小副作用、高耐受性以及重大的有效性。

10 2. 巴金森氏症之治療

最廣泛地被認知用於巴金森氏症治療的藥物為左旋多巴(levodopa),係一藥物當其通過腦時可被轉換成多巴胺(dopamine)。左旋多巴減輕此疾病的症狀,因為多巴胺係人類肌肉正常功能所需的化學物質。其被稱為一替補藥因為
15 其替補了多巴胺。對於絕大多數的巴金森氏症患者,左旋多巴提供許多症狀的重大改善,包括顫抖。然而,此藥物的治療效益通常僅維持一有限的期間。約3至5年的治療後,左旋多巴變的較無效於許多患者之症狀減輕。若當該藥效係減弱時,有時該患者能輕易地行動或有輕微的顫抖
20 及僵硬,以及其他時間該患者難以行動。因為此一原因,醫生嘗試將左旋多巴的劑量維持儘可能的低或可能非到該症狀無法由其他方式處理時不開始以左旋多巴治療(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噁心、嘔吐、失去胃口、心跳

加速以及當人從一坐姿而站立時有降低的血壓。為了減輕這些副作用，左旋多巴通常與卡比多巴(carbidopa)合併處方，並且此藥物組合係以商品名 Sinemet™ (Bristol-Myers Squibb)被銷售。在 Sinemet™ 中卡比多巴防止左旋多巴在胃及肝臟中被代謝，所以較多的左旋多巴能進入腦中，其容許較低劑量的左旋多巴投予或增加了一經投予的左旋多巴劑量之功效。雖然卡比多巴有助於減輕左旋多巴的副作用，但是一少數百分比的服用 Sinemet™ 之患者在開始服用時或劑量增加時，仍有噁心、嘔吐及失去胃口。其他卡比多巴/左旋多巴組合藥劑的副作用包括口乾、白天嗜睡、緊張、做惡夢、失眠以及一種形式的運動功能波動稱為異動症，特點在於不自主的扭動。有時運動異常係因該藥劑的劑量太高而導致。

另一類的巴金森氏症醫藥係多巴胺促動劑(agonist)。多巴胺促動劑係能刺激人類腦中正常地反應於多巴胺的部份。在作用上，腦”認為”其正接收多巴胺，所以這些藥物有助於滿足腦對於多巴胺的需求。在美國最普遍被使用的多巴胺促動劑包括 Parlodel™ (溴隱亭(bromocriptine)，Novartis)、Permax™ (甲磺酸培高利特(pergolide mesylate)，Amarin)、MIRAPEX™ (鹽酸普拉克索(pramipexole hydrochloride)，Pharmacia & Upjohn) 以及 Requip™ (羅匹尼洛(ropinirole)，GlaxoSmithKline)。Parlodel™及Permax™係一化學品”麥角鹼(ergot)”的合成衍生物。其副作用係相似於左旋多巴：噁心、嘔吐、焦慮、

幻覺、頭重腳輕以及眩暈。一已知稀少的副作用係纖維化症(身體器官的膜內襯變厚或結疤)已被報告。MIRAPEX™已被顯示有效於治療該疾病早期的症狀而不需左旋多巴。在晚期期間，併用MIRAPEX™與左旋多巴可減少所需的左旋多巴劑量。MIRAPEX™之使用可引起嗜睡以及在日常活動中突然地昏睡之可能性，其可能造成駕駛時的意外。MIRAPEX™最普遍的副作用係噁心、失眠、便秘、部自主運動、想睡、站立時頭暈以及幻覺。

另一類的巴金森氏症醫藥係兒茶酚氧位甲基移轉酵素(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制劑(如：Tasmar™(多加邦(tolcapone, Roche Laboratories))以及Comtan™(恩卡朋(entacapone, Novartis)) COMT係在腦將左旋多巴轉換成多巴胺之前，破壞左旋多巴的兩種酵素之一者。當COMT酵素被COMT抑制劑阻斷時，多巴胺停留在腦中一段更長期間。該由已服用COMT抑制劑的患者報告出之最普遍的副作用包括：經常做惡夢或視覺幻覺、噁心、難入睡、白天嗜睡、頭痛以及過度的不自主動作。此外，在1998年美國食品及藥物管理局報告Tasmar™可引起肝臟損害，所以現在醫生係被建議經常地監控服用此藥患者以確定其等的肝臟功能係正常。

抗乙醯膽鹼也已被用於巴金森氏症之治療。在醫生開始以左旋多巴治療巴金森氏症患者前，其等可能處方抗乙醯膽鹼藥(諸如Artane™)來解除症狀。當腦部不能獲得足夠的多巴胺時，其產生增高量的稱為乙醯膽鹼之化學物

質，並且過多的乙醯膽鹼引起患者之顫抖及僵硬。抗乙醯膽鹼藥阻斷乙醯膽鹼的作用，所以其等係有效於減輕患者之顫抖及僵硬。抗乙醯膽鹼通常不被長期間處方，因為其等引起患者的副作用，包括口乾、視覺模糊、便秘、小便困難、昏亂以及幻覺。

多巴胺係在腦中由一稱為單胺氧化酶(MAO)的酵素破壞。因此，司吉寧(selegiline)以及其他MAO抑制劑幫助腦最佳地利用仍經產生的多巴胺及/或經其他藥物而被補充入腦的多巴胺。當一巴金森氏症患者服用一MAO抑制劑時，其減緩此酵素的進展，而增加可獲得於腦中之多巴胺的量。司吉寧的副作用包括胃灼熱、食慾不振、噁心、口乾、頭暈、便秘及失眠。

抗病毒藥劑諸如Symmetrel™(金剛烷胺(amantadine)，Endo Labs)於最新診斷的患者中提供輕微解除巴金森氏症狀。其已被用以治療此疾病許多年，但至今醫學研究者及醫生仍不能真正確定其如何作用於人腦中。不幸地，其傾向引起失眠及白天疲勞，以及其他已被報告的副作用包括紅或紫色皮膚斑點(同常在患者腿上)、腳腫、焦慮、頭暈、小便困難以及幻覺。(Lang, A.E. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 339 (16), 1998, pp. 1130-1143)

Richter等人的美國專利第6,281,207號揭露藉由投予米氮平(mirtazapine)來對抗行動失調(諸如原發性顫抖)之方法。

手術能戲劇性地減輕某些晚期巴金森氏症患者的症

狀。醫生可能建議此患者手術之選擇，因為其已服用藥物之組合一段長期時間，且這些藥物已變成越來越無效。蒼白球切除術(pallidectomy)或蒼白球燒灼術(pallidotomy)係一手術療程其中一損害係被產生於腦中的一特定區域（蒼白球(globus pallidus)）來助以回復正常活動所需之平衡。

5 已進行此一手術之多數患者獲得即時的、重大的改善於其等運作能力且此效益被延續至少一年。深部腦刺激術(DBS)已被臨床醫生使用作為蒼白球燒灼術之較佳替代。雖然這些手術療程已被產生某些所欲的結果，這些手術對巴金森

10 氏症的長期效用係未知的。因此，醫生一般地保留這些作為其等患者之最後治療手段。(Lang, A.E. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 339 (16), 1998, pp. 1130-1143)

觀諸前述，存在關於使用一具有最小副作用、高耐受性以及重大的有效性之活性藥劑來治療有關或無關於巴金森氏症狀之行動失調的方法之需求。

15

巴比妥酸衍生物

1. 鎮靜性巴比妥酸衍生物

巴比妥酸（或巴比妥酸衍生物）已被發展且被用作為首要的治療失眠藥物許多年。巴比妥酸壓抑呼吸驅動以及

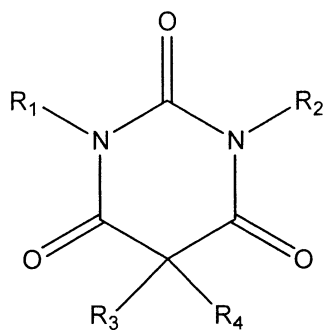
20 專責於呼吸節律特性之機制。(Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Chapter 17, 9th Edition, McGraw-Hill)。其等已牽涉數千死亡導因於意外的（或故意的）攝取（導致殺人、自殺或意外死亡），因為隨著急性藥劑過量其等係關連於嚴重的，通常致命的，中樞

神經系統(CNS)壓抑作用。巴比妥酸已被一實際部份的族群慢性地濫用。當與其他藥物共同投予時，巴比妥酸可與其等交互作用而有一潛在的致命結果。目前地或先前地臨床上使用之巴比妥酸包括異戊巴比妥(amobarbital)、巴比妥
 5 (barbital)、丁巴比妥(butabarbital)以及己巴比妥(hexobarbital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、硫巴比妥(thiamylal)、硫噴巴比妥(thiopental)。短至中期作用之巴比妥酸(諸如：異戊巴比
 10 妥、丁巴比妥、戊巴比妥、司可巴比妥以及艾巴比妥(vibarbital))係被用作鎮靜-安眠劑。苯巴比妥係被用作抗痙攣劑用於癲癇症的治療。超短效型巴比妥酸(諸如：硫巴比妥以及硫噴巴比妥)可被用作麻醉劑。(Craig, C.R. and Stitzel R.E., *Modern Pharmacology*, Chapter IV, 2nd Edition,
 15 1986, Little, Brown and Company, Boston/Toronto)

如前述，鎮靜性巴比妥酸諸如苯巴比妥已被發現具有某些抗顫抖效用。然而，其功效係被其強烈的副作用所嚴重地圍限。

2. 非鎮靜性巴比妥酸衍生物

20 Levitt等人的美國專利第4,628,056號('056號專利)揭露新穎側氧嘧啶衍生物，其化學式係



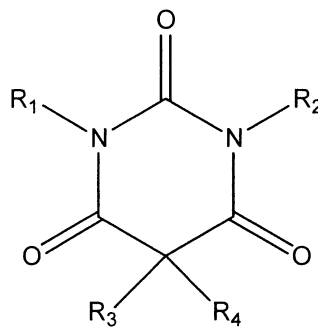
其中 R_1 及 R_2 可為相同或不同且各為氫或任擇地經低級烷
 氧基取代之低級烷，以及 R_3 及 R_4 可為相同或不同且各為
 苯基任擇地經低級烷或鹵素取代，但是當 R_1 及 R_2 係皆為
 5 氫時， R_3 及 R_4 係各經苯基取代。該'056 號專利揭露這些
 化合物係有用於作為抗痙攣劑，以及抗焦慮劑以及肌肉鬆
 弛劑。依據該'056 號專利，被給予這些化合物之動物繼續
 正常地行動且不呈現任何可觀察到的效果於移動、逃走行
 為或進食行為。該'056 號專利進一步說明該經揭露的化
 10 物係有用於治療哺乳類之緊張與壓力狀況以及神經失能，
 諸如全身痙攣、癲癇、肌肉僵硬、神經緊張及焦慮。該'056
 號專利未提及或建議此類化合物可被用以治療任何行動失
 調。

Gutman 等人的美國專利第 6,093,820 號('820 號專利)
 15 揭露烷氧基烷化醯脲化合物諸如：N-甲氧甲基乙琥胺、N-
 甲氧甲基格魯米特，以及 N-甲氧甲基-5,5-二苯基巴比妥酸
 係有用於治療痙攣、癲癇、肌肉僵硬或焦慮。再一次地，
 該'820 號專利未提及或建議此類化合物可被用以治療任何
 行動失調。

【發明內容】

發明概要

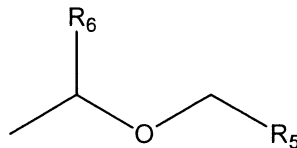
本發明提供一治療行動失調之方法，其包含投予一有效於該目的之量的如下述化學式(I)的化合物之至少一者：



5

其中 R₃ 及 R₄ 係各自獨立地為選自於以下所構成之組群：

低級烷、苯基、以及經苯基取代的低級烷，且 R₁ 及 R₂ 係各自獨立地選自於一氫原子或一下述化學式之基團



- 10 其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地選自於以下所構成之組群：H、
低級烷、苯基以及經苯基取代的低級烷；
或其等之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

一具體例中，該被以一或更多前述化合物治療的行動失調係原發性顫抖。

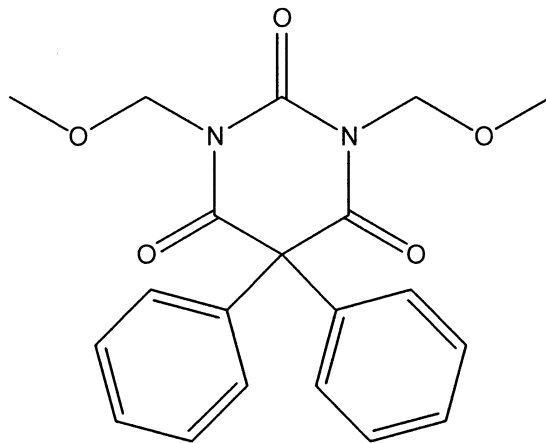
- 15 另一具體例中，該行動失調係相關於巴金森氏症之顫抖及/或肌張力不全症。

再一具體例中，該行動失調係與巴金森氏症不相關。

又一具體例中，該行動失調係書寫者痙攣症。

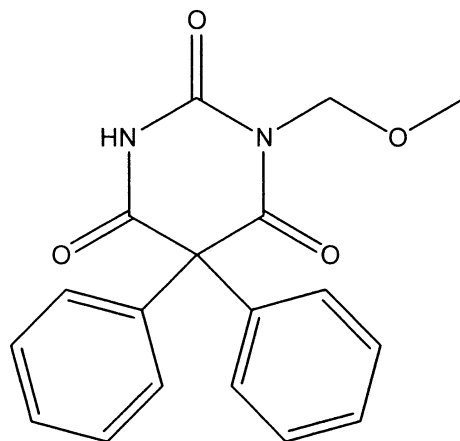
又另一具體例中，該行動失調係睡眠腳動症候群。

依據本發明的一較佳具體例，一治療原發性顫抖之方法，其包含投予一有效於該目的之量的如下述化學式(II)的化合物之至少一者：



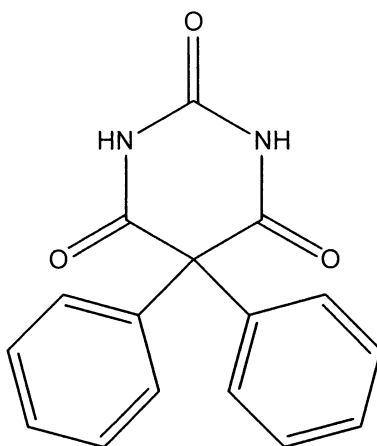
5 或其等之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

依據本發明的另一較佳具體例，一治療原發性顫抖之方法，其包含投予一有效於該目的之量的如下述化學式(III)的化合物之至少一者：



10 或其等之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

依據本發明的另一較佳具體例，一治療原發性顫抖之方法，其包含投予一有效於該目的之量的如下述化學式(IV)的化合物之至少一者：



或其等之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

圖式簡單說明

5 第 1 圖呈現，原發性顫抖患者在口服多次劑量的安慰劑或 DMMDPB 後，於基礎顫抖分數之平均絕對改變值以及 DMMDBP、MMMDPB 與 DPB 的血漿濃度，此係在下述實例 2 載示之研究中所觀測得者。

 第 2 圖呈現，原發性顫抖患者在口服多次劑量的安慰
10 劑或 DMMDPB 後，基礎顫抖分數之平均絕對改變值相對於 MMMDPB 與 DPB 的血漿濃度，此係在下述實例 2 載示之研究中所觀測得者。

本發明之詳細說明

15 本發明的特定具體例之描述中，爲了清楚起見特別的用語係被使用。但是，本發明係不欲被限制於該特定選擇的用語，並且被了解的是各特定的元件包括所有技術均等物，其係操作於一相似的方式以完成一相似的目的。然而，某些用語係被給予特定的定義，如下述：

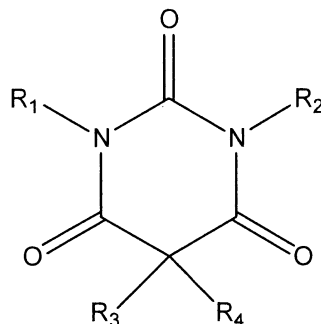
該應用於活性成份之”組合物”用語係被用於此來定義一包含至少兩種活性成份之單一藥學組成物（配方），或兩種或更多分開的藥學組成物（配方），其各自包含至少一活性成份，該等分開的藥學組成物係欲被相連地投予。

- 5 該”相連投予”用語以及其變異者（如，”被相連地投予”）被用來指稱兩種或更多活性成份係於不同的組成物中被同時地，或連續地投予。該連續的投予係被認為”相連的”，可是，該活性成份應被分開的投予，但不分開多於一時間間隔以仍能准許產生有益的效用，該效用係治療、防
- 10 止、停止、延緩發展一行動失調之發生及/或減低其危險性。例如，該等活性成份應被在同一天投予（如，各活性成份係每天一次或兩次），較佳地各活性成份被在一小時內投予，且最佳地被同時投予。

- 該”治療”用語以及其變異者（如，”治療”、 ”治療”）
- 15 係用來意指緩和、減輕或消除一受試者(subject)的至少一疾病症狀。例如，關於顫抖，該”治療”用語意指減少或消除顫抖或減低其強度或改善與顫抖相關的對等損傷。此減少或減低應為該患者的主治醫師可測量的或可認知的。

- 本發明目標係提供一用於治療諸如原發性顫抖或巴金森氏症之行動失調的方法。更特定地，其目標於有效地治療行動失調且無嚴重的危險性及/或副作用（通常與其他治療方式相關），或對於此等副作用及/或危險性有重大地數量之減低。該等危險性及副作用包括但不限於鎮靜、服藥過量的危險，以及呼吸停止。
- 20

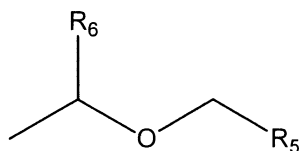
具有以下化學式(I)的環醯脲：



其中 R₃ 及 R₄ 係各自獨立地為選自於以下所構成之組群：

低級烷、苯基、以及經苯基取代的低級烷，且 R₁ 及 R₂ 係

5 各自獨立地選自於一氫原子或一下述化學式之基團



其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地選自於以下所構成之組群：H、

低級烷、苯基以及經苯基取代的低級烷，其等之一藥學上可接受的鹽、代謝物及前驅藥係有用於行動失調之治療，

10 特定地緣發性顫抖、顫抖或其他與巴金森氏症相關的行動失調、書寫者痙攣症或睡眠腳動症候群或任何前述之其他行動失調。

用於本發明方法中的一較佳類型的環醯脲係於 5 位置經二基取代的巴比妥酸衍生物。本發明的另一較佳具體例
15 使用 5,5-二苯基巴比妥酸及衍生物於行動失調之治療。用於本發明治療方法中的特佳化合物包括：N,N-二甲氧甲基二苯基巴比妥酸 (DMMDPB)、單甲氧甲基二苯基巴比妥酸 (MMMDPB) 以及二苯基巴比妥酸 (DPB)，以及其等藥學上可接受的鹽類及前驅藥。

有用於本發明治療方法之化合物可藉由任何已知的合成技術製得。爲了例示，美國專利第 4,628,056 號及第 6,093,820 號的整體係被納入於此作為參考，其等揭露被用於本發明的化合物之製備方法。用於製造 MMMDPB 的較佳路徑係載述於實例 1。

有用於本發明治療方法之化合物可被配製成組成物或配方，其等可額外地或選擇地包含任何適合的佐劑、賦形劑、添加劑、載劑、溶劑、額外的治療劑（例如，爲了相連使用作為一組合治療，而包括一或更多，例如，額外的藥劑用於對抗行動失調及/或一並存的生理學狀況）、生物可用性增強劑、副作用抑止劑或其他對該組成物對抗行動失調的效用不會有相反效果之成份。

本發明之抗行動失調化合物的藥學上可接受鹽類以及其生理學上功能性衍生物，包括衍生自一恰當鹼基之鹽類，該鹼基係諸如：一鹼金屬（如，鈉、鉀）、一鹼土金屬（如，鈣、鎂）、銨以及 NX_4^+ （其中 X 係 C_1 - C_4 烷基）。含一胺基的藥學上可接受鹽類包括有機羧酸鹽類，該有機羧酸係諸如：酒石酸、脂肪酸、環脂肪酸、芳族酸、雜環酸、羧酸以及磺酸類有機酸，諸如：例如，蟻酸、葡萄糖酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺苯甲酸、甲磺醯酸、水楊酸、羥苯甲酸、苯乙酸、杏仁酸、恩貝酸(embonic)（雙羥茶酸(pamoic)）、甲基磺酸、乙基磺酸、苯基磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羥乙基磺酸、磺胺酸、硬脂酸、藻酸、羥丁酸、

環己基胺基磺酸、半乳糖酸以及半乳糖醛酸以及相似者、乳糖酸、反丁二烯酸以及琥珀酸；有機磺酸，諸如：甲基磺酸、乙基磺酸、異硫羧酸(isothionic)、苯基磺酸以及對甲苯磺酸；以及無機酸，諸如：氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、磺胺酸、磷酸以及相似者。一具有一羥基的化合物之藥學上可接受的鹽係由該化合物的陰離子與一合適的陽離子構成，該陽離子諸如： Na^+ 、 NH_4^+ 或 NX_4^+ (其中 X 係，例如，一 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 Ca^{++} 、 Li^+ 、 Mg^{++} 或 K^+ 以及鋅或由以下所製成之有機鹽：一級、二級與三級胺、環胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-葡甲胺)以及普卡因以及相似者。所有這些鹽類可藉由傳統手段自其相對應化合物製得，例如，藉由游離態之化合物與恰當的酸或鹼反應。

爲了如此所述之治療使用，本發明之抗行動失調化合物的鹽類將是藥學上可接受的，亦即，其等將是衍生自一藥學上可接受的酸或鹼。然而，不是藥學上可接受的酸或鹼之鹽類可能發現有用於一藥學上可接受的化合物之製備或純化。所有的鹽類，不論是否衍生自一藥學上可接受的酸或鹼，係落入本發明範疇。於此所揭露的前驅藥以及活性代謝物亦落入本發明範疇。

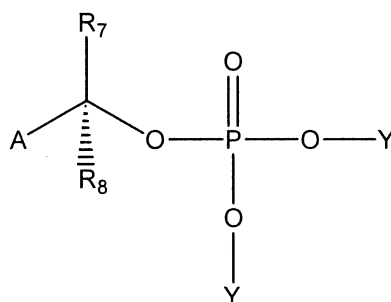
前驅藥

一前驅藥係一藥學上活性的化合物或更典型地，一非活性化合物其係藉由一代謝性轉型被轉換成一藥學上活性劑。在活體內，一前驅藥輕易地於生理狀況下進行化學變

化（如，被自然存在的酵素作用）導致該藥學上活性劑之釋放。前驅藥可被以一相同於其所欲轉換成之活性成份之方式被投予或其等可於一儲存器形式中被傳送，例如，一
5 穿透皮膚貼片或其他儲存器，其係被採用以准許（於一酵素或其他恰當反應劑供應下）一前驅藥隨時間緩慢地轉換成其活性成份，以及傳遞該活性成份至患者。

DMMDPB 之適合前驅藥包括，但不受限於，DMMDPB 的單及二磷酸鹽以及單及二膦氧烷基(phosphonoxyalkyl)衍生物。較佳的前驅藥係該單及二膦氧甲基衍生物。

10 該等前驅藥的例示性合成方法涉及一由如下所示化學式代表之誘導劑(derivatizing agent)：



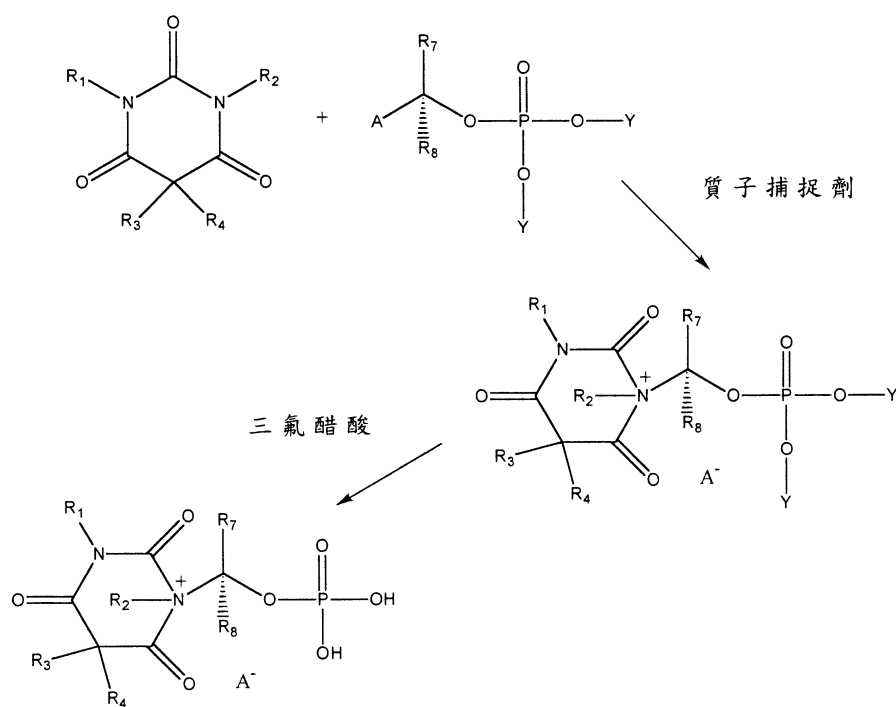
其中 A 係一離去基(leaving group)，在本發明化合物中其係被一親核性四級基取代。合適的離去基 A 包括，但不受限
15 於，甲苯磺酸基、三氟酸基、溴、氯、醋酸基以及羥基。合適的離去基之進一步討論可被獲得於 Hatshorn, S.R., Aliphatic Nucleophilic Substitution, Cambridge University Press, 1973。

20 R₇ 及 R₈ 係獨立地表示任何合適的有機或無機殘基(residue)，諸如，但不受限於，直鏈或支鏈烷基，諸如：甲基、乙基、丙基…等，一芳基，諸如：苄基或苯基，一環

烴，諸如：環己烷，或經一或更多異原子取代之任何上述者，諸如：S、N 或 O。

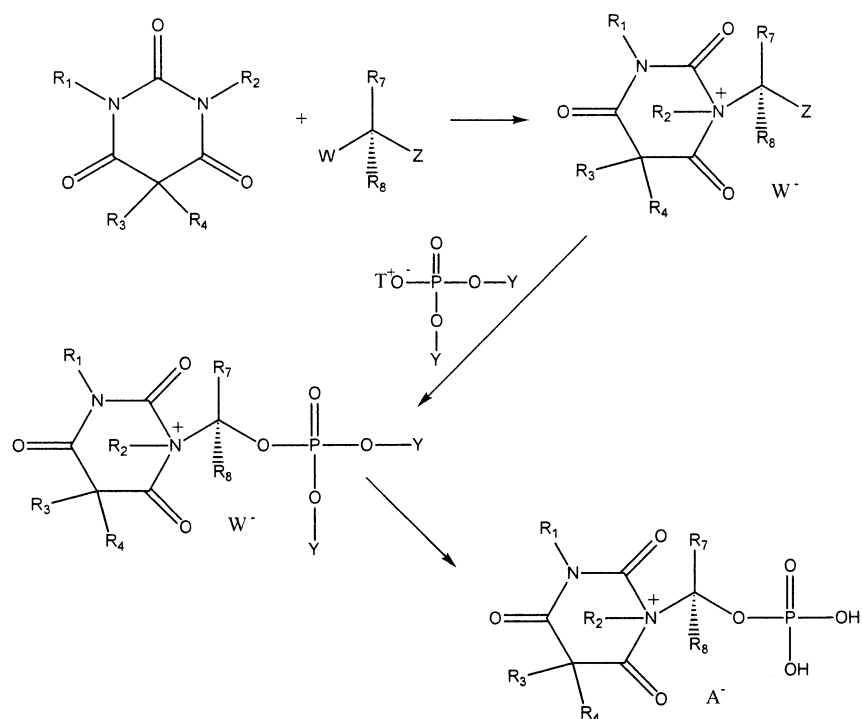
各個 Y 獨立地代表一磷酸保護基(protecting group)，諸如，但不受限於，甲基、乙基、四級丁基、苄基、異丙基或更一般地低級(C₁ - C₄)烷基或苄基。其他合適的磷酸保護基之實例可被獲得於 Green T.W., *et al.*, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley, New York, 1991。

合適的前驅藥之合成法可設想依據下述流程：



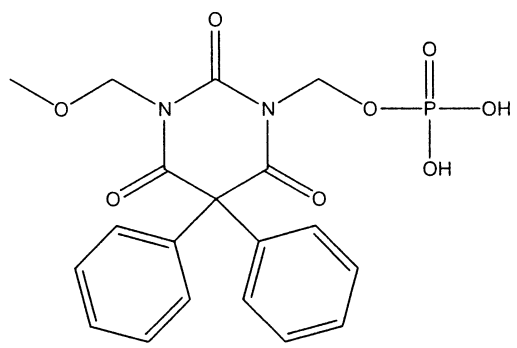
其中 R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 係如前述。

該前驅藥之另一合成法係如下流程所示。

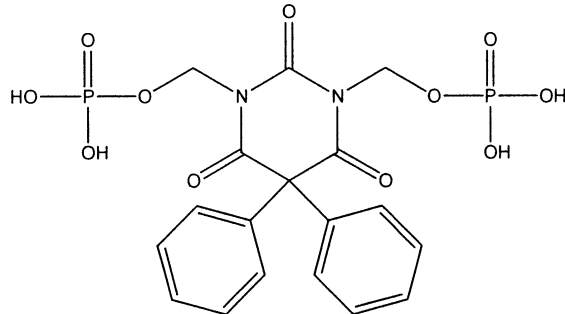


其中 W 及 Z 係相似於 A 之離去基，且可為相同的或不同的。T 係任何有機或無機的陽離子種類。用於該前驅藥的合成之合適的反應條件係被載述於美國專利第 5,985,856 號，其整體係被納入於此作為參考。隨後者係特定地欲被用於本發明之前驅藥的非限制性實例：

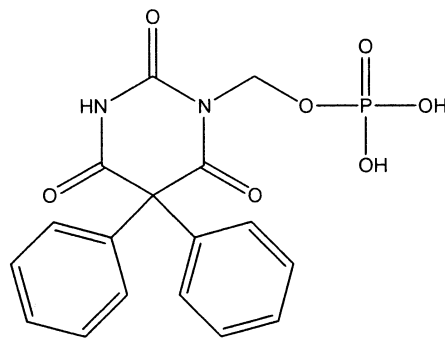
化學式 (V)



化學式(VI)



5 化學式(VII)



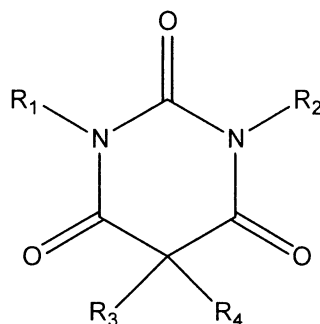
另外的前驅藥可輕易地藉由將本發明的一化合物的一
 羥基衍生物與一經活化的胺鹽基、半琥珀基或鹽基反應而
 10 被製備以產生一前驅藥酯。任擇地，該羥基衍生物可被與
 鹵烷酯或雙烷基縮醛反應或與醋酸酐縮合以產生另外的前
 驅藥。亦參見美國專利第 4,260,769 號及第 3,679,683 號，
 其等整體係被納入於此作為參考。

活性代謝物

15 一活性代謝物係一化合物其得自於另一化合物被投予
 至一受試者之後的代謝作用。代謝物能藉由詳知於習知技

藝的技術被確認。活性代謝物的實例係 MMMDPB 及 DPB，其等係各自產生於 DMMDPB 接受者。相反地，MMMDPB 及 DMMDPB 係各自為一 DPB 的前驅藥，且 DMMDPB 係一 MMMDPB 的前驅藥。

- 5 本發明亦企及行動失調之治療，其使用含有至少一為以下化學式之化合物的藥學劑型：



- 或一其等之藥學上可接受的鹽、代謝物、或前驅藥，其中 R₁, R₂, R₃ 及 R₄ 係如前述者，該藥學劑型可用於獸醫與人類醫藥用途。
- 10

- 在此藥學劑型中，該活性劑較佳的係被與一或更多其等之藥學上可接受的載劑一起利用以及可選擇的與任何其他治療成份一起使用。該（等）載劑必須是藥學上可接受的，其被認為相容於該配方之其他成份且不過度有害於其接受者。
- 15

- 被投予一對疾病或疾患有效的治療療程之該治療性化合物之一受試者較佳地係一哺乳類，更佳地係一人類，但可以是任何動物，包括一實驗動物其係於採用一動物模式之臨床試驗或篩選內容或活性實驗中。因此，如容易地被一具有通常技藝者所認知者，本發明方法及化合物係特定
- 20

- 地適於投予至任何動物，較佳地一哺乳類，以及包括，但不受限於，家畜（諸如：貓或狗等受試者）、農場動物（諸如但不受限於：牛、馬、山羊、綿羊以及豬等受試者）、研究動物（諸如：小鼠、大鼠、兔、山羊、豬、狗、貓等等）、
- 5 鳥類（諸如：基、火雞、鳴禽等等），用於獸醫醫藥使用。

依據該欲被治療的特定行動失調，一可被投予至受試者之適合的治療有效且安全的劑量，可容易地被熟習該項技藝者所界定，且無須過度實驗。

有效量

- 10 一般地，儘管本發明化合物用於依據本發明之治療用途的有效劑量可為廣泛地變異，但根據該特定的應用、行動失調或涉及的、可容易地被熟習該項技藝者所測量之生理狀態，該等被描述於此之化合物及組成物的適合有效劑量，以及用於達致治療效益者，將廣泛地為該受試者每天
- 15 每公斤體重為 10 微克(μg)至 150 毫克(mg)範圍之間，以及最佳地為每天每公斤體重為 100 μg 至 120 mg 範圍之間。該所欲的劑量可被呈現作為一或更多次劑量而在一天內適當的間隔被投予，或任擇地在單一劑量中，較佳地用於早上或傍晚投予。這些每日的劑量或次劑量可以單元劑型被
- 20 投予，例如，含有從約 150 mg 至約 1500 mg ，較佳地從約 200 mg 至約 1200 mg ，更佳地從約 250 mg 至約 850 mg ，以及最佳地每單元劑型係約 450 mg 之活性成份被每天地或每天兩次地投予。於特定具體例中，該每天劑量係相等於或較大於每單元劑型係約 200、250、300、350、400、450

mg 之活性成份被每天地或每天兩次地投予。少於約 1500 mg 之活性成份的每單元劑型或較佳地少於 1200 mg 係欲被每天地投予。該等上述較小的量能各自被每天一次或兩次地投予，只要該總量不超過 1500 mg 或較佳地 1200 mg。

- 5 最佳地，該每天的總量將不超過 1000 mg。任擇地，若該接受者的狀況需要，該劑量可以一連續式或脈動式注入被投予。治療的持續期間可為數十年、數年、數月、數週或數天。

- 被認知的是該有效劑量可依據下列事項而異：該患者
- 10 的年齡、性別、生理狀況、症狀的持續期間及嚴重度、任何的潛在疾病或疾患（如果有）之持續期間及嚴重度，以及對該被投予的化合物之反應性。依據地，該等前述範圍係最佳化的準則及目標。一劑量的有效性可被評估藉由使用，例如，被描述於 Fahn S. *et al.*, Clinical rating scale for
- 15 tremor, In: Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jancovic J., Tolosa E. (Eds.) 1998 Urban & Swarzenberg, Inc. Baltimore, MD, USA 225-234 之標準，此部份係被納入作為參考。

- 投予的模式及劑型係緊密相關於該等化合物或組成物
- 20 之所欲的治療量以及其用於所給予的治療應用之有效性。

合適的劑型包括但不限於口服的、經直腸的、舌下的、黏膜的、經鼻的、眼科的、皮下的、肌肉內的、靜脈內、穿透皮膚的、脊柱的、脊髓內、關節內、動脈內、蜘蛛膜下、支氣管、淋巴的以及子宮內的投予，以及其他用於活

性成份之全身性傳遞的劑型。適於口服投予之配方係較佳的。

爲了製備此等藥學劑型，一或更多前述化學式(I)之化合物係密切地被與一藥學載劑混合，依據傳統的藥學調配技術。依據所欲投予之製備物的型式，該載劑可具有一廣泛的變異型式。

爲了製備該口服劑型之組成物，任何慣用的藥學基質可被採用。因此，用於液態口服製備物諸如，例如，懸浮液、藥水以及溶液，合適的載劑以及添加劑包括水、乙二醇、油、酒精、香味劑、保存劑、著色劑以及相似者。用於固態口服製備物諸如，例如，粉末、膠囊以及藥片，合適的載劑以及添加劑包括澱粉、糖類、稀釋劑、顆粒化劑、潤滑劑、結合劑、破碎劑以及相似者。由於其等係易於投予，藥片及膠囊代表最有利的口服單元劑型。若所欲的，藥片可藉由標準技術被糖類塗覆或腸溶膜塗覆。

用於非口服的配方，該載劑將通常地包含無菌水，而其他成份，例如，幫助溶解度或保存之成份，可被包括。可注射的溶液也可被製備，在其中恰當的安定劑可被採用。在某些應用中，有利的係利用該活性劑於一"經負載的(vectorized)"型式，諸如藉由膠囊化該活性劑於一脂質體中或膠囊化的媒介，或藉由固定化該活性劑（例如，藉由共價結合、螯合或關聯性配位）在一合適的生物分子上，該生物分子係選自於蛋白質、脂蛋白、醣蛋白以及多醣。

本發明的治療方法使用之適於口服投予的配方可被呈

現為分離的單元，諸如膠囊、藥包、藥片或錠劑，各自含有一預定量的活性成份之粉末或顆粒。任擇地，於一水性藥液或一非水性液體中之懸浮液可被採用，諸如糖漿、藥液、乳劑或藥飲。

- 5 一藥片可藉由壓縮或塑形、或濕顆粒成形作用被製做，可選擇的有一或更多輔助成份。經壓縮的藥片可藉由於一合適的機械中與該活性化合物被壓縮而製備，該活性化合物係為一自由流動形態諸如粉末或顆粒，其可選擇地與一結合劑、破碎劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性劑
- 10 或釋放劑混合。包含粉末狀活性化合物與一合適載劑之混合物之經塑形的藥片可被製作，藉由塑形於一合適的機械。

- 一糖漿可被製作，藉由添加該活性化合物至一濃縮的有糖（例如，蔗糖）之水性溶液中，其中也可被添加任何輔助的成份。此輔助劑成份可包括香味劑、合適的保存劑、
- 15 延緩該糖結晶化的藥劑，以及增加任何其他成份的溶解度之藥劑，諸如一聚羥基醇，例如甘油或山梨醇。

- 適用於非口服投予之配方通常包含該活性化合物之一無菌水性製備物，其較佳的係等張於該接受者的血液（如，生理食鹽水溶液）。此類配方可包括懸浮劑以及稠化劑，以
- 20 及脂質體或其他微顆粒系統，其被設計來將該化合物標的至血液組份或一或更多器官。該等配方可被呈現於單元劑量或多次劑量形式。

非口服投予可包含任何適於全身性投遞或直接投予至CNS之形式。投予可為，例如，靜脈內、動脈內、脊髓腔

內、肌肉內、皮下、肌肉內、腹部內（如，腹腔內）等等，以及可被藉由注入幫浦（外在的或可植入的）或任何其他合適的手段以恰當作用至該所欲的投予形態。

5 鼻腔或其他黏膜噴霧配方（如，可吸入形式）能包含經純化的水性溶液其具有該活性化合物與保存劑及等張劑。此等配方係較佳地被調整至一相容於該鼻腔或其他黏膜之 pH 及等張狀態。任擇地，其等可為經精細地分割之粉末被懸浮於一氣體載劑中之形式。此等配方可藉由任何合適的手段或方法，如：噴霧器、霧化器、定劑量吸入器或
10 相似者，被傳遞。

用於直腸投予的配方可被呈現為一栓劑其有一合適的載劑，諸如可可脂、氫化脂肪或氫化脂肪羧酸。

穿透皮膚的配方可藉由使於一變凝性(thixotropic)或膠質性載劑中之該活性劑納入產生的配方中來製備，該載劑
15 係諸如纖維素基質，如：甲基纖維素或羥乙基纖維素，該產生的配方接著被包裝於一穿透皮膚裝置中而被採用來固定與穿戴者的皮膚接觸。

除了前述成份，本發明噴方可進一不包括一或更多輔助成份係選自於稀釋劑、緩衝劑、香味劑、結合劑、破碎
20 劑、界面活性劑、稠化劑、潤滑劑、保存劑（包括抗氧化劑），以及相似者。

本發明的配方可具有立即釋放、持續釋放、延緩發生釋放或任何其他習知技藝者已知之釋放廓形。

DMMDPB 的藥物動力學研究暗示在人類中該藥物係迅

速地被代謝成 MMMDPB 且之後緩慢地被代謝成 DPB。DPB 已被顯示其於某些癲癇活性的動物模式產生抗痙攣特質。

（然而，本案發明者已指出在行動失調中 MMMDPB 本身可為活性的。）在任何情況，DMMDPB 之投予產生 DPB 的持續來源，其已被顯示提供延長的抗痙攣活性。

DMMDPB 係一非鎮靜性巴比妥酸化合物類型之一員。其已被展現於動物模式中持有苯巴比妥之抗痙攣特性（'056 Patent）。因此，其提供巴比妥酸抗痙攣劑有一廣範圍的可能性，而無鎮定之副作用的劑量限制。藉減除鎮定作用，以及增加該耐受的劑量，藉由促使更高劑量之使用的因素，DMMDPB 更進一步提供一更有效的抗痙攣劑之可能性。所預期的是，當這些化合物（或其代謝物，如 MMMDPB 及 DPB）被用於治療行動失調時，這些效益的性質仍存留。

DMMDPB 係一前驅藥且係被轉換成 MMMDPB 再被轉換成 DPB，DPB 係 DMMDPB 的一活性代謝物。該後者轉換作用已被觀察於大鼠及狗以及人類中。DPB 係巴比妥類之一員，其顯現持有抗痙攣活性而無某些巴比妥酸之鎮靜催眠性質。其具有一更短於 DMMDPB 之作用時間。在人類中的藥物動力學研究指出 DPB 具有一排除半衰期為 55 小時，建議 DMMDPB 可以每天一次地投予而對患者順從度有好的影響。此訊息具有關連於行動失調之治療。

已有一實質體的科學工作研究該 DPB 於動物之效用。DPB 產生抗痙攣性質於某些癲癇活性之動物模式。DMMDPB 之利用產生了 DPB 的一持續來源，其提供延長

的抗癆瘰活性。

爲了評估在人類之安全性以及獲得藥物動物學訊息，一第 I 期單次劑量研究係被進行於全部有 64 個健康男性受試者。48 個受試者接受 DMMDPB 以及 16 個受試者接受安慰劑。全部 64 個受試者成功地完成該研究。該等受試者係健康的、不抽煙的男性介於 18 至 55 歲間。於膠囊中被口服地投予之 DMMDPB 的劑量係 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、600 mg、900 mg 或 1200 mg 於用餐狀況下（高脂肪早餐）。

DMMDPB、MMMDPB 以及 DPB 藥物動力學顯現高達 1200 mg 間，經投予的劑量及經測量的血漿位準之間近於線性。沒有神經學變化被觀察到。DMMDPB 劑量增加時對於認知或精神運動功能不具有清楚的影響。

一第 I 期多次劑量臨床研究係被進行於全部有 40 個健康男性受試者。30 個受試者接受 DMMDPB 以及 10 個受試者接受安慰劑。全部 40 個受試者成功地完成該研究。該等受試者係健康的、不抽煙的男性介於 18 至 55 歲間。全部 16 次劑量之 DMMDPB 係被口服地投予至各個受試者，第 1 週有一單次劑量，隨後一週內每天有兩次劑量。該等劑量係 150 mg、200 mg、300 mg、450 mg 或 600 mg 於用餐狀況下。DMMDPB 係可耐受的。輕微的不利事情係被觀察到，其亦發生於該等安慰劑受試者。高達 600 mg 間，DMMDPB、MMMDPB 以及 DPB 的藥物動力學呈現近於線性。DMMDPB、MMMDPB 以及 DPB 的最少血漿濃度在第

13、14 及 15 天神經學改變係被觀察到。DMMDPB 劑量增加時對於認知或精神運動功能不具有清楚的影響。

一第 I 期臨床研究係被進行於全部有 16 個健康男性受試者。12 個受試者接受 DMMDPB 以及 4 個受試者接受安慰劑。15 個受試者成功地完成該研究。該等受試者係健康的，不抽煙的男性介於 18 至 55 歲間。全部 28 次劑量之 DMMDPB 係被口服地投予，每天給予兩次共兩週。該等劑量係 450 mg 或 600 mg 於用餐狀況下。

DMMDPB 係可耐受的。輕微的不利事情係被觀察到，其亦發生於該等安慰劑受試者。高達 600 mg 間，DMMDPB、MMMDPB 以及 DPB 的藥物動力學呈現近於線性。DMMDPB、MMMDPB 以及 DPB 的最少血漿濃度在第 13、14 及 15 天其指出穩定狀態(DMMDPB、MMMDPB)以及近穩定狀態(DPB)係於劑量的第 14 天達到。沒有神經學改變被觀察到。DMMDPB 對於認知或精神運動功能具有小小的的影響或沒有。

對於視丘腹中間核之刺激作用顯現非常有效於顫抖之治療，不只在巴金森氏患者中且在原發性顫抖患者中。Lozano. Arch. Med. Res. 2000, 31(3):266-269; Kiss *et al.*, Neuroscience, 2002, 113(1):137-143.立體定位視丘切除術(stereotactic thalamotomy)已被用於巴金森氏症治療以及原發性顫抖之選擇病例。Balas *et al.*, Rev. Neurol. 2001, 32(6):520-524.這些發現暗示巴金森氏症與原發性顫抖的顫抖症狀可能是相似的，且本發明人全然預期其等係反應於

相同的治療。而且，本發明人引證的觀察性證據（本發明之治療係有效於書寫者痙攣症以及睡眠腳動症候群）支持本發明係有用於所有的行動失調之治療，無論該行動失調是否相關於一疾病（如，巴金森氏症）未知的或特發性的原因。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

實例

10 本發明特徵及優點係更完整地藉由以下非限制性實例呈現。

實例 1：MMMDPB 之合成

一反應器係被裝有氯苯(15 ml)，以及攪拌且 N₂ 流係被啟動。N,N'-雙甲氧甲基巴比妥酸(1.84 g)係被加入該反應器。該混合物係被攪拌 10 分鐘且之後被加熱至 55-60°C。該混合物再被攪拌 10 分鐘。氯化鋁(AlCl₃, 0.66 g)係被加入。該混合物係被在約 60°C 下攪拌 10 分鐘。該混合物係被至 100-110°C 且再被攪拌 10 分鐘。該混合物係被冷卻至 60°C。該 N₂ 流係被停止。一冷的氫氯酸溶液(32%, 0.5 ml)於去離子水(30 ml)中係被加入。該混合物係被在 5°C 下攪拌 30 分鐘。該懸浮液係經過濾，且該過濾物餅係被以冷氯苯(2 ml)清洗。來自該清洗動作之過濾液係被添加至該過濾動作之過濾液中。該氯苯（下方）相係經分離。該下方相之氯苯的多數係能蒸發的。產生的殘餘物係被以乙酸乙酯(10

ml)稀釋。在維持該溶液的溫度為 20°C 或更低時，該溶液係被以 0.5 N 氫氧化鈉(15 ml)萃取。該乙酸乙酯相係被以冷的去離子水(15 ml)清洗。水係被加入該鹼性萃取物中。在維持該溶液的溫度為低於 20°C 時，該萃取物係被以氫氯酸
 5 溶液(32%, 1 ml)酸化。該混合物係被攪拌 30 分鐘。該懸浮液接著被過濾。該過濾物餅係被以去離子水(5 ml)清洗而產生粗製的 MMMDPB。

該粗製的產物係如下述被純化。一第二反應器係被裝有乙醇(95%, 4.5 ml)。開始攪拌。該粗製的 MMMDPB(0.87
 10 g)係被加入該反應器中。該混合物係被加熱至 60°C 以及攪拌 30 分鐘。該混合物係被冷卻至室溫且攪拌 30 分鐘。該產生的懸浮液係被過濾。該過濾物餅係被以乙醇(95%, 1 ml)清洗。該濕產物係在一真空烤箱內於 60°C 下被乾燥約 10 分鐘。

15

實例 2：原發性顫抖的治療於第 II 期雙盲研究

使用確定的原發性顫抖之準則(由國家衛生組織 (NIH) 原發性顫抖之診斷準則以及顫抖觀察會 (TRIG)提出的用於原發性顫抖之診斷準則所分類)，十二個病人係被選擇。
 20 參見 Jankovic J. Essential Tremor: Clinical Characteristics, Neurology, 20000:54 (Suppl 4); S21-25，其整體係被納入於此作為參考。依據這些規則，患者必須雙側上肢都姿勢性顫抖且幅度評分一手為 2 或更高以及另一隻手為 1 或更高，其係可見的、持續的以及長期的(較佳地> 3 年)。在

開始本研究之前，患者係被縮減用藥及維生素、能量飲料、葡萄柚以及補充品 7 天。在縮減用藥後，開始本研究之前其等係被指示停止顫抖醫藥 14 天。有些飲食限制：

該等患者係隨機的接受 DMMDPB 400 mg 每天兩次於
5 早上及傍晚（12 小時間隔，每天全部劑量 800 mg）或安慰劑（9 個患者服藥，3 個患者服安慰劑）共 14 天。在用藥之前 1 天及開始用藥的兩天該等患者係被限制於評估神經學評量基礎值。顫抖之評估係在第 0、1、2、4、6、8、10、12、14、15、16、18、20 及最少治療終止後兩週，使用經
10 建立的評分方法。參見 See 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. 同時的 DMMDPB 血漿濃度係被測量。血液檢體係在下述時間被收
15 集：第 1、2、4、6、8、10、12、14 天以及於第 16、18、20、22 天的早上面談時以及試驗投藥後的第 2、4、8 及 12 小時。負面事件也被評估。

顫抖之評估係被進行於至少以下之一者：一臨床評分表進行、一患者報告式失能/症狀表以及神經生理學測量
20 （諸如，加速測量紀錄(accelerometric recordings)）。因為加速測量分數與官能失能分數之相關性已被評論於文獻中，臨床分級表及患者報告係被用來作為基本參數(primary parameters)。

解密(unblinding)後，患者 2-4，6-9 及 11 係被治療以

及患者 1、5 及 10 係服用安慰劑。如第 1 表所示，在以 DMMDBP 治療 14 天後，相較於基礎值，九個經治療的患者中有五個呈現大於 50% 的改善。安慰劑患者展現少於 50% 的改善。呈現於經藥物治療的患者之改善程度係有統計地意義的 ($p < 0.02$)，藉由單尾 t 檢定 (one-tail t test)。

第 1 表

	藥物反應			(C - B)		(D - B)		(D - C)	
受試者 #	基礎分數 “B”	第 1、2、4 天的平均值 “C”	第 6、8、10、12、14 天的平均值 “D”	第一期間的絕對變化	第一期間的 % 變化	整體變化 @14 天	整體 % 變化	第二期間差異	第二期間 % 變化
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%

基礎顫抖分數之平均絕對改變值以及 DMMDBP、MMMDPB 與 DPB 的血漿濃度係呈現於第 2 表及第 1 圖中。

第 2 表

時間		基礎顫抖分數 之絕對改變值		血漿濃度 (µg/ml)		
天	小時	安慰劑	藥物	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 = 未測定

原發性顫抖患者在口服多次劑量的 DMMDPB 後，基礎
5 顫抖分數之平均絕對改變值相對於 MMMDPB 與 DPB 的血
漿濃度係被呈現於第 2 圖。

第 3 表呈現經該藥物(DMMDPB)治療之患者與經一安
慰劑治療之患者之間，自基礎值(第-1 天)至一複合終點
(composite endpoint) (第 12 及 14 天的平均) 顫抖分數的
10 平均改變值之比較。該經治療的組別之平均絕對改變值係
18.3，相對於該安慰劑組別係 8.0。此差異係有統計地意義
的，藉由對獨立的組別之一 2-尾(2-tailed) Student's t-檢定
(p=0.05)。

第 3 表

治療	N	基礎顫抖分數 (第-1 天)	自基礎顫抖分數之絕 對改變值(第-1 天)	P 值 ¹
安慰劑	3	25.0	-8.0	0.05
藥物	8	32.0	-18.3	

N 係該組別之患者數。

¹ 患者的 t-檢定(t-test)，經藥物治療的 vs.安慰劑, 2-尾的(2-tailed)。

5 第 4 表呈現經該藥物(DMMDBP)治療之患者與經給予
一安慰劑的患者之間，自基礎值(第 0 天)至單一終點(single
endpoint) (第 14 天) 顫抖分數的線性趨勢之比較。所有介
於第 0 天及第 14 天間的資料點係被用於此分析。該基礎值
及第 14 天表現分數於該經藥物治療的組別中係個別為 32.0
10 以及 13.9，相較於該安慰劑組別係 25.0 及 16.0。該經藥物
治療的及安慰劑組別之從第 0 天至第 14 天的表現分數線性
趨勢係經發現有重大地差異，其使用一 2 因子混合 ANOVA
(2-factor mixed ANOVA)模式接著藉由一單尾 F-測試來用
於線性趨勢之比較(p=0.05)。這些重複的測量之統計分析
15 中，線性趨勢係被發現於這些受試者中，在被選擇的受試
者效用之間。

第 4 表

治療	N	基礎顫抖分數 (第-1 天)	自基礎顫抖分數之絕 對改變值(第-1 天)	P 值 ¹
安慰劑	3	25.0	16.0	0.05
藥物	8	32.0	13.9	

N 係該組別之患者數。

¹ 線性趨勢之差異，經藥物治療的 vs.安慰劑, 1-尾的(1-tailed)。

實例 3：巴金森氏症之治療

有經治療的、症狀性巴金森氏症之患者通常有以下困擾：顫抖、肌張力不全症以及次發於多巴胺性激導性劑 (dopaminergic agents) 之舞蹈症行動（異動症）以及全天性
5 顯著的運動機能波動（”藥效減弱(wearing-off)”或”活動-安靜(on-off)”）。此外，巴金森氏症可能有時有內在肌張力不全性徵。這些顫抖性徵可能藉由 T2000 或相關化合物之治療被減緩。

我們將選擇 25 個具有時好時壞現象之患者以及 25 個
10 有顫抖之患者（該兩組別可部份地重疊，亦即，某些患者可能展現兩種症狀）。這些患者將每天被口服地處理 400 至 800 mg 的 DMMDPB 共二至三週。患者將被隔天地觀察以評估該顫抖程度之減輕以及該表示”安靜(off)”狀態的時間，此觀察係使用統一巴金森氏症評定量表(UPDRS)之變
15 化。Koller, W.C., and Tolosa, E., Current and Emerging Drug Therapies in the Management of Parkinson's Disease, 50(6): S1-S48 (1998). 被預期的是治療兩週後，該經治療的患者將呈現如例行神經學檢視所例證之一 25-50%之顫抖減輕以及一 25-50%之安靜狀態的時間。

20 異動症（肌張力不全症以及舞蹈症）之改善亦將被評估。初步的觀察指出原發性顫抖患者之肌張力不全症狀（如，書寫阻滯(writer's block)）係被減緩，藉由使用每天 450 mg 的 DMMDPB 來治療顫抖之療法。被預期的是前述療程將呈現於肌張力不全及更多巴金森氏症患者之一般性

異動症中之有效性。

實例 4：以二磷氧甲基衍生物來治療原發性顫抖

使用確定的原發性顫抖之準則（由國家衛生組織（NIH）

- 5 原發性顫抖之診斷準則以及顫抖觀察會（TRIG）提出的用於原發性顫抖之診斷準則所分類），二十個病人將被選擇。參見 Jankovic J. Essential Tremor: Clinical Characteristics, Neurology, 2000;54 (Suppl 4); S21-25，其整體係被納入於此作為參考。

- 10 依據這些規則，患者必須雙側上肢都姿勢性顫抖且幅度評分一手為 2 或更高以及另一隻手為 1 或更高，其係可見的、持續的以及長期的（較佳地 > 3 年）。在開始本研究之前，患者係被縮減用藥及維生素、能量飲料、葡萄柚以及補充品 7 天。在縮減用藥後，開始本研究之前其等係被
- 15 指示停止顫抖醫藥 14 天。

- 該等患者係隨機的接受二磷氧甲基衍生物，400 mg 每天兩次於早上及傍晚（12 小時間隔，每天全部劑量 800 mg）或安慰劑（9 個患者服藥，3 個患者服安慰劑）共 14 天。在用藥之前 1 天及開始用藥的兩天該等患者係被限制於評估神經學評量基礎值。在用藥之前 1 天及開始用藥的兩天
- 20 該等患者係被限制於評估神經學評量基礎值。顫抖之評估係在第 0、1、2、4、6、8、10、12、14、15、16、18、20 及最少治療終止後兩週，使用經建立的評分方法。參見 See 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. 同時，二磷氧甲基衍生物、MMMDPB 以及 DPB 之血漿濃度係被測量。血液檢體係在下述時間被收集：第 1、2、4、6、8、10、12、14 天以及於第 16、18、20、22 天的早上面談時以及試驗投藥後的第 2、4、8 及 12 小時。

顫抖之評估係至少被進行於以下之一者：一臨床評分表、一患者報告式失能/症狀表以及神經生理學測量（諸如，加速測量紀錄(accelerometric recordings)）。因為加速測量分數與官能失能分數之相關性已被評論於文獻中，臨床分級表及患者報告係被用來作為基本參數(primary parameters)。

開示後，我們預期經二磷氧甲基衍生物治療之患者將呈現一重大地減少之顫抖，相對於經安慰劑治療者。

* * * * *

本說明書中所例示及討論之具體例係欲教示熟習本項技藝者該已知於發明者之最佳的實行及利用本發明之方法。本發明書中沒有一者係被視為限制本發明範疇者。在不悖離本發明下，本發明上述具體例的變化及變異係可能的，且係被熟習本項技藝者認知為於本發明之前述整體教示下。因此被了解的是，除了經特定地描述於本發明者以外，本發明所宣稱者及其等之均等物的範疇係可被實行。

所有經載述於此之專利案、申請案、公開案、測試方

法、文獻以及其他材料係被納入於此作為參考。

【圖式簡單說明】

第 1 圖呈現，原發性顫抖患者在口服多次劑量的安慰劑或 DMMDPB 後，於基礎顫抖分數之平均絕對改變值以及
5 DMMDPB、MMMDPB 與 DPB 的血漿濃度，此係在實例 2 載示之研究中所觀測得者。

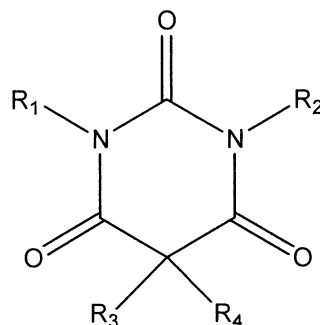
第 2 圖呈現，原發性顫抖患者在口服多次劑量的安慰劑或 DMMDPB 後，基礎顫抖分數之平均絕對改變值相對於
MMMDPB 與 DPB 的血漿濃度，此係在實例 2 載示之研究中所
10 觀測得者。

【圖式之主要元件代表符號表】

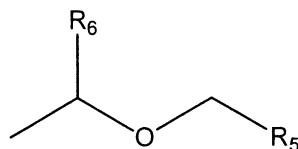
（無）

伍、中文發明摘要：

一種治療行動失調之方法，其包含投予一需要治療的人類或動物受試者一治療有效量的如下述化學式的化合物之至少一者：



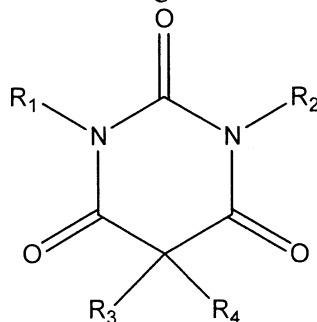
其中 R₃ 及 R₄ 係各自獨立地為選自於以下所構成之組群：低級烷、苯基、以及經苯基取代的低級烷，且 R₁ 及 R₂ 係各自獨立地選自於一氫原子或一下述化學式之基團



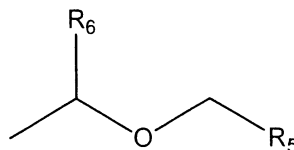
其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地選自於以下所構成之組群：H、低級烷、苯基以及經苯基取代的低級烷，或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

陸、英文發明摘要：

A method of treating movement disorders comprises administering to a human or animal subject in need of treatment a therapeutically effective amount of at least one compound according to the following formula:



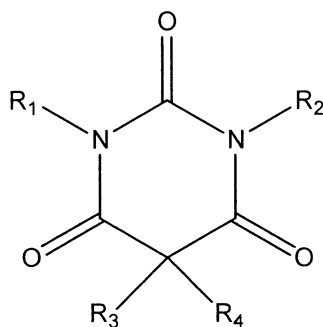
wherein R₃ and R₄ are each independently selected from the group consisting of lower alkyl, phenyl and lower alkyl substituted phenyl, and R₁ and R₂ are each independently either a hydrogen atom or a radical of the formula



wherein R₅ and R₆ are each independently selected from the group consisting of H, lower alkyl, phenyl and lower alkyl substituted phenyl, its pharmaceutically acceptable salts, metabolites and prodrugs thereof.

拾、申請專利範圍：

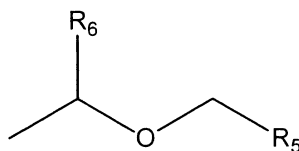
1. 一種治療行動失調之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一有效於該目的之量的如下述化學式之化合物：



5

或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物，

其中 R₃ 及 R₄ 係各自獨立地為選自於以下所構成之組群：低級烷、苯基、以及經苯基取代的低級烷，且 R₁ 及 R₂ 係各自獨立地選自於一氫原子或一下述化學式之基團

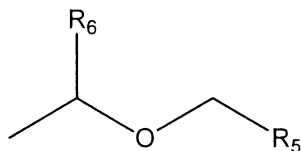


10

其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地選自於以下所構成之組群：H、低級烷、苯基以及經苯基取代的低級烷。

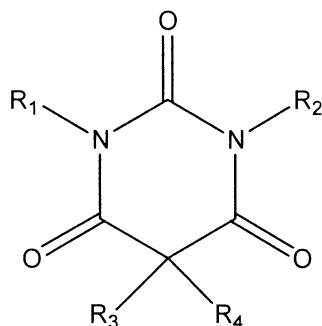
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地為 H 或低級烷。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R₃ 及 R₄ 係各自獨立地為苯基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R₁ 及 R₂ 之至少一者係被定義為下述化學式

15



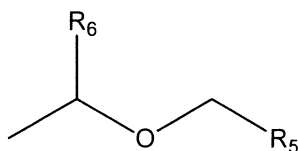
其中 R_5 及 R_6 係各自獨立地為 H 或低級烷。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_1 及 R_2 之至少一者係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。
- 5 6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係皆為苯基， R_1 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 R_2 係 H。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係皆為苯基，以及 R_1 與 R_2 係皆為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。
8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該行動失調係原發性顫抖。
- 10 9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該行動失調係巴金森氏症。
10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該治療有效量係從約 150 mg 至約 1500 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。
- 15 11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該治療有效量係從約 200 mg 至約 1200 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。
12. 一種治療行動失調之方法，其包含投予一需要治療的受試者一藥學劑型包含：
 - a) 一治療有效量的如下述化學式之化合物：



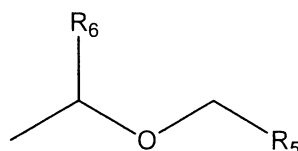
或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物，

其中 R_3 及 R_4 係各自獨立地為選自於以下所構成之組群：低級烷、苯基、以及經苯基取代的低級烷，且 R_1 及 R_2 係各自獨立地選自於一氫原子或一下述化學式之基團



其中 R_5 及 R_6 係各自獨立地選自於以下所構成之組群：H、低級烷、苯基以及經苯基取代的低級烷；以及
b)一藥學上可接受的載劑。

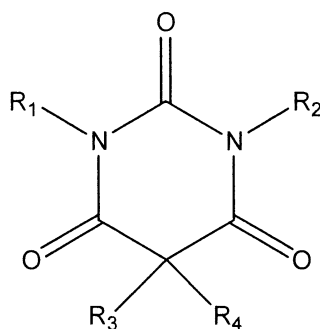
- 10 13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係各自獨立地為 H 或低級烷。
14. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 R_3 及 R_4 係皆為苯基。
15. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 R_1 及 R_2 之至少一者係被定義為下述化學式



- 15 其中 R_5 及 R_6 係各自獨立地選自於 H 或低級烷。

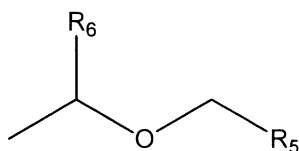
16. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 R_1 及 R_2 之至少一者係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

17. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係皆為苯基，
 R_1 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 R_2 係 H。
18. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係皆為苯基，
以及 R_1 與 R_2 係皆為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。
- 5 19. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該行動失調係原發性
顫抖。
20. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該行動失調係巴金森
氏症。
21. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該治療有效量係從約
10 150 mg 至約 1500 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。
22. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該治療有效量係從約
200 mg 至約 1200 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。
23. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該劑型係選自於以下
所構成之組群：口服的、經直腸的、局部的、舌下的、黏
15 膜的、經鼻的、眼科的、皮下的、肌肉內的、靜脈內、穿
透皮膚的、脊柱的、脊髓內、關節內、動脈內、蜘蛛膜下、
支氣管、淋巴的以及子宮內的投與劑型。
24. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該劑型係一口服地投
予劑型，選自於以下所構成之組群：藥片、膠囊、薄膜衣
20 片(caplet)、膠囊錠(gelcap)以及糖漿。
25. 一種治療原發性顫抖之方法，其包含投予一需要治療的受
試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化
學式之化合物：



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物，

其中 R₃ 及 R₄ 係各自獨立地為選自於以下所構成之組群：低級烷、苯基、以及經苯基取代的低級烷，且 R₁ 及 R₂ 係各自獨立地選自於一氫原子或一下述化學式之基團

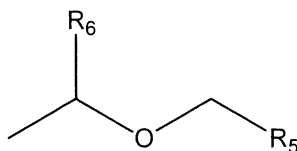


其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地選自於以下所構成之組群：H、低級烷、苯基以及經苯基取代的低級烷。

26. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地為 H 或低級烷。

27. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R₃ 及 R₄ 係皆為苯基。

28. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R₁ 及 R₂ 之至少一者係被定義為下述化學式



其中 R₅ 及 R₆ 係各自獨立地選自於 H 或低級烷。

29. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R₁ 及 R₂ 之至少一者係 -CH₂OCH₃。

30. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R₅ 及 R₆ 係皆為苯基，

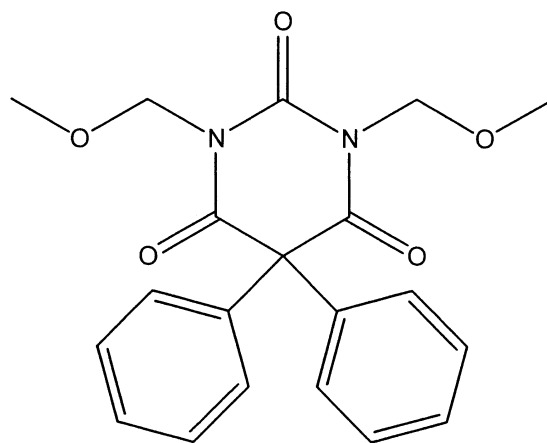
R_1 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 R_2 係 H 。

31. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係皆為苯基，以及 R_1 與 R_2 係皆為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

32. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該治療有效量係從約 150 mg 至約 1500 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。

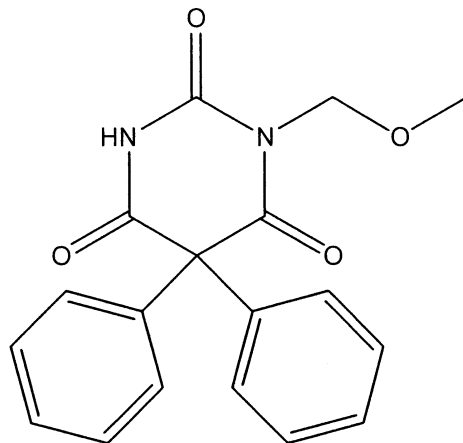
33. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該治療有效量係從約 200 mg 至約 1200 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。

34. 一種治療原發性顫抖之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

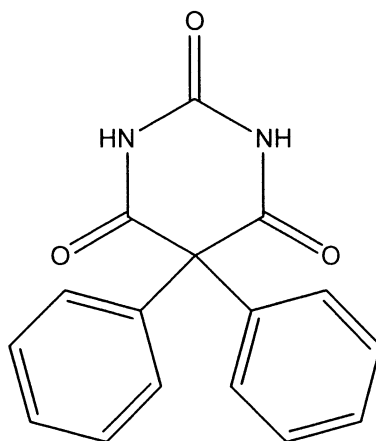
35. 一種治療原發性顫抖之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

36. 一種治療原發性顫抖之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：

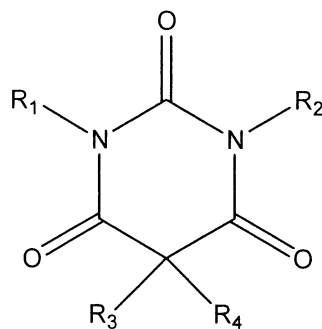
5



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

37. 一種治療巴金森氏症之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：

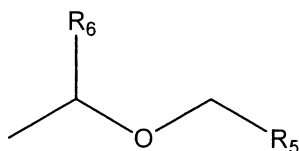
10



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物，

其中 R_3 及 R_4 係各自獨立地為選自於以下所構成之組群：低級烷、苯基、以及經苯基取代的低級烷，且 R_1 及 R_2 係各自

5 獨立地選自於一氫原子或一下述化學式之基團

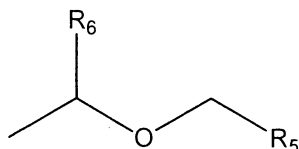


其中 R_5 及 R_6 係各自獨立地選自於以下所構成之組群：H、低級烷、苯基以及經苯基取代的低級烷。

38. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係各自獨立
10 地為 H 或低級烷。

39. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中 R_3 及 R_4 係皆為苯基。

40. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中 R_1 及 R_2 之至少一
者係被定義為下述化學式



15 其中 R_5 及 R_6 係各自獨立地選自於 H 或低級烷。

41. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中 R_1 及 R_2 之至少一者
係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

42. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係皆為苯基，

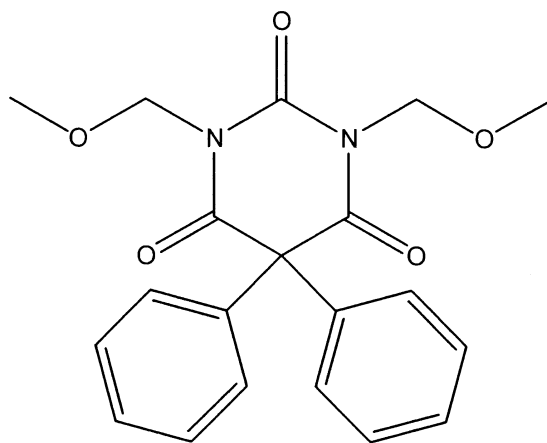
R_1 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 R_2 係 H 。

43. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中 R_5 及 R_6 係皆為苯基，以及 R_1 與 R_2 係皆為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

44. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中該治療有效量係從約 150 mg 至約 1500 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。

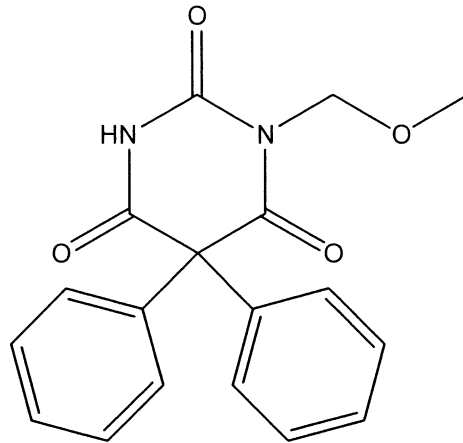
45. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中該治療有效量係從約 200 mg 至約 1200 mg，被投予於一或兩次分開的每日劑量。

46. 一種治療巴金森氏症之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

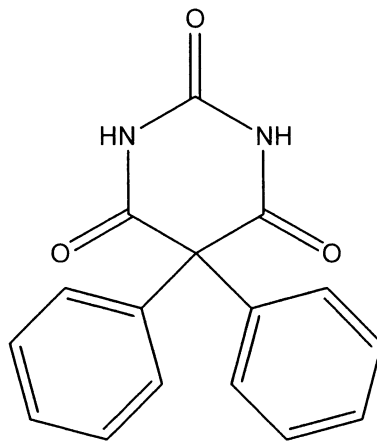
47. 一種治療巴金森氏症之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

48. 一種治療巴金森氏症之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：

5

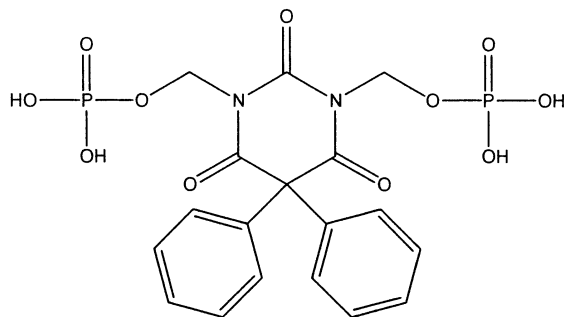


或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

49. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該行動失調係至少下列之一者：顫抖(tremor)、肌張力不全症(dystonia)、舞蹈症(chorea)、指痙症(athetosis)、肌肉抽搐症(tic disorders)、眼瞼痙攣(blepharospasm)、偏身顫搐(hemiballismus)、肌陣攣(myoclonus)、斜頸症(torticollis)、書寫者痙攣症(writer's cramp)、睡眠腳動症候群(restless leg syndrome)以及震顫(asterixis)。

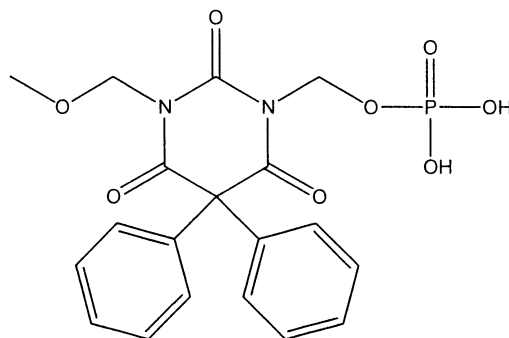
10

50. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該行動失調係至少下列之一者：巴金森氏症、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、進行性核上眼神經麻痺症 (progressive supranuclear palsy)，以及威爾森氏症 (Wilson's disease)。
51. 一種治療原發性顫抖之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

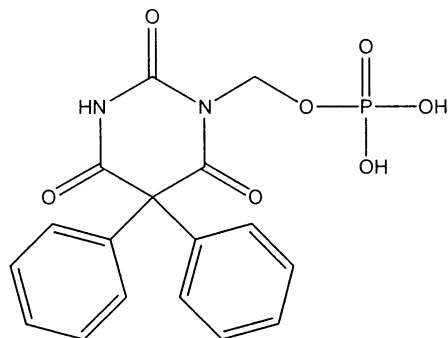
52. 一種治療原發性顫抖之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化學式之化合物：



或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

53. 一種治療原發性顫抖之方法，其包含投予一需要治療的受試者一組成物，該組成物包含一治療上有效量的如下述化

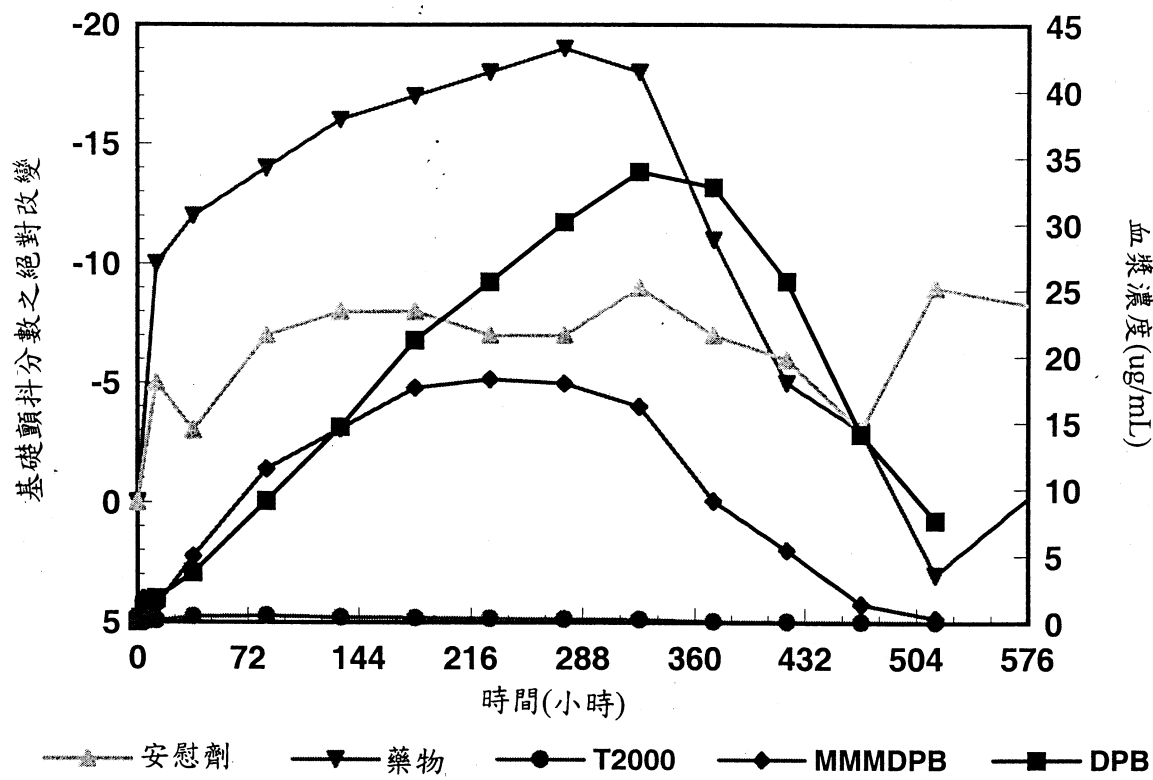
學式之化合物：



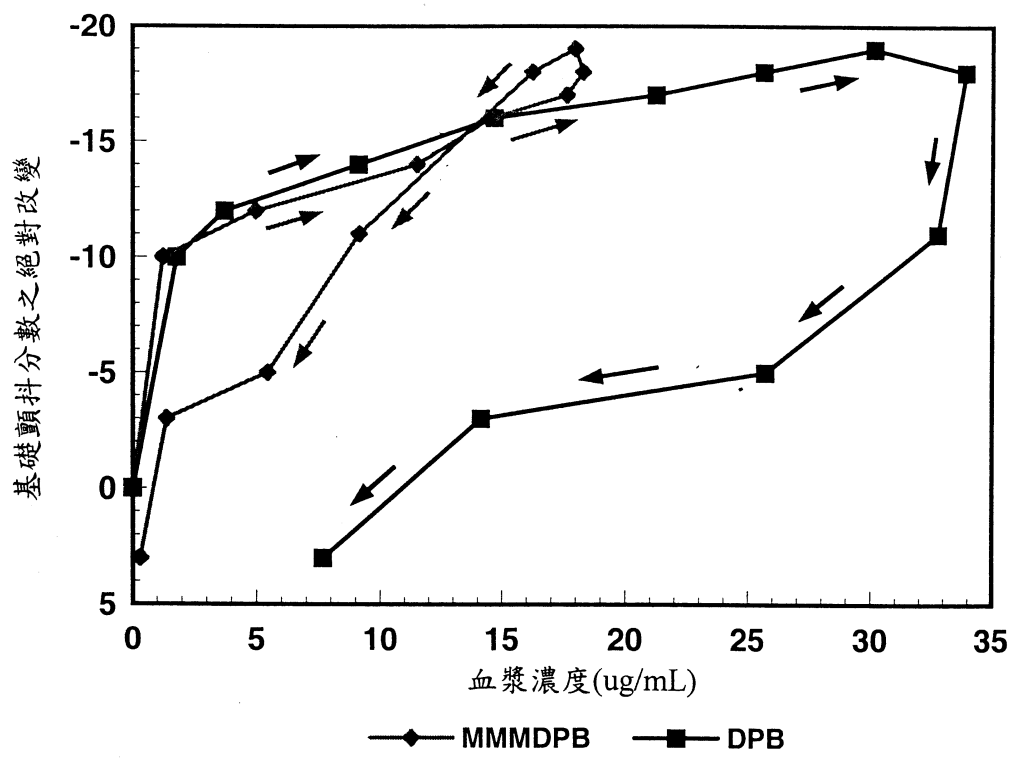
或其之一藥學上可接受的鹽、前驅藥或代謝物。

92135084

第 1 圖



第 2 圖



柒、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：

(無)