

民國 89 年 8 月 呈

申請日期	85 年 4 月 15 日
案 號	85104484
類 別	A61K 31/00

89.8.15
A4
C4

公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 450816
新 型

一、發明 名稱	中 文	用於治療與基底神經結神經傳導途徑官能障礙有關之神經性精神病 癱候群的咪唑並 [1, 2-a] 吡啶-3-乙醯胺衍生物醫藥組成 物
	英 文	Pharmaceutical composition comprising imidazo 1,2-a pyridine-3-acetamide derivatives for the treatment of neuropsychiatric syndromes associated with dysfunction of the neural circuits of the basal ganglia
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾蓮娜·斑尼卡薩 Benincasa, Elena
	國 籍	(1) 義大利 (1) 義大利羅馬·塔斯比路一二四號 Via Tespi, 124, 00125 Roma RM, Italy
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 克萊頓-貿易投資公司 Clarendon-Trading E Investimentos LDA
	國 籍	(1) 葡萄牙
	住、居所 (事務所)	(1) 葡萄牙馬狄拉方丘瑪契斯路安德三號 3 Andar, Rua dos Murcas 88, Funchal, Madeira, Portugal
	代 表 人 姓 名	(1) 伊泰羅·瑪西 Muci, Italo Arturo

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

450816

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

義大利 1995年4月7日 RM 95 A 000223 無主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

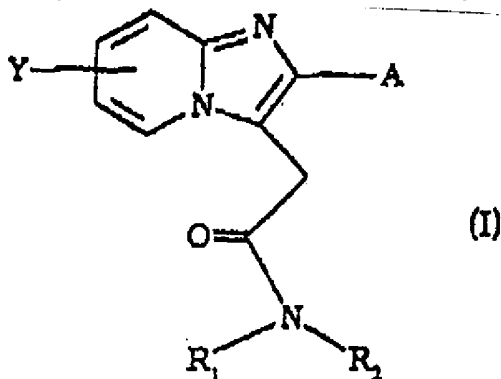
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明有關一種咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺衍生物之新穎治療用途，其係治療帕金森氏症、帕金森氏症癱瘓候群、其他錐體外神經癱瘓候群（“帕金森氏症陽性”）、強迫觀念-強迫行為疾病及其他強迫觀念-強迫行為癱瘓候群、及額面和皮質下癱瘓。

該咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺衍生物係揭示於 EP - B - 0 0 5 0 5 6 3 中且具有通式 (I)



其中

- Y 表示氫或鹵素原子或 C₁₋₄ 烷基，

- A 表示萘基或基團 ，其中 X₁ 及 X₂ 個別係氫或鹵素原子、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基或 CF₃、

CH₃S-、CH₃SO₂- 或 -NO₂，且 R₁ 及 R₂ 個別表示氫原子或直鏈或支鏈 C₁₋₅ 烷基，其係不經取代或經一個或多個鹵素原子、羥基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、胺甲醯基或 C₁₋₁₄ 烷氧基所取代，或烯丙基、或炔丙基、或

C₃₋₆ 環烷基、或苄基、或苯基，但 R₁ 及 R₂ 不能同時皆為氫，或 -NR₁R₂ 表示含有由 3 個至 6 個碳原子之雜環

，或式 之雜環，其中 X 係 O, S, CHOR' 或 N

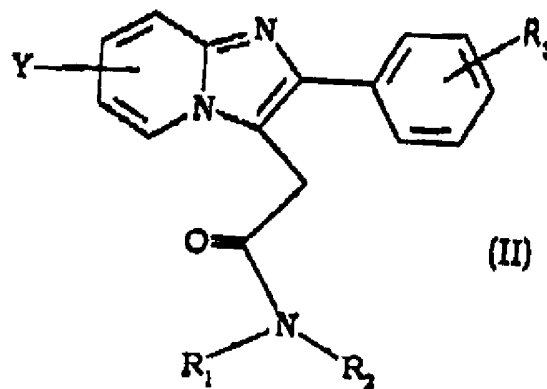
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

— R, R' 係氫或苄基, 且 R 係氫、C₁₋₄烷基、或苯基, 其不經取代或經甲氧基或鹵素原子所取代。

此等咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺衍生物中, 具下式(II)之咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺特佳



其中

- R₃ 係鹵素, 較佳係氯, 或 C₁₋₄烷基;
- Y 係鹵素, 較佳係氯, 或 C₁₋₄烷基; 且
- R₁ 及 R₂ 相同或相異且係氫或 C₁₋₄烷基, 而若比登(Zolpidem)〔N, N, 6-三甲基-2-(4-甲基苯基)咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺半酒石酸鹽〕特性。

本發明亦有關一種藥學組成物, 其包含前述活性要素及至少一種藥學上可接受之輔劑。單元劑型之該組成物較佳包含由 5 至 20 mg 活性要素。

若比登〔N, N, 6-三甲基-2-(4-甲基苯基)咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺半酒石酸鹽〕在目前為止僅充作安眠藥。治療失眠症時, 係於就寢時服

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

用 5 - 20 mg 若比登。

若比登之吸收迅速且^{完全}，即使係經口給藥亦然。在人體內之絕對生物利用率約 70%。健康自願者口服 10 mg 若比登時，在 0.5 - 3 小時後達到尖峰血漿濃度，而血漿半生期係 0.7 - 3.5 小時。殘留未鍵結於血漿蛋白質之分率約 8% (Thenot et al., Pharmacokinetics and metabolism of zolpidem in various animal species and in humans, in: Sauvanct, Langer and Morselli, Imidazo-pyridines in sleep disorders, Raven Press, NY, 1988; Depoortere et al., Zolpidem, a novel non-benzodiazepine hypnotic, I, Neuropharmacological and behavioural effects, J. Pharmacol, Exp. Ther., 237:649-60, 1986)。

雖然若比登具有苯並二氮雜草之功效特性。但當劑量增加時，此者之出現順序不同。產生鎮靜及安眠效果之劑量遠比產生其他效果所需者低得多 (抗驚厥、舒解焦慮及肌肉鬆弛) (Zivkovic et al., P. Barthouil (Ed.), Insomnie et Imidazopyridines, Excerpta Medica, 1990)。若比登縮短睡眠開始潛期及夜間醒覺之次數，而增加整體睡眠時間。弗馬茲尼 (Flumazenil) 拮抗若比登之所有功效，如同其對苯並二氮雜草之作用 (Depoortere et al., Zolpidem, a novel non-benzodiazepine hypnotic, I, Neuropharmacological and behavioural effects, J. Pharmacol. Exp. Ther., 237:649-60,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

1986)。若比登之急性、亞急性及慢性毒性皆最小(J. C. Friedmann, A. Prenez, Safety evaluation of zolpidem, in: Sauvanet, Langer, Morselli, Imidazopyridine in sleep disorders, Raven Press, NY, 1988)。

於患者體內之安全性研究顯示若比登係安全藥物，其可能誘發通常與劑量有關之反效果，且可視為其藥學性質之延伸。此類反效果包括眩暈、頭痛及紊亂(R. Palminteri, G. Narbonne, Safety profile of zolpidem, in: Sauvanet, Langer, Morselli, Imidazopyridines in sleep disorders, Raven Press, NY, 1988)。

若比登與苯並二氮雜草之相異處在於其與 ω 受體部位之鍵結具有不合型之趨式。GABA-A受體複體包含供GABA-A所用之受體、供Cl⁻離子使用之通道及 ω 部位(供苯並二氮雜草、咪唑並吡啶、環吡咯酮所用之辨識部位)。若比登與 ω 部位相互作用，如用苯並二氮雜草般地藉著增加Cl⁻通道因GABA而開啓之頻率而增強受體對GABA之反應。大部分苯並二氮雜草對各種 ω 受體次常型(ω_1 、 ω_2 、 ω_3)之選擇性皆較差。

相反地，重點係指出許多咪唑並[1,2-a]吡啶-3-乙醯胺(包括若比登及阿比登(alpiclem))對 ω_1 (BZ₁)受體次常型顯示高度選擇性(Langer et al., zolpidem and alpidem: two imidazopyridines with selectivity for ω_1 - and ω_3 - receptor subty-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

pes, in: G. Biggio, E. Costa (Eds.), GABA and benzodiazepine receptor subtypes, Raven Press, NY, 1990)。

咪唑並 (1, 2 - a) 吡啶 - 3 - 乙醯胺阿比登具有式 (I I) , 其中 Y 及 R₃ 兩者皆係氫, 而 R₁ 及 R₂ 兩者皆係 C₁₋₄ 烷基。阿比登顯然具優越之舒解焦慮作用, 且係 ω_1 (B Z₁) 受體次常型之選擇性拮抗劑, 亦可降低黑質網部之活性 (G. Mereu et al., Reduction of reticulata neuronal activity by zolpidem and alpidem, two imidazopyridines with high affinity for type I benzodiazepine receptor, Eur. J. Pharmacol., 179: 339-345, 1990) 。

於老鼠及猴類體內之體外研究及體內研究顯示若比登選擇性地鍵結於苯並二氮雜草受體之次常型 B Z₁ (ω_1) 上。體外進行之研究 (Arbilla et al., Pharmacological profile of the imidazopyridine zolpidem at benzodiazepine receptors and electrocorticogram in rats, Naunyn-Schmiedeberg's Arch, Pharmacol., 330: 248-251, 1985) 及體內者 (Zivkovic et al., P. Bathouil (Ed), Insomnie et Imidazopyridines, Excerpta Medica, 1990) 顯示若比登在誘發由 G A B A 激能機構所調節之效果方面, 較苯並二氮雜草有效。

在腹部淡蒼體及黑質網部中發現最高密度之 B Z₁ 受體 (Langer et al., Receptors involved in the mech-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

anism of action of zolpidem , in: Sauvanet, Langer and Morselli, Imidazopyridines in sleep disorders, Raven Press, 1988) , 該二者係基底神經結之兩個輸出結構。相對地, 在另一種中樞神經系統(CNS) 結構中, 或係 BZ_2 受體佔優勢(尾核, 被殼) 或同時存有 BZ_1 及 BZ_2 受體(額骨與頂骨皮質、立腦) 。

然而, 若比登充作安眠藥之已知治療用途及構成本發明目的者並無任何關連。

現在已發現若比登可治療帕金森氏症、帕金森氏症癱瘓候群、其他椎體外神經癱瘓候群(“帕金森癱瘓候群陽性”) 強迫觀念—強迫行為疾病及其他強迫觀念—強迫行為癱瘓候群、及額面和皮質下癱瘓。

帕金森氏症(PD) 之特徵係在黑質緻密部及其在紋狀體中之多巴胺激導性突出物(尾核及被殼) 中出現變性損傷。該疾病於臨床上之特徵係出現下列三種主要徵兆中之至少兩種: 運動徐緩、僵硬、震顫。在百種人口中, PD 之罹患率係每 100,000 人有 84 至 187 人。

在 PD 中, 紋狀體多巴胺激導性神經支配之降低, 經由兩個別傳導途徑(直接及間接) 使淡蒼體之內部區段的活性過高(Vitek et al., Soc. Neurosci. Abstracts, 19:1584, 1993), 其對下列兩結構具有抑制效果:

(a) 對立腦前外核而言, 造成腦部皮質某些區域之立腦的刺激減低, 尤其是補充運動區(L. Cote, M. D. Crutcher, The basal ganglia, in: E. R. Kandel, J.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

H. Schwartz, T. M. Jessel (Eds.), Principles of Neural Sciences, Elsevier, 1991) ;

(b) 對橋腦核腳而言，使前庭脊柱及網狀脊柱下行路徑之刺激降低。

此種在 P D 內所發現之淡蒼體內部區段之抑制性活動過度係經由以下兩種傳導途徑達成：(1) ‘直接’傳導途徑：此種途徑中，多巴胺具有由 D₁ 受體所調節之刺激效果。因此，在 P D 中，伸入淡蒼體內部區段之被殼神經元的多巴胺激導性黑質紋狀體刺激降低，使內部淡蒼體之被殼的抑制降低，因此被刺激；(2)：‘間接’傳導途徑：此傳導途徑中，多巴胺具有由 D₂ 受體調節之抑制效果。因此，在 P D 中，伸入淡蒼體外部區段內之被殼神經元之多巴胺激導性黑質紋狀體抑制之降低，使外部淡蒼體之被殼抑制性增加，而降低外部淡蒼體對丘腦下核上之外部淡蒼體之抑制效果降低；結果立腦下核被刺激，而依序刺激淡蒼體之內部區段。

多年來，最廣泛用以治療 P D 之藥物係左旋多巴 (levodopa) (L - d o p a)，多巴胺代謝先質，其無法使血—腦障壁交聯。大部分 L - d o p a 係於到達 CNS 作用部位之前定期代謝。因此，單獨使用之 L - d o p a 僅有在極高劑量下具有抗帕金森氏症效果；常造成嚴重副作用 (食慾喪失、噁心及嘔吐，起立性血壓過低等)。

因此，常簡便地結合 L - d o p a 與產生 D O P A 脫羧酶之末稍抑制性之藥物。此等藥物 (本哲載 (benser-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

zide) 及卡必多巴(carbidopa)防止L-多巴於末稍代謝(即到達CNS之前),因此減低達到療效所需之L-dopa劑量,故亦降低前述副作用。

PD患者中,長期使用L-dopa治療(即使同時給予末稍dopa-脫羧酶抑制劑)經常產生其他令人不悅之副作用,諸如常見之因對L-dopa過敏所致之運動困難(頭、頸及軀幹之舞蹈狀移動)。

使用L-dopa治療之主要缺點係此藥物隨著時間喪失其對PD患者之原始功效。使用L-dopa連續治療數年後,帕金森症癱候群顯然愈無法以藥物控制。亦常開始有運動性能之波動(開-關式波動):“開”時期:特徵係在給予L-dopa後之數小時期間,持續有良好之運動性能,在全日中與具有運動癱候群加重惡化之特色之“關”時間交替。在開始以L-dopa治療之前,未發現此種開關效應。

L-dopa於PD患者體內漸進式地喪失功效之情況產生數個複雜之治療問題。已有人提出使用可能最低劑量之該藥物開始給藥對此情況有所幫助。然而,現在正在討論於疾病早期完全使用L-dopa之適當性。

多巴胺促進藥物(溴克瑞汀(bromocriptine)、里蘇瑞(lisuride)、波者賴(pergolide))直接作用於多巴胺激導性受體上,且可能取代L-dopa,其亦可與之結合使用者。然而,多巴胺-促進藥物亦產生主要副作用(精神性紊亂、噁心、嘔吐、血壓過低、紅斑性肢

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

痛病) 。如同 L - d o p a , 此等效應足以使該治療擱置不同。

P D 之藥物治療中之研究目前正檢視下列種類之藥物：新穎之多巴胺激導性促進劑、兒茶酚 - O - 甲基 - 轉移酶抑制劑、谷胺醯胺激導性 N M D A 受體之拮抗劑、谷胺酸酯釋放抑制劑 (D. B. Calne, Treatment of Parkinson's Disease, N. Engl. J. Med., 329:1021-1027, 1993) 。

先前已有人提出，理論上作用於 G A B A 激導性系統之藥物對 P D 具有價值 (J. Jankovich, C. D. Marsden, Therapeutic strategies in Parkinson's disease, in; J. Jankovich, E. Tolosa (Eds.), Parkinson's disease and movement disorders, Urban & Schwarzenberg, 1988) 。然而，顯示此等藥物可實際證明有效之實驗證據極少。有個別之記錄顯示在經予據推側會降低、衰弱”效應之 G A B A 促進劑普加拜 (progabide) 後，P D 患者體內有些微有利之效應產生 (K. J. Bergman, Progabide: a new GABA-mimetic agent clinical use, Clin. Neuropharmacol., 8:6-13, 1985) 。

近來，亦有記錄顯示新穎之神經外科研究，可在 P D 患者體內誘發後腹部淡蒼體之趨異體性損傷 (Laitinen et al., Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease, J. Neurosurg., 76:53-61, 1992; Iacono and Lonser, Reversal of

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

Parkinson's akinesia by pallidotomy, Lancet 343: 418-419, 1994)。此項研究顯然較胚胎組織移植更爲有效，且可全面改善該疾病之三個主要癥候（運動困難、僵硬、震顫）。

此法之治療效果係因由淡蒼體內部區段所產生之，且定向至（a）在一隻手上之立腦（前外側核）及（b）於另一手上之橋腦腳核（J. E. Hoover, P. L. Strick, Multiple output channels in the basal ganglia, Science 259:819-821, 1993）。

發明者首先係在將處方之若比登當作睡眠誘發劑之 62 歲女性患者身上發現若比登治療帕金森氏症之效果。該患者已罹患帕金森氏症多年，且亦已於約兩年前出現強迫觀念—強迫行爲及癡呆，其係於在半腦之外殼中之皮質下局部缺血性腦血管損傷所致。該患者所具之精神損壞可定義爲皮質下癡呆，特徵同於額面癡呆（M. A. Albert et al., The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy, J. Neurol. Neurosur. Psychiat, 37:121-130, 1974; R. D'Antona et al., Subcortical dementia, Frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy, Brain 108:785-799, 1985）。強迫觀念—強迫行爲之主要特徵係特定語言覆誦（在一天中之大部分時間皆強迫性地重覆某些字或辭）。

應強調強迫觀念—強迫行爲疾病如同帕金森氏症一般

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (11)

，似乎亦因涉及基底神經結之神經傳導途徑官能障礙所致 (J. L. Cummings, K. Cunningham, Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease, Biol. Psychiatry 31:263-270, 1992; Laplane et al., Obsessive compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions, Brain 112: 699-725, 1989) 。

給用 1 0 m g 若比登後，患者無嗜睡跡象，但帕金森氏症癥候群 (運動困難及僵硬) 及強迫觀念 - 強迫行為癥候群 (語言覆誦停止) 皆有明顯改善。患者亦顯示某程度之辨識力改善，癡呆癥候群令人意外地緩解。

於此患者身上進行以安慰劑對照之雙盲點研究，以評估各種物質對帕金森氏症及強迫觀念行為癥候群之可能效果。

若比登係分兩次給藥，且產生相當於 L - d o p a 之抗帕金森氏症效果，係 B Z 部位之促進劑，但對 B Z₁ 受體無選擇性之藥物，諸如托若稜 (triazolam) (半生期短之苯並二氮雜革) 及若比登克隆 (環吡咯酮) 則對帕金森氏症癥候群無效果。

分兩次給藥之若比登同時消除強迫觀念及強迫行為癥候群，並於神經性精神病試驗中明顯改善辨識性能，幾乎完全緩解了癡呆。

相對地，L - d o p a 及若比克隆皆對強迫行為或辨識性能無任何影響。托若稜僅對強迫行為及辨識性能有輕

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

微效果。

首次觀察之結果，於 10 個已被臨床診斷為患有 P D 之患者身上，進行以安慰劑對照之雙盲研究，使用 Ward 及 Gibb 規則 (C. D. Ward, W.R.G. Gibb, Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. Adv. Neurol., 53:245-249, 1990) 。

P D 患者組之人口統計及臨床特性列於表 1 。

表 1

P D 組之特性

總數	n = 10
性別比 (m / f)	3 / 7
平均年齡 (S D)	69 . 9 (12 . 0) 年
平均疾病期 (S D)	9 . 0 (6 . 8) 年
平均 Hoehn - Yahr 計分 (S D)	2 . 9 (1 . 2)

使用 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (U P D R S - I I I) (S. Fahn, R. L. Elton, United Parkinson's Disease Rating Scale Developmental Committee, United Parkinson's Disease Rating Scale, in: S. Fahn et al., Recent developments in Parkinson's disease, MacMillan, 1987) 。之運動檢驗部分評估運動現象之嚴重性。根據文獻中之現行規則，運動改善在 U P D R S - I I I 中等於減少 20 % 計分之遮斷值時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

，視為明顯，(T. Gasser et al., Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease, Arch, Neurol. 49:1131-1134, 1992) 。

若比登給藥之單一口服劑量 1.0 mg。於給藥後 1 小時評估效果。結果於表 2。

吾人發現若比登與安慰劑不同地，在所有 PD 患者組中，皆明顯改善運動癱候群。

表 2

PD 患者組於 UPDRS - III 上所得之計分

UPDRS - III 計分：	平分值 (SD)
安慰劑	
基線	41.1(21.9)
給藥後 1 小時	40.4(21.4) p=n.s.
改善 %	0.8(7.1)
若比登	
基線	43.5(22.1)
給藥後 1 小時	33.9(18.2) p<0.009
改善 %	19.4(20.7)

統計方法：Wilcoxon Signed Rank Test

吾人結果特別顯示在 10 個患者中有 6 個，若比登對帕金森氏症癱候群產生 $\geq 20\%$ 之明顯改善。於對應者內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

所評估之改善百分比介於 21% 及 65% 之間。

對若比登反應較佳之患者體內顯示對僵硬、運動不佳及運動遲緩之改善，而對姿勢及步態有正面效果。亦改善臉部表情及靜止和姿勢振顫。

此時個別分析兩副群 PD 患者之性能，即，若比登對應者及非對應者 (表 3) 。

表 3

對應及非對應 PD 患者之 UPDRS - I I I 計分

	對應者	非對應者
安慰劑		
基線	44.0(22.8)	36.7(23.1)
1 小時後	43.2(23.7)	36.2(20.0)
改善 %	2.3(7.5)	-1.5(6.9)
若比登		
基線	46.2(24.0)	39.2(21.4)
1 小時後	30.3(16.8)	0.6(5.9)
改善 %	31.9(16.7)	

統計法：kolmogorov - Smirnov

分析結果顯示對應副組中運動改善之平均百分比係 31.9%，而非對應組則係 0.6%。

兩副組患者之年齡、疾病期或 PD 嚴重性差異皆不明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

顯 (表 4) 。

表 4

對應組及非對應組 P D 患者之特色

	對應組 (n=6)	非對應組 (n=4)	
年齡	68.0 (13.9)	72.7 (9.6)	p=n. s.
病期	10.0 (8.4)	7.5 (4.2)	p=n. s.
Hoehn-Yahr	3.0 (1.1)	2.7 (1.5)	p=n. s.

統計方法：Kolmogorov-Smirnov

儘管如此，雖差異不大，但對應組之平均疾病期較長且嚴重性較高。兩組間疾病期之差異平均 25%。若使用 Hoehn - Yahr 標度計算則嚴重性係 (0%) 若基於 U P D R S - I I I 於基線狀況下所得之截面積 (即未處理) 計算，則係 14.5 - 16.6%。

吾人試樣中 P D 患者數量有限，可能無法在兩副組 P D 患者中確認不用之臨床或人口統計學特性 (若比登之對應組及非對應組) 。

然而，令人感興趣的是發現在 4 個最嚴重之患者中有 3 個 (患者編號 1, 2, 10) 且 6 個較不嚴重之患者中有 3 個之運動癱候群獲得明顯改善 (患者編號 3, 4, 7)。無明顯改善之 4 個患者中，有 3 個具有溫和 P D (患

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

者編號 5、6、8) 且一個具嚴重之 PD (患者編號 9)。

兩個嚴重病患 (編號 1 及 2) 於雙盲條件下亦給予單一劑量的 250 毫克 L-dopa 及 25 毫克的卡必多巴。若比登之抗帕金森症效果實質上比得上兩情況下之 L-dopa 者 (患者編號 1 之改善: 若比登 = + 29.5%, L-dopa = + 26.6%; 患者編號 2 之改良: 若比登 = + 65.2%, L-dopa = + 69%)。患者編號 1、2 及 7 亦長期地以若比登治療 (高達 4 年); 產生令人滿意之結果, 於 UPDRS 計分中之改善範圍由 27% 至 52%。此等患者經口給予高達 50 - 60 mg / 日之藥物, 分成 3 次或 4 次日劑量。因此, 該藥物於此等條件下具一有效的之抗帕金森症作用, 而無明顯之副作用 (尤其無嗜睡現象)。

令人感興趣的足若比登在 10 個患者中有 6 個無嗜睡現象。尤其, 在四個最嚴重患者身上有三個無嗜睡現象。在四個患者身上發現強度不同之嗜睡現象: 其中一個患者 (編號 3) 僅具溫和之嗜睡現象, 而其他兩者 (編號 4 及 6) 顯示中度嗜睡性, 但此者在 UPDRS 之運動試驗期間無法防止其協力操作。最後, 患者編號 9 具有嚴重之 PD, 具嚴重之嗜睡情況, 而使其難以在 UPDRS 之運動試驗中共同操作。

此種臨床研究之結果顯示至少在 PD 患者之次群數中, 若比登可充作帕金森氏症藥物。

在對若比登缺乏反應之 5、6、8 及 9 號患者中, 應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

強調即使是 L - d o p a 緊急給予具不同嚴重性之 P D 患者群時，在約 20 % 患者中仍無法明顯改善運動癱瘓候群。此非對應組對緊急給藥之百分比仍高於患中度 P D 之患者 (A. J. Hughes, A. J. Lccs, G. M. Stern, Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in Parkinsonian syndrones, Lancet 336 (2) : 32-34, 1990) 。

因此，可假定咪唑並吡啶對可能具有更嚴重疾病形式之帕金森氏症患者次群特別有效。所發現之唯一副作用係嗜睡，但此者非常態且強度變化。亦令人意外的是安眠藥若比登應具有極小 (若有) 之睡眠誘發效果，至少在 P D 患者次群中如此。

在老鼠體內，使用 cainate 誘發實驗條紋損傷後，在淡蒼體、黑質網部及內腳核內發現苯並二氮雜草之鍵結增加 (Pan et, al., Characterization of benzodiazepine recceptor changes in substantia nigra, globus pallidus and entopeduncular nucleus after striatal lesions, J. Pharmacol, Exper, Therapeutics, 230: 768-775, 1984) 。可假定在 P D 中，亦可將在淡蒼體及 / 或黑質網部中之 B Z 受體向上調整，而增加對 G A B A - B O Z 受體促進劑之反應。此等結構對 P D 之疾病生理學而言係決定性者，在睡眠誘導中則不具明顯角色。在淡蒼體內部區段及 / 或黑質網部中之向上調節現象一方面可說明 P D 中之若比登療效，另一方面，實際上，在 P D 患

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

者體內，若比登可能不具誘導睡眠之效果，或至少安眠效果低於在正常人身上所一般發現者。

理論上，在若比登誘導淡蒼體內部區段之選擇性抑制之藥學效果，及後腹部淡蒼球切開術形式之神經外科效果間，亦可引出令人感興趣之同質物。兩種治療形式皆可對 P D 之所有主要癱候群具有療效。顯然，藥物治療已對 L - d o p a 無反應之 P D 患者之有效代用形式之利用性（基於給予若比登），在某些情況下顯示了可避免神經外科之危除及複雜性之適當解決方式。

吾人亦於具有 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群之 59 歲患者身上進行以安慰劑對照之雙盲研究（進行性核上麻痺）。此雄性患者已罹患此疾病 4 年。經口給予若比登（10 mg）時，改良數種臨床徵候，諸如構音困難、核上垂直及側向視線麻痺、運動不能及運動徐緩、姿勢安定性及步驟。

在 U P D R S - I I I 上之患者計分（考慮 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群之許多運動癱候群）介於 39（無藥物之基線）至 26（給予若比登後），顯示明顯之運動改善（+33%），而給予安慰劑後於 U P D R S - I I I 計分中之改善不明顯（+5%）。

此項觀察之重要性在於 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群患者極少對藥物治療有反應（A. J. Hughes, A. J. Lees, G. M. Stern, Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in Parkins-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (19)

onian syndromes, Lancet, 336 (2) :32-34, 1990) 。

近來對 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群患者之腦部組織的 post-mortem 研究顯示紋狀體及淡蒼體中 G A B A 激導性傳導降低 (R. Levy et al., Alterations of GABAergic neurons in the basal ganglia of patients with progressive supranuclear palsy : an in situ hybridization study of GAD₆₇ messenger RNA, Neurology 45:127-134, 1995) 。 相同研究證實選擇性地作用於基底神經結之 G A B A 激導性系統之 G A B A 激導性促進藥物，具有治療 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群患者之潛在價值。吾人於 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群中觀察到之效果可根據若比登作用於淡蒼體內部區域及黑質網部——即包括基質神經結之傳導途徑的 G A B A 激導性輸出結構——之事實而說明。換言之，若比登因為可作用於紋狀體“下游”且而與傳導途徑有關之結構上，故於帕金森氏症陽性之狀況中較 L - d o p a 有效。

就此類預備臨床發現及前述病理學考量而言，若比登可能不僅於 P D 及續發性帕金森氏症癱候群具有某個程度之功效，於其他錐體外神經癱候群，諸如歸類為“帕金森氏症陽性”標題下者亦然，其中 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群即其中一種。“帕金森氏症陽性”用於具有各種除錐體外神經及帕金森氏症癱候以外之各種癱候群且可能係各種結構（基底神經結、黑質及其他腦部結構

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

) 損害後續發之疾病。歸類於“帕金森氏症陽性”標題下之癱瘓群包括 Steele-Richardson-Olszewski 癱瘓群、皮質-基底神經結變性、多系統萎縮、威爾森氏症、Hallervorden-Spatz症、亨丁頓氏症及神經棘細胞症。

已證實在亨丁頓氏症 (HD) 中，G A B A 激導性神經元有選擇性之損失，諸如針對淡蒼體及黑質網部之內部和外部區段之紋狀體抑制性突出神經元。該次群 G A B A 激導性神經元之選擇性神經變性視為舞蹈病及眼球運動異常 (HD 之早期特性) 之似合理說明 (R. L. Albin, Selective neurodegeneration in Huntington's Disease, Ann, Neurol. 38:835-836, 1995)。而先前已有人建議於 HD 患者體內有利於 G A B A 激導性傳遞之策略 (R. D. Adams, M. Victor, Principles of Neurology, McGraw-Hill, 1985)。然而，使用 G A B A 模擬藥物治療 HD 目前為止僅獲得有限之成功。

根據前述病理性考量及吾人對帕金森氏症陽性之預備數據，咪唑並吡啶 (包括若比登) 可成功地治療 HD 之運動及辨識性癱瘓群。咪唑並吡啶類中，選擇性 ω_1 促進藥物 (如若比登及阿比登) 實際上可視為對基底神經結中之 G A B A 激導性系統具有特異性之 G A B A 激導性促進劑。因此，就選擇性 G A B A 激導性神經元之損失而言，咪唑並吡啶可於 HD 中表現代用治療法，可恢復淡蒼體及黑質網部之抑制效果。

因此，若比登具有下列價值：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

(1) 罹患 P D 及帕金森氏症之患者係有各式各樣之成因 (感染因子、毒性因子、藥物、頭部損傷、血管及腫瘤損傷等) 。 P D 及帕金森氏症兩情況下若比登皆可用於 (單獨或與 L - d o p a 或多巴胺促進劑) 已對 L - d o p a 或多巴胺促進劑無反應之患者 (例如疾病晚期) ，亦可用於已因副作用而中斷此等藥物之治療的患者；

(2) 具有其他錐體外神經癱候群之患者，諸如歸類為「帕金森氏症陽性」，即 Steele-Richardson-Olszewski 癱候群 (進行性核上麻痺) 、皮質 - 基底神經結變性、多系統性萎縮 (Striatonigral 變性、Shy-Drager 癱候群、橄欖體橋腦小腦變性) 、威爾森氏症、Hallervorden-Spatz 症、亨丁頓氏症、神經棘細胞症。

如前述者，自發性帕金森氏症有各種帕金森氏症癱候群或可在各種因子之後續發之帕金森氏症形式 (感染因子、毒性因子、藥物、頭部損傷、血管及腫瘤損傷等) 。

近來，在自身注射美伯利定 (meperidine) 同質物之藥癮者身上發現帕金森氏症形式，其非法合成係產生 M P T P 及 M P P P 。

實際上，1 - 甲基 - 4 - 苯基 - 1, 2, 3, 6 - 四氫吡啶 (M P T P 或 N - M P T P) 及 1 - 甲基 - 4 - 苯基 - 4 - 丙氧吡啶 (M P P P) 係選擇性地破壞黑質中之多巴胺激導性神經元，並於人類及其他靈長類中誘發帕金森氏症癱候群，其臨床、吻合病原及生化現象及藥物反應類似自發性帕金森氏症 (Davies et al., Chronic Park-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

insonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues, Psychiatry Res. 1, 249-254 (1979); Langston et al., Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis, Science 219, 979-980 (1983); Burns et al., A primate model of parkinsonism; Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4546-4550, July 1983) 。

自發性帕金森氏症及由 M P T P 所誘發之帕金森氏症之間之相似點 (Burns et al., The neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6,-tetrahydropyridine in the monkey and man, Can. J. Neur. Sci. 11, n.1 (supplement), 166-168, February 1984) 。

造成帕金森氏症係由毒素所誘發之理論。

雖然本發明之目的並非必要提供成順應任何一種若比登在治療帕金森氏症時之效果之理論說明，但可提出以下理論。

若比登與苯並二氮雜草不同地，同時選擇性抑制 (a) 淡蒼體之內部區段及 (b) 黑質網部。

(a) 由若比登所誘發之淡蒼體內部區段之抑制，藉著立腦及橋腦腳核兩者之內部淡蒼體而減低過度抑制；而激發補充運動區域及下行網狀脊柱和前庭脊柱路徑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

(b) 由若比登所誘發之黑質網部之抑制藉立腦 (腹側核) 黑質網部狀低抑制，而刺激哺乳動物區。

吾人亦發現若比登可治療強迫觀念 - 強迫行為病症，其他強迫觀念 - 強迫行為癥候群及額面和皮質下癱呆。

強迫觀念 - 強迫行為疾病 (O C D) 係一種精神病，特徵係強迫觀念重複出現 (重複性思想或概念) 及強迫行為 (重複行為，通常係強迫觀念所致) 。

根據與一般人口中超過 1 8 歲之患者之訪談，調查發現之 O C D 之週期或感率係介於 1 . 9 及 3 % 間 (L. L. Judd, L. Y. Huey, in: Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, 1987) 。

強迫觀念 - 強迫行為疾病之病理學中，特別重要之角色係由涉及基底神經結 (尾核、被殼及淡蒼體)、立腦及額面腦皮質。傳導途徑之官能障礙所扮演 (Hymas et al., The neurology of obsessional slowness, Brain, 114: 2203-2233, 1991; J. L. Cummings, K. Cunningham, Obsessive-compulsive disorder in Huntington's Disease, Biol. Psychiatry, 31: 263-270, 1992; D. Laplane et al., Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions, Brain, 112:699-725, 1989) 。

O C D 患者通常可藉單光子放射電腦斷層掃描 (S P E C T) 及陽電子放射斷層掃描 (P E T) 偵測腦代謝及流動之變化，尤其是額葉及基底神經結內 (L. R.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

Baxter et al., Local cerebral glucose metabolic rates in obscsive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls, Arch, Gen. Psychiatry, 44:211-218, 1987) .

已有數個研究顯示 O C D 或類似強迫觀念 - 強迫行爲癥候群亦於患者體內出現大多數影響基底神經結之神經性癥候群 (Laplane et al., Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions, Brain, 112: 699-725, 1989; Hymas et al., The neurloigy of obsessional slowness, Brain, 114: 2203- 2233 , 1991) 。該種神經性癥候群包括 Gilles de la Tourette 癥候群、毒性及缺氧性腦疾、自發性帕金森氏症、腦炎後帕金森氏症、Sydenham's 舞蹈症、亨丁頓氏症。

5 - 羥色胺再攝取抑制劑 (克洛米普明 (chlorimipramine) 、弗路西汀 (fluoxetine) 目前視爲用於治療強迫觀念 - 強迫行爲疾病之最有效藥物 (J. Anath , Clomipramine: an anti-obsessive drug, Can. J. Psychiatry, 31:253-258, 1986; R. Fontanine, G. Chouinard, An open clinical trial of fluoxetine in the treatment of obscsive-compulsive disorder, J. Clin. Psychopharmacol., 6:98-101, 1986) 。有關此等藥物效果之發現係 5 - 羥色胺激導性系統與強迫觀念 - 強迫行爲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

疾病病原有關之主要間接證據 (Insel et al., Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection?, Biol. Psychiatry, 20:1174-1188, 1985)

通常，苯並二氮雜革對 O C D 之主要癥候群的影響極小 (P. T. Lelliot, W. O. Monteiro, Drug treatment of obsessive-compulsive disorder, Drugs, 31:75-80, 1986; T. Perse, Obsessive-compulsive disorder: a treatment review, J. Clin Psychiatry, 49: 48-55, 1988)。於對數個患者進行之研究中，發現克洛那札盤 (clonazepam) 對 O C D 患者具有某些益處 (W. A. Hewlett et al., Clonazepam treatment of obsessions and compulsions, J. Clin. Psychiatry, 51 :158-161, 1990)。該藥物以重複劑量給藥達數個月之時間。開始處理後一至兩週觀察該項優點。作者強調此種苯並二氮雜革不平常，因其影響 5 - 羥色胺激導系統，雖其機構未完全已知 (Wagner et al.: Clonazepam-induced up-regulation of serotonin-1 and serotonin-2 binding sites in rat frontal cortex, Adv. Neurol. 43:645-651, 1986)。

吾人根據「精神疾病之診斷及統計手冊，修訂第 3 版」 (D S M I I I - R) (美國精神病協會，Washington D. C. 1987) 檢驗九個患有 O C D 之患者，其已經口給藥單劑 1 0 m g 若比登。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

O C D 患者之人口統計及臨床特性係列於表 5 中。

表 5

O C D 組之特徵

總數	n = 9
性別比 (m / f)	4 / 5
平均年齡 (S D)	4 9 . 6 (2 2 . 1) 歲
平均疾病期 (S D)	9 . 2 (9 . 6) 年

於八個患者身上進行以安慰劑對照之雙盲研究；一個患者於開放條件下給藥 (第 9 號) 。

使用 Yale-Brown 標度 (由 0 - 4 0) 評估疾病之嚴重性 (Goodmann et al., The Yale-Brown obsessive-compulsive scale, Arch. Gen. Psychiatry, 46 : 1006-1011, 1989) 。標度改善 2 5 % % 則視為明顯 (Liebowitz 等人, J. Clin. Psychopharmacol., 9:423, 1989) 。其中四個患者 (第 1 , 2 , 3 , 4 號) 之 O C D 未併發神經性疾病，視為僅顯示精神病者。然而，其他五個患者中，O C D 併發神經性疾病：患者第 5 號亦具 P D ，患者第 8 號中度癡呆且患者第 6 、 7 及 9 號有帕金森氏症癱候群及癡呆 (6 號患輕度，而其他兩者嚴重) 。

所有四個癡呆患者中，精神損害皆可歸類為皮質下癡呆，特徵類似額面癡呆者 (M. A. Albert et al., The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy, J. Neurol. Neurosur. Psychiatr., 37:121-130

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

, 1974; A. J. Lees, E. Smith, Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's Disease, Brain, 106:257-270, 1983)。之個具有更嚴重之智力損害的患者中(第 7, 8 及 9 號), 僅可使用 Yale-Brown 標度與強迫行為之部分評估(範圍 0 - 20)。給藥後 1 個小時評估效果。表 6 顯示在給予安慰劑或若比登之前或之後, 於雙盲條件下研究之 8 個患者於 Yale-Brown 標度上所得之計分。

表 6

雙盲研究中 O C D 患者 (第 8 號) 於 Yale-Brown 標度上所得之計分

Y - B O C S 計分	平均值 (S D)
安慰劑	
基線	20.7(6.9)
給藥後 1 小時	19.5(6.4) p=n. s.
% 改善度	4.9(15.2)
若比登	
基線	22.0(7.6)
給藥後 1 小時	9.5(6.8) p<0.006
% 改善度	60.3(16.9)
統計方法: Wilcoxon 癱候試驗	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

此種臨床研究之結果顯示若比登在所有 8 個 O C D 患者體內產生明顯之症狀改善。患者之改善百分比範圍由 33% 至 90%。僅有第 2 號患者對安慰劑顯示明顯反應 (32% 改善) ; 然而, 即使係此患者, 由若比登所產生之改善仍大幅高於由安慰劑所產生者。在開放條件下具有嚴重癡呆且給予若比登之第 9 號患者顯示 33% 改善度。

具有前額型皮質下癡呆之臨床癥候之四個 O C D 患者中有三個 (第 6、7 及 8 號患者), 單劑口服 10 mg 若比登明顯改善癡呆之臨床癥候。

於嚴重智力損傷之第 7 號患者中進行以安慰劑對照之雙盲神經性精神病研究。給予若比登後, 於語言記憶、結構行為及演繹智能之試驗及對額面損害敏感之試驗中顯示明顯改良。於 Mini-Mental State 檢驗中之計分 (M. F. Folstein et al., Mini-Mental State: a practical method for grading the mental state of patients for clinician, J. Psychiat. Res, 12:189-198, 1975) 由基線 (無藥物) 狀態下之 10 (較差性能) 至給予若比登後之 22 (10 mg 經口), 意指性能就其年齡及教育程度而言係介於正常範圍內。相對地, 給予安慰劑後之計分為 8。因此第 7 號患者意外地幾乎完全舒解癡呆之癥候。

輕度智力損傷之第 6 號患者於雙盲條件下比較若比登及安慰劑, 顯示識別功能, 尤其是注意功能有臨床上之改善, 而舒解癡呆。其於 Mini-Mental State 檢驗 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

MMSE) 中之計分由 17 (無藥物狀態之基線) 增至 24 (經口給予 10 mg 若比登後), 意指就其年齡及教育程度而言, 係介於正常範圍內之性能。相對地, 給予安慰劑後, 其計分係 18。

具有中度智力損傷之第 8 號患者之識別功能, 尤其是注意力功能中顯示臨床改善, 並部分減輕癡呆。

9 個 OCD 患者中之 7 個無嗜睡症狀。其餘 2 個則有溫和之嗜睡現象。數個 OCD 患者 (第 4, 5, 6, 7, 9 號) 長期經口給予若比登 (劑量介於 20 及 60 mg / 日間), 所有情況下之藥物皆對強迫觀念及強迫行為癡候群產生明顯且持續之改良 (Y-BOCS 計分之降低範圍係由 30% 至 80%)。

OCD 患者中, 若比登之效果可能係因皮質-紋狀體-淡蒼球-立腦傳導途經中淡蒼體內部區段受到抑制, 如前所假設者 (T. R. Insel, Toward a neuro-anatomy of obsessive-compulsive disorder, Arch. Gen. Psychiatry, 49: 739-744, 1992)。

此等結果就兩方面而言極令人感興趣: (a) OCD 患者體內, 若比登可改善強迫觀念及強迫行為癡候群, 即使係單一劑量後亦然, 與 5-羥色胺激導性抗抑鬱劑在得到效果之前需重複給藥數週之情況不同; (b) 所得之治療效果顯示 GABA 激導性系統, 其中皮質-紋狀體-立腦傳導途徑可於 OCD 之病理中扮演某一角色。

有趣地是 OCD 皮質下癡呆 (特徵同於額面癡呆) 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

患者體內對若比登之治療反應係藉改善辨識功能而達成。某些罹患皮質下癡呆 (第 6 及 7 號) 中，若比登長期經上給藥 (劑量由 30 至 60 m g / 日) ，於識別缺陷中產生明顯持續已改善 (M M S E 計分之增量係由 40 % 至 90 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：

用於治療與基底神經結神經傳導途徑官能障礙有關之神經性精神病癥候群的咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺衍生物醫藥組成物

本發明揭示一種咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺衍生物之用途，其係用於製造治療帕金森氏症、帕金森氏症癥候群、其化錐體外神經癥候群，諸如歸類為“帕金森癥候群陽性”標題者（Steele-Richardson-Olszewski癥候群、皮質-基底神經節變性、多系統性萎縮、威爾森氏症、Hallervorden-Spatz症、亨丁頓氏症、神經棘細胞症）、強迫觀念及強迫行為病症及其他強迫觀念-強迫行為癥候群、額面及皮質下癱呆所用之藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：

Pharmaceutical composition comprising imidazo [1,2-a]pyridine-3-acetamide derivatives for the treatment of neuropsychiatric syndromes associated with dysfunction of the neural circuits of the basal ganglia

The invention discloses the use of imidazo[1,2-a]pyridine-3-acetamide derivatives to produce a drug for the treatment of Parkinson's disease, parkinsonian syndromes, other extrapyramidal syndromes such as those classified under the heading of "parkinsonism plus" (Steele-Richardson-Olszewski syndrome, cortical-basal ganglionic degeneration, multi-system atrophy, Wilson's disease, Hallervorden-Spatz disease, Huntington's disease, neuroacanthocytosis), obsessive-compulsive disorder and other obsessive-compulsive syndromes, frontal and subcortical dementias.

訂

線

90.6.14 修正
450816 補充

公告本

A8
B8
C8
D8

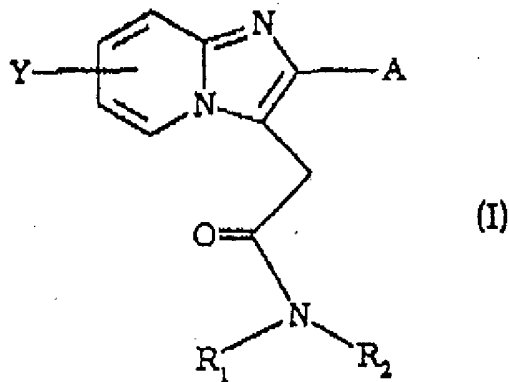
六、申請專利範圍

附件一A：第 8 5 1 0 4 4 8 4 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本


民國 9 0 年 6 月修正

1. 一種用於治療帕金森氏症、帕金森氏症癥候群、
 (選自 Steele-Richardson-Olszewski 癥候群、皮質 - 基
 底神經節變性、多系統性萎縮、威爾森氏症、
 Hallervorden-Spatz 症、亨丁頓氏症及神經棘細胞症之
) 其它錐體外神經癥候群、強迫觀念及強迫行為病症及其
 他強迫觀念 - 強迫行為癥候群、額面及皮質下癡呆之可經
 口或非腸胃投予之藥學組成物，包含活性要素通式 (I)
 之咪唑並 [1 , 2 - a] 吡啶衍生物



其中

- Y 表示氫或鹵素原子或 C₁₋₄ 烷基，

- A 表示羧基或基團 ，其中 X₁ 及 X₂ 個別
 係氫或鹵素原子、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基或 CF₃、
 CH₃S -、CH₃SO₂ - 或 -NO₂，且 R₁ 及 R₂ 個別表

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

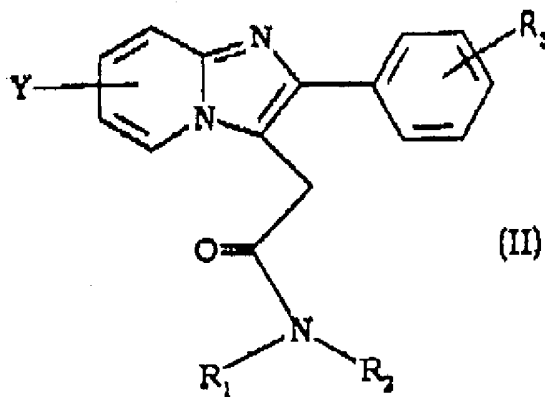
裝訂線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

示氫原子或直鏈或支鏈 C_{1-5} 烷基，其係不經取代或經一個或多個鹵素原子、羥基、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、胺甲醯基或 C_{1-4} 烷氧基所取代，或烯丙基、或炔丙基、或 C_{3-6} 環烷基、或苄基、或苯基，但 R_1 及 R_2 不能同時皆為氫，但若 Y 為 6-氯基時，A 不為氯苯基，及至少一種藥學上可接受之輔劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該咪唑並〔1, 2-a〕吡啶衍生物係具通式 (II) 之咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺



其中

- R_3 係鹵素，或 C_{1-4} 烷基；
 - Y 係鹵素，或 C_{1-4} 烷基；且
 - R_1 及 R_2 相同或相異且係氫或 C_{1-4} 烷基
- 但若 Y 為 6-氯基時， R_3 不為氯基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該咪唑並〔1, 2-a〕吡啶衍生物係具通式 (II) 之咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺

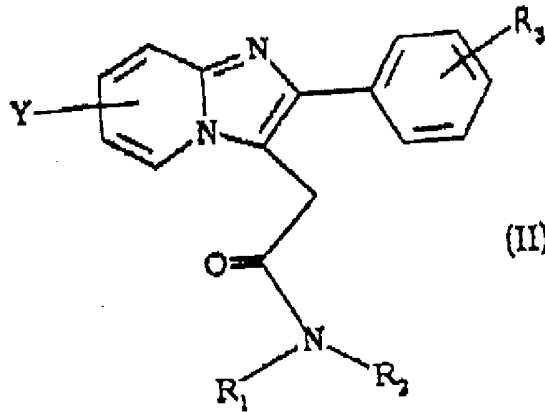
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍



其中

- R₃ 係為氯或 C₁₋₄ 烷基；
 - Y 係為氯或 C₁₋₄ 烷基；且
 - R₁ 及 R₂ 相同或相異且係氫或 C₁₋₄ 烷基
- 但若 Y 為 6 - 氯基時，R₃ 不為氯基。

4. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺係若比登 (Zolpidem)〔N, N, 6-三甲基-2-(4-甲基苯基)咪唑並〔1, 2-a〕吡啶-3-乙醯胺半酒石酸鹽〕。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之藥學組成物，其係包含 5 至 20 毫克活性要素之單元劑型。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

民國 89 年 8 月 呈

申請日期	85 年 4 月 15 日
案 號	85104484
類 別	A61K 31/00

89.8.15
A4
C4

公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 450816
新 型

一、發明 名稱	中 文	用於治療與基底神經結神經傳導途徑官能障礙有關之神經性精神病 癱候群的咪唑並 [1, 2-a] 吡啶-3-乙醯胺衍生物醫藥組成 物
	英 文	Pharmaceutical composition comprising imidazo 1,2-a pyridine-3-acetamide derivatives for the treatment of neuropsychiatric syndromes associated with dysfunction of the neural circuits of the basal ganglia
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾蓮娜·斑尼卡薩 Benincasa, Elena
	國 籍	(1) 義大利
	住、居所	(1) 義大利羅馬·塔斯比路一二四號 Via Tespi, 124, 00125 Roma RM, Italy
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 克萊頓-貿易投資公司 Clarendon-Trading E Investimentos LDA
	國 籍	(1) 葡萄牙
	住、居所 (事務所)	(1) 葡萄牙馬狄拉方丘瑪契斯路安德三號 3 Andar, Rua dos Murcas 88, Funchal, Madeira, Portugal
	代 表 人 姓 名	(1) 伊泰羅·瑪西 Muci, Italo Arturo

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

90.6.14 修正
450816 補充

公告本

A8
B8
C8
D8

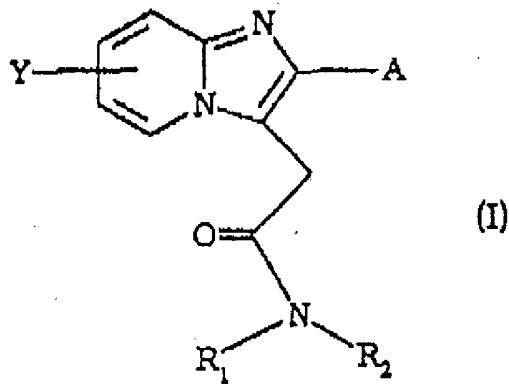
六、申請專利範圍

附件一A：第 8 5 1 0 4 4 8 4 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本


民國 9 0 年 6 月修正

1. 一種用於治療帕金森氏症、帕金森氏症癥候群、
 (選自 Steele-Richardson-Olszewski 癥候群、皮質-基底神經節變性、多系統性萎縮、威爾森氏症、Hallervorden-Spatz 症、亨丁頓氏症及神經棘細胞症之)
) 其它錐體外神經癥候群、強迫觀念及強迫行為病症及其他強迫觀念-強迫行為癥候群、額面及皮質下癡呆之可經口或非腸胃投予之藥學組成物，包含活性要素通式 (I) 之咪唑並 [1, 2-a] 吡啶衍生物



其中

- Y 表示氫或鹵素原子或 C₁₋₄ 烷基，

- A 表示羧基或基團 ，其中 X₁ 及 X₂ 個別係氫或鹵素原子、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基或 CF₃、CH₃S-、CH₃SO₂- 或 -NO₂，且 R₁ 及 R₂ 個別表

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製