

發明專利說明書

200410691

(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：92127070

※申請日期：92年09月30日

※IPC分類：A61K31/4439

壹、發明名稱：

(中) 5-HT₂ 受體拮抗劑之用途

(外) Use of 5-HT₂ receptor antagonists

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 麥克專利有限公司

(英) MERCK PATENT GMBH

代表人：(中) 1. 俄曼 2. 史卡特勒

(英) 1. EIERMANN, 2. SCHUETTLER,

地 址：(中) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號

(英) Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 傑洛德 巴拓茲克

(英) BARTOSZYK, GERD

地 址：(中) 德國維特斯泰德克魯斯崔柏五十七號

(英) KreuzstraBe 57, 64331 Weiterstadt, Germany

2. 姓 名：(中) 克里斯特 凡阿姆斯特丹

(英) VAN AMSTERDAM, CHRISTOPH

地 址：(中) 德國達木士塔史區普艾爾利四十七號

(英) Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt, Germany

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. 德國 ; 2002/10/04 ; 102 46 357.3 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

200410691

(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：92127070

※申請日期：92年09月30日

※IPC分類：A61K31/4439

壹、發明名稱：

(中) 5-HT₂ 受體拮抗劑之用途

(外) Use of 5-HT₂ receptor antagonists

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 麥克專利有限公司

(英) MERCK PATENT GMBH

代表人：(中) 1. 俄曼 2. 史卡特勒

(英) 1. EIERMANN, 2. SCHUETTLER,

地 址：(中) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號

(英) Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 傑洛德 巴拓茲克

(英) BARTOSZYK, GERD

地 址：(中) 德國維特斯泰德克魯斯崔柏五十七號

(英) KreuzstraBe 57, 64331 Weiterstadt, Germany

2. 姓 名：(中) 克里斯特 凡阿姆斯特丹

(英) VAN AMSTERDAM, CHRISTOPH

地 址：(中) 德國達木士塔史區普艾爾利四十七號

(英) Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt, Germany

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. 德國 ; 2002/10/04 ; 102 46 357.3 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關 5-HT₂受體拮抗劑對於製備用以延長非-REM和 REM兩段睡眠的醫藥品之用途。

【先前技術】

WO 01/07435中揭示出新穎 N-(吡啶羰基)六氫吡啉衍生物和彼等的製備方法。於頗具耐受性之餘，該物質也展現出，與其他一起者，對中樞神經系統的影響且具有有用的藥物學性質。彼等對 5-HT₂受體具有強親和性且具有 5-HT_{2A}受體-拮抗性質。

WO 01/07435更揭示出該 N-(吡啶羰基)六氫吡啉衍生物都適合用於獸醫和人類醫藥中以治療中樞神經系統官能失調症和發炎。彼等可用以預防和對抗腦梗塞(大腦中風 (apoplexia cerebri))的後果，例如中風(此處，例如，創傷)及腦絕血且可用以治療神經安定劑(neuroleptics)的錐體外-運動性副作用(例如緊張不足徵候群，神經安定劑誘發的肌肉僵硬，震顫(包括物質誘發的震顫形式)或錐體外運動失調症)，及帕金森氏病，包括習用帕金森氏病藥物的擬多巴胺副作用，用於阿茲海默爾氏症的緊急和徵候性治療和用於肌萎縮性側索硬化之治療。該等物質同樣適合用為治療劑以治療腦創傷(如在頭部受傷之後者)或脊索創傷。不過，彼等特別適合作為藥劑活性成分以用於解焦慮劑，抗抑鬱劑，抗精神病藥，神經安定劑，抗高壓藥及/或

(2)

用以正面地影響強迫觀念及強迫行為失調症(OCO)，包括強迫性譜失調症(強迫觀念及強迫行為譜失調症，OCSD)，焦慮狀態，恐懼發作，精神病，精神分裂症，厭食症，妄想性強迫觀念，廣場恐怖症，偏頭痛，睡眠失調症，例如睡眠絕息，遲延性運動困難，學習失調症，年齡相關性記憶失調症，飲食失調症，例如貪食，藥物誤用(包括藥物濫用誘發的失調症)及/或性功能障礙。

彼等更適合用來治療內分泌性疾病，例如高激乳激素血症，及血管痙攣，高血壓，胃腸病，心血管病和錐體外徵候，如在WO 99/11641，第2頁，24-30行中所載者。此外，該N-(吡啶羰基)六氫吡啶衍生物也適合用來降低眼內壓及治療青光眼。

此等N-(吡啶羰基)六氫吡啶衍生物的進一步用途為WO 03/045392中所載者；例如，該等物質也適合用來治療肥胖症，諸種焦慮症亞型，精神分裂症亞型及各種來源的痴呆症類型，與用以治療攻擊症，帕金森氏病，有活動過度性的注意缺乏症和行為失調症。最後，彼等可用於低劑量神經安定劑治療中作為補助治療。

本發明具有找出上述N-(吡啶羰基)六氫吡啶衍生物的其他有用藥學用途之目的。

雖然此等化合物對於睡眠失調症和睡眠絕息症的治療用途已在WO 01/07435中揭示出，不過，令人訝異地，頃發現彼等具有一與習用睡眠藥物有異者一延長兩種睡眠組成部份，亦即非REM睡眠(包括其慢波組成部份)和REM睡

(3)

眠，之藥物學上重要能力。

許多人都患有睡眠失調症，其於一方面可能為一種疾病徵候，而於另一方面也可能代表一種獨立地徵候。有30%的成人患有睡眠失調症。睡眠失調症可能於多種方式顯現出：

入眠困難，其特徵為入眠所需的時間長度。罹患者時常長時間清醒地躺著，於極端情況中可能持續甚至數小時之久。

若患者係過早覺醒者，所用術語為保持睡眠的困難性。不過，此為在每週三次發生六小時內的覺醒之情況才算。此種睡眠即經描述為淺眠且不具恢復性者。

過早覺醒一詞係用於關係人時常遠太早地覺醒且之後不能再度入眠。

人類和許多哺乳動物，例如，也包括嚙齒類，的睡眠可粗略地分成REM(二快速眼睛移動)和非-REM兩個階段，彼等在睡眠過程中交替地發生許多次。如該名稱所推測者，於REM階段中眼睛會在封閉眼瞼下的眼袋內快速移動。此階段為人類最強烈的作夢階段。於非-REM睡眠中，區分成4個階段，其中第3和4階段稱為“慢波睡眠”(slow-wave sleep)。

為了在睡眠中達到最大的恢復，最佳的睡眠結構係重要的；亦即，要在兩種睡眠階段有一平衡比例。總睡眠期應該分成如下之個別睡眠階段：

非-REM階段1：5%

(4)

非-REM階段 2：	50%
非-REM階段 3和 4：	20%
REM：	25%

標準睡眠藥物僅延長非-REM睡眠的持續期，REM睡眠持續期則保持不變或甚至縮減，而本發明化合物則另外還增加REM睡眠的持續期，導致改善的睡眠結構。相反地，市面上的產品-例如，三唑苯二氮草(triazolam)，zolpidem或zopiclone-則甚至於縮短REM睡眠。

已知有某些時日者，大鼠(Dugovic and Wauquier, Eur.J.Pharmacol.137, 145-6, 1987)和人類(van Laar et al., Psychopharmacology(Berlin)154, 189-97, 2001)中的非-REM睡眠(特別是慢波部份)會因5-HT₂受體拮抗劑所延長。不過，尚不清楚何種受體亞型促成此種效應。初始時係偏向於5-HT_{2C}受體(Sharpley et al., Neuropharmacology 33, 467-71, 1994)。稍後，WO 00/12090揭示出一種5-HT_{2A}受體的選擇性拮抗劑，R-(+)- α -(2,3-二甲氧基苯基)-1-(2-4-氟苯基)乙基)-4-六氫吡啶甲醇，其與其他一起者，適用於治療睡眠失調症，可促成，特別者，非-REM睡眠的慢波階段3和4之延長。

與此相異者，經報導雖然非-選擇性5-HT_{2A}拮抗劑，例如nefazodone，可延長REM睡眠，但非-REM睡眠的慢波部份則保持不變(Sharpley and Cowen, Biol.Psychiatry 37, 85-98, 1995)。

雖然對於反應停(thalidomide)-其在早時係以

(5)

Contergan之名銷售-而言，為一種已知可同樣延長兩睡眠階段的睡眠藥，不過，此物質卻不是5-HT₂受體拮抗劑。

於目前時點中，尚未知曉有5-HT₂受體拮抗劑能夠同時延長非-REM睡眠和REM睡眠者。因此對於本發明而言，係發現一種新穎的活性成分，其開啓新穎的延長睡眠之可能性因而為新穎的睡眠失調症治療形式。

於此較佳者為使用下列諸化合物，彼等在WO 01/07435中有更詳細的描述，於恰當處係呈彼等所具諸種鹽形式中之一者：

(1H-吲哚-4-基)-(4-苯乙基六氫吡啶-1-基)甲酮，

(1H-吲哚-4-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(1H-吲哚-4-基)-[4-(2,5-二氯噻吩-3-基乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(3-甲醯基-1H-吲哚-5-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(1H-吲哚-6-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(1H-吲哚-6-基)-[4-(噻吩-2-基乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，
鹽酸鹽

(1H-吲哚-6-基)-[4-(2,5-二氯噻吩-3-基乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吲哚-6-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(1H-吲哚-7-基)-(4-苯乙基六氫吡啶-1-基)甲酮，

(1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基六氫吡啶-1-基)甲酮，

(6)

(1H-吡啶-7-基)-[4-(5-氯噻吩-2-基乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(3-甲酰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(2, 3-二甲基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(6, 7, 8, 9-四氢-5H-吡嗪-3-基)-(4-苯乙基六氢吡啶-1-基)甲酮，

(3-甲酰基-1H-吡啶-6-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(1H-吡啶-6-基)-[4-(5-氯噻吩-2-基乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(1H-吡啶-4-基)-[4-(5-氯噻吩-2-基乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(萘-2-基乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吡啶-4-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吡啶-4-基)-[4-(2-氟苯乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吡啶-4-基)-[4-(2-氟苯乙基)六氢吡啶-1-基]甲酮，

(7)

(3-胺基羰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基六氫吡啶-1-基)甲酮，

(3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(5-氟噻吩-2-苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

(3-氰基-1H-吲哚-7-基)-(4-苯乙基六氫吡啶-1-基)甲酮，

(3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2,4-二氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

對於本發明目的而言，特別較佳者使用

(3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，和

(3-胺基羰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮。

非常特別較佳者為(3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，

【發明內容】

本發明因而有關5-HT₂受體拮抗劑，特別是5-HT_{2A}受體拮抗劑對於製備延長非-REM睡眠和REM睡眠兩者所用醫藥品之用途。

於此方面，經發現本發明N-(吲哚羰基)六氫吡啶衍生物特別適合用來治療入眠和保持熟睡的困難及早晨過早覺醒。

(8)

本發明因而進一步有關 5-HT₂受體拮抗劑，特別是 5-HT_{2A}受體拮抗劑對於製備治療入眠和保持熟睡的困難及早晨過早覺醒所用醫藥品之用途。

本發明進一步有關 5-HT₂受體拮抗劑對於製備包括本發明活性成分和選用的賦形劑及/或佐劑和選用的其他活性成分之藥學製劑的用途。

此處的醫藥品可與至少一種固體，液體及/或半固體賦形劑或佐劑一起且視情況與一或多種其他活性成分組合而轉換成適當的劑型。

於本發明睡眠療法中，該 5-HT₂受體拮抗劑通常係以類似於已知製劑的方式給用，較佳者係以每劑量單位在約 0.1 與 500 毫克之間，特別者在 5 與 300 毫克之間的劑量給用。每日劑量較佳者是在約 0.01 與 250 毫克/公斤體重之間，特別者在 0.02 與 100 毫克/公斤體重之間。

於此，該 5-HT₂受體拮抗劑較佳者係以每單位劑量在約 1 與 500 毫克之間，特別者在 5 與 100 毫克之間的劑量給用。該每日劑量較佳者係在約 0.02 與 10 毫克/公斤體重之間。不過，對每一特別患者的特定劑量決定於廣多種因素，例如所用特定化合物的效力，年齡，體重，一般健康狀態，性別，食物，給藥時間與方法，排泄速率，藥劑組合和施用該療法的特別疾病之嚴重性。較佳者為經口給藥。

該 5-HT₂受體拮抗劑也可以與其他活性成分，特別是其他睡眠藥物一起用於所提及的疾病之治療中。

本發明因而也有關 5-HT₂受體拮抗劑與一或更多種其

(9)

他睡眠藥物的組合在上述睡眠療法中之用途。

本文所述 5-HT 受體拮抗劑 N-(吲哚羰基)六氫吡啶衍生物的合成之特定說明為在 WO 01/07435 中所給者。

本發明藥學組成物可作為藥劑用於人類和獸醫用藥中。適當的賦形劑為有機或無機物質，彼等適合用於經腸（例如口服），非經腸或局部給藥且不令與該等新穎化合物起反應，其例子為水，植物油，苯甲醇，聚乙二醇，明膠，醣類，如乳糖或澱粉，硬脂酸鎂，滑石或凡士林（Vaseline）。適用於經腸給藥者為，特別者，錠劑，塗覆錠劑，膠囊，糖漿，汁劑，滴劑或栓藥；適合非經腸給藥者為溶液，較佳者為以油或基底者或水溶液，再者為懸浮液，乳液或植體；且適合於局部施藥者為軟膏，乳膏或粉末。該等新穎化合物也可經冷凍乾燥並使用所得冷凍乾燥物於，例如注射製劑之製備。

所述製劑可經滅菌及/或包括佐劑，如潤滑劑，防腐劑，安定劑及/或濕潤劑，乳化劑，調改滲透壓所用的鹽，緩衝物質，染料，調味料及/或芳香物質。於需要時，彼等也可包括一或更多種活性成分，例如一或多種維生素。

【實施方式】

下面的實施例係有關藥學製劑：

實施例 A1：注射管瓶

將含有 100 克本發明活性成分和 5 克磷酸氫二鈉在 3 升

(10)

蒸餾水中的溶液用2N鹽酸調整到pH6.5，無菌過濾，轉移到注射管瓶中，冷凍乾燥並在無菌條件下密封。每一注射管瓶裝有5克的活性成分。

實施例 A2：栓藥

將含20克本發明活性成分的混合物與100克大豆卵磷脂和1400克可可豆脂一起熔化後，倒在模子內並使其冷卻。每一栓藥含有20毫克活性成分。

實施例 A3：溶液

從1克本發明活性成分，9.38克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ，28.48克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1克氯化苄烷銨製備在940毫升蒸餾水中的溶液。將pH調整到6.8，並將溶液補充到1升且以輻射滅菌。該溶液可用為眼藥水形式。

實施例 A4：軟膏

將500毫克本發明活性成分與99.5克凡士林在消毒條件下混合。

實施例 A5：錠劑

將含1公斤本發明活性成分，4公斤乳糖，1.2公斤馬鈴薯澱粉，0.2公斤滑石粉和0.1公斤硬脂酸鎂的混合物以習用方式壓製而得錠劑，其方式為使每一錠含有10毫克活性成分。

(11)

實施例 A6：塗覆錠劑

以類似於實施例 E 的方式壓製錠劑且隨後以習用方式使用含蔗糖，馬鈴薯澱粉，滑石，黃耆膠和染料的塗料予以塗覆。

實施例 A7：膠囊

將 2 公斤本發明活性成分以習用方式導到硬質明膠膠囊內，其方式為使每一膠囊裝有 20 毫克的該活性成分。

實施例 A8：針藥劑

將 1 公斤本發明活性成分在 60 升二次蒸餾水中的溶液轉移到針藥瓶內，在消毒條件下冷凍乾燥並於無菌狀況下密封。每一針藥劑含有 10 毫克的活性成分。

本發明 5-HT₂ 受體拮抗劑 N-(吲哚羰基)六氫吡啶衍生物的作用係於下文中予以顯現，如使用 (3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮例子所說明者：

於其中在夜晚期間的 6 小時內記錄大鼠腦波之實驗中，本專利申請案的發明人發現將 (3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮以 3 毫克/公斤的劑量經口給用可使非 REM 睡眠達到約 5 分鐘每小時之最大增加，而平均增加值為約 4 分鐘/小時。

比較用物質，三唑苯并氮草，則相異地，使非-REM

(12)

睡眠在 0.1 毫克 / 公斤劑量下延長 2 分 / 小時及在 0.4 毫克 / 公斤劑量下延長 6.5 分 / 小時，此對應於三唑苯並氮草之最大效應。

於相同條件下，zolpidem 於 5 毫克 / 公斤下延長非-REM 睡眠 5 分鐘 / 小時且於 10 毫克 / 公斤下延長 7 分 / 小時。zopiclone (2.5-5 毫克 / 公斤) 顯示出相比擬的效果。

因此，(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮在延長非-REM 睡眠的能力上可與參比睡眠藥物相比。

不過，在本發明化合物與參比睡眠藥物之間，針對彼等對 REM 睡眠的作用上有一項重要的差異。標準睡眠藥物會縮短此睡眠階段：三唑苯並氮草 (0.1-1.6 毫克 / 公斤) 為從 0.3 至 2.1 分 / 小時，zolpidem (5-10 毫克 / 公斤) 和 zopiclone (2.5-5 毫克 / 公斤) 為 0.3 至 1.6 分 / 小時 (該等值係關聯於在黑夜期中對大鼠記錄 6 小時所得者)。此等差異源自個別 REM 階段持續期之縮減 (三唑苯並氮草) 或源自此等階段的數目之減少 (zolpidem/zopiclone)。與彼等相異者，(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮可延長 REM 睡眠平均達 0.8 分 / 時且最大為 2 分 / 小時。此種結果基本上係源自於 REM 期數目之增加。

(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮的此種性質因而為獨特者且開啓延長睡眠之新穎可能性，特別是在入眠和保持入睡的困難與早晨過早覺醒之治療中。

(13)

上述(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮在本發明睡眠失調症的治療中之效力可依下述於活體內(in vivo)測定。

實施例B：用(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮鹽酸鹽處理大鼠

爲了測量腦波，乃在麻醉下將EEG電極植到大鼠的腦內。於15天的恢復期之後，將這些電極透過撓性電纜連接到放大器，並於12小時期間記錄未麻醉動物的腦波。

事先，將(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮溶解成0.1毫升/100克花生油之濃度。將此溶液(化合物)或，用爲比較者，僅爲溶劑(媒劑)以3毫克/公斤之劑量經口給用到試驗動物。從經濾波且放大的腦波信號，透過包括某些準則的傅氏光譜分析(Fourier spectral analysis)評估諸睡眠階段。REM和非-REM睡眠階段可參照諸圖樣予以鑑別。

實驗結果皆顯示於表1(物質的影響)和表2(測量值的有效值)之中。顯然地(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮可在非-REM睡眠和REM睡眠兩者上導致顯著的延長且此等延長都具統計意義。

(14)

表 1：(3-氰基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮對於大鼠各睡眠參數之影響(平均值±標準誤差)

	REM睡眠		NREM睡眠		覺醒性	
	媒劑	化合物	媒劑	化合物	媒劑	化合物
總時間	35.3±	45.3±	185.8±	232.8±	497.6±	440.6±
(分)	2.2	3.8	7.9	13.1	8.5	15.1
階段持續	79.6±	93.1±	147.0±	184.8±	457.2±	422.5±
期(秒)	3.6	6.6	5.4	9.5	31.2	29.3
REM潛伏	3.9±	5.2±0.3				
期(分)	0.1					
REM間隔	29.6±	28.8±				
時間(分)	1.7	3.0				

總時間：測量期間個別睡眠階段所經時間

階段持續期：個別睡眠階段一期的平均持續期

REM潛伏時間：從睡眠開始到進入第一REM階段所經期間

REM間隔時間：各REM之間的平均間隔時間

化合物：接受試驗物質的動物之標記

媒劑：只接受溶劑的動物之標記

覺醒性：覺醒狀態

此實驗為一交叉研究。此意指有一個相同的動物先接受溶劑(媒劑)而後在經過一星期的等待時間後，接受試驗

(15)

物質 (3- 氟 基 -1H- 吲 哚 -7- 基)-[4-(4- 氟 苯 乙 基)六 氫 吡 嘧 啶 -1- 基]甲 酮 (化 合 物)， 或 以 相 反 的 順 序 進 行 給 藥 。

表 2： 表 1數 值 之 有 效 數 值

	對 測 量 值 重 複 進 行 ANOVA 所 得 正 確 p 值
REM時 間	0.04
Rem持 續 期	0.1(n.s.)
NREM時 間	0.01
NREM持 續 期	0.003
覺 醒 時 間	0.005
覺 醒 持 續 期	0.5(n.s.)
REM潛 伏 期	0.0002
REM間 隔 時 間	0.8(n.s.)

n.s.表 1中的 重 複 測 量 值 不 具 統 計 意 義 。

將 給 用 媒 劑 或 化 合 物 後 的 測 量 值 使 用 變 異 分 析 統 計 方 法 (ANOVA)進 行 彼 此 之 間 的 比 較 。 p 值 的 諸 測 量 值 之 間 偶 然 發 生 的 差 異 或 因 物 質 給 用 所 引 起 的 差 異 之 概 率 的 統 計 容 量 度 。 根 據 國 際 標 準 ， 低 於 0.05 的 p 值 係 經 認 為 “ 有 效 者 ” (有 統 計 意 義 者)。

從 圖 1明 顯 可 知 ， 特 別 是 在 經 視 為 係 慢 波 睡 眠 的 階 段 3 和 4 中 ， 都 在 非 -REM睡 眠 中 有 延 長 現 象 。 曲 線 顯 示 出 (3- 氟 基 -1H- 吲 哚 -7- 基)-[4-(4- 氟 苯 乙 基)六 氫 吡 嘧 啶 -1- 基]甲 酮 對

(16)

於大鼠 EEG 中的相對 δ 功率的影響係與一天的時刻有關，該影響係經表為相對於對照水平（虛線 0 值線）。術語“ δ 功率”或“ δ 波”表出在 EEG 中所記錄的具有慢波睡眠階段特性的“慢”波。對於每一大鼠，先測定溶劑（媒劑）處理後的平均時數並從物質處理後的值中減掉。整體而言，相對 δ 功率都有明顯地增加。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：5-HT₂ 受體拮抗劑之用途

本發明係有關5-HT₂受體拮抗劑對於製備用以延長非-REM 和 REM 兩段睡眠的醫藥品之用途。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：**Use of 5-HT₂ receptor antagonists**

The invention relates to the use of 5-HT₂ receptor antagonists for the preparation of a medicament for extending both non-REM sleep and REM sleep.

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種 5-HT₂ 受體拮抗劑和其生理上可接受的鹽類和溶劑合物對於製備延長非-REM睡眠和REM睡眠兩階段所用醫藥品之用途。

2. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該 5-HT_{2A} 受體拮抗劑為針對 5-HT_{2A} 亞型者。

3. 根據申請專利範圍第2項之用途，其中該製備延長非-REM和REM兩睡眠階段所用醫藥品所用的 5-HT_{2A} 受體拮抗劑係選自下列所構成的群組之中者：

(3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮，和

(3-胺基羥基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮

及彼等的生理上可接受之鹽類和溶劑合物。

4. 一種 (3-氰基-1H-吲哚-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)六氫吡啶-1-基]甲酮和其生理上可接受的鹽類和溶劑合物對於製備延長非-REM睡眠和REM睡眠兩階段所用醫藥品之用途。

5. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之 5-HT₂ 受體拮抗劑和其生理上可接受的鹽類和溶劑合物對於製備治療入眠和保持入睡的困難性與早晨過早覺醒所用醫藥品之用途。

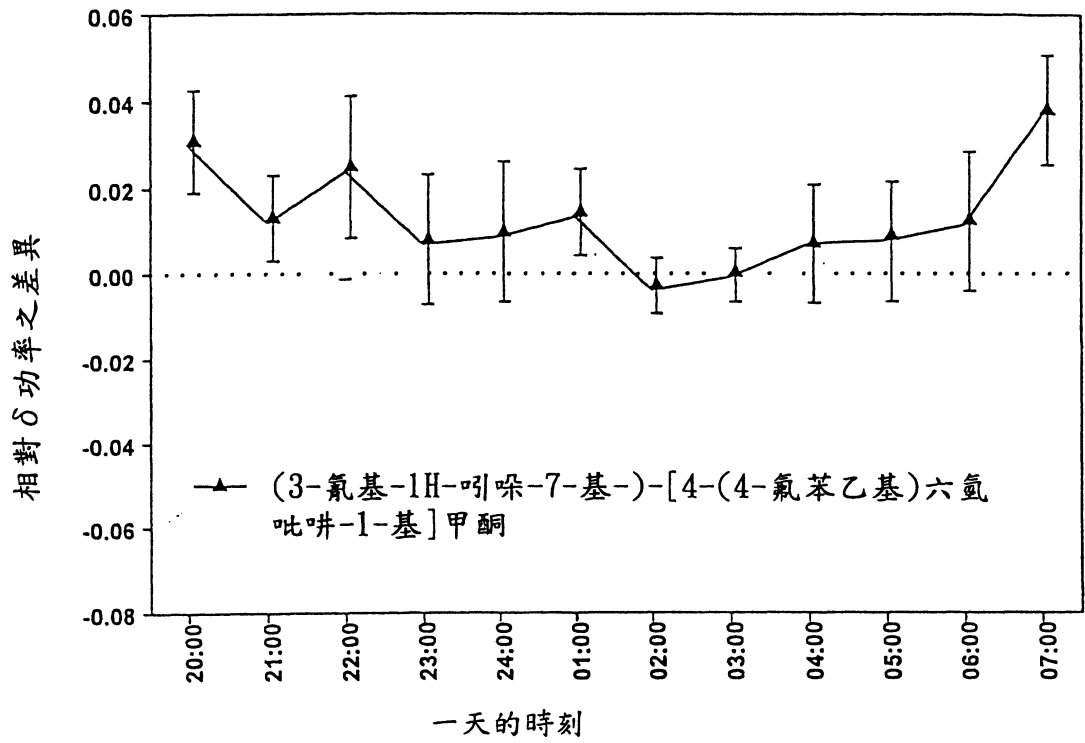
6. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之 5-HT₂ 受體拮抗劑和其生理上可接受的鹽類各溶劑合物之用途，其中

(2)

該 5-HT₂ 受體拮抗劑和其生理上可接受的鹽類和溶劑合物
係與一或多種其他睡眠藥物組合。

841756

圖1:(3-氟基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)
六氫吡喃-1-基]甲酮對於相對δ功率
(與對照水平之差異)的影響



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：

無