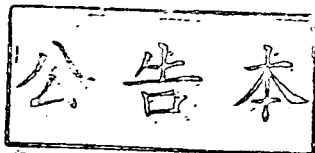


發明專利說明書



(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)

民國 99 年 12 月 1 日 呈

※申請案號：096121611

※申請日期：96 年 06 月 14 日

※IPC 分類：

PP 年 1 月 1 日修正替換頁

COND ^{333/54}, ^{333/10}, ^{333/20}, ^{233/56}, ^{209/08},
A61K ^{3/416Q}, ^{3/604}, A61P ^{2/02} (200601)

一、發明名稱：

(中) 經取代的 2-胺基萘滿之於製造用於預防、減緩及/或治療各種類型疼痛之藥物上的用途

(英) Use of substituted 2-aminotetralines for the manufacture of a medicament for the prevention, alleviation and/or treatment of various types of pain

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) UCB 製藥有限公司

(英) UCB PHARMA GMBH

代表人：(中) 1. 柯隆恩 沙賓

(英) 1. KROHN, SABINE

地址：(中) 德國蒙海姆艾爾福諾貝爾街 10 號

(英) Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓名：(中) 柏蒂娜 貝盧瑟

(英) BEYREUTHER, BETTINA

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

2. 姓名：(中) 戴特 史高樂

(英) SCHELLER, DIETER

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

3. 姓名：(中) 喬琴 佛瑞德

(英) FREITAG, JOACHIM

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

4.姓名：(中)喬瑟夫 拜恩辛
(英) BIANCHINE, JOSEPH
國籍：(中)美國
(英) U.S.A.

四、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：

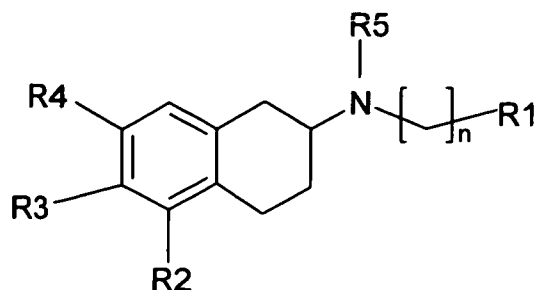
【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2006/06/22 ; 06012815.4 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：經取代的 2-胺基萘滿之於製造用於預防、減緩及 / 或治療各種類型疼痛之藥物上的用途

本發明關於式 (I) 之化合物之於製備用於預防、減緩及 / 或治療各種類型疼痛之醫藥組成物上之用途



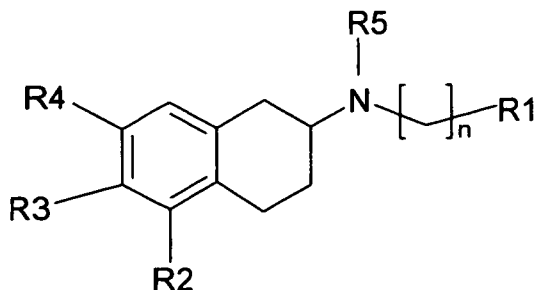
(式中 R1、R2、R3、R4、R5 及 n 具有以下說明之定義)。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

Use of Substituted 2-Aminotetralines for the Manufacture of a Medicament for the Prevention, Alleviation and/or Treatment of Various Types of Pain

The present invention relates to the use of compounds of the formula (I)



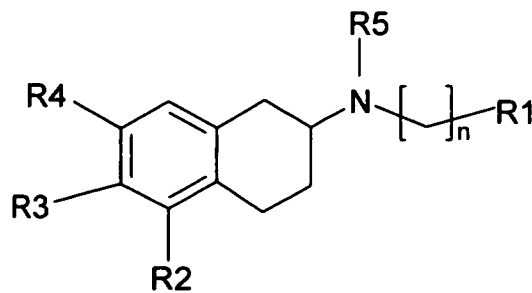
in which R1, R2, R3, R4, R5 and n have the meanings indicated below, for the preparation of a pharmaceutical composition for the prevention, alleviation and/or treatment of various types of pain.

七、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

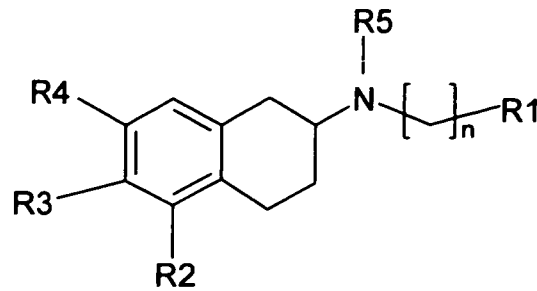
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 (I)



九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於式 (I) 之化合物之於製備用於預防、減緩及/或治療各種類型疼痛之醫藥組成物上之用途



(式中 R1、R2、R3、R4、R5 及 n 具有以下說明之定義)

【先前技術】

疼痛是一種涉及數種感覺及神經機制之複雜生理過程。急性疼痛通常是一種生理信號，其表示有潛在性或實際的傷害。慢性疼痛可為由生理產生的（器官性的）或由心理產生的。慢性疼痛通常伴隨或隨後出現植物性生命徵候，諸如疲倦或睡眠障礙。

由生理產生的疼痛可為傷害感受性、發炎性或神經性來源。傷害感受性疼痛被認為相等於軀體痛或內臟痛敏感性神經纖維的持續活化，這通常是由組織的物理或化學傷害所引起。發炎性疼痛係發炎所致，例如活組織對任何刺激包括傷害、感染或刺激之發炎反應。神經性疼痛係神經系統功能異常造成。神經性疼痛被認為是週邊神經系統、

中樞神經系統（CNS）或二者中之身體感覺機制異常所致。

非發炎性肌肉骨骼疼痛是一種特殊形式的慢性疼痛，其通常與特定結構或發炎原因無關，且似乎通常不會受到發生在典型免疫反應中之組織傷害及巨噬細胞浸潤（導致水腫）之誘發。

雖然非發炎性肌肉骨骼疼痛被認為係源自週邊及/或中樞敏感化，但目前尚未完全了解其原因。其通常與生理或心理壓力、缺乏適當或足夠睡眠或濕冷環境有關。非發炎性肌肉骨骼疼痛也被認為與全身性疾病諸如病毒或其他感染有關或受其誘發。非發炎性肌肉骨骼疼痛之實例包括頸肩疼痛及抽搐、下背痛及胸肌或大腿肌肉疼痛。非發炎性肌肉骨骼疼痛可為全身性或局部性。了解基本原因及機制、用於研究非發炎性肌肉骨骼疼痛之動物及其他模式、及治療療法。均是需要改良的地方。

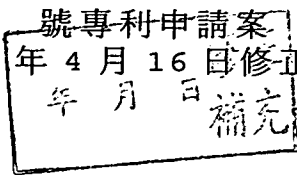
纖維肌痛症候群（FMS）及肌筋膜疼痛症候群（MPS）係特徵分別為纖維肌痛及肌筋膜疼痛之醫學狀況，它們是二種非發炎性肌肉骨骼疼痛類型。

纖維肌痛症候群（FMS）是一種會使生活品質嚴重受損之複雜症候群，可導致高額財務成本。纖維肌痛是一種全身疾病，其通常在身體某些區域形成壓痛點（外觀正常之組織中的局部壓痛點），且通常與不良的睡眠模式及/或壓力環境有關。纖維肌痛之診斷依據通常為廣泛疼痛（例如雙側性、上半身及下半身及/或脊椎）之病史，及在

一些（有時更精確地定義為 18 個中至少 11 個）特定肌肉敏感部位施予壓力時出現過度敏感。纖維肌痛症候群通常是一種導致支持及移動骨骼及關節之組織的疼痛與僵硬的慢性症候群。

治療纖維肌痛一般係以疼痛緩解劑、非固醇類消炎藥（NSAID）、肌肉鬆弛劑、鎮靜劑及抗憂鬱劑為基礎，但是沒有一種是特別有效的。纖維肌痛病患常睡不好，在睡前服用抗憂鬱劑諸如阿米替林（amitriptyline）可能得到稍許緩解。參見 Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L., et al., JAMA 292 (19) : 2388-95 (2004)。纖維肌痛之治療目標係降低疼痛及增加功能。纖維肌痛的評論是例如 Nampiaparampil & Shmerling, Am. J. Manag. Care, 10 (11 Pt 1) : 794-800 (2004)。

肌筋膜疼痛症候群（MPS）是一種慢性非退化性、非發炎性之肌肉骨骼疼痛狀況，其通常與咀嚼肌之抽搐或疼痛有關。肌肉中不同之區域或其細密的結締組織外層（筋膜）變得異常增厚或緊實。當肌筋膜組織變緊及失去彈性，神經傳遞物質傳送及接受腦與身體之間之訊息的能力受到阻礙。以指尖重壓時，某些分離區域之肌肉會變得敏感；這些區域被稱為壓痛點或激痛點。（二者均過度敏感，但是「激痛點」還會將疼痛輻射至遠端部位。）肌筋膜疼痛症候群（MPS）之症狀包括肌肉僵硬和疼痛及尖銳刺痛感或遠離激痛點之區域之麻刺感。這些不適可導致睡眠障礙、疲倦及憂鬱。最常見之激痛點位於顎部（顛顎區域）



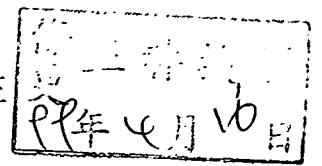
、頸部、背部或臀部。

肌筋膜疼痛與纖維肌痛不同，肌筋膜疼痛症候群（MPS）與纖維肌痛症候群（FMS）是二種不同類型的疾病，它們各有獨立的病理學，但是均以肌肉為同樣的疼痛途徑。肌筋膜疼痛通常是一種較為局部或區域性（沿著肌肉及筋膜組織周圍）的疼痛過程，通常與激痛點敏感有關。肌筋膜疼痛可以多種方法（有時以組合方法）治療，包括伸展運動、超音波、冰噴霧加伸展運動、運動及注射麻醉劑。

另一種非發炎性肌肉骨骼疼痛之狀況為背痛，尤其是下背痛。背痛是常見的肌肉骨骼症狀，其可為急性或慢性。背痛可由多種影響腰椎之疾病及失調症引起。下背痛通常伴隨坐骨神經痛出現，坐骨神經痛是一種涉及坐骨神經之疼痛，患者在下背部、臀部及大腿背側感到疼痛。

非發炎性肌肉骨骼疼痛諸如纖維肌痛、肌筋膜疼痛及背痛以肌肉敏感性增加為重要的症狀。肌肉敏感性增加之特徵為正常非傷害感受性刺激引起疼痛（異常疼痛）或由傷害感受性刺激引起之疼痛強度增加（痛覺過敏）。「異常疼痛」一詞係指引起異常之爆炸性、放射性特性的強烈疼痛感之正常無害的身體感覺刺激，其通常持續超過刺激或激痛期間（也就是正常不會引起疼痛之刺激所引起的疼痛）。「痛覺過敏」一詞係指引起更為強烈及延長之疼痛感的有害刺激（也就是對正常疼痛刺激之反應提高）。

二類藥物經常被用於治療各種類型之疼痛：非類鴉片



止痛劑（包括乙醯胺酚（acetaminophen）及非固醇類消炎藥（NSAID））及類鴉片（麻醉藥）止痛劑。類鴉片及非類鴉片藥物均有一些不良的副作用。類鴉片藥物最嚴重的副作用為可能抑制呼吸系統及長期使用後可能上癮。另一方面，非固醇類消炎藥可引起許多胃腸道併發症諸如潰瘍及出血，也可能造成腎臟損害。

部分是因為這些副作用，提議使用替代藥物治療於治療疼痛。這類藥物包括抗驚厥劑、抗憂鬱劑、血清素調節劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、多巴胺激動劑及彼等之組合物。

舉例來說，美國專利 5,658,955 揭示使用血清素激動劑與多巴胺激動劑之組合於治療纖維肌痛及其他病況。於該專利中所描述之芬他命（phentermine）為較佳之多巴胺激動劑。

美國專利 5,872,127 揭示藉由使用血清素激動劑及多巴胺激動劑調節泌乳激素濃度於治療多種疾病包括纖維肌痛。

美國專利 6,448,258（McCall 等人）揭示以具有多巴胺受體活性（包括卡麥角林（cabergoline））之化合物治療纖維肌痛症候群或慢性疲勞症候群。

以下分別引述之文獻各提出利用為非麥角鹼多巴胺受體四氫苯並噻唑及 3（H）-吲哚啉酮化合物）（分別例示普拉克索（pramipexole）及羅匹尼羅（ropinirole））於治療人類病患之纖維肌痛的方法。

- 國際專利公開號碼 WO02/05797

- 美國專利 6,277,875

- 美國專利 6,300,365

- Holman, J. *Musculoskeletal Pain*, 12 (1) : 69-74 (2004)

普拉克索 (pramipexole) 及羅匹尼羅 (ropinirole) 爲多巴胺受體 (D2、D3 及 D4) 的 D2 亞族之非麥角鹼激動劑，其對 D3 具有最強之親和性。它們對 D1、5-羥色胺 (5-HT) 受體 (諸如 5-HT_{1A} 及 5-HT₇) 或 α -腎上腺素受體 (諸如 α 2B 或 α 2C) 只有微弱親和性或沒有親和性。初期臨床試驗顯示普拉克索及羅匹尼羅降低纖維肌痛病患之疼痛 (Holman, *Arthritis & Rheumatism*, 52 (8) : 2495-2505 (2005) ; Holman, *Arthritis & Rheumatism*, 50 (2004) Suppl. 9 : S698) 。

已知這些多巴胺激動劑經常引起許多副作用 (通常發生在開始治療時且隨著投服劑量而變化) ，包括例如精神性、神經性、血管性及胃腸道副作用。已報導之普拉克索及羅匹尼羅的精神性副作用包括失眠、幻覺及意識混亂。神經性副作用包括昏厥、想睡、頭昏或眩暈及運動困難。胃腸道副作用包括嘔吐、噁心、腹痛、便秘及心灼熱感。

嗜睡發作曾被描述爲普拉克索之嚴重副作用。有關普拉克索之副作用參見例如歐洲醫藥品管理局於 <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Sifrol/059197EN6.pdf> 所公佈之科學討論。

對於慢性及/或急性疼痛之治療，仍持續有提供具有療效之替代治療的需求，尤其是非發炎性肌肉骨骼疼痛之全身治療（包括纖維肌痛、肌筋膜疼痛或背痛及相關之肌肉痛覺過敏及異常疼痛）。

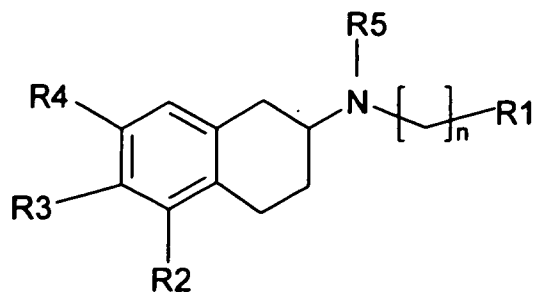
因此，本發明之目標係提供用於治療慢性及/或急性疼痛及特別是非發炎性肌肉骨骼疼痛（尤其是纖維肌痛、肌筋膜疼痛或背痛）之替代醫藥品。具體來說，本發明之目標係提供非發炎性肌肉骨骼疼痛之治療（以全身治療為佳），該疼痛包括纖維肌痛、肌筋膜疼痛或背痛，其特徵是在無生理因素諸如發炎水腫存在時，由傷害感受性刺激引起疼痛強度增加（痛覺過敏）及/或由正常非傷害感受性刺激引起疼痛強度增加（異常疼痛）。

我們意外發現本發明之化合物具有止痛效力，且可被用於預防、減緩及/或治療各種類型之疼痛。本發明之化合物特別能降低非發炎性肌肉骨骼疼痛（諸如背痛、纖維肌痛、肌筋膜疼痛）病患之抗傷害感受反應，且特別能降低該相關之肌肉痛覺過敏或肌肉異常疼痛。

【發明內容】

發明總論

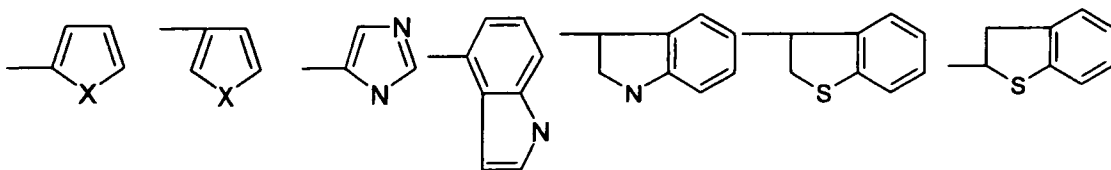
在一實施態樣中，本發明關於式（I）之經取代的 2-胺基萘滿



式中

n 係從 1 到 5 之數字；

R_1 係選自氫、3-吡啶基、4-吡啶基、或任意取代之苯基、



(式中 X 係 S 、 O 或 NH)；

R_2 係基團 $-OA$ ；及 R_3 及 R_4 各別獨立為氫或基團 $-OA$ ；其中 A 為氫、烷基（特別是 C_{1-6} 烷基）、環烷基（特別是 C_{3-10} 環烷基）、芳基（特別是任意取代之苯基）、烷氧基烷基（特別是烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基，更特別的是烷氧基 $-C_{1-3}$ 烷基，例如烷氧基甲基）、 $-C(=S)R_6$ 、 $-C(=S)OR_6$ 、 $-C(=S)NR_6R_7$ （例如 $-C(=S)NHR_6$ 或 $-C(=S)NH_2$ ）、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2OR_6$ 、 $-P(O_2H)R_6$ 、 $-P(O_2H)OR_6$ 、 $-CHR_6OC(O)R_7$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基 $-OC(O)R_6$ （特別是 $-CH_2-OC(O)R_6$ ）、 $-C(OR_6)R_7R_8$ 、 $-CH(OR_6)R_7$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ （例如 $-C(O)$

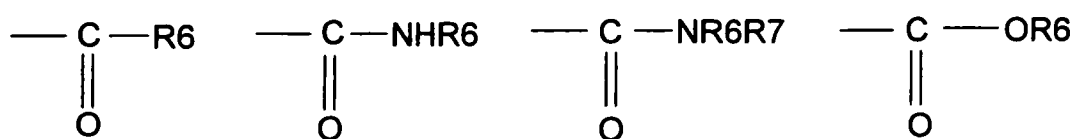
NHR₆ 或 C(O)NH₂)、或 -C(O)OR₆，

其中 R₆、R₇ 及 R₈ 各別獨立為氫、烷基（特別是 C₁₋₂₀ 烷基及更特別的是 C₁₋₁₂ 烷基，例如 C₁₋₆ 烷基）、環烷基（特別是 C₃₋₁₀ 環烷基及更特別的是 C₄₋₈ 環烷基，例如 C₄₋₆ 環烷基）或芳基（特別是任意取代之苯基）；且其中烷基取代基係任意地經一或多個鹵素原子取代；

R₅ 係 C₁₋₃ 烷基；

其中該式 (I) 之化合物可為純對映異構物 (R 或 S) 或彼等之任何混合物 (包括消旋物)、或其藥學上可接受之鹽類、前驅藥或代謝物。該化合物被用於製備供預防、減緩及/或治療慢性及/或急性疼痛之醫藥組成物，該疼痛較佳為非發炎性肌肉骨骼疼痛諸如背痛、纖維肌痛及肌筋膜疼痛，且特別是用於降低該相關之肌肉痛覺過敏或肌肉異常疼痛。該式 (I) 之化合物更宜用於製備供治療纖維肌痛之藥物。

特別適合之化合物包括式 (I) 之經取代的 2-胺基萘滿，其中 R₂ 係 -OA 基團，及 R₃ 及 R₄ 各別獨立為氫或 -OA 基團，特別較佳 A 係氫或下列之基團



式中 R₆ 及 R₇ 各別獨立為 C₁₋₂₀ 烷基（特別是 C₁₋₁₂ 烷基，更特別的是 C₁₋₆ 烷基）、苯基或甲氧基苯基。舉例來說，R₂ 可為 -OH 或 -OC(O)CH₃。

在本發明另一較佳實施態樣中，R3 係氫。

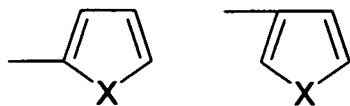
在本發明另一較佳實施態樣中，R4 係氫。

在本發明另一較佳實施態樣中，R3 及 R4 各別為氫。

在本發明另一較佳實施態樣中，n 係 1、2 或 3，較佳的是 n=2 或 3（例如 2）。

在本發明另一較佳實施態樣中，R3 及 R4 為氫；R2 為 -OH 或 -OC(O)CH₃ 及 n 為 2。

R1 係較宜選自下列基團



其中 X 係選自 S、O 或 NH，且其中 X 特別宜為硫原子。

在較佳實施態樣中，R1 係 2-噻吩基。

在本發明另一較佳實施態樣中，R5 係 C₁₋₃ 烷基（例如 C₃ 烷基），特別是正丙基。

在本發明另一較佳實施態樣中，R1 係 2-噻吩基，R3 及 R4 均為氫，R5 係 C₃ 烷基及 n 為 2。

在特定之實施態樣中，n 為 2；R1 係 2-噻吩基；R2 為羥基，R3 及 R4 各別為氫，及 R5 為正丙基。此例之式 (I) 之化合物係 5,6,7,8-四氫-6-[丙基[2-(2-噻吩基)乙基]胺基]-1-萘酚或對映異構物、對映異構物之混合物、其藥學上可接受之鹽、前驅藥或代謝物。

式 (I) 化合物（在 5,6,7,8-四氫-6-[丙基[2-(2-噻吩基)乙基]胺基]-1-萘酚的情況為光學活性）可以對映異構

物之混合物（例如消旋物）或以純的（R）-或（S）-對映異構物的形態存在。本發明之「純對映異構物」一詞係指至少約 90 莫耳百分比之所討論的化合物係以一種對映異構物之形態（例如（S）形）存在，同時相對的另一對映異構物（例如（R）形）之比例則相對較低。

羅替戈汀（rotigotine）（SPM962）係 5,6,7,8-四氫-6-[丙基[2-（2-噻吩基）乙基]胺基]-1-萘酚之（S）-（-）-對映異構物。本發明所使用之羅替戈汀通常為純的（S）-（-）-對映異構物，相對之（R）-（+）-對映異構物通常以低於 5,6,7,8-四氫-6-[丙基[2-（2-噻吩基）乙基]胺基]-1-萘酚總量的 10 莫耳%（更適宜為低於 2 莫耳%，例如低於 1 莫耳%）之比例存在於醫藥組成物中。

式（I）之化合物可以游離鹼及/或藥學上可接受之鹽類的形態存在，例如羅替戈汀以羅替戈汀鹽酸鹽之形態存在。藥學上可接受之鹽類包括式（I）化合物與有機酸或無機酸所形成之無毒的加成鹽類。無機酸之實例包括 HCl。

本發明所使用之「C₁₋₂₀ 烷基」、「C₁₋₁₂ 烷基」、「C₁₋₆ 烷基」及「C₁₋₃ 烷基」係各自獨立地代表其中碳原子總數在該對應範圍內之支鏈或直鏈烷基。舉例來說，「C₁₋₂₀ 烷基」具有 1 至 20 個碳原子（本發明中所使用之任何數字範圍諸如「1 至 20」係指該範圍內之每一整數；例如「1 至 20 個碳原子」係指該烷基可包含 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子等，直到且包括 20 個碳原子）。該

烷基可任意地被例如鹵素取代。在特別佳的實施態樣中，該烷基係未經取代。

單獨或組合使用之「環烷基」一詞係指包含自 3 至 18 個環碳原子及最多共包含 25 個碳原子之環烷基。環烷基可為單環、雙環、三環或多環，且該環可為稠環。環烷基可為完全或部分飽和。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環己烯基、環戊烯基、環辛烯基、環庚烯基、十氫萘基、氫茛滿基、茛滿基、葑基、蒎烯基 (pinenyl)、金剛烷基及該類似物。環烷基包括順式或反式形式。環烷基可能未經取代或如下述經拉電子及/或供電子基團單取代或多取代。另外，該取代若存在則可能發生在橋連的雙環系統中之內或外位置。本發明中例示的環烷基包括具有 3 至 10 個環碳原子者，特別適宜者為具有 4 至 8 個環碳原子之環，甚至更特別宜為具有 4 至 6 個環碳原子之環。

本發明中「烷氧基」一詞係指包含自 1 至 6 個碳原子（特別是 1 至 3 個碳原子）之低級烷氧基，且其可為直鏈或支鏈。這些基團包括如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基及該類似物。

單獨或組合使用之「芳基」一詞係指包含自 6 至 18 個環碳原子及最多共包含 25 個碳原子之芳香基團，且包括多環芳香基。芳基可為單環、雙環、三環或多環，且可包含稠環。本發明中多環芳香基團包含雙環及三環之稠合

的芳香環系統，其包含自 10 至 18 個環碳原子及最多共包含 25 個碳原子。芳基包括苯基及多環芳香基團（例如萘基、蒽基、菲基、奧基及該類似物），且亦包括諸如二茂鐵基之基團。芳基可未經取代或如下述經拉電子及/或供電子基團單取代或多取代。在一實施態樣中，芳基係未經取代或經單取代或多取代的苯基。在較佳實施態樣中，該芳基係苯基。

「拉電子」及「供電子」分別代表相較於佔據分子中相同位置的氫之取代基之吸引或供應電子的能力。這些用詞為熟習該項技術之人士所熟知，並於 *Advanced Organic Chemistry*, New York John Wiley and Sons, (1985), at pp.16-18 中討論，其揭示以參照方式納入本發明。拉電子基團包括鹵基（包括溴基、氟基、氯基、碘基）、硝基、羧基、低級烯基、低級炔基、甲醯基、羧醯胺基、芳基、四級銨、鹵烷基（諸如三氟甲基）、芳基低級烷醯基、烷氧羰基及該類似物。供電子基團包括羥基、低級烷氧基（包括甲氧基、乙氧基及該類似物）、低級烷基（包括甲基、乙基及該類似物）、胺基、低級烷胺基、二（低級烷基）胺基、芳氧基（諸如苯氧基）、氫硫基、低級烷硫基、低級烷基氫硫基、二硫化物（低級烷基二硫基）及該類似物。此領域中具有通常知識者將了解，某些前述取代基在不同化學條件下可能被視為供電子或拉電子。另外，本發明考慮選自上述基團之取代基之任何組合。

例示的供電子取代基及/或拉電子取代基為鹵基、硝

基、烷醯基、甲醯基、芳基烷醯基、芳基醯基、羧基、烷氧羰基、羧醯胺基、氰基、磺醯基、亞砷基、雜環基、胍、四級銨、低級烯基、低級炔基、銻鹽、羥基、低級烷氧基、低級烷基、胺基、低級烷基胺基、二（低級烷基）胺基、胺基低級烷基、氫硫基、氫硫基烷基、烷硫基及烷基二硫基。「硫化物」一詞包含氫硫基、氫硫基烷基及烷硫基，而二硫化物一詞包含烷基二硫基。供電子及/或拉電子基團之特定實例為鹵基及低級烷氧基，諸如氟基或甲氧基。

在其他實施態樣中，所投服之化合物係式 (I) 之活性化合物之前驅藥，例如其中 R1 係 2-噻吩基，R3 及 R4 各別為氫，R5 係 C₃ 烷基、n 為 2 及 R2 為 -OA 之化合物（其中 A 係如上定義之化學基團），更適宜者其中該活性化合物為羅替戈汀。

前驅藥係通常本身具有微弱或並無醫藥活性之藥劑，但在活體內被轉換成具有醫藥活性之化合物。前驅藥通常是有利的，因為在某些情況下，它們相較於其活性化合物更容易投服。舉例來說，經口投服之前驅藥可具有生體可用性但其活性化合物則無。前驅藥相較於活性化合物可能較容易調配，例如藉由提高醫藥組成物之溶解性。用於選擇及製備適當前驅藥衍生物之慣用方法係描述於例如 H. Bundgaard, ed. *Design of Prodrugs*, Elsevier, (1985), Higuchi und Stella; *Pro-drugs as novel drug delivery systems*, American Chemical Society, Washington DC, (

1975) ; Sloan : Prodrugs - Topical and Ocular Drug Delivery, Ed: M. Dekker, 1992 ; and Roche : Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs, Washington, DC (1977) 。

在非限制性實施例中，本發明所使用之前驅藥可以是式 (I) 化合物 (諸如羅替戈汀) 在其酚羥基的衍生物。

羅替戈汀之說明性前驅藥係如以下各別引述之文獻中描述並以參照方式納入本發明。

- Den Daas et al., Naunyn Schiedeborgs Arch. Pharmacol. 341 : 186-191 (1990) ,

- Den Daas et al., J. Pharm. Pharmacol. 43 : 11-16 (1991) 。

式 (I) 化合物 (例如羅替戈汀) 之前驅藥的適合性可藉由例如令特定前驅藥候選物與酶混合物及細胞均質液或含酶細胞分液於定義條件下培養並測量該活性化合物諸如羅替戈汀以決定。適當之酶混合物係例如 Gentext of Woburn, MA, USA 所經銷之 S9 肝製劑。其他測試式 (I) 化合物 (例如羅替戈汀) 之前驅藥適合性的方法為熟習該項技術者所熟知。

舉例來說，活體外轉換前驅藥成為活性物質可由下列方式檢測。差速離心人、猴、狗、大鼠及 / 或小鼠之肝細胞均質液以得到含必要代謝酶類之微粒體部份；或者也可能得到細胞質部份。利用緩衝液懸浮亞細胞部分，以得到含有所定義之蛋白質含量之溶液。加入 1 微莫耳欲測試之

前驅藥後，於 37°C 下培養 60 分鐘。接著利用 HPLC/UV 或 HPLC/MS 定量羅替戈汀，並關聯至所使用之量。欲進行更詳細的分析，因而探討一系列的濃度或時間。

在另一實施態樣中，所投服之化合物係式 (I) 之化合物的代謝物，例如其中 R1 係 2-噻吩基，R3 及 R4 各別為氫，R5 係 C₃ 烷基、n 為 2 及 R2 為 -OA 之化合物（其中 A 係如上定義之化學基團），更特別的是該活性化合物為羅替戈汀。這類羅替戈汀之代謝物實例為 (S) -2-N-丙胺基-5-羥基萘滿，如國際專利公開號碼 WO 2005/058296 中所揭示（其以參照方式全部納入本發明）。

本發明所使用之經取代的 2-胺基萘滿化合物（諸如羅替戈汀）可以傳統方式製備，例如於歐洲專利號碼 EP 0 168 505 中所描述者（其以參照方式全部納入本發明）。

式 (I) 之化合物（諸如羅替戈汀及該類似物）的止痛性質可於下列二種經確效之動物模式中測試。

福馬林疼痛模式：

小鼠福馬林測試是一種化學誘導之持續疼痛模式，其中鼠的傷害感受性行為呈現二個階段的變化。此試驗測量在足底注射福馬林後小鼠舔咬後腳的時間。福馬林產生特徵性的二階段疼痛反應。早期反應急性疼痛及晚期反應慢性疼痛，其中傷害感受之脊髓/脊髓上適應性被認為是其分子的基礎。這些特性已使福馬林測試被接受為持續臨床疼痛（諸如神經性、傷害感受性及發炎性疼痛）之確效模

PL-14 16

式 (參見例如 Hunskaar, S., et al., J. Neuroscience Meth
14 : 69-76 (1985)) 。

肌肉機械性痛覺過敏之腫瘤壞死因子 - α (TNF) 模式

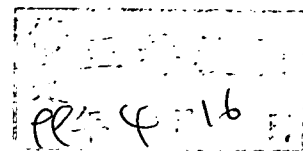
:

肌肉注射腫瘤壞死因子 - α (TNF) 被用來作為發生在人類纖維肌痛、肌筋膜疼痛或背痛中之肌肉機械性痛覺過敏的模式。

鼠肌肉注射 TNF 誘發機械性肌肉痛覺過敏。此試驗藉由測量對肌肉壓力之縮回閾值及握力來加以定量。對肌肉壓力之機械性縮回閾值係利用測痛儀於先前注射 TNF 之腓腸肌上施加壓力測量。前肢握力係於肱二頭肌注射 TNF 後以數位握力計測量。TNF 注射並不導致肌肉形態學改變 (Schäfers et al., Pain 104 (3) : 579-588, (2003)) 。

典型的人類纖維肌痛、肌筋膜疼痛或背痛係於觸摸肌肉時感到疼痛但無肌肉形態學上之異常 (Pongratz DE, et al., Z. Rheumatol 57 Suppl. 2 : 47-51, (1998)) 。因此，肌肉注射 TNF 之模式被用來作為與纖維肌痛、肌筋膜疼痛或背痛有關之肌肉疼痛的模式。在此模式中，測試藥物之抗傷害感受性作用可藉由與對照藥物 (例如非類鴉片止痛劑諸如安乃近 (metamizol) 或抗驚厥劑如普瑞巴林 (pregabalin) 或加巴噴丁 (gabapentin)) 比較而決定。

令人意外的是，本發明所使用之化合物 (式 (I) 化合物) (諸如羅替戈汀及該類似物) 顯示具有止痛作用，



令它們適合被用於投服至個體以治療（包括預防及/或減緩）慢性及/或急性疼痛，特別是非發炎性肌肉骨骼疼痛諸如背痛、纖維肌痛及肌筋膜炎疼痛，且尤其是降低該相關之肌肉痛覺過敏或肌肉異常疼痛。特別地，式（I）之化合物（更特別地說為羅替戈汀）被用於製備供預防、減緩及/或治療纖維肌痛之醫藥組成物。

可被本發明之化合物治療的疼痛類型之非限制性實例為慢性疾病諸如肌肉骨骼疼痛，包括背痛、纖維肌痛、肌筋膜炎疼痛、月經疼痛、骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼痛、胃腸發炎疼痛、心肌發炎疼痛、多發性硬化症疼痛、神經炎疼痛、後天免疫不全症候群疼痛、化療疼痛、腫瘤疼痛、頭痛、CPS（慢性疼痛症候群）、中樞疼痛、神經性疼痛諸如三叉神經痛、帶狀皰疹、殘肢痛、幻肢痛、顳顎關節疾病、神經受損、偏頭痛、帶狀皰疹後神經痛、因受傷、截肢感染、代謝性疾病或神經系統之退化性疾病引起之神經病變性疼痛、與糖尿病、假感覺、甲狀腺功能低下、尿毒症、維他命缺乏或酒精中毒有關之神經性疼痛；及急性疼痛諸如受傷後疼痛、手術後疼痛、急性痛風疼痛或手術時之疼痛（諸如顎手術）。

在特別的實施態樣中，式（I）之化合物（例如羅替戈汀）被投服以治療非發炎性肌肉骨骼疼痛諸如背痛、纖維肌痛（例如於纖維肌痛症候群中）及肌筋膜炎疼痛（例如於肌筋膜炎疼痛症候群中），且特別是用於降低與該些狀況有關之肌肉痛覺過敏或肌肉異常疼痛。在更特別的實施態

樣中，所欲治療之狀況係纖維肌痛。

在另一實施態樣中，式（I）之化合物（例如羅替戈汀）被投服以治療神經性疼痛。

除非上下文另外說明，本發明中「治療」一詞包括預防性或防範性地使用藥劑（例如式（I）之化合物）於具有疼痛之風險或其預後包含疼痛或具有以復發性疼痛為特徵之狀況或症候群（例如纖維肌痛症候群或肌筋膜炎疼痛症候群）之個體中，及在已發生疼痛之個體中使用這類藥劑，以作為減緩、減輕、降低或消除這類疼痛或其潛在原因之療法。

「個體」一詞係指溫血動物，通常為哺乳類諸如貓、狗、馬、牛、豬、鼠、大鼠或靈長類，包括人類。在一實施態樣中該個體係人類，例如具有疼痛狀況諸如纖維肌痛、肌筋膜炎疼痛或背痛或有疼痛風險之病患。

「中樞疼痛」一詞係指與中樞神經系統之病灶有關之疼痛。

在一實施態樣中，該化合物（例如羅替戈汀）係以止痛有效量投服至患有疼痛（例如上述疼痛類型之一，諸如纖維肌痛、肌筋膜炎疼痛或背痛）的個體。本發明所使用之「有效量」一詞係指有效導致臨床可測定之改善或抑制與醫學狀況有關的症狀之化合物的量。這類症狀的改善可包括在一段持續的時間中降低疼痛強度、減少疼痛頻率或完全停止疼痛。對這類個體之止痛有效量等於本發明所描述之治療有效量。

有許多投藥方法可用於投服式 (I) 之經取代的 2-胺基萘滿 (特別是羅替戈汀) ，該法可由熟習該項技術者視個體之需求、狀況及年齡、所需劑量及所欲之投藥間隔來選擇及調整。非限制性之投服模式為非經腸、經皮或經黏膜投服。

在特定實施態樣中，投服式 (I) 之經取代的 2-胺基萘滿 (例如羅替戈汀) 之途徑係經皮投服。被投服之化合物的形式及醫藥組成物係根據投服途徑調整，且在經皮投服之情況中，適當之組成物可以是例如油膏、凝膠、乳膏、糊劑、噴劑、薄膜、橡皮膏藥、貼布、濕敷藥物、泥敷劑或離子導入設備。

舉例說明，式 (I) 之經取代的 2-胺基萘滿 (例如羅替戈汀) 可藉由在病患皮膚上施用貼布或橡皮膏藥之方式投服，該貼布或橡皮膏藥之黏性聚合物基質中 (例如自黏性聚矽氧烷) 存在有活性物質。適當之經皮調合物實例可見於 WO 99/49852、WO 02/89777 及 WO 02/89778。對本發明之目的而言，可以參照這些文獻的全部。這類投服形式可建立實質上穩定之血漿濃度，因此在整個投藥期間維持穩定之多巴胺能性刺激 (WO 02/89778, Metman, Clinical, Neuropharmacol. 24 : 163, (2001))。另外，經皮投藥之穩定輸送可導致快速達到所欲劑量，特別是相較於波動式投服化合物。

另一方面，如果欲以皮下或肌肉儲積之形式投服，式 (I) 之經取代的 2-胺基萘滿 (例如羅替戈汀) 可以例如

鹽晶之形式（諸如結晶羅替戈汀鹽酸鹽）懸浮於疏水性無水介質中，並且被注射（如 WO 02/15903 所述，以參照方式全部納入本發明）或以生物可分解性聚合物之微膠囊、微顆粒或植入物的形式投服（如 WO 02/38646 中所述，其以參照方式全部納入本發明）。

其他適用於投服式（I）之經取代的 2-胺基萘滿（例如羅替戈汀）之劑型為經黏膜之調合物，例如舌下噴劑、直腸用調合物或經肺投服之氣溶膠。

式（I）之經取代的 2-胺基萘滿（特別是羅替戈汀）之適當劑量通常為約 0.05 至約 50 毫克/天，例如約 0.1 至約 40 毫克/天或約 0.2 至約 20 毫克/天，較佳者約 4 至約 20 毫克/天。可視需要投服逐漸增加之劑量，也就是視需要地從低劑量開始治療，並逐漸增加劑量直到到達維持劑量。

熟習該項技術者可了解，投藥間隔將視施用量、施用模式及病患或個體之日常需求而有所不同。因此，經皮投藥形式可被設計為例如每天、每三天或每七天使用一次，然而皮下或肌肉儲積劑型有可能以例如每週、每二週或每月之週期注射一次。

本發明所使用之「經皮治療系統」或縮寫「TTS」係指以一至數種貼布或橡皮膏藥調合物之形式存在的醫藥組成物，其包含活性成分（例如式（I）之化合物，例如羅替戈汀），且當被施用於個體之皮膚上時，輸送至少一部分的活性成分進入及經過皮膚，在皮膚中該活性成分進入

個體之循環系統。可用於本發明之 TTS 可利用該領域已知之方法製備，例如以下個別列出之文獻中所述者並以參照方式納入本發明：美國專利 6,562,363 (Mantelle et al.)、美國專利 6,884,434 (Müller & Peck)、美國專利申請公開號 2003/0026830 (Lauterbach et al.)、美國專利申請公開號 2003/0027793 (Lauterbach et al.)、美國專利申請公開號 2004/0081683 (Schacht et al.)、美國專利申請公開號 2005/0019385 (Houze)、美國專利申請公開號 2005/0079206 (Schacht et al.)、美國專利申請公開號 2006/0216336 (Wolff)。

可用於本發明之 TTS 例如為包含一或多層之藥池型或基質型。通常 TTS 之一側為背層而反側為可移除以露出用來接觸皮膚表面之黏著表面或黏著層的襯底層。活性成分可以例如溶液或分散液之形式被分散在由黏著層所形成之基質中，或其可存在於個別的藥池層中。下面有關例示的基質型 TTS 之描述特別以羅替戈汀為活性成分，但應了解的是如有需要可以不同的式 (I) 之化合物或其對映異構物、對映異構物之混合物、藥學上可接受之鹽、前驅藥或代謝物取代。這類 TTS 可由一至多張具有類似組成物之貼布構成。

在本發明之實施態樣中，用於投服羅替戈汀之基質型 TTS 包含三層：

(1) 具彈性之背膜或背層，例如包含一內側被矽化及外側塗覆色素層或透明聚酯膜之聚酯鋁箔；

(2) 通常是自黏性之基質層，並包含羅替戈汀分散其中；適當之基質層包含黏著成分，例如包含一或多種聚矽氧烷黏著劑及任意地相容成分，例如包含令基質層中的活性成分之濃度、均質性及/或分散穩定性增加及/或提高基質層結合性的聚合物（諸如聚維酮（povidone）、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物或乙烯/乙酸乙烯酯共聚物）；及

(3) 可移除之襯底層，例如包含氟聚合物塗層之聚酯膜。

背層及襯底層應對基質層中之成分無反應。

羅替戈汀可以游離鹼或鹽（例如鹽酸鹽）或二者的形式存在，但在該黏著基質為聚矽氧烷基底之說明性實施例中，較佳的是使用實質上全部（例如至少約 95 莫耳%，至少約 98 莫耳%或至少約 99 莫耳%）以游離鹼形式存在之羅替戈汀。

基質層可為任何適當之厚度，但通常相當薄，其總重量約 10 至約 100 克/平方米（例如約 20 至約 80 克/平方米或約 40 至約 60 克/平方米）。羅替戈汀以例如約 5%至約 25%按重量計之濃度存在於基質層中（例如約 6%至約 20%、約 7%至約 15%或約 8%至約 10%）。在較佳實施態樣中，基質層之總重量約 50 克/平方米（也就是約 5 毫克/平方公分），其包含約 9%重量之濃度的羅替戈汀游離鹼。

例如，羅替戈汀以約 0.05 至約 2.5 毫克/平方公分之量存在於 TTS 中，例如約 0.1 至約 2 毫克/平方公分、約

0.2 至約 1.5 毫克/平方公分、約 0.3 至約 1 毫克/平方公分或約 0.4 至約 0.5 毫克/平方公分。在較佳實施態樣中，羅替戈汀游離鹼係以約 0.45 毫克/平方公分之量存在。

很明顯的，存在 TTS 中之羅替戈汀劑量可藉由改變基質重量、基質中之羅替戈汀的濃度及/或 TTS 表面積之任一或多項來調整。本發明中「表面積」係指同時貼覆於個體皮膚上之一至多塊貼布之總面積，更具體地說為與皮膚接觸之黏著基質之面積。在一實施態樣中提供一系列具有實質上類似之基質組成物、重量及羅替戈汀濃度但表面積不同之貼布，如此可提供一系列羅替戈汀劑量。

典型地，本發明所使用之 TTS 通常包含共約 4 至約 20 毫克之羅替戈汀游離鹼。例如，表面積約 10 平方公分之 TTS 包含約 4.5 毫克之羅替戈汀游離鹼；表面積約 20 平方公分之 TTS 包含約 9 毫克之羅替戈汀游離鹼；表面積約 30 平方公分之 TTS 包含約 13.5 毫克之羅替戈汀游離鹼；及表面積約 40 平方公分之 TTS 包含約 18 毫克之羅替戈汀游離鹼。

在聚矽氧烷基底的黏著性基質中，羅替戈汀游離鹼可以其在基質之溶解度上限存在於溶液中，但其典型地亦以分散於基質中之分離微顆粒存在。這些微顆粒可為任何適當之大小，但通常希望它們小到足以提供呈現實質上清澈而非混濁狀或乳狀之基質層。一般也希望該微顆粒包含非晶型之羅替戈汀游離鹼，以避免晶體生長可能帶來的問題。相容劑諸如聚維酮可藉由例如抑制羅替戈汀結晶，而提

供改善之基質層的物理穩定性。一般認為（但不限於任何理論），在基質層中含有聚維酮之 TTS 中，該微顆粒包含穩定的非晶型聚維酮/羅替戈汀游離鹼複合物，且在基質中作為羅替戈汀之微貯庫。在本發明較佳實施態樣中，聚維酮係以約 1.5% 至約 5% 重量之濃度存在於基質層中。

一或多種聚矽氧烷黏著劑可被用於基質層。以耐胺性之聚矽氧烷黏著劑較佳。適當之聚矽氧烷黏著劑包括但不限於高黏性之聚矽氧烷黏著劑諸如 Dow Corning 公司之 BIO-PSA[®] Q7-4301 及中黏性之聚矽氧烷黏著劑諸如 Dow Corning 之 BIO-PSA[®] Q7-4201。在一實施態樣中，高黏性及中黏性之聚矽氧烷黏著劑以例如約 40:60 至約 60:40 之重量比存在，例如約 50:50。

其他成分可視需要存在該基質層中，包括例如一或多種抗氧化劑及/或抗微生物保存劑。

本發明較佳實施態樣關於 10 平方公分之羅替戈汀貼布，其包含含有下列組成物之基質層：

羅替戈汀游離鹼 4.50 毫克、聚維酮 1.00 毫克、BIO-PSA[®] Q7-4301 22.24 毫克、BIO-PSA[®] Q7-4201 22.23 毫克、維生素 C 棕櫚酸酯 0.01 毫克、DL- α -生育醇 0.025 毫克、焦亞硫酸氫鈉 0.00045 毫克。

貼覆一塊這種貼布提供 4.5 毫克之施用劑量。貼二、三或四塊這種貼布分別提供 9、13.5 或 18 毫克之施用劑量。

本發明另一較佳實施態樣關於 20 平方公分之羅替戈

汀貼布，其包含含有下列組成物之基質層：

羅替戈汀游離鹼 9.00 毫克、聚維酮 2.00 毫克、BIO-PSA[®] Q7-4301 44.47 毫克、BIO-PSA[®] Q7-4201 44.46 毫克、維生素 C 棕櫚酸酯 0.02 毫克、DL- α -生育醇 0.05 毫克、焦亞硫酸氫鈉 0.0009 毫克。

貼覆一塊這種貼布提供 9 毫克之施用劑量。貼二塊這種貼布提供 18 毫克之施用劑量。

本發明另一較佳實施態樣關於 30 平方公分之羅替戈汀貼布，其包含含有下列組成物之基質層：

羅替戈汀游離鹼 13.50 毫克、聚維酮 3.00 毫克、BIO-PSA[®] Q7-4301 66.71 毫克、BIO-PSA[®] Q7-4201 66.70 毫克、維生素 C 棕櫚酸酯 0.03 毫克、DL- α -生育醇 0.075 毫克、焦亞硫酸氫鈉 0.00135 毫克。

貼覆一塊這種貼布提供 13.5 毫克之施用劑量。

在各例中用於背層之適當的膜為 Scotchpak[®] 1109。

上述之 TTS 適合在約 24 小時之期間內釋放羅替戈汀，但也可以使用釋放期間更長或更短之 TTS 系統。如上述釋放期間 24 小時之 TTS 係適用於投服羅替戈汀每日施用劑量約 0.9 至約 27 毫克，更適宜者約 4 至約 20 毫克。本發明中「施用劑量」係指一天中投服至個體之 TTS 中（不論其係由一或多張貼布組成）所含有之羅替戈汀的量。和一般的經皮系統一樣，不是所有活性成分均自 TTS 釋放並輸送至個體中。例如，如果個體實際接受的劑量係約該施用劑量之 44%，則 4.5 毫克、9 毫克、13.5 毫克或 18 毫克

之施用劑量分別相等於 2 毫克、4 毫克、6 毫克或 8 毫克之接受劑量。

在許多實施態樣中，施用於個體皮膚上之 TTS 可於釋放期過後移除並於適當投服間隔施用其他 TTS，例如約每天二次至約每月一次，或約每天一次至約每週一次。最典型之 TTS 係於約 24 至約 48 小時之間隔更換。

TTS 不需貼覆於個體身上感覺疼痛之部位。任何通常適用於經皮藥物施用之皮膚表面可被用來作為施用 TTS 之部位，包括但不限於前腹部、大腿、臀部、側腹、肩膀或上臂。連續使用之 TTS 可施用於相同皮膚區域或不同皮膚區域。在連續天數中選擇不同施用部位係有益的，例如一天右側及隔天左側，一天上半身及隔天下半身等。藉由變換或輪流選擇施用 TTS 之部位，通常可將 TTS 所引起之皮膚刺激或其他局部反應減至最低。

在本發明之較佳實施態樣中，羅替戈汀係根據本發明之方法投服，其藉由施用 (a) 一種參考 TTS (其具有實質上每 10 平方公分由 4.5 毫克羅替戈汀游離鹼、1.0 毫克聚維酮、22.24 毫克 BIO-PSA[®] Q7-4301 或實質上與彼相等之聚矽氧烷黏著劑、22.23 毫克 BIO-PSA[®] Q7-4201 或實質上與彼相等之聚矽氧烷黏著劑、0.01 毫克維生素 C 棕櫚酸酯、0.025 毫克 DL- α -生育醇及 0.00045 毫克焦亞硫酸氫鈉所組成之基質層，及釋放羅替戈汀之總表面積約 10 至約 40 平方公分)，或 (b) 實質上生物相等於該參考 TTS 之 TTS 於個體之皮膚上。本發明中「實質上生物相等」之

TTS 係指該 TTS 根據標準藥物動力學 (PK) 原理施用於人類個體時，表現出該參考 TTS 之生體可用率的約 80% 至約 125% 之生體可用率 (例如以藥動參數包括 C_{max} 及 AUC_{0-24} 測量)。如上定義之參考 TTS 的藥動學資料可見於例如上述參照之美國專利公開號 2006/0216336。

式 (I) 之經取代的 2-胺基萘滿化合物 (例如羅替戈汀) 可單獨使用或於醫藥組成物中與藥學上可接受之載劑一起使用。

在一實施態樣中，本發明包含式 (I) 之化合物 (例如羅替戈汀) 與其它活性劑之組合用於投服至需要個體例如人類之用途。該其他活性劑可有效治療 (包括預防及 / 或減緩) 慢性及 / 或急性疼痛，特別是用於全身治療發生在纖維肌痛、肌筋膜炎疼痛或背痛中之非發炎性肌肉骨骼疼痛，包括其特定症狀諸如肌肉痛覺過敏及 / 或異常疼痛。式 (I) 之化合物 (例如羅替戈汀) 及該其他活性劑可被一起投服 (單一劑型) 或被分開投服 (分開劑型)。若分開投服，該式 (I) 之化合物 (例如羅替戈汀) 及該其他活性劑可在相同或不同時間投服。如本發明定義之包含式 (I) 之化合物 (例如羅替戈汀) 及其他活性劑之治療組合係本發明之另一實施態樣。

在特定實施態樣中，本發明所提供之醫藥組成物包含可有效治療 (包括預防及 / 或減緩) 慢性及 / 或急性疼痛 (特別是全身治療發生在纖維肌痛、肌筋膜炎疼痛或背痛中之非發炎性肌肉骨骼疼痛，包括其特定症狀諸如肌肉痛覺過

敏及 / 或異常疼痛) 之式 (I) 化合物 (例如羅替戈汀) 及其他活性劑。

上述之「其他活性劑」舉例來說可以是另一種止痛劑，諸如類鴉片 (例如吩坦尼 (fentanyl)) ; 降鈣素基因相關肽 (CGRP) 拮抗劑 (例如歐西吉潘 (olcegepant)) ; N-甲基-D-天冬胺酸 (NMDA) 受體阻斷劑 (例如右美沙芬 (dextromethorphan)) ; 大麻 (cannabinoid) ; 環氧合酶 -2 (COX-2) 選擇性抑制劑 ; 緩激肽拮抗劑 ; 乙醯胺酚 (acetaminophen) ; 或非固醇類消炎藥 (NSAID) 。在其他實施態樣中，該「其他活性劑」舉例來說係鎮定劑、抗憂鬱劑、鎮靜劑、神經保護劑等。

可被用於該其他活性劑中之類鴉片及非類鴉片止痛劑之非限制性實例包括乙醯胺酚 (acetaminophen)、阿芬太尼 (alfentanil)、烯丙羅定 (allylprodine)、阿法羅定 (alphaprodine)、阿尼利定 (anileridine)、苜嗎啡 (benzylmorphine)、培集屈密特 (bezitramide)、似普羅啡 (buprenorphine)、布托啡諾 (butorphanol)、克羅尼他淨 (clonitazene)、可待因 (codeine)、環唑辛 (cyclazocine)、二氫去氧嗎啡 (desomorphine)、右旋嗎拉密特 (dextromoramide)、右旋普帕西芬 (dextropropoxyphene)、地佐辛 (dezocine)、狄安普魯密特 (diampromide)、二乙醯嗎啡酮 (diamorphone)、二氫可待因 (dihydrocodeine)、二氫嗎啡 (dihydromorphine)、狄門諾沙多 (dimenoxadol)、狄美

菲坦諾 (dimepheptanol) 、二甲胺二噻吩丁烯 (dimethylthiambutene) 、嗎福二苯丁酸乙酯 (dioxaphetyl butyrate) 、狄匹潘濃 (dipipanone) 、二吡喃酮 (dipyrone) (安乃近 (metamizol)) 、依他佐辛 (eptazocine) 、依索庚嗪 (ethoheptazine) 、甲乙胺二吩丁烯 (ethylmethylthiambutene) 、乙基嗎啡 (ethylmorphine) 、愛托尼他淨 (etonitazene) 、吩坦尼 (fentanyl) 、海洛因 (heroin) 、二氫可待因酮 (hydrocodone) 、二氫嗎啡酮 (hydromorphone) 、羥基配西汀 (hydroxypethidine) 、異美沙冬 (isomethadone) 、酚派丙酮 (ketobemidone) 、烯丙左嗎喃 (levallorphan) 、左旋嗎汎 (levorphanol) 、左旋吩納西嗎汎 (levophenacyl-morphan) 、羅芬太尼 (lofentanil) 、配西汀 (meperidine) 、美普他酚 (meptazinol) 、美他唑新 (metazocine) 、美沙冬 (methadone) 、美托邦 (metopon) 、嗎啡 (morphine) 、密羅啡因 (myrophine) 、納布芬 (nalbuphine) 、納洛芬 (nalorphine) 、那碎因 (narceine) 、菸醯嗎啡 (nicomorphine) 、左旋原嗎汎 (norlevorphanol) 、原美沙冬 (normethadone) 、原嗎啡 (normorphine) 、原匹潘濃 (norpipanone) 、鴉片 (opium) 、羥二氫可待因酮 (oxycodone) 、羥二氫嗎啡酮 (oxymorphone) 、鴉片全鹼 (papaveretum) 、潘他唑新 (pentazocine) 、芬那多松 (phenadoxone) 、吩那唑新 (phenazocine) 、吩諾嗎汎 (phenomorphan) 、吩諾配立汀

(phenoperidine) 、 匹密諾汀 (piminodine) 、 匹立屈密特 (piritramide) 、 普魯亥他淨 (proheptazine) 、 普魯米多 (promedol) 、 普魯配立汀 (properidine) 、 普魯匹蘭 (propiram) 、 普帕西芬 (propoxyphene) 、 蘇吩坦尼 (sufentanil) 、 痛立定 (tilidine) 、 特拉嗎竇 (tramadol) 、 一氧化氮 - 那普洛辛 (NO-naproxen) 、 NCX-701 、 ALGRX-4975 、 其藥學上可接受之鹽類及其組合。

可被用於該其他活性劑中之 NSAID 之非限制性實例包括水楊酸衍生物 (諸如水楊酸、乙醯水楊酸、水楊酸甲酯、二氟尼柳 (diflunisal) 、 奧沙拉秦 (olsalazine) 、 雙水楊酸酯 (salsalate) 及柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)) 、 吲哚及茛萘酸 (諸如吲哚美辛 (indomethacin) 、 依托多雷 (etodolac) 及硫茛萘酸 (sulindac)) 、 芬那酸 (fenamates) (諸如依托芬那酸 (etofenamic acid) 、 甲氯芬那酸 (meclofenamic acid) 、 甲芬那酸 (mefenamic acid) 、 氟芬那酸 (flufenamic acid) 、 氟尼酸 (niflumic acid) 及托芬那酸 (tolfenamic acid)) 、 雜芳基醋酸 (諸如阿西美辛 (acemetacin) 、 阿氯芬酸 (alclofenac) 、 環氯萘酸 (clidanac) 、 雙氯芬酸 (diclofenac) 、 芬氯酸 (fenchlofenac) 、 芬替酸 (fentiazac) 、 呋羅芬酸 (furofenac) 、 異丁芬酸 (ibufenac) 、 依索克酸 (isoxepac) 、 酮咯酸 (ketorolac) 、 奧西平酸 (oxipinac) 、 硫平酸 (tiopinac) 、 痛滅定 (tolmetin) 、 齊多美辛 (zidometacin) 及佐美酸 (zomepirac)) 、 芳基醋酸及丙

酸衍生物（諸如阿明洛芬（alminoprofen）、苯噁洛芬（benoxaprofen）、布氯酸（bucloxic acid）、卡洛芬（carprofen）、芬布芬（fenbufen）、菲諾洛芬（fenoprofen）、氟洛芬（fluprofen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、布洛芬（ibuprofen）、吲哚洛芬（indoprofen）、酮洛芬（ketoprofen）、咪洛芬（mioprofen）、那普洛辛（naproxen）、噁丙嗪（oxaprozin）、吡氯布洛芬（pirprofen）、普拉洛芬（pranoprofen）、舒洛芬（suprofen）、噻洛芬酸（tiaprofenic acid）及硫噁洛芬（tioxaprofen））、烯醇酸（諸如窩羅可類（oxicam）衍生物安比昔康（amproxicam）、新諾昔康（cinnoxicam）、屈噁昔康（droxicam）、氯諾昔康（lornoxicam）、美洛昔康（meloxicam）、吡羅昔康（piroxicam）、舒多昔康（sudoxicam）及替諾昔康（tenoxicam），及吡唑啉酮（pyrazolone）衍生物胺基比林（aminopyrine）、安替比林（antipyrine）、阿扎丙宗（apazone）、二吡喃酮（dipyrone）、羥基保泰松（oxyphenbutazone）及保泰松（phenylbutazone）、鏈烷酮（諸如萘丁美酮（nabumetone））、尼美舒利（nimesulide）、普羅奎宗（proquazone）、MX-1094、利克飛龍（licofelone）、其藥學上可接受之鹽類及其組合。

可被用於該其他活性劑中之 COX-2 選擇性抑制劑之非限制性實例包括塞來考昔（celecoxib）、德拉昔布（

deracoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、羅非昔布 (rofecoxib)、依托考昔 (etoricoxib)、羅美昔布 (lumiracoxib)、PAC-10549、西米考昔 (cimicoxib)、GW-406381、LAS-34475、CS-502、其藥學上可接受之鹽類及其組合。

可被用於該其他活性劑中之 NMDA 受體阻斷劑之非限制性實例包括金剛胺 (amantadine)、D-AP5、阿替加奈 (aptiganel)、CPP、地塞比諾 (dexanabinol)、右美沙芬 (dextromethorphan)、右丙氧芬 (dextropropoxyphene)、二氯犬尿喹啉酸 (5,7-dichlorokynurenic acid)、加維斯替奈 (gavestinel)、依芬多普 (ifendopril)、K 他命 (ketamine)、凱托米酮 (ketobemidone)、利可替奈 (licostinel)、LY-235959、美金胺 (memantine)、美沙冬 (methadone)、MK-801、苯環利定 (phencyclidine)、立馬醋胺 (remacemide)、賽福太 (selfotel)、替來他明 (tiletamine)、其藥學上可接受之鹽類及其組合。

可被用於該其他活性劑中之鎮定劑之非限制性實例包括但不限於非環脲、醇類、醯胺類、巴比妥酸衍生物、苯並二氮平 (benzodiazepine) 衍生物、溴化物、胺基甲酸酯類、氯醛衍生物、喹唑啉酮衍生物及哌啶二酮類。特定實施例包括醋卡溴脲 (acecarbromal)、縮醛、乙醯苯、醛醇、阿洛巴比妥 (allobarbitol)、戊酸銨、異戊巴比妥 (amobarbital)、阿普比妥 (aprobarbital)、烯丙異丙乙醯脲 (apronalide)、巴比妥 (barbital)、溴烯比妥 (

brallobarbital) 、 溴異戊酸尿素 (bromisovalum) 、 溴仿 (bromoform) 、 溴替唑侖 (brotizolam) 、 仲丁比妥 (butabarbital) 、 布他比妥 (butalbital) 、 丁溴比妥 (butallylonal) 、 正丁巴比妥 (butethal) 、 布醯胺 (butoctamide) 、 溴乳糖醛酸鈣 (calcium bromolactobionate) 、 卡普脲 (capuride) 、 卡波氯醛 (carbocloral) 、 卡溴脲 (carbromal) 、 卡布比妥 (carbubarb) 、 卡非胺酯 (carfimate) 、 氯醛甜菜鹼 (chloral betaine) 、 氯醛甲醯胺 (chloral formamide) 、 水合三氯乙醛 (chloral hydrate) 、 α - 氯醛糖 (α - chloralose) 、 氯醛己醇 (chlorhexadol) 、 西諾西泮 (cinolazepam) 、 氯美噻唑 (clomethiazole) 、 環巴比妥 (cyclobarbital) 、 環戊巴比妥 (cyclopentobarbital) 、 杓蘭 (cypridium) 、 右美托咪啉 (dexmedetomidine) 、 氯醛比林 (dichloralphenazone) 、 二乙基溴代乙醯胺 (diethylbromoacetamide) 、 度氟西泮 (doxefazepam) 、 多西拉敏 (doxylamine) 、 依克替脲 (ectylurea) 、 巴丙甲巴比妥 (enallylpropymal) 、 艾司唑侖 (estazolam) 、 依他喹酮 (etaqualone) 、 氯乙基戊烯炔醇 (ethchlorvynol) 、 炔己蟻胺 (ethinamate) 、 依托羥嗪 (etodroxizine) 、 依托咪酯 (etomidate) 、 非巴胺酯 (febarbamate) 、 氟硝西泮 (flunitrazepam) 、 氟西泮 (flurazepam) 、 格魯米特 (glutethimide) 、 鹵噁唑侖 (haloxazolam) 、 庚巴比妥 (heptabarbital) 、 己丙胺酯 (hexapropymate) 、 己

巴比妥 (hexethal) 、海索比妥 (hexobarbital) 、氫溴酸 (hydrobromic acid) 、N-異戊醯二乙胺 (isovaleryl diethylamide) 、氯普唑倫 (loprazolam) 、氯甲西泮 (lormetazepam) 、甲氯喹酮 (mecloqualone) 、戊酸薄荷酯 (menthyl valerate) 、甲戊炔醇 (meparfynol) 、甲苯比妥 (mephobarbital) 、甲喹酮 (methaqualone) 、美西妥拉 (methitural) 、甲乙哌酮 (methyprylon) 、咪達唑倫 (midazolam) 、那可比妥 (narcobarbital) 、尼阿比妥 (nealbarbital) 、尼普拉嗪 (niaprazine) 、硝甲西泮 (nimetazepam) 、硝西泮 (nitrazepam) 、鴉片 (opium) 、聚乙醛 (paraldehyde) 、季戊四醇四氯醛 (pentaerythritol chloral) 、戊巴比妥 (pentobarbital) 、三級戊醇 (tert-pentyl alcohol) 、哌拉平 (perlapine) 、苯烯比妥 (phenallymal) 、苯巴比妥 (phenobarbital) 、苯甲比妥 (phenylmethylbarbituric acid) 、二乙哌啶二酮 (piperidione) 、丙溴比妥 (propallylonal) 、丙醯馬嗪 (propiomazine) 、丙羥巴比 (proxibarbal) 、吡乙二酮 (pyrithyldione) 、誇西泮 (quazepam) 、理波沙 (reposal) 、利馬扎封 (rilmazafone) 、司可巴比妥 (secobarbital) 、2,2-雙乙磺丁烷 (sulfonethylmethane) 、丙酮縮二乙磺 (sulfonmethane) 、他布比妥 (talbutal) 、替馬西泮 (temazepam) 、替曲比妥 (tetrabarbital) 、沙利竇邁 (thalidomide) 、三唑倫 (triazolam) 、2,2,2-三氯乙醇 (2,2,2-trichloroethanol) 、三氯福司 (triclofos

)、三甲氧啉 (trimetozine)、戊地胺 (valdetamide)、戊烯比妥 (vinbarbital)、乙烯比妥 (vinylbital)、扎來普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem)、佐匹克隆 (zopiclone)、其藥學上可接受之鹽類及其組合。

可被用於該其他活性劑中之鎮靜劑之非限制性實例包括但不限於抗焦慮劑諸如芳基哌嗪類 (arylpiperazines)、苯並二氮平衍生物及胺基甲酸酯類。特定實施例包括阿貝卡爾 (abecarnil)、阿吡坦 (alpidem)、阿普唑侖 (alprazolam)、苯佐他明 (benzocetamine)、溴西泮 (bromazepam)、丁螺旋酮 (buspirone)、卡嗎西泮 (camazepam)、卡普托胺 (captodiamine)、氯二氮平 (chlordiazepoxide)、氯美紮酮 (chlormezanone)、氯巴占 (clobazam)、氯卓酸 (clorazepic acid)、氯西泮 (clotiazepam)、氯噁唑侖 (cloxazolam)、地西泮 (diazepam)、依米胺酯 (emylcamate)、恩西拉嗪 (enciprazine)、氯氟卓乙酯 (ethyl loflazepate)、依替福辛 (etifoxine)、依替唑侖 (etizolam)、氟辛克生 (flesinoxan)、氟地西泮 (fludiazepam)、氟苯乙砒 (fluoresone)、氟他唑侖 (flutazolam)、氟托西泮 (flutoprazepam)、麩胺酸 (glutamic acid)、哈拉西泮 (halazepam)、奧芬胺酯 (hydroxyphenamate)、羥嗪 (hydroxyzine)、依沙匹隆 (ipsapirone)、凱他唑侖 (ketazolam)、來索吡瓊 (lesopitron)、勞拉西泮 (lorazepam)、洛沙平 (loxapine)、美達西泮 (

medazepam)、甲丙胺酯(meprobamate)、美氯西泮(metaclozapam)、美沙唑侖(mexazolam)、去甲西泮(nordazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、奧沙唑侖(oxazolam)、帕秦克隆(pazinaclone)、匹那西泮(pinazepam)、普拉西泮(prazepam)、舒立克隆(suriclone)、坦度螺酮(tandospirone)、托非索泮(tofisopam)、泰巴胺酯(tybamate)、戊諾醯胺(valnoctamide)、其藥學上可接受之鹽類及其組合。

可被用於該其他活性劑中之抗憂鬱劑之非限制性實例包括但不限於雙環、三環及四環抗憂鬱劑、醯肼類(hydrazides)、肼類(hydrazines)、苯基噁唑烷酮類(phenyloxazolidinones)及吡咯烷酮(pyrrolidones)。特定實例包括阿地唑侖(adinazolam)、阿屈非尼(adrafinil)、安咪奈丁(amineptine)、阿米替林(amitriptyline)、氧阿米替林(amitriptylinoxide)、阿莫沙平(amoxapine)、貝氟沙通(befloxatone)、安非他酮(bupropion)、布他西丁(butacetin)、布替林(butriptyline)、卡羅沙酮(caroxazone)、西酞普蘭(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、可丁尼(cotinine)、地美替林(demexiptiline)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、二甲他林(dimetacrine)、二甲沙生(dimethazan)、地奧沙屈(dioxadrol)、多舒平(dothiepin)、多塞平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、依托哌酮(etoperidone)、

費蒙斯丁 (femoxetine) 、芬咖明 (fencamine) 、芬戊二醇 (fenpentadiol) 、氟西靜 (fluacizine) 、氟西汀 (fluoxetine) 、氟戊賽命 (fluvoxamine) 、血卟啉 (hematoporphyrin) 、金絲桃苷 (hypericin) 、丙米嗪 (imipramine) 、丙米嗪 N-氧化物 (imipramine N-oxide) 、吲達品 (indalpine) 、茛洛秦 (indeloxazine) 、伊普吲啉 (iprindole) 、異丙氯胍 (iproclozide) 、異丙異煙胍 (iproniazid) 、異卡波胍 (isocarboxazid) 、左法哌酯 (levophacetoperane) 、洛夫帕明 (lofepramine) 、麥普替林 (maprotiline) 、美地沙明 (medifoxamie) 、美利曲辛 (melitracen) 、美他帕明 (metapramine) 、美曲吲啉 (metralindole) 、米安色林 (mianserin) 、米那普侖 (milnacipran) 、米那卜林 (minaprine) 、米氮平 (mirtazapine) 、嗎氯貝胺 (moclobemide) 、奈法唑酮 (nefazodone) 、奈福泮 (nefopam) 、尼阿密 (nialamide) 、諾米芬新 (nomifensine) 、去甲替林 (nortriptyline) 、諾昔替林 (noxiptilin) 、奧他莫辛 (octamoxin) 、奧匹哌醇 (opipramol) 、奧沙氟生 (oxaflozane) 、羥色氨酸 (oxitriptan) 、奧昔哌汀 (oxypertine) 、帕羅西汀 (paroxetine) 、苯乙胍 (phenelzine) 、吡貝拉林 (piberaline) 、苯噻啉 (pizotyline) 、普羅林坦 (prolintane) 、丙吡西平 (propizepine) 、普羅替林 (protriptyline) 、吡琥胺酯 (pyrisuccideanol) 、奎紐帕明 (quinupramine) 、瑞波西汀 (reboxetine) 、利坦色林 (

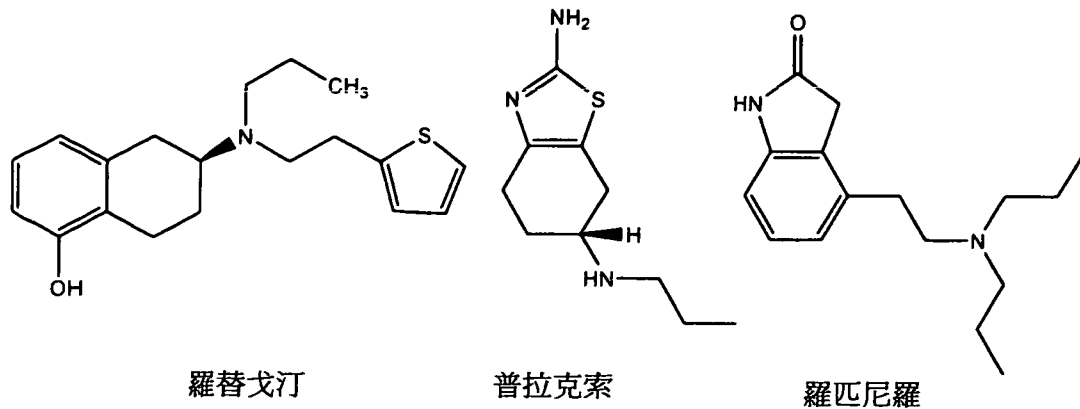
ritanserin)、羅克叻啉 (roxindole)、氯化鉀 (rubidium chloride)、舍曲林 (sertraline)、斯比樂 (sulpiride)、坦度螺酮 (tandospirone)、硫西新 (thiazesim)、托扎啉酮 (thozalinone)、噻萘普汀 (tianeptine)、托芬那辛 (tofenacin)、托洛沙酮 (toloxatone)、反苯環丙胺 (tranylcypromine)、曲唑酮 (trazodone)、曲米帕明 (trimipramine)、色胺酸 (tryptophan)、維拉法辛 (venlafaxine)、維洛沙秦 (viloxazine)、齊美定 (zimeldine)、其藥學上可接受之鹽類及其組合。

可被用於該其他活性劑中之神經保護劑之非限制性實例包括阿替加奈 (aptiganel)、胞磷膽鹼 (citicoline)、地塞比諾 (dexanabinol)、依布硒林 (ebselen)、利可替奈 (licostinel)、羅吡唑 (lubeluzole)、立馬醋胺 (remacemide)、瑞匹諾坦 (repinotan)、利魯唑 (riluzole)、扎利羅登 (xaliproden)、齊考諾肽 (ziconotide)、其藥學上可接受之鹽類及其組合。

在特定之實施態樣中，式 (I) 之化合物 (例如羅替戈汀) 係與右美沙芬 (dextromethorphan) 一起投服。

組合治療舉例來說可關於同時或連續輸送該二種活性劑。連續投服可利用單一劑型達成，例如具有不同釋放特性之不同的二層以控制二種活性成分之劑型 (如口服錠劑)。熟習該項技術者將了解許多其他投服型式及應用模式可在本發明之範圍內被想出，所有這些均形成本發明之主題。

羅替戈汀及本發明之其他化合物與先前被揭示可用於治療疼痛之多巴胺激動劑（諸如普拉克索（pramipexole）及羅匹尼羅（ropinirole））具有不同的結構。



舉例來說，羅替戈汀是一種可與所有多巴胺受體結合之非麥角鹼多巴胺激動劑，其對 D3 受體有明顯優先性。相較於普拉克索及羅匹尼羅，羅替戈汀對 D1 受體有更高之親和性，且亦是 5-HT_{1A} 受體之激動劑及 α_{2B} 受體之拮抗劑。一般認為（但不限於任何理論），羅替戈汀對 5-HT_{1A} 受體之親和性具有特別顯著的意義，因為血清素（5-HT）及正腎上腺素傳遞功能異常可影響纖維肌痛病患之疼痛。參見例如 Littlejohn et al., *Current Pharmaceutical Design* 12: 3-9 (2006)。

式 (I) 之化合物（例如羅替戈汀）相較於其他多巴胺能性劑（諸如左旋多巴（levodopa））可能提供較低之增大（augmentation）及反彈（rebound）效應的可能性。在最近一個腳不寧症候群之研究中，一些接受普拉克索（pramipexole）長期治療之病患出現增大效應。參見 Happe

et al., CNS Drugs 18 (1) : 27-36 (2004) 。增大效應包括長期使用化合物後症狀加劇。反彈效應包括當化合物藥力退去後症狀發生率增加。

如下面實施例所示，羅替戈汀（一種示範性的式（I）之經取代的 2-胺基萘滿化合物）於非發炎性肌肉骨骼疼痛之動物模式中顯示微弱的劑量依賴性抗傷害感受性作用。

本發明所使用之「包含」、「包括」及「含有」之用詞應被視為包含在內而非排除在外的。

【實施方式】

實施例 1：福馬林疼痛模式：

在鼠福馬林測試中評估羅替戈汀（SPM 962 鹼）可能的止痛活性，該測試於足底注射福馬林後 30 分鐘內每隔 5 分鐘測量一次舔咬後腳時間。

羅替戈汀係以腹膜內注射之方式被投服至 10 隻體重 22 ± 2 克之源自 CD-1 (Crl.) 之小鼠（由經 Charles River Laboratories Technology 授權之 BioLasco Taiwan 提供）。在足底注射福馬林（0.02 毫升，2% 溶液）之前 30 分鐘，分別腹膜內注射含羅替戈汀（3、1 及 0.3 毫克/公斤）於載劑（5 毫升/公斤）中（載劑包含 0.2% 羥丙基甲基纖維素（HPMC）及 0.9% 氯化鈉），及單獨注射載劑（5 毫升/公斤）以為對照。在注射福馬林後 0 至 30 分鐘期間，每隔 5 分鐘紀錄一次福馬林誘發後腳舔咬的減少情況。舔

咬時間減少 50%或以上 ($\geq 50\%$) 顯示顯著的止痛及消炎活性。利用單向 ANOVA (變異數分析) 及鄧奈氏檢定 (Dunnett's test) 進行統計分析, 以比較羅替戈汀治療組及載劑對照組。顯著性定於 $P < 0.05$ 之水準。在福馬林注射前觀察動物的急性中毒症狀及自主神經反應。

結果摘列於表 1。羅替戈汀於早期及晚期顯示顯著的劑量依賴性止痛作用。至少在 0 至 5 及 15 至 20 分鐘期間觀察到所有三種劑量之羅替戈汀相較於載劑對照組顯著減少福馬林誘發之舔咬後腳時間。在 10 至 15、20 至 25 及 25 至 30 分鐘期間觀察到 1 毫克/公斤及 3 毫克/公斤之羅替戈汀治療組顯著減少舔咬後腳時間。並未發現顯著的中樞或自律神經症狀。

表 1：福馬林測試結果

治療	舔咬後腳時間 (秒)						
	時間(分)	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30
羅替戈汀 3 毫克/公斤	平均	35.6	0	6	15.9	7.8	5.5
	SEM	3.9	0	4.1	10	4.8	4.3
	%抑制	(56)	(100)	(76)	(81)	(90)	(92)
羅替戈汀 1 毫克/公斤	平均	41.0	0	0.2	10.3	16.3	33.5
	SEM	4.6	0	0.2	7.1	9.9	17.9
	%抑制	(50)	(100)	(99)	(88)	(79)	(49)
羅替戈汀 0.3 毫克/公斤	平均	47.9	0.0	8.0	37.3	57.2	54.8
	SEM	4.1	0.0	3.3	8.9	18.6	19.8
	%抑制	(41)	(100)	(67)	(56)	(25)	(16)
載劑	平均	81.6	3.7	24.6	84.5	76.1	65.4
	SEM	6.9	3.2	9.4	9.1	11.3	15.7

SEM=平均值的標準誤差

實施例 2：肌肉機械性痛覺過敏之腫瘤壞死因子- α (TNF) 模式

動物 (誘發肌肉疼痛)

體重 220 至 300 克之成年 Sprague Dawley 公鼠 (來自 Charles River Sulzfeld, Germany) 被群飼 (每籠 3 隻動物) 並維持於控制溫度 (21 至 22°C) 及顛倒的光暗循環 (12 小時 / 12 小時) 之動物房中, 不限制食物及水之取用。

購自 R&D Systems, Minneapolis, MN, USA 之基因重組鼠腫瘤壞死因子 α (TNF) 被稀釋於 0.9% 氯化鈉中且以 50 微升中含 1 微克之濃度使用。動物經氟烷 (halothane) 短暫麻醉後, 以 30g 之針頭雙側注射至腓腸肌或肱二頭肌中以誘發肌肉疼痛。在注射前令所有鼠習慣行為測試, 並紀錄三天之行為測試並作為基準值。

行為數據：肌肉壓力 (藍施氏 (Randall-Selitto) 法)

接著根據蘭施氏法以痛覺測量器 (Ugo Basile, Comerio, Italy) 測量對肌肉壓力之機械縮足閾值。讓鼠可爬入有助於放鬆之罐中。鼠後肢之擺放需使腓腸肌可被施予漸增之壓力 (最高 250 克)。紀錄誘發足縮反應所需之壓力。計算各後肢三次測試之平均值 (刺激間間隔超過 30 秒)。於第 3、2、1 天進行三次預備測試, 相繼測試左腳

及右腳。此三天預備測試之讀數只有極小差異。測定並分析各鼠於 3 天預備測試中之足縮閥值平均值。只有顯示顯著 TNF 作用之動物被納入進一步分析。

注射 TNF 至大鼠之腓腸肌。18 小時後，測試鼠於投服前及投服羅替戈汀 15 至 60 分鐘後之壓力痛覺過敏。

行為數據：握力

鼠前肢之握力係以數位握力計 (DFIS series, Chatillon, Greensboro, NC, USA) 測量。

於第 3、2、1 天進行三次預備測試。由於未觀察到握力測試受訓練之相關影響，基準值以三次預備測試之平均值計算，且納入後續分析。分別計算 TNF 注射對各鼠之影響，只有顯示顯著 TNF 作用之動物被納入進一步分析。

第 2 期：

注射 TNF 至大鼠之肱二頭肌。6 小時後，以數位握力計測試前肢握力。令鼠以前肢抓住鐵網之姿勢擺放，輕拉大鼠以記錄握力。計算 10 次測試之平均值。

投藥計畫

進行初步研究以確定肌肉注射 1 微克 TNF 至腓腸肌足以誘發壓力痛覺過敏。接著將大鼠依每組 10 隻分配，以接受 0.3、1.0 或 3.0 毫克/公斤之羅替戈汀或載劑口服之治療。腹膜內注射液之注射體積為 0.5 毫升（依體重）。

注射羅替戈汀後 15 至 60 分鐘再次測量握力。

資料呈現及統計分析

資料以顯示平均值及平均值的標準誤差 (SEM) 之圖表呈現。利用 ANOVA (變異數分析) 及杜凱氏 (Tukey) 事後檢定比較治療前及治療後之資料。治療組之平均值係利用單向 ANOVA 及邦弗朗尼 (Bonferroni's) 事後檢定比較, 或以曼-惠特尼 U (Mann-Whitney-U) 檢定比較安乃近治療組與載劑組。計算所有治療類型之最大可能影響 (MPE)。只有注射 TNF 後足縮閥值顯著降低之大鼠被納入。

結果

大部分鼠注射 TNF 後對於經皮施予至肌肉之壓力的足縮閥值被明顯降低。此原發性肌肉痛覺過敏相當於在臨床肌痛 (諸如肌筋膜炎疼痛、纖維肌痛及背痛) 病患觀察到之觸摸過敏。參見 McCain in Wall and R Melzack (Eds.); *Textbook of Pain*, New York: Churchill Livingstone (1994) pp. 475-493。在臨床及試驗之人類狀況中, 觸摸過敏是診斷肌肉疼痛的主要依據 (Wolfe F, et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum 1990*; Arendt-Nielsen L. in TS Jensen, JA Turner and Z Wiesenfeld-Hallin (Eds.

) , Proceedings of the 8th World Congress of Pain : IASP Press, Seattle, (1997)) 。

表 2 顯示未注射 TNF 時壓力足縮閥值之絕對值。注射食鹽水後足縮閥值維持穩定。羅替戈汀 1 毫克/公斤顯示顯著較高之足縮閥值。

表 2：羅替戈汀對足縮壓力之影響 * $p < 0.05$

組別	平均值 (克)	平均值的標準誤差
對照組	9.1 ; 8.6 ; 9.6	0.3 ; 0.3 ; 0.3
食鹽水	9.2 ; 9.3 ; 9.7	0.3 ; 0.3 ; 0.5
羅替戈汀 0.3 毫克/公斤	9.1	0.4
羅替戈汀 1.0 毫克/公斤	10.8*	0.6
羅替戈汀 3.0 毫克/公斤	9.7	0.4

表 3 顯示注射 TNF 之壓力足縮閥值的絕對值。

表 3：羅替戈汀對足縮壓力之影響

組別	平均值 (克)	平均值的標準誤差
對照組	9.8 ; 9.6 ; 9.6	0.3 ; 0.3 ; 0.2 ; 0.2
TNF	5.7 ; 6.0 ; 6.1 ; 6.8	0.2 ; 0.2 ; 0.2 ; 0.2
磷酸緩衝液	6.4	0.2
羅替戈汀 0.3 毫克/公斤	5.6	0.2
羅替戈汀 1.0 毫克/公斤	6.5	0.2
羅替戈汀 3.0 毫克/公斤	6.5	0.3

羅替戈汀 3 毫克/公斤及安乃近 (metamizol) 2 毫克/公斤之最大可能影響 (MPE) 與載劑有顯著的差異性。載劑無影響。

表 4：羅替戈汀及安乃近對足縮壓力之最大可能影響
% (亦參見圖 3)

*與磷酸緩衝液比較 $p < 0.05$ (變異數分析+邦弗朗尼事後檢定) (MW +/-平均值的標準誤差)

+與磷酸緩衝液比較 $p < 0.05$ (曼-惠特尼 U 檢定) (MW +/-平均值的標準誤差)

組別	平均值 (%)	平均值的標準誤差
羅替戈汀 0.3 毫克/公斤	-6.6	6.6
羅替戈汀 1.0 毫克/公斤	4.8	9.4
羅替戈汀 3.0 毫克/公斤	10.9 (*)	7.1
安乃近 2 毫克/公斤	6.2 (+)	10.7
磷酸緩衝液	-21.3	7.5

表 5 顯示未注射 TNF 時握力之絕對值。注射食鹽水後握力值維持穩定。

表 5：羅替戈汀對握力之影響 (未注射 TNF)

組別	平均值 (N)	平均值的標準誤差
對照組	8.5 ; 8.3 ; 9.1	0.2 ; 0.2 ; 0.1
食鹽水	8.1 ; 8.1 ; 9.3	0.7 ; 0.5 ; 0.3
羅替戈汀 0.3 毫克/公斤	7.5	0.5
羅替戈汀 1.0 毫克/公斤	7.8	0.3
羅替戈汀 3.0 毫克/公斤	9.0	0.1

表 6 顯示注射 TNF 後握力之絕對值。

表 6：羅替戈汀對握力之影響（注射 TNF）

組別	平均值（克）	平均值的標準誤差
對照組	9.1 ; 9.1 ; 8.9 ; 9.6	0.2 ; 0.1 ; 0.1 ; 0.1
TNF	7.7 ; 7.0 ; 7.0 ; 7.1	0.2 ; 0.4 ; 0.2 ; 0.3
磷酸緩衝液	7.1	0.2
羅替戈汀 0.3 毫克/公斤	7.8	0.3
羅替戈汀 1.0 毫克/公斤	7.6	0.2
羅替戈汀 3.0 毫克/公斤	7.6	0.3

最大可能影響（MPE）顯著地不同於安乃近 2 毫克/公斤。載劑無影響。

表 7：羅替戈汀及安乃近對握力之最大可能影響 %（亦參見圖 4）

++與磷酸緩衝液比較 $p < 0.01$ （曼-惠特尼 U 檢定）（MW +/- 平均值的標準誤差）

組別	平均值（%）	平均值的標準誤差
羅替戈汀 0.3 毫克/公斤	-0.2	15.5
羅替戈汀 1.0 毫克/公斤	24.9	17.9
羅替戈汀 3.0 毫克/公斤	30.5	8.9
安乃近 2 毫克/公斤	42.4 (++)	11.1
磷酸緩衝液	-8.4	12.2

從此試驗結果所得到的結論為，羅替戈汀可劑量依賴性的降低 TNF 注射至肌肉所誘發之肌肉痛覺過敏。

實施例 3：於出現纖維肌痛症候群相關症狀及徵候的

個體中評估羅替戈汀之療效及安全性的平行、隨機、雙盲、安慰劑對照之概念驗證試驗

此概念驗證試驗探討 2 種劑量之羅替戈汀於成年男性及女性纖維肌痛症候群個體中的療效及安全性。此試驗為隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心之試驗。

基準期後之全部治療期為 13 週。本試驗由 4 週之劑量調整期、8 週之維持期、1 週之降階期與 2 週之安全性追蹤期組成。符合參加標準之個體被隨機分配以於維持期接受羅替戈汀 4 毫克/24 小時、羅替戈汀 8 毫克/24 小時或安慰劑之治療。分配到羅替戈汀之個體每週調整 2 毫克/24 小時，直到劑量到達 4 毫克/24 小時或 8 毫克/24 小時。所有完成 4 週調整期之個體進入 8 週維持期。在維持期不可調整劑量。治療期被定義為調整期加維持期。

本試驗之主要變數為自基準期至治療期最後 2 週之平均李克氏 (Likert) 疼痛指數變化。次要療效變數為纖維肌痛影響問卷 (FIQ) 之總得分及相關的次級得分、總肌痛指數 (以數字評估觸摸 18 個可能壓痛點時之疼痛)、睡眠及一般活動干擾之個體感受及病患全部印象變化 (PGIC) 指數。其他變數包括貝氏憂鬱量表-II (BDI-II)、醫院焦慮抑鬱量表 (HADS) 之抑鬱及焦慮子得分、使用疼痛救援藥物 (包括酒精)、纖維肌痛症狀檢查表、出現衝動控制疾病、睡眠發作、月經/性功能及藥物動力學評估。個體在日記本上紀錄早上及晚上之疼痛強度、疼痛干擾睡眠及一般活動及救援藥物之使用。

將選擇約 25 個地點以符合招募時間表。爲了隨機分配 240 名個體（每個治療組 80 名），將招募約 480 名個體。

試驗設計：評估之變數如下：

主要變數：個體自基準期至治療期最後 2 週平均每日疼痛指數之變化，使用 11 分的李克氏量表（0 至 10 分）。

次要變數（療效）：個體自基準期至終點纖維肌痛影響問卷（FIQ）之變化（0 至 100）；個體自基準期至終點總肌痛指數之變化（0 至 54）；個體自基準期至治療期最後 2 週平均每日睡眠干擾之變化，使用 11 分的李克氏量表（0 至 10）；個體自基準期至治療期最後 2 週平均每日一般活動干擾之變化，使用 11 分的李克氏量表（0 至 10）；自基準期至終點之全部疼痛變化感受，使用病患全部印象變化量表（PGIC）；個體自基準期至治療期最後 2 週平均早晨疼痛指數之變化；個體自基準期至治療期最後 2 週平均夜晚疼痛指數之變化。

次要變數（其他）：個體之貝氏憂鬱量表-II（BDI-II）相較於基準期之變化；個體之醫院焦慮抑鬱量表（HADS）之抑鬱及焦慮子得分相較於基準期之變化；使用疼痛救援藥物（包括酒精）；纖維肌痛症狀檢查表之變化；出現衝動控制疾病（由杰氏修飾明尼蘇達衝動疾患訪談（Jay Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview

) [MIDI]評估) ; 羅替戈汀之血漿濃度。

次要變數 (安全性) : 不良事件之觀察及評估 (AEs) ; 實驗室參數變化 (包括內分泌參數) ; 生命跡象測量變化 (血壓、脈搏、體溫、體重) ; 理學檢查結果變化 ; 12 極心電圖變化 (ECGs) ; 出現睡眠發作 ; 月經 / 性功能改變 ; 個體因不良事件停藥。

試驗說明

整個試驗由篩選期至安全性追蹤期結束組成 (見表 8) 。

表 8 : 試驗說明

篩選期 (訪視 1)		
	洗出禁止藥物	最多 4 週
	基準日記期	基準期前 7 天 (訪視 2) *
基準期 (隨機分組 , 訪視 2)		
劑量調整期		4 週
維持期		8 週
降階期		1 週
安全性追蹤期		1 週

* 個體自篩選 (訪視 1) 開始每天於日記本上紀錄 ; 基準期前 7 天 (訪視 2) 被用來決定是否適合進行隨機分組。

試驗治療

完成篩選期之個體於訪視 2 (基準期) 進入劑量調整期 , 並被隨機分配至 3 個不同治療組之一 : 羅替戈汀 4 毫

克 / 24 小時、羅替戈汀 8 毫克 / 24 小時及安慰劑。

使用二種不同大小的貼布（10 平方公分及 20 平方公分）。活性貼布將輸送 2 毫克 / 24 小時或 4 毫克 / 24 小時之羅替戈汀。安慰劑貼布之大小及外觀將與活性貼布相同。

評估療效參數之方法

使用特別是下列量表、問卷及檢測評估療效參數：

李克氏量表：個體使用 11 分的李克氏量表以評估他 / 她的狀況。個體每天早晚根據說明填寫日記本。疼痛指數 - 個體評分他 / 她在過去 12 個小時的平均疼痛（紀錄於早晨及夜晚日記），從 0 分（無疼痛）至 10 分（曾經歷過最嚴重的疼痛）。睡眠指數 - 個體評分睡眠品質（只紀錄於早晨日記），從 0 分（睡得很好）至 10 分（睡得非常不好）、睡眠是否足夠（是 / 否）及醒來是否精力充沛（是 / 否）。一般活動指數 - 個體評估過去 12 小時內疼痛對一般活動之干擾程度，從 0 分（無干擾）至 10 分（完全被干擾）（只紀錄於夜晚日記）。

纖維肌痛影響問卷（FIQ）：FIQ 為自行填寫之問卷，包含 20 個問題。於訪視開始時填寫。第 1 項包含 11 個與身體功能有關之問題；每個問題於 4 分之李克氏型量表上評分。問題 12 及 13 要求個體畫出他 / 她感覺良好之天

數及他/她因纖維肌痛症狀而無法工作（包括作家事）之天數。問題 14 至 20 為以 10 增量標示之水平線性量表，個體在其上評估工作困難、疼痛、疲倦、早晨疲勞、僵硬、焦慮及抑鬱之程度。

病患全部印象改變（PGIC）：PGIC 是 7 分的自行填寫類別評分量表，個體利用該量表評估自開始使用試驗藥物以來他/她的疼痛變化（從差很多[1 分]到好很多[7 分]）。

總肌痛指數：總肌痛指數係根據臨床醫師對與纖維肌痛有關之 18 個壓痛點之評估。研究人員應以足夠的力量（4 公斤/平方公分）（使指甲下皮膚變白）按壓每個壓痛點。每個點以 0 至 3 分評分（0=不痛，1=疼痛再現，2=對疼痛之局部反應，3=病患畏懼或回縮），並加總以得到總分。最高之肌痛指數為 54 分。在整個試驗中，應盡量讓同一位研究人員對所有病患進行這項檢測。

【圖式簡單說明】

圖 1：羅替戈汀的劑量（0.3 毫克/公斤、1 毫克/公斤、3 毫克/公斤）與福馬林誘發之舔咬時間之變化關係。Y 軸顯示舔咬秒數（秒）。X 軸顯示分鐘之時間（分）。星號（*）表示與經多次比較校正的載劑（ANOVA）間有顯著差異（ $p < 0.05$ ）。

圖 2：羅替戈汀的劑量（0.3 毫克/公斤、1 毫克/公斤、3 毫克/公斤）與福馬林誘發舔咬之二階段之變化關係。Y 軸顯示舔咬秒數（秒）。X 軸顯示分鐘之時間（分）。

圖 3：羅替戈汀及安乃近（metamizol）對縮腿壓力之最大可能影響百分比（MPE）。*與磷酸緩衝液比較 $p < 0.05$ （變異數分析+邦弗朗尼事後檢定）（MW +/-平均值的標準誤差）。+與磷酸緩衝液比較 $p < 0.05$ （曼-惠特尼 U 檢定）（MW +/-平均值的標準誤差）。

圖 4：羅替戈汀及安乃近對握力之最大可能影響百分比（MPE）。++與磷酸緩衝液比較 $p < 0.01$ （曼-惠特尼 U 檢定）（MW +/-平均值的標準誤差）。



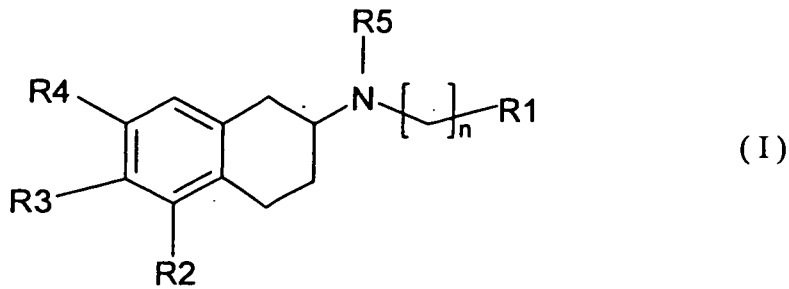
101年12月6日
修正本

附件3A：第096121611號申請專利範圍修正本

民國 101 年 12 月 6 日修正

十、申請專利範圍

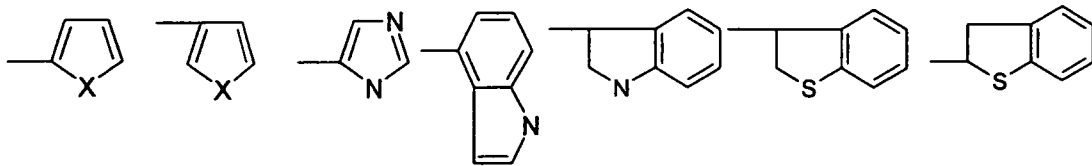
1. 一種具有式 (I) 之化合物之於製備用於減緩及 / 或治療慢性及 / 或急性疼痛之醫藥組成物上之用途，



式中

n 係從 1 到 5 之數字；

R1 係選自氫、3-吡啶基、4-吡啶基、或任意取代之苯基、



(式中 X 係 S、O 或 NH)；

R2 係基團 -OA；及 R3 及 R4 各別獨立為氫或基團 -OA；其中 A 為氫、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、芳基、

C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 $-C(=S)R_6$ 、 $-C(=S)OR_6$ 、
 $C(=S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2OR_6$ 、 $-P(O_2H)R_6$ 、
 $-P(O_2H)OR_6$ 、 $-CHR_6OC(O)R_7$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基 $-OC(O)R_6$ 、
 $-C(OR_6)R_7R_8$ 、 $-CH(OR_6)R_7$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、或
 $C(O)OR_6$ 、

其中 R_6 、 R_7 及 R_8 各別獨立為氫、 C_1-C_6 烷基、
 C_3-C_{10} 環烷基或芳基；且其中該烷基取代基係任意地經一
或多個鹵素原子取代；

R_5 係 C_{1-3} 烷基；

其中該式 (I) 之化合物可以純對映異構物 (R 或 S)
或彼等之任何混合物 (包括消旋物)、或其藥學上可接受
之鹽類、前驅藥或代謝物的形態存在。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其中該醫
藥組成物係用於肌肉骨骼疼痛，包括背痛、纖維肌痛、肌
筋膜疼痛、月經疼痛、骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼
痛、胃腸發炎疼痛、心肌發炎疼痛、多發性硬化症疼痛、
神經炎疼痛、後天免疫不全症候群疼痛、化療疼痛、腫瘤
疼痛、頭痛、CPS (慢性疼痛症候群)、中樞疼痛、神經
性疼痛包括三叉神經痛、帶狀皰疹、殘肢痛、幻肢痛、顛
顎關節疾病、神經受損、偏頭痛、帶狀皰疹後神經痛、因
受傷、截肢感染、代謝性疾病或神經系統之退化性疾病引
起之神經病變性疼痛、與糖尿病、假感覺、甲狀腺功能低
下、尿毒症、維他命缺乏或酒精中毒有關之神經性疼痛；
及急性疼痛包括受傷後疼痛、手術後疼痛、急性痛風疼痛

或手術時之疼痛（包括顎手術）。

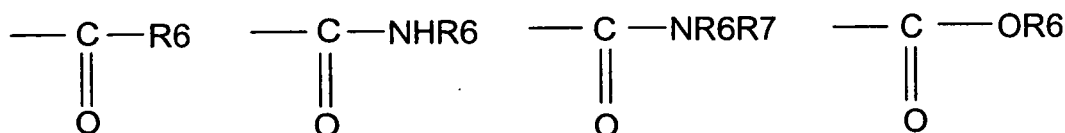
3.如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其中該醫藥組成物係用於非發炎性肌肉骨骼疼痛。

4.如申請專利範圍第 3 項之化合物之用途，其中該醫藥組成物係用於纖維肌痛、肌筋膜疼痛或背痛。

5.如申請專利範圍第 4 項之化合物之用途，其中該醫藥組成物係用於纖維肌痛。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其中該醫藥組成物係用於降低肌肉痛覺過敏或肌肉異常疼痛。

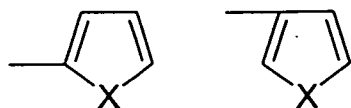
7.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中 A 係氫原子或選自下列之基團



（式中 R6 及 R7 各別為 C₁-C₆ 烷基、苯基或甲氧基苯基）。

8.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中 n 係 1、2 或 3。

9.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中 R1 係選自下列基團



(式中 X 係 S、O 或 NH)。

10. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中 X 係硫原子。

11. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中 R5 係 C₃ 烷基。

12. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中 R1 係 2-噻吩基，R3 及 R4 均為氫，R5 係 C₃ 烷基，及 n 為 2。

13. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該化合物係 (+/-) 5,6,7,8-四氫-6-[丙基[2-(2-噻吩基)乙基]胺基]-1-萘酚或其藥學上可接受之鹽、前驅藥或代謝物。

14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該化合物係純的 S-對映異構物 (羅替戈汀 (rotigotine)) 或羅替戈汀鹽酸鹽。

15. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該醫藥組成物係用於非經腸、經皮或經黏膜投服。

16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該醫藥組成物係用於經皮投服。

17. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中

通式 (I) 之化合物係以每天 0.05 至 50 毫克之劑量投服。

18. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其進一步包含投服至少一種其他的活性劑，而其係選自類鴉片、降鈣素基因相關肽 (CGRP) 拮抗劑、N-甲基-D-天冬胺酸 (NMDA) 受體阻斷劑、大麻 (cannabinoid)、緩激肽拮抗劑、乙醯胺酚 (acetaminophen)、非固醇類消炎藥 (NSAID)、環氧合酶-2 (COX-2) 選擇性抑制劑、鎮定劑、抗憂鬱劑、鎮靜劑及/或神經保護劑。

19. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該其他的活性化合物係右美沙芬 (dextromethorphan)。

公告本

852611

圖1

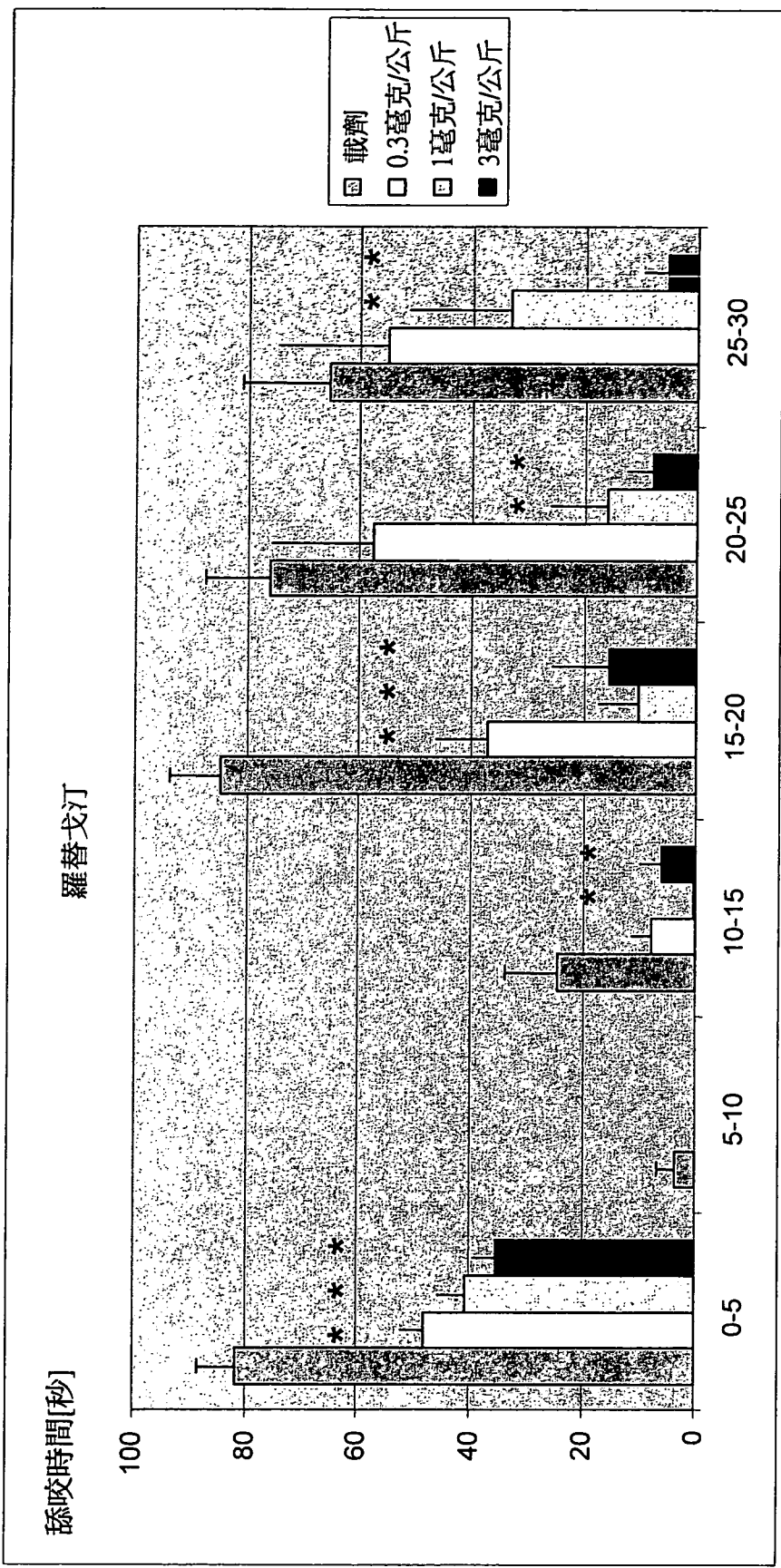


圖2

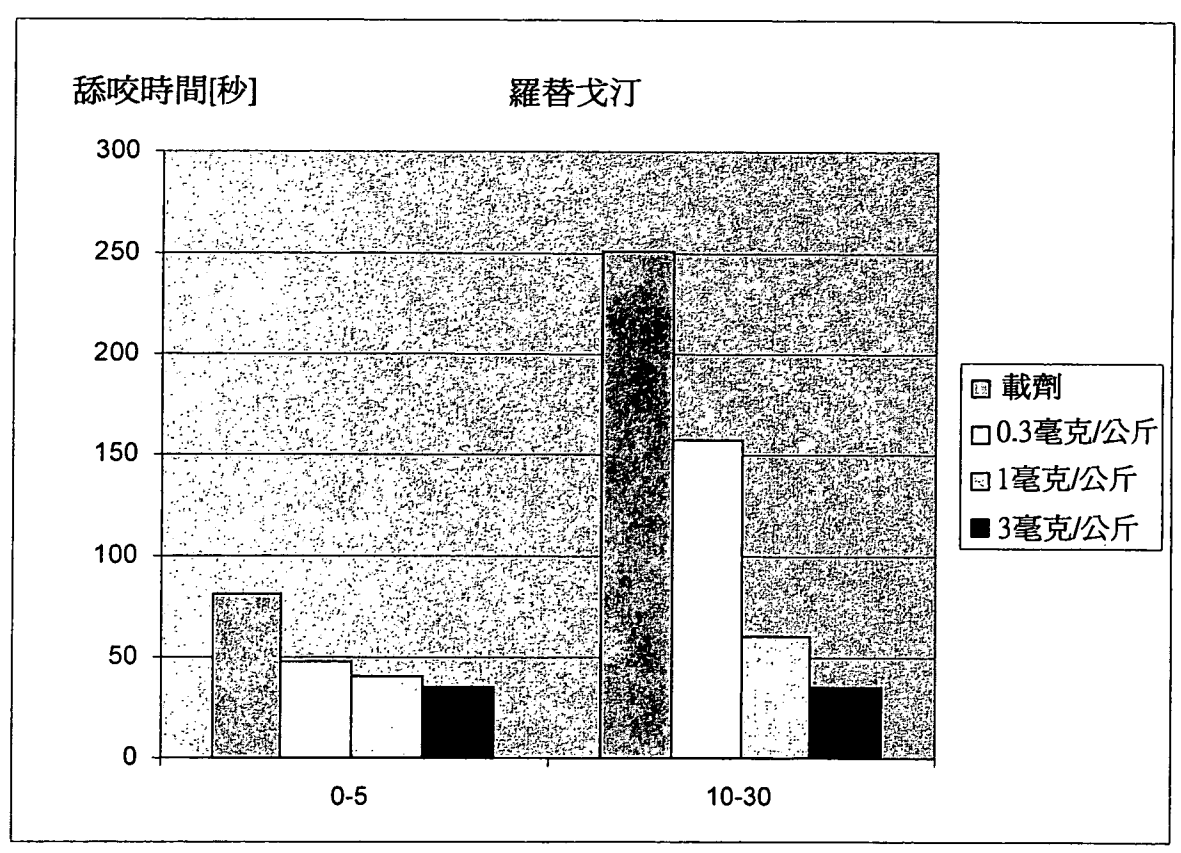


圖3

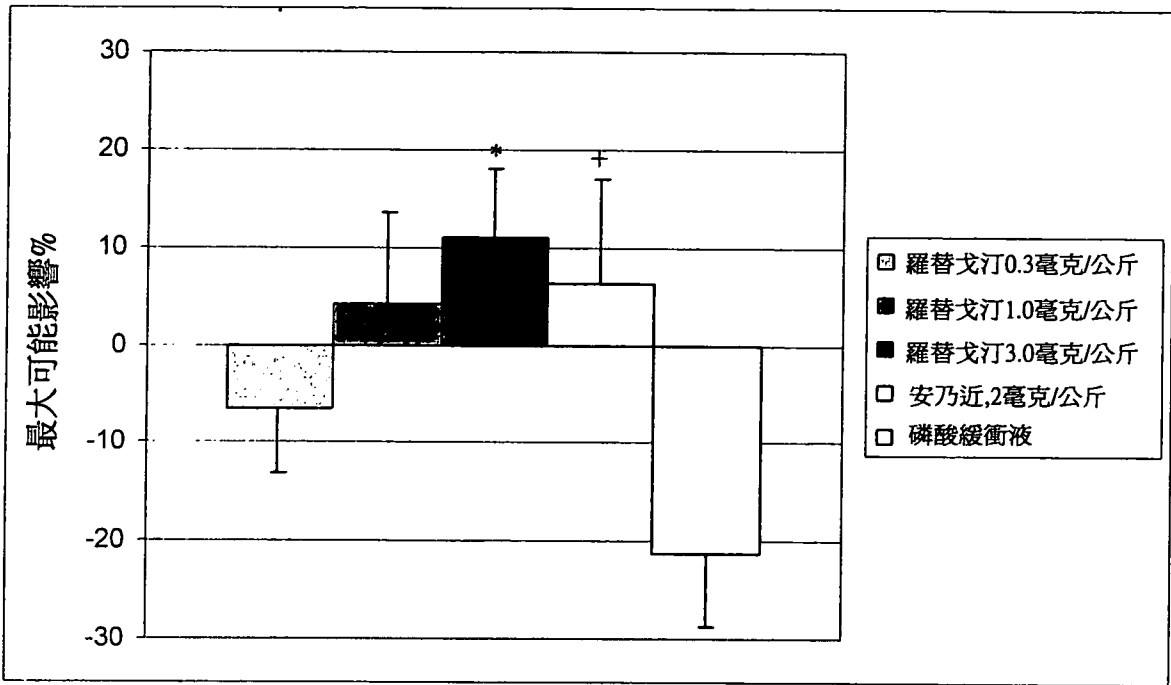


圖4

