

五、發明說明(1)

相關應用之概述

此專利申請案源自於 2001 年 2 月 27 日提出之臨時專利申請序號 60/271,888，將其列述於此以供參考。

發明之領域

本發明係一種利用胺基甲酸酯化合物於治療疼痛的方法。更特別是，本發明係一種利用鹵化 2-苯基-1,2-乙二醇單胺基甲酸酯或雙胺基甲酸酯於治療疼痛的方法。

發明之背景

疼痛通常為一種不舒服的知覺和情緒上的經歷，其導因於真實或可能的組織損傷(Wileman L, 疼痛管理的進階, *Scrip Report*, 2000)。

急性疼痛為對有害化學、熱或機械刺激所產生的生理反應，其可能造成外科手術、創傷或急性發病。此類狀況包括，但不侷限於，手術後疼痛、運動醫藥傷害、腕小管徵候群(carpal tunnel syndrome)、灼傷、骨骼肌肉扭傷和挫傷、骨骼肌鍵的挫傷、頸與臂的疼痛徵候群、消化不良、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腎結石疼痛、膽囊疼痛、膽石疼痛、經痛、子宮內膜組織

五、發明說明 (2)

異位(endometriosis)、產科痛、風濕痛或牙痛。

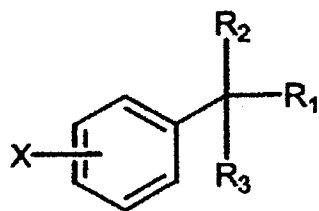
慢性疼痛為一般因損傷或疾病之外所引起的疼痛，並且可能為炎症或嚴重、進行性、疼痛性疾病期的後遺症。各種類型的慢性疼痛包括，但不侷限於，頭痛、偏頭痛、三叉神經痛、顳骨與下頷關節徵候群、纖維肌肉疼痛徵候群、骨關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎導致之骨頭疼痛、骨質疏鬆、骨頭移位或不明之原因、痛風、纖維組織炎、肌筋膜炎、胸口徵候群、上背疼痛或下背疼痛[導因於全身性、局部性或主脊髓病(神經根病)之背痛]、骨盆疼痛、胸部心臟疼痛、非胸部心臟疼痛、伴隨脊柱傷害之疼痛、中樞中風後疼痛(central post-stroke pain)、腫瘤疼痛、愛滋疼痛、鐮狀細胞疼痛(sickle cell pain)或老人病學的疼痛(geriatric pain)。

自從 1940 年，當最初使用雙苯內醯脲(phenytoin)治療癲癇時，被用於有效治療疼痛之抗癲劑即顯示具有治療三叉神經痛的效果。最初被用於治療癲癇之抗癲劑而有詳細記錄的胺甲酰苯葦(carbamazepine)、氯硝安定(clonazepam)、丙巔草酸(valproic acid)、加邦平定(gabapentin)、拉莫提金(lamotrigine)和妥比那梅(topiramate)均顯示對各種慢性疼痛有效，其包括三叉神經、舌咽、上喉部和泡疹後的神經痛、脊髓癆的疼痛(tabetic pain)、幻想肢疼痛(phantom limb pain)、預

五、發明說明 (3)

防偏頭痛、多發性硬化、丘腦徵候群 (thalamic syndrome)、糖尿神經變性病和神經病性疼痛 [Swerdlow M, 抗痙劑和慢性疼痛, *Clin. Neuropharmacol.*, 1984, 7, 51~82; Ettore B, 抗痙劑在癲癇外之神經病學上的應用: 來自隨機控制試驗之證據的探討, *CNS Drugs*, 1999, 11, 1, 61~82; Leslie M, gabapentin 在非癲癇病之應用, *Epilepsia*, 1999, 40(補充 6), S66~S72; Hansen HC, 治療慢性疼痛之抗癲癇劑: 一個嶄新的紀元, *Southern Medical Journal*, 1999, 92, 7, 642~9]。由於疼痛的衝動為經由脊索、腦幹和丘腦之特殊徑路從疼痛受器 (nociceptors) 傳導至大腦皮質, 故抗痙劑具有降低激化神經元的神經穩定性質。

取代苯基烷基胺基甲酸酯化合物已被 Bossinger 等人描述於美國專利申請案號 3,265,728(列述於此以供參考), 其被應用於治療中樞神經系統而具有下式之鎮痙、鎮靜和鬆弛肌肉性質:

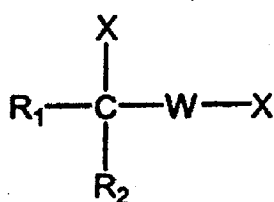


其中 R_1 為在烷基中含 1 至 3 個碳原子的胺基甲酸酯或烷基胺基甲酸酯; R_2 為氫、羥基、含 1 至 2 個碳的烷

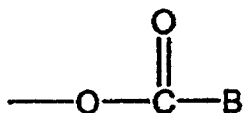
五、發明說明(4)

基或羥烷基； R_3 為氫或含 1 至 2 個碳的烷基；以及 X 可為鹵素、甲基、甲氧基、苯基、硝基或胺基。

藉投與下式之化合物，以胺基甲酸酯達到包括鎮靜和肌肉鬆弛的方法已被 Bossinger 等人描述於美國專利申請案號 3,313,692(列述於此以供參考)：



此處 W 代表含少於 4 個碳原子的脂族基(aliphatic radical)，其中 R_1 代表一芳香基， R_2 代表氫或含少於 4 個碳原子的烷基，以及 X 代表氫或羥基或含少於 4 個碳原子或基的烷氧基和烷基：

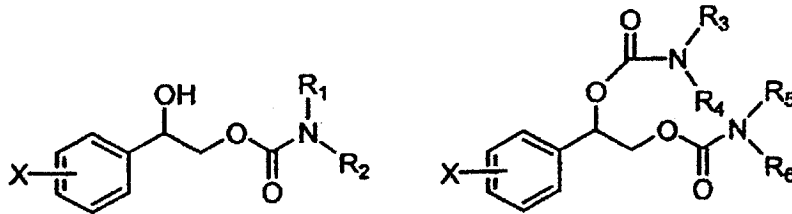


此處 B 代表含雜環、脲和銻基和 $-\text{N}(\text{R}_3)_2$ 之有機胺基族，其中 R_3 代表氫或含少於 4 個碳原子的烷基。

鹵素取代 2-苯基-1,2-乙二醇單胺基甲酸酯和雙胺基甲酸酯之純光學型式亦已被 Choi 等人描述於美國專利申請案號 6,103,759(列述於此以供參考)，其可有效治療和預防包括全身痙攣、癲癇、中風和肌肉痙攣之中樞神經系統疾病；並且對治療中樞神經系統特別有

五、發明說明 (5)

效，特別用於鎮痙劑、抗癲癇劑、神經保護劑和作用於中樞之肌肉鬆弛劑，其式為：



其中一種鏡像異構物較佔優勢，並且其中苯基環之 X 被選自氟、氯、溴或碘之 1 至 5 個鹵素原子所取代，以及 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分別選自氫和具有 1 至 4 個碳被選自含氫、鹵素、烷基、烷氧基、胺基、硝基和氰基之取代物的直鏈或支鏈苯基所選擇性地取代。說明純鏡像異構物型式和鏡像異構混合物，其中混合物中之一種較佔優勢的鏡像異構物代表上式之化合物；此鏡像異構物較佔優勢的程度以約 90%或以上較佳；並且以 98%或以上更佳。

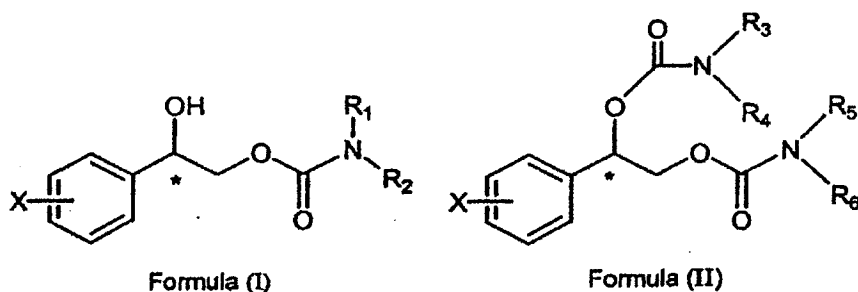
式(I)或式(II)之鹵素取代 2-苯基-1,2-乙二醇雙胺基甲酸酯化合物先前未被證實可有效用於疼痛之治療。最近臨床前研究顯示其具有前所未見的藥理學性質，而認為式(I)或式(II)之化合物可有效用於治療疼痛。因此，本發明之目的為利用式(I)或式(II)之化合物以治療疼痛的方法。

發明之概述

本發明係一種治療疼痛的方法，其包括投與患者有效

五、發明說明(6)

治療劑量選自含式(I)和式(II)之基的化合物：



其中

苯基之 X 被選自含氟、氯、溴和碘之基的 1 至 5 個鹵素原子所取代；以及

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 為獨立選自含氫和 C₁~C₄ 烷基之基；其中 C₁~C₄ 烷基選擇性地被苯基所取代(其中苯基選擇性地被獨立選自含氫、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基、胺基、硝基和氰基之基的取代物所取代)。

本發明之具體例包括一種治療疼痛的方法，其包括投與治療有效劑量所需之藥學組成分，包括製藥上可接受之載體以及選自含式(I)和式(II)之基的化合物。

本方法的具體例包括利用選自含式(I)和式(II)之基的化合物製備治療疼痛患者所需的藥物。

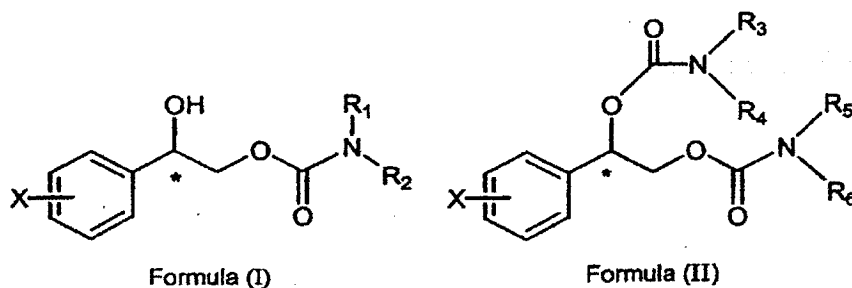
本方法的具體例包括利用選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物或鏡像異構混合物，其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物較佔優勢。對其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物較佔優勢之鏡像異

五、發明說明 (7)

構混合物而言，其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約 90%或以上較佳。其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約 98%或以上更佳。

發明之詳細說明

本發明係有關治療疼痛患者的方法，其包括投與有效劑量選自含式(I)和式(II)之基的化合物：



其中

苯基之 X 被選自含氟、氯、溴和碘之基的 1 至 5 個鹵素原子所取代，以及

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 為獨立選自含氫和 C_1 ~ C_4 烷基之基；其中 C_1 ~ C_4 烷基選擇性地被苯基所取代(其中苯基選擇性地被獨立選自含氫、 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、胺基、硝基和氰基之基的取代物所取代)。

本發明之方法包括利用一種選自含式(I)和式(II)之基的化合物，其中 X 為氟；X 以在苯環之鄰位被取代較佳。

五、發明說明 (8)

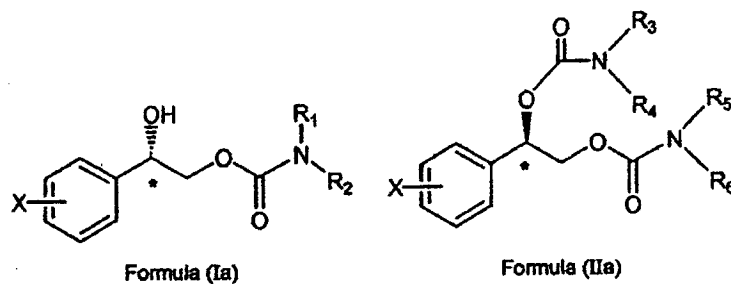
本發明之方法亦包括利用一種選自含式(I)和式(II)之基的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 以選自氫較佳。

本發明方法之具体例包括利用一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物或鏡像異構混合物，其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物較佔優勢並且 X 為氯；X 以在苯環之鄰位被取代較佳。

本發明之方法亦包括利用一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物或鏡像異構混合物，其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物較佔優勢並且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 以選自氫較佳。

對其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物較佔優勢之鏡像異構混合物而言，其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約 90% 或以上較佳。其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約 98% 或以上更佳。

本方法的具体例包括利用一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物或鏡像異構混合物，其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物較佔優勢：



五、發明說明 (9)

其中

苯基之 X 被選自含氟、氯、溴和碘之基的 1 至 5 個鹵素原子所取代，以及

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 為獨立選自含氫和 C_1 ~ C_4 烷基之基；其中 C_1 ~ C_4 烷基選擇性地被苯基所取代(其中苯基選擇性地被獨立選自含氫、 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、胺基、硝基和氰基之基的取代物所取代)。

本發明之方法包括利用一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物或鏡像異構混合物，其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物較佔優勢並且 X 為氯；X 以在苯環之鄰位被取代較佳。

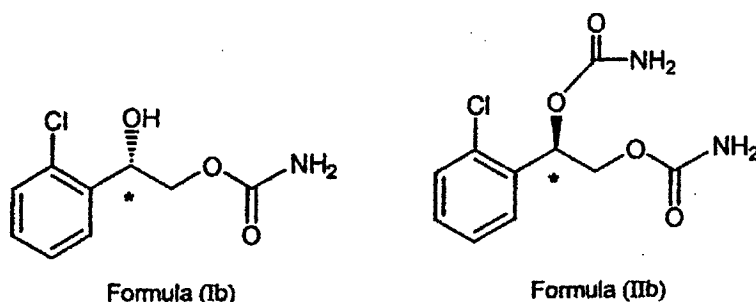
本發明之方法亦包括利用一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物或鏡像異構混合物，其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物較佔優勢並且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 以選自氫較佳。

對其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物較佔優勢之鏡像異構混合物而言，其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約 90%或以上較佳。其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約 98%或以上更佳。

本方法之具體例包括投與有效劑量選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡像異構物或鏡像異構混合物以治療疼痛患者的方法，其中一種選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡

五、發明說明 (10)

像異構物較佔優勢：



對其中一種選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡像異構物較佔優勢之鏡像異構混合物而言，其中一種選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約90%或以上較佳。其中一種選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡像異構物佔優勢的程度以約98%或以上更佳。

可能存在其它可被利用於本發明之結晶型式的化合物，並且其亦包括於本發明之中。

熟習本技術領域者均瞭解本發明之化合物存在於其之消旋物、鏡像異構物和鏡像異構混合物中。一種選自含式(I)、式(II)、式(Ia)、式(IIa)、式(Ib)和式(IIb)之基的胺基甲酸酯鏡像異構物在苯甲基的位置含一不對稱旋光碳原子，其為鄰近苯基環之脂族碳(在構造式中以星號代表)。

可參考之前說明於 Bossinger '728 專利(列述於此以供參考)、Bossinger '692 專利(列述於此以供參考)以及 Choi '759 專利(列述於此以供參考)內之方法製備本發明之化合物。

五、發明說明 (11)

任何在一分子內之特定位置的取代物或改變，其在分子內它處位置有獨立之定義。必需瞭解，本發明之化合物的取代物和取代型式可選自藉本領域內之一般技術所提供的化合物，其具有化學上之穩定性並且可輕易地以本領域熟知之技術和此處陳述的方法加以合成。

本發明著重於治療疼痛患者之方法。疼痛的實例包括，但不侷限於，導因於中樞之疼痛、導因於末梢之疼痛、導因於組織構造損傷之疼痛、導因於軟組織損傷之疼痛或導因於進行性疾病之疼痛。和中樞、末梢、組織構造損傷、軟組織損傷或進行性疾病有關之疼痛包括急性疼痛和慢性疼痛。

急性疼痛包括急性損傷、創傷、疾病或手術[例如開胸手術(包括開心或分路手術)]。急性疼痛亦包括，但不侷限於，手術後疼痛、腎結石疼痛、膽囊疼痛、膽石疼痛、產科痛、風濕痛、牙痛或運動醫藥傷害導致之疲痛、腕小管徵候群、灼傷、骨骼肌肉扭傷和挫傷、骨骼肌鍵的挫傷、頸與臂的疼痛徵候群、消化不良、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、經痛或子宮內膜組織異位。

慢性疼痛包括導因於一種炎症狀態、骨關節炎、風濕性關節炎、或疾病，急性損傷或創傷之後遺症。慢性疼痛亦包括，但不侷限於，上背疼痛或下背疼痛

五、發明說明 (12)

[導因於全身性、局部性或主脊髓病(神經根病)之背痛]、骨骼疼痛(導因於骨關節炎、骨質疏鬆、骨頭移位或不明原因之骨骼疼痛)、骨盆疼痛、伴隨脊柱傷害之疼痛、胸部心臟疼痛、非胸部心臟疼痛、中樞中風後疼痛、肌筋膜炎疼痛、腫瘤疼痛、愛滋疼痛、鐮狀細胞疼痛、老人病學的疼痛，或導因於頭痛、偏頭痛、三叉神經痛、顳骨與下頷關節徵候群、纖維肌肉疼痛徵候群、骨關節炎、風濕性關節炎、痛風、纖維組織炎或胸口徵候群導致之疼痛。

本發明方法的實例包括投與患者治療所需有效劑量之含製藥上可接受載體以及選自含式(I)和式(II)之基之化合物的藥學組成分。本發明方法亦包括利用一種選自含式(I)和式(II)之基的化合物以製備治療疼痛所需的藥物。

本發明方法的另一實例包括投與患者治療所需有效劑量之選自含式(I)和式(II)之基的化合物，或結合一種或以上可有效用於治療疼痛之製劑的藥學組成分。

選自含式(I)和式(II)之基的化合物或其藥學組成分可藉任何可行之途徑投與，其包括，但不侷限於，經口、吸入、腹腔內(IP)、靜脈(IV)、肌肉(IM)、皮下(SC)、經皮、頰、鼻、舌下、眼、肛門和陰道。此外，直接經由神經系統的方法包括，但不侷限於，藉腦內或髓內針或有或無唧筒裝置之導管直接投與至大

五、發明說明 (13)

腦內、腦室內、大腦室內、髓鞘內、腦池內、椎管內或椎邊等之投藥途徑。熟習本技術領域者均很容易地瞭解，此處所述之可提供治療效果的任何投藥劑量或頻率均適合使用於本發明中。

選自含式(I)和式(II)之基的化合物或其藥學組成分之治療有效劑量可從約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 100 毫克/公斤/劑量。此治療有效劑量以從約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 25 毫克/公斤/劑量較佳。此治療有效劑量以從約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 10 毫克/公斤/劑量更佳。此治療有效劑量以從約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 5 毫克/公斤/劑量最佳。因此，此處所述患者之每劑量單位(例如，錠劑、膠囊、粉末、注射液、栓劑、茶匙和其類似劑量單位)內所含有效成分的治療有效劑量為從約 1 毫克/天至約 7000 毫克/天，例如，投與平均 70 公斤體重之患者。

然而，可視患者之需要而改變劑量(包括伴隨特定治療之患者的因子，其包括患者之年齡、體重和飲食、製劑之強度、疾病之進展程度以及投藥之模式和時間)，並且使用式(I)和式(II)特定的化合物或其藥學組成分。

可藉本領域之技術輕易地決定適當的投與劑量，並且根據需要將劑量調整至適當的治療濃度。可使用每日投與或週期後劑量之投藥方式。治療疼痛之式(I)

五、發明說明 (14)

和式(II)的化合物或其藥學組成分以經口或非經口之投與方式較佳。

根據本發明之方法，此處所述之式(I)和式(II)的化合物或其藥學組成分在治療過程中可於不同時間分開投與，或以分開或單一混合型式共同投與。選自含式(I)和式(II)之基的化合物或其藥學組成分的優點為可每日以單一劑量或經由連續或分成每日 2、3 或 4 次劑量投與。因此，本發明包括所有上述的方法以及同時或交替的治療法，而於此說明”投藥”一詞之含意。

此處”患者”一詞，泛指做為治療、觀察或實驗之動物而言，而以哺乳類較佳，以人類最佳。

此處”治療之有效劑量”一詞，意指在動物或人類組織系統內具有生物或藥物反應之活性化合物或藥劑的含量，其被研究人員、獸醫、醫生、或其它臨床醫生用於減輕疾病症狀之用途。

此處使用之”組成分”一詞意指特定劑量內所含特定成分之藥物，以及源自特定劑量內之特定成分的任何直接或間接混合藥物。

以一種做為有效成分之式(I)和式(II)的化合物，根據習知之藥學化合技術直接和一種藥學載體相混合以製備本發明之藥學組成分，此載體視所欲投與製劑之型式(例如口服或非經口)可有各種不同的型式。適合做為製藥上可接受之載體已為本領域之技術所習知。

五、發明說明 (15)

製藥上可接受之載體可參考製藥上之賦形藥手冊，美國製藥協會和英國製藥協會出版。

許多出版中已說明製藥上組成分之配製方法，例如製藥劑量型式：錠劑，第二版，檢討和詳述，第1~3卷，Lieberman 等人編輯；製藥劑量型式：非經口藥物，第1~2卷，Avis 等人編輯；以及製藥劑量型式：分散系，第1~2卷，Lieberman 等人編輯；Marcel Dekker 公司出版。

製藥組成分以單位劑量型式較佳，例如錠劑、丸劑、膠囊、錠粒、膠囊錠、菱形糖、顆粒、粉末、無菌非經口溶液或懸浮液、計量氣體或液体噴霧、滴劑、針劑、經口、鼻內、舌下、眼內、經皮、非經腸、肛門、陰道投與之自動注射裝置或栓劑、吸入或灌氣等方法。或者，此組成分可為適合每週一次或每月一次投與之型式，或製備成可肌肉注射之型式。

在製備具有固態劑量型式之可供口服的製藥組成分，例如錠劑、丸劑、膠囊、錠粒、膠囊錠、菱形糖、顆粒或粉末時(其分別包括立即釋出、按時釋出和持續釋出之配方)，其加入適合之載體和添加劑，包括但不侷限於稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑、滑動劑、破碎劑和其類似物。需要時，錠劑可用標準技術加以糖衣包覆、明膠包覆、薄膜包覆或腸衣包覆。

製備固態劑量型式時，其主要有效成分和製藥上

五、發明說明 (16)

載體混合(例如習知之錠劑成分，如稀釋劑、黏合劑、黏著劑、破碎劑、潤滑劑、抗黏著劑和滑動劑)。可咀嚼之固態劑量型式可加入甜味劑和風味劑以增進該口服劑量型式之適口性。此外，固態之劑量型式可加入著色劑和包膜以易於辨識或其它真實之目的。這些載體和製藥上之有效成分配製成可準確、適當地釋出有效治療劑量之製藥上有效成分。

在製備具有液態劑量型式之製藥上組成分以供口服、局部和非經腸投與時，可應用任何可利用之製藥上媒質或賦形劑。因此，對液體單位劑量型式而言，例如懸浮液(即膠狀、乳液和分散液)和溶液，可利用適合之載體和添加劑，其包括但不侷限於製藥上可接受之濕潤劑、分散劑、絮凝劑、增稠劑、pH調節劑(即緩衝劑)、滲透劑、著色劑、調味劑、芳香劑、防腐劑(即控制微生物的生長等)和液態之載體。並非所有上述所列之成分均為液態劑量型式所必需。本發明可供口服或注射投與之新穎組成分的液態型式，包括但不侷限於水溶液、適口的糖漿、水或油性懸浮液、和含例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油之食用油的調味乳劑、以及藥酒和其類似之製藥上載體。

生物實驗的實例

以下列實驗的實例測定利用於治療疼痛之式(I)和式(II)化合物的活性，並且以其，但不侷限，做為本發

五、發明說明 (17)

明之說明。

Bennett 模式(慢性狹窄型損傷)

Bennett 模式包括大鼠之坐骨神經鬆弛性結紮 (Bennett GJ 和 Xie YK, 大鼠產生似人類痛感病症之末梢單神經變性病, *Pain*, 1988, 33, 87~107)。雖然自發性疼痛、防衛性姿勢和觸膜痛 (allodynia)(輕微)的藥理學上特徵類似臨床神經變性病疼痛, Bennett 模式之坐骨神經鬆弛性結紮由於其炎症機制而比機械性觸膜痛導致較大的熱痛覺過敏。鬆弛性結紮之結紮部位在炎症後會導致收縮/腫脹, 其為各種類型之疼痛最常伴隨之狀況。對結紮之行為反應為一種痛覺過敏之一。因此, 抗痛覺過敏可減輕痛覺過敏的慢性症狀。因此, 可利用 Bennett 模式測定抗感受傷害的疼痛 [Cui JG, 炎症介體 (mediators) 在大鼠模式單神經變性病之觸覺過敏中可能扮演的角色, *Pain*, 2000, 88(3), 239~248; Lovell JA, 脊髓血清素 (serotonin) 之改變對末梢神經損傷之行為表現的轉換調節年齡有關差異的影響, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2000, 66(4), 873~878; Yasuda T, 新穎的止痛化合物 OT-7100[5-正-丁基-7-(3,4,5-三甲氧苯甲醯胺基)吡啶 [1,5a] 嘧啶] 在急性和末梢神經變性病痛覺過敏之動物模式中的減輕機械性痛感反應, *J. Pharmacol.*, 1999, 79(1), 65~73; Toda K, neurotrophin 在大鼠模式中之疼痛性末

五、發明說明 (18)

梢單神經變性病的抗痛覺效果，*Life Sci.*，1998，62(10)，913~921；Munglani R，大鼠模式中儘管解決單神經變性病之痛覺過敏，脊索內之神經肽仍持續改變，*Brain Res.*，1996，743，1(2)，102~108]。

在 Bennett 模式中以 3 種劑量(口服 10、30 和 100 毫克/公斤，動物數目 n=8)。口服 30、60 和 90 分鐘後測定其抗痛覺過敏效果。

經麻醉(戊巴比妥鈉，40 毫克/公斤，腹腔注射)之大鼠(體重 180~220 公克)從大腿中側切開使其露出共同的左坐骨神經。在坐骨神經上每隔 1 毫米距離鬆弛地縛著 4 條結紮線。然後將傷口縫合。大鼠肌肉注射 50,000 單位之青黴素，並在此手術後靜待其復原。至少在手術 1 週後，當完全建立其慢性狀態時，對大鼠之非患處和患處後爪進行連續的熱刺激。其使用之裝置(UgoBasil，參考：7371)包括置於高架玻璃地板上的 6 個獨立塑膠玻璃箱(17x13x13 公分)。將大鼠置入箱內，並使其有 10 分鐘的適應時間。一活動紅外線光源(設定在 20)對準非患處和患處的後爪，並自動記錄其後爪瞬間的後縮狀況。此試驗在盲目之狀態下進行。比較治療組和對照組(僅投與載體之動物)，並以藥物之%效果表示。利用未成對 Student 的 t 檢定法比較傷口治療組和對照組進行資料之分析。

結果列於表 1，其顯示式(Ib)和式(IIb)之鏡像異構

五、發明說明 (19)

物對熱刺激具有抗痛覺過敏的效果[**代表 p 值 <0.01，其中%改變表示式(Ib)和式(IIb)之鏡像異構物相對投與載體之對照組的效果]。

表 1

抗痛覺過敏效果(%效果)

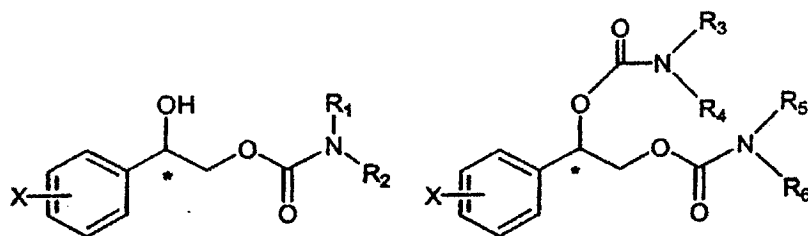
劑量 (毫克/ 公斤)	30 分		60 分		90 分	
	(Ib)	(IIb)	(Ib)	(IIb)	(Ib)	(IIb)
10	-	-	79	121	53	50
30	59	61	109	318**	107	182**
300	43	48	314**	198**	151	69

上述之專利申請說明僅為本發明之原則，其實例僅供本發明說明之便，應瞭解，本發明全部可行之變化、改良和/或修飾均應被涵蓋於隨附的申請專利範圍和其相等物之內。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

用於治療疼痛之胺基甲酸酯化合物)

本發明係一種治療疼痛的方法，其包括投與患者所需有效治療劑量選自含式 (I) 和式 (II) 之基的化合物：



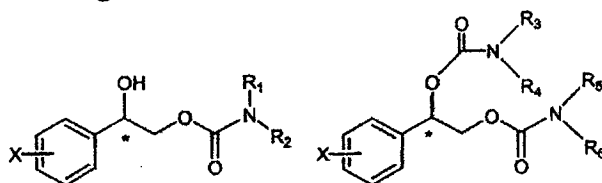
Formula (I)

Formula (II)

其中苯基之 X 被選自含氟、氯、溴和碘之基的 1 至 5 個鹵素原子所取代；以及， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 為獨立選自含氫和 $C_1 \sim C_4$ 烷基之基；其中 $C_1 \sim C_4$ 烷基選擇性地被苯基所取代 (其中苯基選擇性地被獨立選自含氫、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、胺基、硝基和氰基之基的取代物所取代)。

英文發明摘要 (發明之名稱：Carbamate compounds for use in the treatment)

This invention is directed to a method for the treatment of pain comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of Formula(I) and Formula(II) :



Formula (I)

Formula (II)

wherein phenyl is substituted at X with one to five halogen atoms selected from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine and iodine; and , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen and $C_1 \sim C_4$ alkyl; wherein $C_1 \sim C_4$ alkyl is optionally substituted with phenyl (wherein phenyl is optionally substituted with substituents independently selected from the group consisting of halogen, $C_1 \sim C_4$ alkyl, $C_1 \sim C_4$ alkoxy, amino, nitro and cyano).

I304735

公告本

年 月 日 修正

申請日期：

案號：91103502

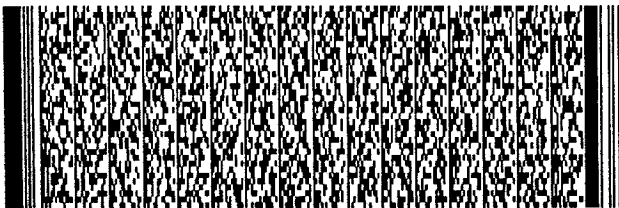
類別：

A61K31/27 A61P25/04

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

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



申請日期：

案號：91103502

類別：

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

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



本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	2001/02/27	60/271, 888	有
美國 US	2002/02/21	10/081, 943	有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

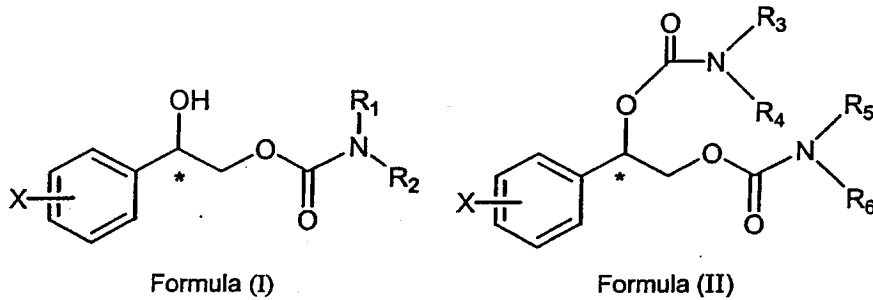
無



六、申請專利範圍

(97年2月22日送呈)
(Submitted on February 22, 2008)

1. 一種選自含式(I)和式(II)之群組的化合物之用途，



5

其中

苯基之 X 被選自含氟、氯、溴和碘之基的 1 至 5 個鹵素原子所取代；以及

10

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 為獨立選自含氫和 C_1 ~ C_4 烷基之基；其中 C_1 ~ C_4 烷基選擇性地被苯基所取代(其中苯基選擇性地被獨立選自含氫、 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、胺基、硝基和氰基之基的取代物所取代)，

其係用於製造供治療疼痛之藥物。

15

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 X 為氯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 X 在苯環之鄰位被取代。

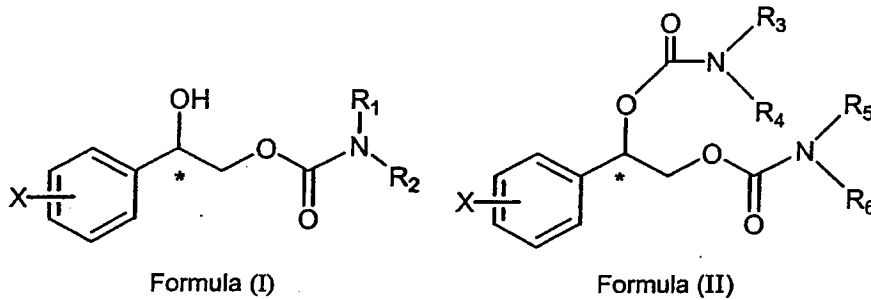
4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 為選自氫。

20

5. 一種選自含式(I)和式(II)之群組的鏡像異構物或鏡像異構混合物之用途，其中一種選自含式(I)和式(II)之基

六、申請專利範圍

的鏡像異構物較佔優勢：



5 其中

 苯基之 X 被選自含氟、氯、溴和碘之基的 1
 至 5 個鹵素原子所取代；以及

 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 為獨立選自含氫和
 C₁~C₄ 烷基之基；其中 C₁~C₄ 烷基選擇性地被苯
10 基所取代(其中苯基選擇性地被獨立選自含氫、
 C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基、胺基、硝基和氰基
 之基的取代物所取代)，

 其係用於製造供治療疼痛之藥物。

 6. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中 X 為氯。

15 7. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中 X 在苯環
 之鄰位被取代。

 8. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中 R₁、R₂、
 R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 為選自氫。

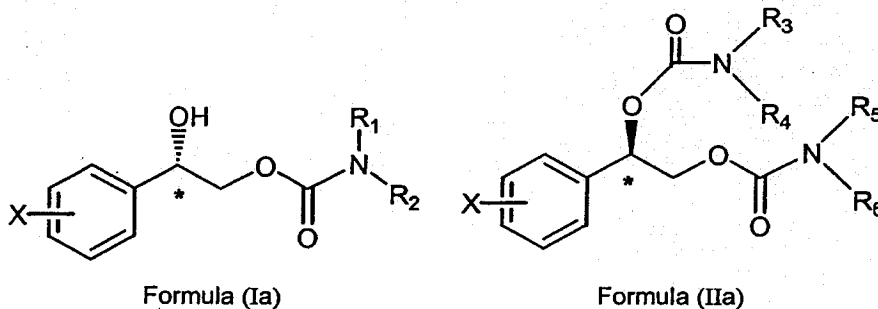
 9. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中一種選自
20 含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物較佔優勢的程度約 90%或

六、申請專利範圍

以上。

10. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中一種選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物較佔優勢的程度約 98%或以上。

5 11. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物為一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物：



10

其中

苯基之 X 被選自含氟、氯、溴和碘之基的 1 至 5 個鹵素原子所取代；以及

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 為獨立選自含氫和 C_1 ~ C_4 烷基之基；其中 C_1 ~ C_4 烷基選擇性地被苯基所取代(其中苯基選擇性地被獨立選自含氫、 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、胺基、硝基和氰基之基的取代物所取代)。

15

12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中 X 為氯。

20

13. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中 X 在苯環之鄰位被取代。

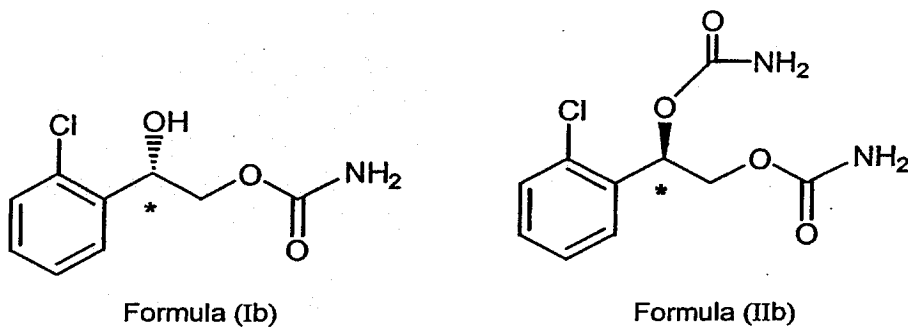
六、申請專利範圍

14. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 為選自氫。

15. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物較佔優勢的程度約 90% 或以上。

16. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中一種選自含式(Ia)和式(IIa)之基的鏡像異構物較佔優勢的程度約 98% 或以上。

17. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中選自含式(I)和式(II)之基的鏡像異構物為一種選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡像異構物：



18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中一種選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡像異構物較佔優勢的程度約 90% 或以上。

19. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中一種選自含式(Ib)和式(IIb)之基的鏡像異構物較佔優勢的程度約 98% 或以上。

20. 如申請專利範圍第 1 或 5 項之用途，其中疼痛

六、申請專利範圍

為選自導因於中樞之疼痛、導因於末梢之疼痛、導因於組織構造損傷之疼痛、導因於軟組織損傷之疼痛或導因於進行性疾病之疼痛。

21. 如申請專利範圍第 1 或 5 項之用途，其中疼痛
5 為選自急性疼痛或慢性疼痛。

22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中急性疼痛為選自急性損傷、創傷、疾病或手術所導致之疼痛。

23. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中開胸手術為選自開心或分路手術。

10 24. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中急性疼痛為選自手術後疼痛、腎結石疼痛、膽囊疼痛、膽石疼痛、產科痛、風濕痛、牙痛或運動醫藥傷害導致之疲痛、腕小管徵候群、灼傷、骨骼肌肉扭傷和挫傷、骨骼肌鍵的挫傷、頸與臂的疼痛徵候群、消化不良、胃潰瘍、十二指腸
15 潰瘍、經痛或子宮內膜組織異位。

25. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中慢性疼痛為選自炎症狀態、骨關節炎、風濕性關節炎、或疾病，急性損傷或創傷之後遺症所導致的疼痛。

20 26. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中慢性疼痛為選自上背疼痛或下背疼痛[導因於全身性、局部性或主脊髓病(神經根病)之背痛]、骨骼疼痛(導因於骨關節炎、骨質疏鬆、骨頭移位或不明原因之骨骼疼痛)、骨盆疼痛、伴隨脊柱傷害之疼痛、胸部心臟疼痛、非胸部心臟疼痛、中樞中風後疼痛、肌筋膜炎疼痛、腫瘤疼痛、愛滋疼痛、鎌狀細

六、申請專利範圍

胞疼痛、老人病學的疼痛，或導因於頭痛、偏頭痛、三叉神經痛、顳骨與下頷關節徵候群、纖維肌肉疼痛徵候群、骨關節炎、風濕性關節炎、痛風、纖維組織炎或胸口徵候群導致之疼痛。

- 5 27. 如申請專利範圍第 1 或 5 項之用途，其中治療有效劑量為從約 0.01 毫克/公斤/劑量至約 100 毫克/公斤/劑量。

裝

訂

線