

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96140515

※ 申請日期：96.10.29

※IPC 分類：A61K 31/165 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 25/24 (2006.01)

治療抑鬱症之方法

METHODS FOR TREATING DEPRESSION

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

2. SK 股份有限公司

SK HOLDINGS

代表人：(中文/英文)

1. 伍德諾/WOODROW, HAL B.

2. 姜昌均/KANG, CHANGGYUN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 比利時 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

2. 大韓民國首爾市鍾路區瑞麟洞 99 號

99, Seorin-Dong, Jongro-Gu, Seoul 110-110, Republic of Korea

國籍：(中文/英文)

1. 比利時/Belgium

2. 大韓民國/ REPUBLIC OF KOREA

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 崔溶文/CHOI, YONG MOON

2. 郭羅伯/GORDON, ROBERT

3. 哈馬格/ HAAS, MAGALI
4. 馬拉蒂/ MALATYNSKA, EWA

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均為美國/U.S.A.

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 10 月 30 日；60/863,408

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

- 3. 哈馬格/ HAAS, MAGALI
- 4. 馬拉蒂/ MALATYNSKA, EWA

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均為美國/U.S.A.

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 10 月 30 日；60/863,408

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

根據美國專利法第 119-35 條之規定，本申請案係主張 2006 年 10 月 30 日申請之美國臨時專利申請案序號 60/863,408 的優先權。前述相關之美國專利申請案之全部內容係併入本文為所有的目的作為參考。

### 【發明所屬之技術領域】

#### 本發明之領域

本發明係關於特定之胺基甲酸酯化合物於治療抑鬱症的用途，其包括單一治療及與至少一種其他抗抑鬱劑共治療二者。

### 【先前技術】

#### 本發明之背景

單極性抑鬱係定義為以日計達最少二週期間之抑鬱情緒。發作具有悲傷，冷淡或漠不關心，或興奮的特性且通常伴隨著許多神經營養的官能性改變，包括睡眠模式，食慾及體重，運動激昂(motor agitation)或遲鈍，疲倦，專注損傷及決斷損傷，羞恥或罪惡感，及死亡或垂死意念(哈里森之內科醫學原理，2000)。重度抑鬱發作之準則包括於相同的二週期間出現五次或多次症狀，同時此代表由先前之官能改變；且同時至少症狀之一為抑鬱情緒或喪失興趣或快樂。然而，抑鬱症有許多變化例，其不需要重度抑鬱症全部的診斷準則。抑鬱發作之症狀包括抑鬱情緒；於

多數日子中全部的興趣或快樂，或幾乎全部的活動明顯減弱；未節食體重卻減輕或增加，或幾乎每天減少或增加食慾；幾乎每天失眠或睡眠過度；幾乎每天精神運動性激昂或遲鈍；幾乎每天疲倦或喪失精力；幾乎每天感覺不中用或過度或不適當的罪惡；幾乎每天思考或專注能力退減，或優柔寡斷；習慣性死亡意念，無特定計劃之習慣性自殺意念，或自殺傾向或特定意圖自殺。此外，該症狀於社會，職業，或其他重要之官能區域引起臨床上明顯的窘迫或損傷(精神病性障礙之診斷及統計手冊，第四版，美國精神病學協會，1994)。

目前用於處理單極性抑鬱之選擇包括單一療法或使用包括：單胺氧化酶抑制劑，三環物，血清素再吸收抑制劑，血清素去甲腎上腺素能的再吸收抑制劑，去甲腎上腺素能的及特定血清素試劑，去甲腎上腺素再吸收抑制劑，"天然產物"(例如，卡瓦根(Kava-Kava)，聖約翰疣(St. John's Wart))，飲食添加物(例如，s-腺核苷甲硫胺酸)及其他者之各種藥物的合併療法。

更特別的，抑鬱症治療中所使用的藥物包括，但非侷限於丙咪吡，安利特林(amitriptyline)，去鬱敏(desipramine)，諾曲替林(nortriptyline)，杜西吡(doxepin)，普洛提比林(protoptriptyline)，曲米普拉敏(trimipramine)，馬普提林(maprotiline)，安莫沙平(amoxapine)，氣哌三唑酮，丁胺苯丙酮(bupropion)，克洛米拉敏(chlomipramine)，苯氧丙胺，希塔普(citalopram)，

5 余川賴 (sertraline) ， 巴羅西啉 (paroxetine) ， 氟瓦胺 (fluvoxamine) ， 尼發沙多 (nefazadone) ， 威拉發希 (venlafaxine) ， 瑞寶西定 (reboxetine) ， 米他沙平 (mirtazapine) ， 芬尼新 (phenelzine) ， 塔奈塞波明 (tranylcypromine) 及 / 或 莫洛比麥 (moclobemide) (例如， J.M. 肯特， 刺絡針醫學雜誌 (Lancet) 2000， 355， 911-918； J.W. 威廉斯二世， C.D. 莫洛， E. 奇奎特， P.H. 諾爾， C. 亞吉拉及 J. 康乃爾， 國際藥物年鑑 2000， 132， 743-756； 安布洛西尼 P.J.， 精神病學服務 2000， 51， 627-633)。

10 許多此等試劑包括， 但非侷限於， 血清素再吸收抑制劑， 亦使用於當抑鬱症與焦慮症共存在時， 例如， 於焦慮性抑鬱症 (R.B. 萊迪亞德及 O. 布勞曼-明塞， 臨床精神病學期刊 1998， 59， 附錄 18， 10-17； F. 盧易隆， 歐洲神經精神病藥理學 1999， 9 附錄 3， S87-S92)。

15 於臨床上， 40-50% 開始接受抗抑鬱劑治療之抑鬱症病患並未體驗到抑鬱症狀之適時減緩。 此群組代表治療-反拗抑鬱症， 亦即， 對 "適當的" 治療試驗並未顯示 "適當的" 回應 (亦即， 於足夠的期間用足夠的治療強度) (柏曼 R.M.， 納拉席漢 M. 及查尼 D.S.， 抑鬱焦慮 1997， 5， 154-  
20 164)。 再者， 約 20-30% 之抑鬱症病患仍部份或完全地對抗拒包括合併治療之藥理治療 (安南斯 J.， 精神病精神療法 1998， 67， 61-70； 卡迪歐克斯 R.J.， 美國家庭醫師 1998， 58， 2059-2062)。 逐漸的， 抗藥性抑鬱症之處理包括增進對策， 其包括用藥理試劑例如， 鋰， 卡巴氮平， 及

三碘塞洛寧等治療(哈新吉 M.及賀斯柏塔克斯勒 E.，維恩醫學週刊(Wien. Med. Wochenschr.) 1999，149，511-514；尼莫洛夫 C.B.，抑鬱焦慮 1996-1997，4，169-181；凱特 T.A.，波斯特 R.M.，帕雷斯 P.I.及渥辛頓 K.，臨床精神病學期刊 1995，56，471-475；卓非 R.T.，辛吉 W.，里維特 A.J.，麥當勞 C.，普通精神病學體系 1993，50，397-393)。

精神抑鬱症係定義為具有慢性抑鬱情緒特徵至少長達2年之情緒障礙。精神抑鬱症可具有持續或間歇期且抑鬱情緒發生於多數日子中，天數不少於，且達至少2年。(精神病性障礙之診斷及統計手冊，第四版，美國精神病學協會，1994)。

另一方面，雙向性情感障礙之特徵在於，於躁狂症與抑鬱症間(雙向性情感障礙 I)或於輕躁狂症及抑鬱症間(雙向性情感障礙 II)具有不可預料的情緒不穩(精神病性障礙之診斷及統計手冊，第四版，美國精神病性精神病學會，1994)。於雙向性情感障礙中所使用之抗抑鬱劑通常意圖限制以避免於雙向性情感障礙中由抗抑鬱劑所誘發之躁狂症的風險及快速循環的風險(莫勒 H.J.及古倫塞 H.，歐洲體系精神病學臨床神經科學 2000，250，57-68；卡拉布雷斯 J.R.，拉波特 D.J.，金梅爾 S.E.及希爾頓 M.D.，歐洲神經精神病藥理學。1999，9，S109-S112)。再者，無任一使用於雙向性情感障礙中之情緒穩定劑已證明具有抗抑鬱的功效(莫勒 H.J.及古倫塞 H.，歐洲體系精神病學臨床神

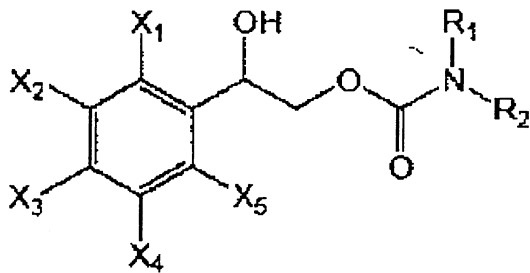
經科學 2000，250，57-68)。

仍有需要提供用於重度抑鬱障礙及其他抑鬱型式之有效治療。

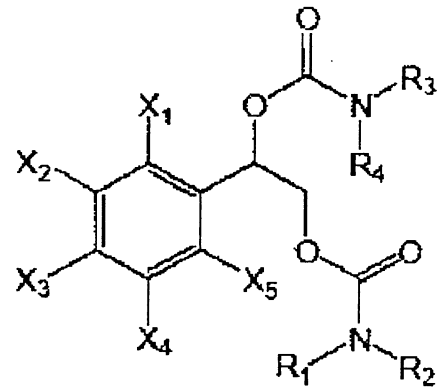
5 【發明內容】

本發明之摘要

本發明係關於治療有效量之組成物其包含至少一種式 1 或式 2 化合物：



式 1



式 2

或其製藥上可接受的鹽或酯型式於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途，

15 其中，

$R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$  及  $R_4$  係獨立為氫或  $C_1$ - $C_4$  烷基，

其中，

$C_1$ - $C_4$  烷基係被苯基所取代或未經取代，且

其中，

苯基係被至多五個獨立選自鹵素， $C_1$ - $C_4$  烷基， $C_1$ - $C_4$  烷氧基，硝基，氰基及胺基之取代基所取代或未經取代，其中，胺基係任意的被  $C_1$ - $C_4$  烷基所單或二取代，且  $X_1$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  係獨立為氫，氟，氯，溴或碘。

5 本發明之具體例包括式 1 或式 2 化合物，其中， $X_1$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  係獨立選自氫，氟，氯，溴或碘。

於特定具體例中， $X_1$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  係獨立選自氫或氯。

10 於其他具體例中， $X_1$  係選自氟，氯，溴或碘。於另一個具體例中， $X_1$  為氯，且  $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  為氫。於另一個具體例中， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$  及  $R_4$  為氫。

15 本發明係提供式 1 或式 2 之對映體於需要其之病患中用來治療抑鬱症。於特定具體例中，式 1 或式 2 化合物係為其單一對映體型式。於其他具體例中，式 1 或式 2 化合物係為對映體混合物的型式，其中一個對映體對另一個對映體佔優勢。

於另一方面中，一個對映體佔有由約 90% 或更大範圍之優勢。於其他方面中，一個對映體佔有由約 98% 或更大範圍之優勢。

20 本發明亦提供預防或治療有效量之組成物其包括至少一種式 1 或式 2 化合物於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途，其中， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$  及  $R_4$  係獨立選自氫或  $C_1$ - $C_4$  烷基，且  $X_1$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  係獨立選自氫，氟，氯，溴或碘。

本發明又關於治療有效量之至少一種抗抑鬱劑及式 1 或式 2 化合物於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途。

舉例說明本發明係治療有效量之任何上述化合物或醫藥組成物於製造用來治療重度抑鬱障礙，單極性抑鬱症，治療反拗抑鬱症，抗性抑鬱症，焦慮性抑鬱症或精神抑鬱症之醫藥品的用途。

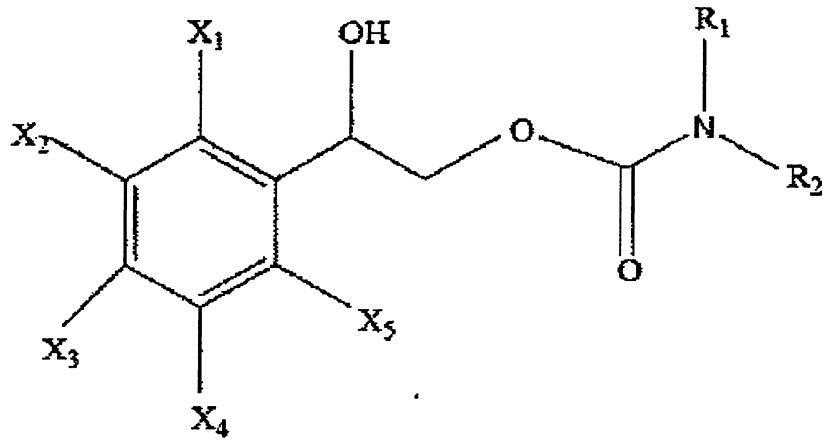
於另一個實例中，本發明係關於至少一種抗抑鬱劑與任何上述化合物或醫藥組成物合併於製造用來治療重度抑鬱障礙，單極性抑鬱症，治療反拗抑鬱症，抗性抑鬱症，焦慮性抑鬱症或精神抑鬱症之醫藥品的用途。

#### 本發明之詳細說明：

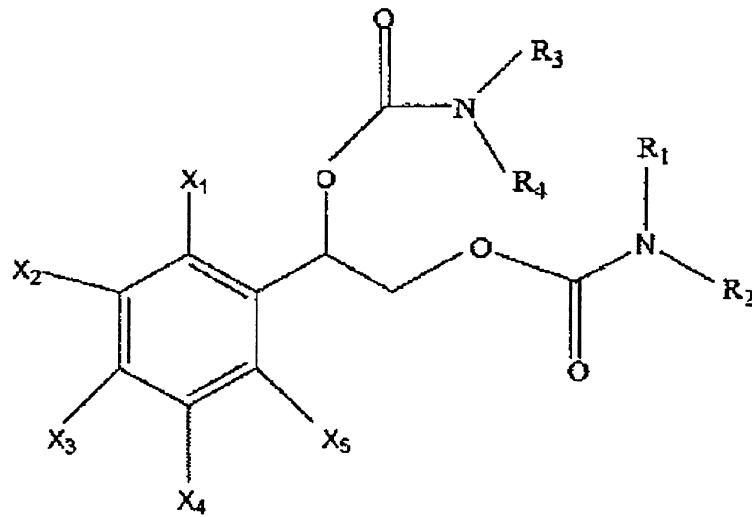
本發明係關於治療有效量之含有 2-苯基-1,2-乙二醇單胺基甲酸酯及二胺基甲酸酯之組成物於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途。

#### 本發明之胺基甲酸酯化合物

根據本發明之代表性胺基甲酸酯化合物包括那些具有式 1 或式 2 者：



式 1



式 2

或其製藥上可接受的鹽或酯型式，

其中：

R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>係獨立為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，

其中，

10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基係被苯基所取代或未經取代，且

其中，

苯基被至多五個獨立選自鹵素，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧

基，硝基，氰基及胺基之取代基所取代或未經取代，其中，胺基任意的被  $C_1-C_4$  烷基所單或二取代，且  $X_1$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  係獨立為氫，氟，氯，溴或碘。

5 本文中所用之" $C_1-C_4$  烷基"一詞係指具有由 1 至 4 個碳原子之經取代或未經取代之脂族烴類。特定包含於"烷基"定義中者為那些任意被取代的脂族烴類。於本發明較佳的具體例中， $C_1-C_4$  烷基係未經取代或被苯基所取代。

本文中所用之"苯基"一詞，不論單獨使用或作為另一個基團的一部份，係定義為具有 6 個碳原子之經取代或未經取代的芳族烴環基團。特定包含於"苯基"定義中者為那些被任意取代的苯基基團。例如，於本發明較佳的具體例中，"苯基"基團係未經取代或被鹵素， $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_4$  烷氧基，胺基，硝基，或氰基所取代。

15 於本發明較佳的具體例中， $X_1$  為氟，氯，溴或碘且  $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  為氫。

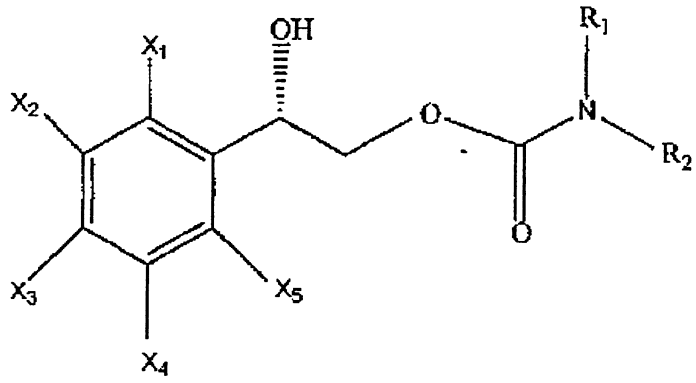
於本發明另一個較佳的具體例中， $X_1$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$  及  $X_5$  係獨立為氯或氫。

於本發明另一個較佳的具體例中， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$  及  $R_4$  皆為氫。

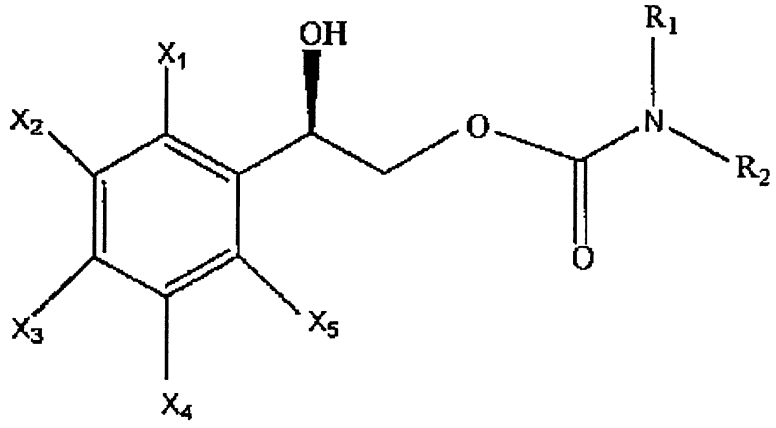
20 應瞭解的是於本發明化合物上之取代基及取代型式可由一般精於此方面技藝者加以選擇以提供化學穩定且可容易地藉由此方面中已知之技術以及本文中所提供的方法合成的化合物。

代表性 2-苯基-1,2-乙二醇單胺基甲酸酯及二胺基甲酸

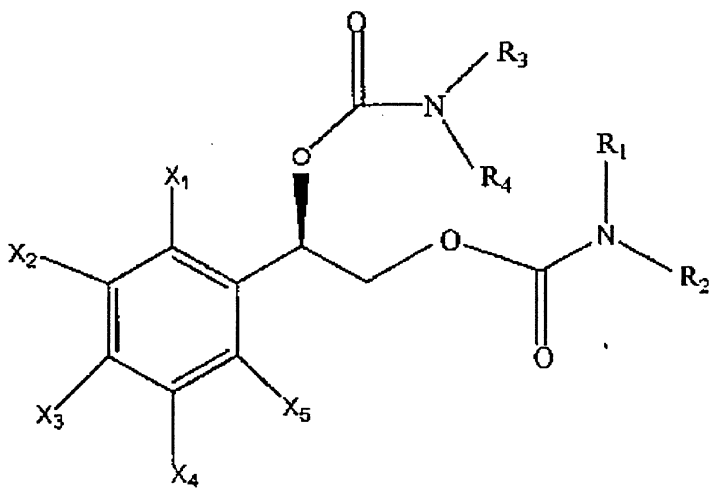
酯包括，例如，下列之化合物：



式 3

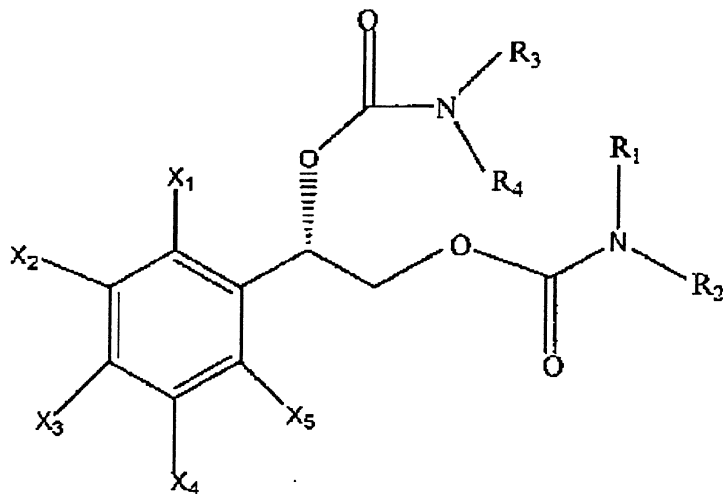


式 4

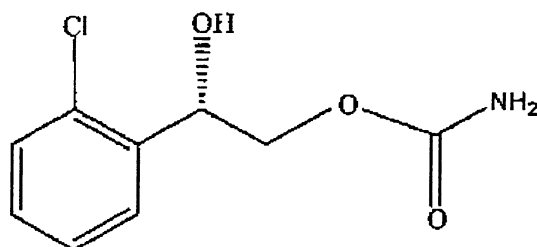


式 5

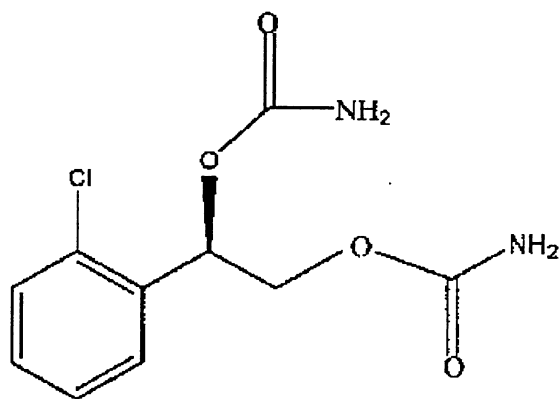
5



式 6



式 7



式 8

使用於本發明方法中，用來合成及純化包括胺基甲酸酯對映體之胺基甲酸酯化合物的適當方法，係精於此方面技藝之人士所熟知者。例如，2-苯基-1,2-乙二醇單胺基甲酸酯及二胺基甲酸酯之純對映體型式及對映體混合物係說

明於美國專利案第 5,854,283, 5,698,588 及 6,103,759 號中，其所揭示的內容完全合併於本文中作為參考。

本發明係包括單離之式 1 或式 2 對映體的用途。

於一較佳的具體例中，包括單離之式 1 的 S-對映體的醫藥組成物係用來處理病患之抑鬱症。

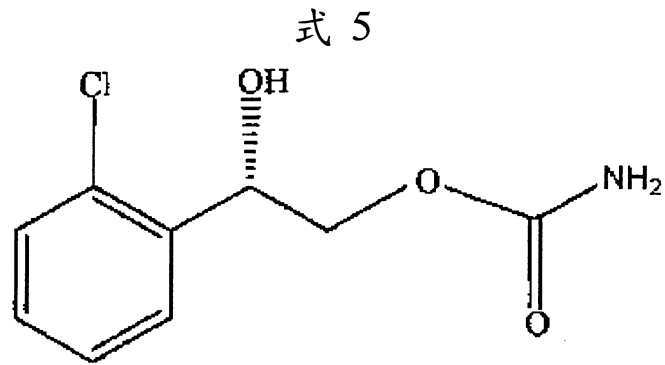
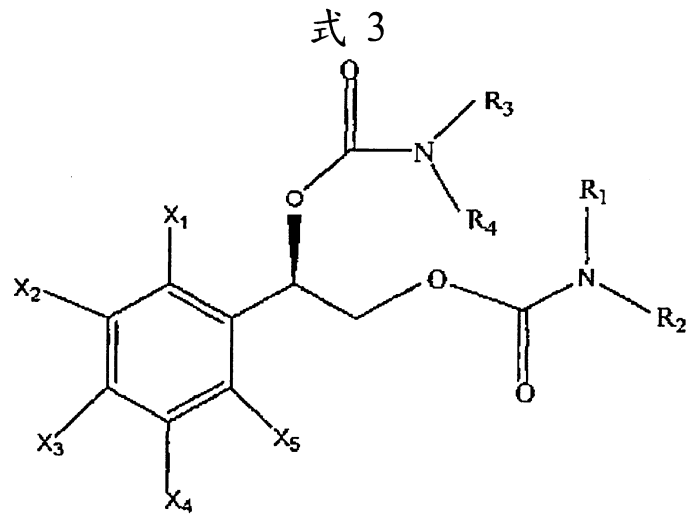
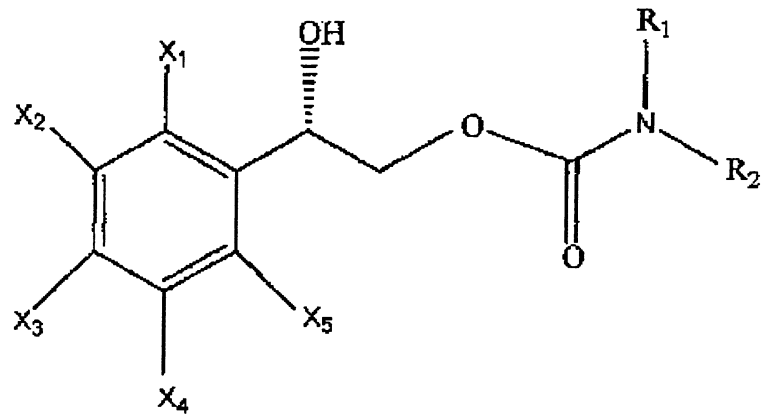
於另一個較佳的具體例中，包括單離之式 2 的 R-對映體的醫藥組成物係用來處理病患之抑鬱症。

於另一個具體例中，包括單離之式 1 的 S-對映體及單離之式 2 的 R-對映體的醫藥組成物可用來處理病患之抑鬱症。

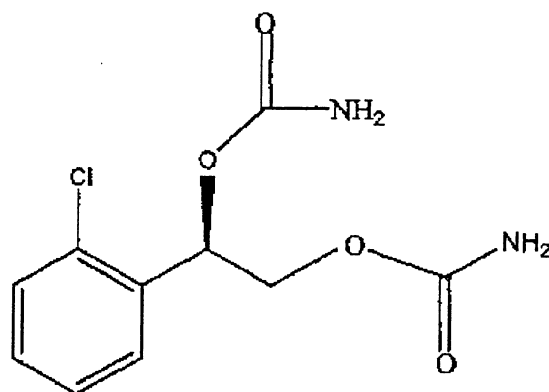
本發明亦包括式 1 或式 2 之對映體混合物的用途。於本發明之一方面，一個對映體佔優勢。於混合物中佔優勢之對映體係於混合物中出現量大於任何出現於混合物中之其他對映體者，例如，大於 50% 之量。於一方面，一個對映體係佔有至 90% 程度或至 91%，92%，93%，94%，95%，96%，97% 或 98% 程度或更大的優勢。

於一較佳的具體例中，於包括式 1 化合物之組成物中佔優勢的對映體為式 1 之 S-對映體。於另一個較佳的具體例中，於包括式 2 化合物之組成物中佔優勢的對映體為式 2 之 R-對映體。

於本發明較佳的具體例中，作為唯一對映體或作為優勢對映體出現於本發明組成物中之對映體係以式 3 或式 5 代表，其中， $X_1$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $X_4$ ， $X_5$ ， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$ ，及  $R_4$  係定義如前，或以式 7 或式 8 代表。



式 7



式 8

本發明係提供使用式 1 及式 2 所代表之化合物的對映體及對映體混合物或其製藥上可接受的鹽或酯型式的方法。

式 1 或式 2 之胺基甲酸酯對映體於苄基位置上含有不對稱的對掌碳原子，其為相鄰至苯基環之脂族碳。

經單離之對映體實質上不含相關之對映體。因此，經單離之對映體係指一化合物其係經由分離技術所分離或以不含相關對映體來製備者。本文中所用之"實質上不含"係指化合物係由明顯佔較大部份之一種對映體所組成。於較佳的具體例中，化合物包含至少約 90 重量%之較佳對映體。

於本發明之其他具體例中，化合物包含至少約 99 重量%之較佳對映體。較佳的對映體可從消旋混合物中藉由那些精於此方面技藝之人士所熟知的方法，包括高效液體色層分析法(HPLC)及對掌鹽之形成法及結晶法單離出來，或較佳的對映體可藉由本文中所說明的方法製備。

製備較佳對映體的方法應為精於此方面技藝之人士所

熟知者且係說明於例如，加克斯等，對映體，消旋物及離析法(威利科學間(Interscience)，紐約，1981)；威藍 S.H. 等，四面體 33：2725 (1977)；艾利爾 E.L.，碳化合物之立體化學(麥克葛羅-希爾，紐約，1962)；及威藍 S.H.，離析劑及旋光離析表，第 268 頁(艾利爾 E.L.編撰，鹿特丹出版社，鹿特丹，IN 1972)中。

此外，本發明之化合物可如美國專利案第 3,265,728 號(其所揭示的內容完全合併於本文中作為參考且用於所有的目的上)，3,313,692 號(其所揭示的內容完全合併於本文中作為參考且用於所有的目的上)，及先前參考之美國專利案第 5,854,283，5,698,588 及 6,103,759 號(其所揭示的內容完全合併於本文中作為參考且用於所有的目的上)中所說明者製備。

本發明又關於抑鬱症之治療，其包括將治療有效量之式 1 或式 2 化合物與至少一種抗抑鬱劑合併給藥至需要其之病患。

本文中所用之"抑鬱症"一詞應定義至包括重度抑鬱障礙，單極性抑鬱症，治療-反拗抑鬱症，治療-抗藥性抑鬱症，焦慮性抑鬱症及精神抑鬱症(亦稱為輕鬱障礙)。較佳者，抑鬱症為重度抑鬱障礙，單極性抑鬱症，治療-反拗抑鬱症，治療-抗藥性抑鬱症或焦慮性抑鬱症。更佳者，抑鬱症為重度抑鬱障礙。

除非另有指明，本文中所用之"抗抑鬱劑"一詞應指處理抑鬱症之任何藥劑。適當的實例包括，但非侷限於單胺

氧化酶抑制劑例如芬尼新，塔奈塞波明，莫洛比麥等；三環物例如，丙咪吡，安利特林，去鬱敏，諾曲替林，杜西呼，普洛提比林，曲米普拉敏，克洛敏(clomipramine)，安莫沙平等；四環物例如，馬普提林等；非環狀物例如，諾米芬新(nomifensine)等；三唑并吡啶例如，氯哌三唑酮等；血清素再吸收抑制劑例如，苯氧丙胺，余川賴，巴羅西啶，希塔普，氟瓦胺等；血清素受體拮抗劑例如，尼發索東(nefazodone)等；合併的血清素-去甲腎上腺素能的再吸收抑制劑例如，威拉發希，米納西盤(milnacipran)等；去甲腎上腺素能的及特定血清素試劑例如，米他沙平等；去甲腎上腺素再吸收抑制劑例如，瑞寶西定等；非典型之抗抑鬱劑例如，丁胺苯丙酮等；天然的產物例如，卡瓦根，聖約翰疣等；飲食添加物例如，s-腺核昔甲硫胺酸等；及神經胜肽例如促甲狀腺激素釋放荷爾蒙等；標的神經胜肽受體的化合物例如，神經激肽受體拮抗劑等；及荷爾蒙例如，三碘塞洛寧等。較佳者，抗抑鬱劑係選自包括苯氧丙胺，丙咪吡，丁胺苯丙酮，威拉發希及余川賴中者。

精於此方面技藝之人士應能藉由徵詢適當的參考例如，藥物包裝內容，FDA 指南，醫師常用參考書等而容易地決定用於已知及/或市售抗抑鬱劑及抗精神病藥物之建議劑量。

本文中所用之"個體"一詞係指動物，較佳者為哺乳類，最佳者為人類，其是治療，觀察或實驗之標的物。

本文中所用之"治療上有效量"一詞係指能引出在組織系統中，動物或人體內，由研究員，獸醫，醫師或其他臨床醫師所找出之生物或醫學反應的活性化合物量或製藥劑量，其包括對於所治療之疾病或障礙之症狀的緩解。

5 其中，本發明係關於共治療或合併治療，其包括投服一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種抗抑鬱劑，"治療上有效量"應指試劑合併一起的數量以便合併效果引出所要的生物及醫藥回應。例如，共治療之治療有效量，包括式(I)或式(II)化合物及至少一種抗抑鬱劑之給藥的製藥上有效數量應為式(I)或式(II)化合物之數量及抗抑鬱劑之數量，當一起或依序給藥時具有合併功效時稱為治療有效。此外，精於此方面技藝之人士應瞭解的是於治療有效量來共治療之情況中，如前述實例，個別之式 1 或式 2 化合物之數量及/或抗抑鬱劑之數量可為或不可為治療有效。  
10  
15

本文中所用之"共治療"及"合併治療"一詞應指藉著將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種抗抑鬱劑(類)合併給藥以治療需要的患者，其中，式 1 或式 2 化合物及抗抑鬱劑(類)係藉任何適當的方式，同時，依序或分開或以單一製藥調配物給藥。當式 1 或式 2 化合物及抗抑鬱劑(類)以分離劑量型式給藥時，各個化合物每日給藥之劑量數可為相同或不同。式 1 或式 2 化合物及抗抑鬱劑(類)亦可經由相同或不同的途徑給藥。適當給藥方法之實例包括，但非侷限於口服，經靜脈(iv)，肌肉內(im)，皮下  
20

(sc)，經皮，及經直腸。亦可將化合物直接給藥至神經系統包括，但非侷限於腦內，心室內，腦室內，椎管內，腦池內，脊椎內及/或脊椎周圍藉著經由顱內或椎間針及/或導管，含或不含泵裝置傳送之給藥途徑。式 1 或式 2 化合物及抗抑鬱劑(類)可根據同時或交替攝取法，於治療期間相同或不同的時間，以分散或單一並用的型式給藥。

本發明之具體例中為用來治療抑鬱症的方法，其包括將含有一種或多種式 1 或式 2 化合物及一種或多種選自包括單胺氧化酶抑制劑例如芬尼新，塔奈塞波明，莫洛比麥等；三環物例如，丙咪吡，安利特林，去鬱敏，諾曲替林，杜西呼，普洛提比林，曲米普拉敏，克洛敏，安莫沙平等；四環物例如，馬普提林等；非環狀物例如，諾米芬新等；三唑并吡啶例如，氯哌三唑酮等；血清素再吸收抑制劑例如，苯氧丙胺，余川賴，巴羅西啶，希塔普，氟瓦胺，艾西他洛嵐(escitalopram)草酸鹽等；血清素受體拮抗劑例如，尼發索東等；血清素去甲腎上腺素能的再吸收抑制劑例如，威拉發希，米納西盤，杜洛西汀(duloxetine)等；去甲腎上腺素能的及特定血清素試劑例如，米他沙平等；去甲腎上腺素再吸收抑制劑例如，瑞寶西定等；非典型之抗抑鬱劑例如，丁胺苯丙酮等；天然的產物例如，卡瓦根，聖約翰疣等；飲食添加物例如，s-腺核昔甲硫胺酸等；及神經胜肽例如，促甲狀腺激素釋放荷爾蒙等；標的神經胜肽受體的化合物例如，神經激肽受體拮抗劑等；及荷爾蒙例如，三碘塞洛寧等之化合物的組成物給藥至需要

其之病患。

本發明之具體例為用來治療抑鬱症的方法，其包括將含有一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括單胺氧化酶抑制劑；三環物；四環物；非環狀物；三唑并吡啶；血清素再吸收抑制劑；血清素受體拮抗劑；血清素去甲腎上腺素能的再吸收抑制劑；血清素去甲腎上腺素能的再吸收抑制劑；去甲腎上腺素能的及特定血清素試劑；去甲腎上腺素再吸收抑制劑；非典型之抗抑鬱劑；天然的產物；飲食添加物；神經胜肽；標的神經胜肽受體的化合物；及荷爾蒙之化合物的組成物給藥至需要其之病患。

較佳者，係將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括單胺氧化酶抑制劑，三環物，血清素再吸收抑制劑，血清素去甲腎上腺素能的再吸收抑制劑；去甲腎上腺素能的及特定血清素試劑及非典型抗抑鬱劑之化合物合併給藥。

更佳者，係將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括單胺氧化酶抑制劑，三環物及血清素再吸收抑制劑之化合物合併給藥。

最佳者，係將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括血清素再吸收抑制劑之化合物合併給藥。

本發明之具體例中為用來治療抑鬱症的方法，其包括將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括芬尼新，塔奈塞波明，莫洛比麥，丙咪吡，安利特林，去鬱敏，諾曲替林，杜西呼，普洛提比林，曲米普拉敏，克

洛敏，安莫沙平，苯氧丙胺，余川賴，巴羅西啉，希塔普，氟瓦胺，威拉發希，米納西盤，杜洛西汀，米他沙平，丁胺苯丙酮，促甲狀腺激素釋放荷爾蒙及三碘塞洛寧之化合物的組成物給藥至需要其之病患。

5 較佳者，係將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括芬尼新，塔奈塞波明，莫洛比麥，丙咪吡，安利特林，去鬱敏，諾曲替林，杜西呼，普洛提比林，曲米普拉敏，克洛敏，安莫沙平，苯氧丙胺，余川賴，巴羅西啉，希塔普，氟瓦胺，威拉發希，米納西盤，米他沙平  
10 及丁胺苯丙酮之化合物合併給藥。

更佳者，係將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括芬尼新，塔奈塞波明，莫洛比麥，丙咪吡，安利特林，去鬱敏，諾曲替林，杜西呼，普洛提比林，曲米普拉敏，克洛敏，安莫沙平，苯氧丙胺，余川賴，巴羅西啉，希塔普，艾西他洛嵐及氟瓦胺之化合物合併給藥。  
15

最佳者，係將一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括苯氧丙胺，余川賴，巴羅西啉，希塔普及氟瓦胺之化合物合併給藥。

本發明之具體例為用來治療抑鬱症的方法，其包括將  
20 一種或多種式 1 或式 2 化合物與一種或多種選自包括神經胜肽例如，促甲狀腺激素釋放荷爾蒙等；標的神經胜肽受體的化合物例如，神經激肽受體拮抗劑等；及荷爾蒙例如，三碘塞洛寧等之化合物的組成物給藥至需要其之病患。

除非另有指明，本文中所用之"鹵素"一詞應指氯，  
溴，氟及碘。

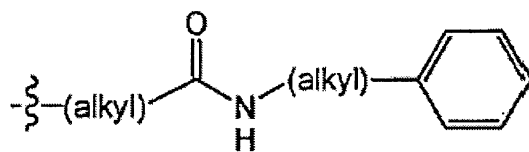
5 除非另有指明，本文中所用之"烷基"一詞不論單獨使用或作為取代基基團之一部份係包括直鏈及支鏈。例如，  
烷基基團包括甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁  
基，第二-丁基，第三-丁基，戊基等。除非另有指明，當"  
低級"與烷基一起使用時係指含有 1-4 個碳原子之碳鏈組  
成物。

10 除非另有指明，本文中所用之"烷氧基"應指上述直鏈  
或支鏈烷基基團之氧醚基團。例如，甲氧基，乙氧基，  
正-丙氧基，第二-丁氧基，第三-丁氧基，正-己氧基等。  
本文中所用之"\*"標記應表示出現立體結構中心。

15 當特別的基團係"經取代的" (例如，烷基，芳基等)  
時，該基團可具有一個或多個取代基，宜為由一至五個取  
代基，更佳為由一至三個取代基，最佳為由一至二個取代  
基，獨立選自取代基清單。

關於取代基，"獨立地"一詞係指當此等取代基可能超  
過一個時，此等取代基彼此可為相同或不同。

20 在本文中所用之標準命名之下，係首先說明所指定之  
側鏈之終端部份，接著係說明朝向連接點之相鄰的官能  
基。因此，例如，"苯基-烷基-胺基-羰基-烷基" 取代基係  
指下式之基團：



當根據本發明之化合物具有至少一個對掌中心時，其等可因此以對映體存在。當化合物具有二或多個對掌中心時，其等可另外以非對映立體異構物存在。應瞭解的是所有此等異構物及其混合物係涵蓋於本發明之範疇內。再者，化合物之某些結晶型式可以多晶型物存在且如此意欲包含於本發明中。此外，某些化合物可與水(亦即，水合物)或普通的有機溶劑形成溶劑合物，且此等溶劑合物亦意欲涵蓋於本發明之範疇內。

使用於醫藥品時，本發明化合物之鹽類係指無毒性之**"製藥上可接受的鹽類"**。然而，其他鹽類可根據本發明用於製備化合物或其等之製藥上可接受的鹽類。化合物之適當製藥上可接受的鹽類包括酸加成鹽類，其可以例如，藉著將化合物之溶液與製藥上可接受的酸，例如，氫氯酸，硫酸，反式丁烯二酸，順式丁烯二酸，琥珀酸，醋酸，苯甲酸，檸檬酸，酒石酸，碳酸或磷酸之溶液予以混合而形成。再者，當本發明之化合物攜有酸性基團時，其適當之製藥上可接受的鹽類可包括鹼金屬鹽類，例如，鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽類，例如，鈣或鎂鹽；及與適當的有機配體，例如，季銨鹽所形成的鹽。因此，代表性製藥上可接受的鹽類包括下列者：醋酸鹽，苯磺酸鹽，苯甲酸鹽，碳

酸氫鹽，硫酸氫鹽，酒石酸氫鹽，硼酸鹽，溴化物，依地  
 酸鈣，樟腦磺酸鹽，碳酸鹽，氯化物，棒酸鹽，檸檬酸  
 鹽，二氫氯化物，依地酸鹽，乙二磺酸鹽，伊唆突酸鹽  
 (estolate)，伊唆酸鹽(esylate)，反式丁烯二酸鹽，葡庚糖  
 5 酸鹽，葡糖酸鹽，麩胺酸鹽，乙醇醯阿散酸鹽，己基間苯  
 二酸鹽(hexylresorcinate)，水合胺，氫溴化物，氫氯化  
 物，羥基萘酸鹽，碘化物，異硫酸鹽(isothionate)，乳酸  
 鹽，乳酸醛酸鹽，月桂酸鹽，蘋果酸鹽，順式丁烯二酸  
 鹽，扁桃酸鹽，甲磺醯酸鹽，甲基溴化物，甲基硝酸鹽，  
 10 甲基硫酸鹽，黏酸鹽，萘磺酸鹽，硝酸鹽，N-甲基還原葡  
 糖胺銨鹽，油酸鹽，帕摩酸鹽(雙萘水楊酸鹽)，棕櫚酸  
 鹽，泛酸鹽，磷酸鹽/磷酸氫鹽，聚半乳糖醛酸鹽，水楊  
 酸鹽，硬脂酸鹽，硫酸鹽，鹼式醋酸鹽，琥珀酸鹽，鞣酸  
 鹽，酒石酸鹽，氣茶鹼鹽，甲苯磺酸鹽，三乙基碘及戊酸  
 15 鹽。

可用來製備製藥上可接受的鹽類之代表性酸類及鹼類  
 包括下列者：

酸類包括醋酸，2,2-二氯醋酸，經醯化的胺基酸，己  
 二酸，褐藻酸，抗壞血酸，L-門冬氨酸，苯磺酸，苯甲  
 20 酸，4-乙醯胺基苯甲酸，(+)-樟腦酸，樟腦磺酸，(+)-(1S)-  
 樟腦-10-磺酸，癸酸，己酸，辛酸，肉桂酸，檸檬酸，環  
 己胺磺酸，十二烷基硫酸，乙烷-1,2-二磺酸，乙烷磺酸，  
 2-羥基-乙烷磺酸，甲酸，反式丁烯二酸，半乳糖坦日酸，  
 龍膽酸，葡庚糖酸，D-葡糖酸，D-葡醛酸(glucoronic

acid), L-谷胺酸,  $\alpha$ -酮基-戊二酸, 甘醇酸, 馬尿酸, 氫溴酸, 氫氯酸, (+)-L-乳酸, ( $\pm$ )-DL-乳酸, 乳糖醛酸, 順式丁烯二酸, (-)-L-蘋果酸, 丙二酸, (t)-DL-扁桃酸, 甲烷磺酸, 萘-2-磺酸, 萘-1,5-二磺酸, 1-羥基-2-萘酸, 菸酸, 5 硝酸, 油酸, 乳清酸, 草酸, 棕櫚酸, 帕摩酸, 磷酸, L-焦谷胺酸, 水楊酸, 4-胺基-水楊酸, 癸二酸, 硬脂酸, 琥珀酸, 硫酸, 鞣酸, (+)-L-酒石酸, 硫代氰酸, 對-甲苯磺酸及十一碳烯酸; 及

鹼類包括: 氫, L-精胺酸, 苯乙苳胺, 苳噻吡, 氫氧化鈣, 膽鹼, 丹醇, 二乙醇胺, 二乙胺, 2-(二乙基胺基)-10 乙醇, 乙醇胺, 乙二胺, N-甲基-還原葡糖胺, 水合胺, 1H-咪唑, L-離胺酸, 氫氧化鎂, 4-(2-羥基乙基)-嗎福啉, 六氫吡啶, 氫氧化鉀, 1-(2-羥基乙基)-四氫吡咯, 第二胺, 氫氧化鈉, 三乙醇胺, 氨基丁三醇及氫氧化鋅。

15 化合物可例如藉由標準技術, 例如, 藉著與光學活性酸, 例如, (-)-二-對-甲苯醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對-甲苯醯基-L-酒石酸之鹽形成法之非對映立體異構配對之形成作用, 接著藉由分步結晶法及游離鹼之再生成作用而解析至其等之組成份對映體。化合物亦可藉著形成非對映立體異構物的酯類或醯胺類, 接著藉由色層分離法且將對掌性輔助劑移除而解析。或者, 化合物可使用對掌性 HPLC 20 管柱而解析。

本發明又包括含有一種或多種式(I)化合物及製藥上可接受的載體之醫藥組成物。含有一種或多種本文中所說明

之本發明化合物作為活性組成份之醫藥組成物可藉著將化合物或化合物類與製藥載體，根據習用製藥化合技術予以充分摻合而製備。載體可依所要求的給藥途徑(例如，口服，非經腸胃給藥)而採用各種型式。因此，於液態口服製劑例如懸浮液，醃劑及溶液時，適當的載體及添加劑包括水，甘油，油類，醇類，香味劑，防腐劑，穩定劑，著色劑等；於固態口服製劑例如粉末，膠囊及錠劑時，適當的載體及添加劑包括澱粉，糖類，稀釋劑，粒化劑，潤滑劑，黏合劑，崩解劑等。固態口服製劑亦可用例如糖類之物質予以包埋或被腸衣包埋以便調整吸收的主要位置。於非經腸胃給藥時，可將通常包含無菌水及其他組成份之載體加入以增加溶解度或貯藏性。注射用懸浮液或溶液亦可利用水性載體與適當的添加劑一起製備。

為了製備本發明之醫藥組成物，係將一種或多種本發明之化合物作為活性組成份與製藥載體根據習用製藥化合技術予以充分摻合而製備，該載體可根據想要給藥之製劑型式，例如，口服或非經腸胃例如經肌肉內給藥而為多種型式。

於製備口服劑量型式之組成物時，可使用任何一般的製藥媒介。因此，於液態口服製劑，例如懸浮液，醃劑及溶液時，適當的載體及添加劑包括水，甘油，油類，醇類，香味劑，防腐劑，著色劑等；於固態口服製劑例如粉末，膠囊，橢圓形錠劑，凝膠蓋及錠劑時，適當的載體及添加劑包括澱粉，糖類，稀釋劑，粒化劑，潤滑劑，黏合

劑，崩解劑等。由於其等易於給藥，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位型式，於此情形時，顯然係使用固態製藥載體。如果想要，錠劑可藉由標準技術被糖衣包埋或被腸衣包埋。

5           於非經腸胃給藥時，載體一般包括無菌水，而其他組成份，例如，為了增加溶解度或為了保存目的者亦可包括。亦可製備注射用懸浮液，於該情況中亦可使用適當的液態載體，懸浮劑等。本文中醫藥組成物每劑量單位，例如錠劑，膠囊，粉末，注射劑，匙劑等中含有需要傳送上述有效劑量之活性組成份數量。本文中醫藥組成物每單位劑量單位例如，錠劑，膠囊，粉末，注射液，栓劑，匙劑等含有由約 0.1-1000 毫克且可給予劑量由約 0.01-200.0 毫克/公斤/天，宜由約 0.1 至 100 毫克/公斤/天，更宜由約 0.5-50 毫克/公斤/天，最宜由約 1.0-25.0 毫克/公斤/天或其任何範圍內。然而，劑量可依病患之需求，所治療之病症的嚴重性及所使用之化合物而變化。亦可採用每日給藥或週期後給藥(post-periodic dosing)。

20           較佳者，此等組成物係以單位劑量型式由例如，錠劑，藥片，膠囊，粉末，顆粒，無菌非經腸胃溶液或懸浮液，經計量的氣溶膠或液態噴霧劑，滴劑，安瓿，自動注射裝置或栓劑；用於口服，非經腸胃，鼻腔內，舌下或經直腸給藥，或用於藉吸入或吹入給藥。或者，組成物可以適合一週一次或一個月一次給藥的型式出現；例如，活性化合物之不溶性鹽，例如癸醇酸鹽可適合提供肌肉內注射

用之長效製劑。

於製備固態組成物例如錠劑時，將主要的活性組成份與製藥載體，例如習用製錠組成份例如玉米澱粉，乳糖，蔗糖，山梨糖醇，滑石，硬脂酸，硬脂酸鎂，磷酸二鈣或樹膠，及其他製藥稀釋劑例如水，予以混合以形成含有本發明化合物之均勻相混合物，或其製藥上可接受的鹽之固態預調配組成物。

當所指之此等預調配組成物為均勻相時，其係指該活性組成份係均勻分散於整個組成物中使得組成物可容易地平均分配於有效劑量型式例如，錠劑，藥片及膠囊中。然後將該固態預調配組成物分成含有由 0.1 至約 1000 毫克本發明活性組成份之上述種類的單位劑量型式。

可將新穎組成物之錠劑或藥片予以包埋或者予以化合以提供可產生有利延長作用之劑量型式。例如，錠劑或藥片可包括內劑量及外劑量組成份，後者係以封套的型式包住前者。該二種組成份可藉由腸衣層分開，其係用來抵抗於胃中瓦解且容許內組份完整無損地通過進入十二指腸中或延遲釋放。許多物質可用於此等腸衣層或包埋，此等物質包括多種具有此等物質如蟲膠片，十六烷醇及纖維素醋酸鹽之聚合酸。

可將本發明之新穎組成物併入供經口或藉由注射給藥之液態型式，包括，水溶液，經適當調味的糖漿，水性或油性懸浮液，及含有可食用油類例如，棉籽油，芝麻油，椰子油或花生油之經調味的乳濁劑，以及酞劑及類似的製

藥載體。用於水性懸浮液之適當分散劑或懸浮劑，包括合成及天然的樹膠例如黃蓍膠，金合歡膠，藻朊酸鹽，葡聚糖，羧基甲基纖維素鈉，甲基纖維素，聚乙烯吡咯烷酮或明膠。

5           本發明所說明之治療抑鬱症的方法亦可使用包括本文中  
中所定義之任何化合物及製藥上可接受的載體之醫藥組成  
物來進行。該醫藥組成物可含有約 0.1 毫克及 1000 毫  
克，宜為約 50 至 700 毫克間之化合物，且可構成任何適  
合所選擇之給藥模式的型式。載體包括需要及惰性製藥賦  
10 形劑，包括，但非侷限於黏合劑，懸浮劑，潤滑劑，增香  
劑，甜味劑，防腐劑，染劑，及包埋劑。

適用於口服給藥之組成物包括固態型式，例如藥片，  
錠劑，橢圓形錠劑，膠囊(各個包含立即釋出，定時釋出  
及持續性釋放的調配物)，顆粒，及粉末，及液態型式例  
15 如，溶液，糖漿，醃劑，乳濁液，及懸浮液。用於非經腸  
胃給藥的型式包括無菌溶液，乳濁液及懸浮液。

有利地，本發明之化合物可以每日單一劑量給藥，或  
每日總劑量可以分成每日二，三或四次的劑量給藥。再  
者，用於本發明之化合物可以鼻腔內的型式經由局部使用  
20 適當的鼻腔內載體，或經由此方面技藝之人士所熟知之經  
皮膚貼布給藥。以經皮傳送系統的型式給藥時，於整個  
劑量攝取中劑量給藥連續的當然較間歇者為宜。

例如，於錠劑或膠囊型式之口服給藥時，可將活性藥  
物組成份與口服，無毒性之製藥上可接受的惰性載體例

如，乙醇，甘油，水等合併。再者，當想要或需要時，亦可將適當的黏合劑，潤滑劑，崩解劑及著色劑併入混合物中。適當的黏合劑包括，但非侷限於澱粉，明膠，天然的糖類例如，葡萄糖或  $\beta$ -乳糖，玉米甜味劑，天然及合成的樹膠例如，金合歡膠，黃耆膠或油酸鈉，硬脂酸鈉，硬脂酸鎂，苯甲酸鈉，醋酸鈉，氯化鈉等。崩散劑包括，但非侷限於澱粉，甲基纖維素，瓊脂，膨潤土，黃原膠等。

液體於適當經調味之懸浮劑或分散劑中形成例如，合成及天然的樹膠，例如，黃耆膠，金合歡膠，甲基纖維素等。於非經腸胃給藥時，需要無菌的懸浮液及溶液。當想要經靜脈給藥時，係使用通常含有適當防腐劑之等滲壓製劑。

本發明之化合物可於任何上述之組成物中且根據技藝中已建立的劑量攝取法，於任何時候當需要處理抑鬱症時給藥。

產物之每日劑量可在每位成人每日由 0.01 至 200 毫克/公斤之廣大範圍內變化。於口服給藥時，組成物宜以錠劑型式提供，其含有 25.0，50.0，100，150，200，250，400，500，600，750 及 1000 毫克活性組成份，用來症狀性調整所治療病患的劑量。藥物之有效量通常為每日每公斤體重提供由約 0.1 毫克至約 200 毫克之劑量程度。較佳者，範圍係每日每公斤體重為由約 1.0 至約 20.0 毫克，更佳者，範圍為每公斤由約 2.0 毫克至約 15 毫克，更佳者，範圍為每日每公斤體重由約 4.0 至約 12.0 毫克。化合

物可以每日 1 至 4 次之攝取法來給藥。

最優的給藥劑量可容易地由那些精於此方面技藝之人士來決定，且依所使用之特別化合物，給藥的模式，製劑的強度，給藥的模式，及疾病症狀之進展而改變。此外，與所治療之特殊病患相關的因素，包括病患年齡，體重，飲食及給藥時間會導致需要調整劑量。

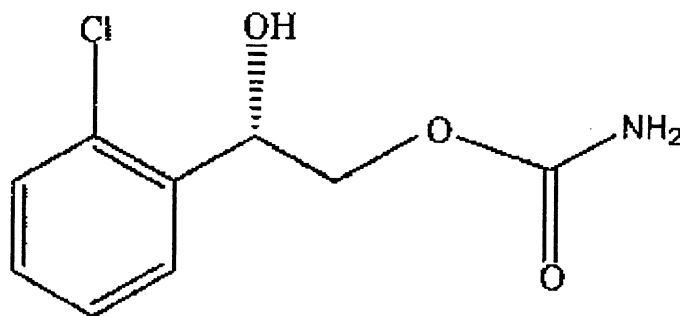
精於此方面技藝之人士又應瞭解的是，使用適當，已知及一般可接受之細胞及/或動物模式之生體內及試管內試驗二者皆可預測試驗化合物於治療或預防所給定之疾病的能力。

精於此方面技藝之人士又應瞭解的是用於，包括首次於人類(first-in-human)，劑量範圍及功效試驗，於健康病患及/或那些罹患給定疾病之抑鬱症徵兆的人類臨床試驗，可根據臨床及醫藥技藝中熟知的方法來完成。

## 【實施方法】

### 實例

下列實例係為了幫助了解本發明而陳述，且並非意欲且不應以任何方式來限制其後之申請專利範圍中所指出之發明內容。下列所有實例係利用本發明化合物之一。該化合物係顯示如上之式 7 且將於下列實例中稱為化合物#7。化合物#7 之結構顯示於下：



### 實例 1

#### 優勢性-服從性老鼠之生體內分析

化合物#7 於躁狂症及抑鬱症之優勢性-服從性反應，  
5 動物模式中的效應(DD02313)

於此研究中，係測定化合物#7 於優勢性或服從性行為  
配對之老鼠競爭食物之效應。業已顯示抗-躁狂症藥物，  
包括抗驚厥劑，降低了優勢性且抗抑鬱劑降低了服從性。  
此模式用優勢性行為作為躁狂症的模式且用服從性行為作  
10 為抑鬱症之模式。優勢性及服從性係於競爭試驗中定義且  
測定為二隻被限制食物的老鼠成功獲得接近餵食器之關  
係。老鼠係經隨機配對且置於容許其等競爭獲取食物之設  
備中。優勢性-服從性之關係於 2-週期間發展。經選擇之  
15 配對服從性或優勢性動物於訓練 2 週後以 3 或 30 毫克/公  
斤之化合物#7 每週口服處理二次(一天兩次)達 5 週。經藥  
物處理之動物搭檔用載體處理。

化合物#7 以 30 毫克/公斤劑量時於優勢性及服從性老  
鼠二者於競爭力上皆增加。然而，化合物#7 於服從性老鼠  
上之效應較大且較快速發動。於服從性老鼠中該效應係在  
20 處理 1 週後顯著，然而於優勢性老鼠時則係於處理 2 週後

顯著。化合物#7 以 3 毫克/公斤時於優勢性及服從性老鼠產生不同的效應。其降低優勢性老鼠之競爭力且於服從性老鼠上不具效應。該研究之結論為化合物#7 以較高劑量時可用作為抗抑鬱劑，且於較低劑量時，此試劑於急性躁狂症病患中具有情緒-穩定的特性。

此研究之目的係用來測定化合物#7 於抑鬱症中服從性行為模式(RSBM)之降低及於躁狂症中優勢性行為模式(RDBM)之降低是否具有活性。測定係以二劑量(3 及 30 毫克/公斤)每日口服給藥二次(一天兩次)後進行。藥物於 RSBM 中之效應係與苯氧丙胺(10 毫克/公斤)及載體(0.5% 甲基纖維素)之效應相比較。藥物於 RDBM 中之效應係與鋰(100 毫克/公斤)及載體(0.5% 甲基纖維素)之效應相比較。所測得之終點為明顯降低服從性或優勢性行為的發展及其發動時間。

其業已顯示優勢性行為可用作為躁狂症的模式且服從性行為可作為抑鬱症的模式。(馬拉提恩斯卡 E.等。老鼠服從性行為之降低：抗抑鬱劑活性之測試。藥理學 2002；64：8 及馬拉提恩斯卡 E.等。於競爭試驗中所測得之優勢性行為作為躁狂症的模式。於：國際行為神經科學會議，IBNS 卡布里編撰，義大利，2002，第 26 頁)。服從性個體用丙咪吡，去鬱敏，或苯氧丙胺處理達 3 週顯著且根據劑量地(苯氧丙胺)降低服從性行為。用去鬱敏處理停止後效應變弱。服從性老鼠用抗焦慮之二氮平(參見，馬拉提恩斯卡 E.，戈登柏 R.，舒克 L.，哈克 A.，珊美吉 P.，克

利提斯 G.，辛德勒 N.，卡奈普 R.J.。老鼠服從性行為之降低：抗抑鬱劑活性之測試。藥理學，2002；64：8)或精神興奮劑安非他命(未公佈的觀察)處理係無效的。

5 佳德納主張優勢性行為與躁狂症有關(優勢性-服從性行為對躁狂症及抑鬱症相關性之回顧，參見，佳德納 R.二世，躁狂-抑鬱障礙中之機制：漸進模式。普通精神病學體系 1982；39：1436)。吾人業已顯示於臨床中將一般用來減輕躁狂症之藥物例如，氯化鋰，丙戊酸鈉，卡巴氮平，及氯壓定(clonidine)給藥至優勢性老鼠時明顯降低競爭行為(參見，馬拉提恩斯卡 E.，拉普 R.，克利提斯 G.。於競爭試驗中所測得之優勢性行為作為躁狂症模式。於：國際行為神經科學會議，IBNS 卡布里編撰，義大利，10 2002，第 26 頁)。此等效應於所試驗之所有藥物上的發動係類似於其等於病患中之治療效應的發動。因此，服從性行為係對抗抑鬱劑敏感且選擇地被降低。優勢性行為係對用於處理人類之躁狂症的藥物範圍敏感。

### 優勢性-服從性關係(DSR)之形成

20 DSR 係使用圖 1 中之儀器藉由二隻老鼠競爭食物而發展。該方法及設備說明於許多公開案中；(參見：馬拉提恩斯卡 E.，戈登柏 R.，舒克 L.，哈克 A.，珊美吉 P.，克利提斯 G.，辛德勒 N.，卡奈普 R.J.。老鼠服從性行為之降低：抗抑鬱劑活性之測試。藥理學 2002；64：8；馬拉坦斯卡 E.，拉普 R.，克利提斯 G.。於競爭試驗中所測得

之優勢性行為作為躁狂症模式。於：國際行為神經科學會議，IBNS 卡布里編撰，義大利，2002，第 26 頁；卡本特 L.L.，里昂 Z.，亞斯明 S.，普來斯 L.H.。肥胖抑鬱性病患對托吡拉酸酯產生回應嗎？追溯性圖表回顧。影響疾病期刊 2002；69：251；麥克艾洛伊 S.L.，沙拉特 C.A.，庫克森 J.，蘇培斯 T.，賀夫曼 R.F.，葛林 P.，亞塞 J.。拉摩利根(lamotrigine)於 52-週空白標記治療雙向性抑鬱症中之連續研究。臨床精神病學期刊，2004；65：204；邦內 U.莫洛比麥：治療用途及臨床研究。CNS 藥物回顧，2003；9：97；丹尼滋 W.，普拉沙尼克 A.，可斯脫斯基 W.，馬拉提恩斯卡 E.，佳貝 T.U.，希爾杜南 A.J.，亞塞 T.。去鬱敏，安利特林，苯吡烯胺(zimeldine)及亞拉普拉特(alaproclate)於六隻動物模式中進行比較以用來研究抗抑鬱劑。藥理毒物學 1988；62：42；卡奈普 R.J.，戈登柏 R.，舒克 C.，塞思爾 A.，華金斯 J.，米勒 C.，克利提斯 G.，馬拉提恩斯卡 E.。強化記憶的藥物於降低服從性行為模式中之抗抑鬱活性。歐洲藥理學期刊 2002；440：27；可斯脫斯基 W.，馬拉提恩斯卡 E.，普拉沙尼克 A.，戴爾 W.，丹尼滋 W.。阿普卓安(alprazolam)於不同動物模式中之抗抑鬱作用的比較研究。波蘭藥理製藥期刊(Pol J Pharmacol Pharm) 1986；38，471 及馬拉提恩斯卡 E.，迪里昂 I.，亞蘭 D.，山村 H.I.。安利特林於經 GABA-刺激之  $^{36}\text{Cl}$  提取上的效應與抑鬱行為模式的關係。腦研究週訊，1995；37：53)。該報導中所說明之實驗係使用重量 160 至 180

克之史巴克-道利老鼠。於配對老鼠之間對於 DSR 發展之試驗係由隨機分配老鼠配對而開始。將來自配對之老鼠於試驗期間與其他動物組成 4 隻一組而分開圈養。動物被剝奪食物但自由取水過夜。

5           該試驗包括將配對之各員置於試驗儀器之相對應小室中。此二小室經由窄道相連，窄道中心置一含甜牛奶之小容器。同一時間僅有一隻動物可舒服的接近餵食器。此試驗每日進行一次 5 分鐘期間並記錄各動物於餵食器上所花費的時間。於 5 分鐘試驗期終了時，將動物分開，回到其  
10 等之籠子且於限定期間(1 小時)給予自由取食(常備小實驗動物食品)。於週末時停止該試驗並於該期間內讓動物自由取食。

          於試驗之第一週(5 天)期間，讓動物習慣新環境。於試驗之第一週(5 天)期間，飲水分數變化相當大且此等數據  
15 僅用於偵測受試之配對老鼠間任何明顯的逆轉。於試驗的第二週期間如果達到三個標準，得到最高分數的動物被指定為優勢者。第一，二隻動物平均每日飲水分數之間必須有顯著差異性(雙尾 t-測試， $P < 0.05$ )。第二，優勢動物的分數必須比服從性動物之分數高出至少 40%。第三，於  
20 2-週觀察過程期間不應有逆轉。約有 25%之起始動物配對達到此等標準。僅有此等經選擇之配對繼續進行之後 3 至 6 週的研究。

      表 1 係顯示完成一個以一種劑量或一種動物種類研究一種藥物之實驗單元所需之時間及動物數目，以便具有足

夠的結果進行有效的統計分析。顯示於表中之動物數目典型地係用手工記錄。

表 1：基礎實驗單位之時間表

5

過程	時間	動物數目	經選擇的動物數目	具有 D/S 關係之配對數目
第 1 週 (適應環境)	5 天	32		
第二週 (選擇)	5 天	32	10-14	5-7
給藥	3-6 週	10-14		5-7

D/S = 優勢性/服從性

N = 動物數目

### 藥物處理

10

化合物 #7 係在老鼠抑鬱症之降低服從性行為模式 (RSBM) 中進行評估 (馬拉提恩斯卡 E., 拉普 R., 哈洛伍 D. 及頓尼克利夫 G., 神經科學及生物行為回顧, 82 (2005), 306-313; 馬拉提恩斯卡 E. 及克納普 R.J., 神經科學及生物行為回顧, 29 (2005) 715-737)。

15

於此報導所說明之實驗中，係將五隻服從性老鼠用 3 毫克/公斤之化合物 #7 以一天兩次經口給藥處理且另外五隻服從性老鼠係用 30 毫克/公斤之化合物 #7 處理達 5 週。來自所有此等配對中之優勢性老鼠係用載體 (0.5% 甲基纖維素) (一天兩次，經口給藥) 處理。將數據與吾等如前之實

驗組，其中服從性老鼠係經腹膜內(i.p.)每日一次用苯氧丙胺(10 毫克/公斤)處理且來自於此等配對之優勢性老鼠用載體處理(水)， $n = 6$ ，所得到的結果相比較。

5 於分開的實驗組中，將來自於二組配對動物中之五隻優勢性老鼠用 3 或 30 毫克/公斤之化合物#7(一天兩次，經口給藥)處理達 5 週。將來自於此等配對之服從性老鼠用載體(0.5% 甲基纖維素)(一天兩次，經口給藥)處理。將數據與吾等如前之實驗組，其中優勢性老鼠係用氯化鋰(100 毫克/公斤)經腹膜內處理且來自於此等配對之服從性老鼠用載體處理(水)， $n = 4$ ，所得到的結果相比較。

10 二組具有化合物#7 之實驗組皆有控制組以顯示 DSR 的穩定性，其中來自配對之優勢性及服從性老鼠二者皆用 0.5% 甲基纖維素處理， $n = 8$ 。

### 15 數據處理及統計分析

於此等實驗中所測得的終點為來自配對之個別老鼠於每日期之 5-分鐘期間所花費在餵食器上的時間。然後，將所得到之週平均值計算出來(圖 2 及 4)。該處理效應通常宜採用配對中的優勢性程度，因為經載體處理之配對老鼠之表現在某種程度上係依經藥物處理之老鼠的表現而定。優勢性程度係定義為於平均每日飲水分數達每週 5 天之差異性且反映配對動物二者之行為。不同優勢性及服從性老鼠配對的表現程度可於研究之第二週內變化，所以將所有老鼠之數據予以常態化至此起始週程度(圖 3 及 5)。因

此，優勢性程度之% 係根據公式  $\% DL = (T_D - T_S) \text{ 週數 } n \times 100 / (T_D - T_S) \text{ 週數 } 2$  且  $DL = \text{優勢性程度}$ ， $T_D = \text{優勢性老鼠所花費的時間}$ ， $T_S = \text{服從性老鼠的時間}$ ，週數  $n = \text{試驗週數 } n$ ，週數 2 (圖 2 及 4) 或 0 (圖 3 及 5) = 起始週 (選擇) 而計算。

配對老鼠於餵食器上所花的時間之顯著差異性係使用雙尾 t-測試(微軟計算檔)計算出來。經不同藥物處理之老鼠在餵食器上所花的時間之間的顯著差異性係藉由變數分析(ANOVA)接著使用 GraphPad Prism 軟體(GraphPad Prism 軟體公司聖地牙哥，加州)進行邦非洛尼(Bonferroni)多重比較試驗而測定。

圖 2 及 4 顯示之數據係代表配對之優勢性及服從性老鼠於食物競爭試驗中的表現。於該實驗中，描述於圖 2A 及 2B 之服從性老鼠及圖 4A 及 4B 之優勢性老鼠係用 3 或 30 毫克/公斤之化合物#7 予以處理。各自搭檔的老鼠總是用載體處理。正及負控制組數據係顯示於圖 2 及 4 之 C 及 D 板上。服從性老鼠處理之正控制組係給予血清素再吸收抑制劑，苯氧丙胺(10 毫克/公斤，圖 2C)且於優勢性老鼠處理則係使用躁狂藥物，鋰(100 毫克/公斤，圖 4C)。同時用載體予以處理之配對中的優勢性及服從性老鼠提供二實驗組之負控制組(圖 2D 及 4D)。於此等實驗中之關連變數為花費在餵食器上之秒數時間(y 軸)及獨立變數為實驗期之週數(x 軸)。適應環境週數據不計。開始標繪數據之第二週稱為起始週或選擇週。於此週，所有優勢性及服從性

老鼠之表現明顯不同。倘若該處理具有效應則該顯著性喪失，或者倘若該處理不具效應則保持穩定。

由圖 2 及 4 應注意的是藥物多數會影響被處理的動物，所觀察到的為以抗抑鬱劑處理之服從性老鼠競爭力增加或以抗躁狂症藥物處理之優勢性老鼠競爭力降低了。於方法章節中(3.3)所說明之轉換數據係顯示於圖 3 及 5 中。於處理週之前，起始週之優勢性程度於第 0 週標明為 100%。於處理 1-5 週之後，下列之優勢性程度值，(x 軸)係根據如前所說明之公式(方法章節，3.3)轉換成數據來呈現。圖 3 中所呈現之數據係處理來自配對之服從性老鼠者且於圖 5 者係處理來自配對之優勢性老鼠者。此種比較確認了於原始數據中所觀察到的效應且幫助進行處理效應之比較。

#### 15 化合物#7 於服從性老鼠上的效應

化合物#7 於 3 毫克/公斤時於服從性老鼠之行為上不具任何效應，此類似於經載體-處理之服從性老鼠(圖 2A 及 2D)。然而，於相關週之程度上與經載體-處理之服從性老鼠(圖 2D 及 3)相比較時，化合物#7 以較高劑量(30 毫克/公斤)時顯著地增加服從性老鼠的競爭力(圖 2B 及 3)。此類似於經苯氧丙胺-處理之服從性老鼠。

化合物#7(圖 2C 及 3)。

因此，化合物#7 具有如苯氧丙胺之相同功效，但此效應之發動比較快速。以化合物#7(30 毫克/公斤)處理 1 週

後，服從性老鼠之競爭力增加了，然而處理 3 週後苯氧丙胺效應僅只有明顯而已。

#### 化合物#7 於優勢性老鼠上之效應

5 化合物#7 於 3 毫克/公斤時降低了優勢性老鼠之表現 (圖 4A 及 5)。處理 3 週後此效應明顯。效應之程度及發動與鋰的效應相較(圖 4C 及 5)並無明顯不同。當與經水處理之優勢性老鼠相較時(圖 4D 及 5)，化合物#7 於較高劑量 (30 毫克/公斤)時明顯提高優勢性老鼠之競爭力(圖 4B)。此效應與鋰之效應及化合物#7 於 3 毫克/公斤劑量程度之效應相反。該效應之發動係在處理二週後發生。

10 此研究之主要發現係化合物#7 影響優勢性及服從性老鼠二者之競爭行為。化合物#7 降低優勢性行為且增加服從性老鼠競爭力的效應係於不同劑量時發生。然而於 3-毫克/公斤劑量時優勢性行為降低，而降低服從性行為以 30 毫克/公斤時最為顯著。30-毫克/公斤劑量時增加了優勢性及服從性老鼠二者之競爭力。然而，化合物#7 於服從性老鼠上之效應更廣泛且較快發動。此效應於服從性老鼠中處理第 1 週後顯著，然而於優勢性老鼠時其僅於處理第 4 週後顯著。由於競爭之老鼠的優勢性行為經顯示可作為躁狂症模式且服從性行為顯示可作為抑鬱模式，<sup>1.2</sup>化合物#7 可能於雙向性情感障礙，抑鬱症，及躁狂症之兩種相上可具有穩定情緒的活性。

動物間之優勢性-服從性行為可作為人類情緒障礙模

式。服從性行為具有人類抑鬱症之特徵，其可使用被稱為 RSBM 行為範例的老鼠或小老鼠作為模式，其中，服從性行為被抗抑鬱劑所降低。被稱為 RDBM 之類似方法對於用來處理躁狂症之藥物敏感。不論是模式，RDBM 或 RSBM 皆非雙向性情感障礙之完整模式，但其等可一起於雙向性症狀中用作為個別標竿的模式。現今，RSBM 比 RDBM 更完善地建立。該研究確認 RDBM 模式有效性應予以延伸。此研究清楚地顯示具有不同行為特性之老鼠對相同抗癲癇劑之反應不同。這是一項重要的發現，因為於臨床上治療亦發生不同的反應。僅有約 40 至 70% 躁狂症或抑鬱症病患對所給定之抗躁狂劑或抗抑鬱劑產生回應，且對於此限制之理由仍然不知。以此模式進一步研究將可使所處理之抗藥性的機制更清楚。

吾等推斷化合物#7 係根據劑量地增加服從性老鼠的競爭力，因此可用作為抗抑鬱劑。化合物#7 以較低劑量時降低優勢性老鼠的行為。因此，此試劑可以較低的劑量於急性躁狂症中呈現情緒穩定的特性。

#### 前文實例 1 之參考

1. 馬拉提恩斯卡 E.，戈登柏 R.，舒克 L.，哈克 A.，珊美吉 P.，克利提斯 G.，辛德勒 N.，卡奈普 R.J.。老鼠服從性行為之降低：抗抑鬱劑活性之測試。藥理學 2002；64：8。
2. 馬拉提恩斯卡 E.，拉普 R.，克利提斯 G.。於競爭試

驗中測得作為躁狂症模式之優勢性行為。於：國際行為神經科學會議，IBNS 卡布里編撰，義大利，2002，第 26 頁。

3. 佳德納 R.二世。躁狂-抑鬱性疾病之機制：漸進模式。普通精神病學體系 1982；39：1436。
4. 恩斯特 C.L.，戈柏格 J.F.。抗癲癇劑於雙向性情感障礙之抗抑鬱特性。臨床精神病藥理學期刊 2003；23：182。
5. 卡本特 L.L.，里昂 Z.，亞斯明 S.，普來斯 L.H.。肥胖抑鬱性病患對托吡拉酸酯產生回應嗎？追溯性圖表回顧。影響疾病期刊 2002；69：251。
6. 麥克艾洛伊 S.L.，沙拉特 C.A.，庫克森 J.，蘇培斯 T.，賀夫曼 R.F.，葛林 P.，亞塞 J.。拉摩利根於 52-週空白標記治療雙向性抑鬱症中之連續研究。臨床精神病學期刊，2004；65：204。
7. 邦內 U.莫洛比麥：治療用途及臨床研究。CNS 藥物回顧，2003；9：97。
8. 丹尼滋 W.，普拉沙尼克 A.，可斯脫斯基 W.，馬拉提恩斯卡 E.，佳貝 T.U.，希爾杜南 A.J.，亞塞 T.。去鬱敏，安利特林，苯吡烯胺及亞拉普拉特於六隻動物模式中進行比較以用來研究抗抑鬱劑。藥理毒物學 1988；62：42。
9. 卡奈普 R.J.，戈登柏 R.，舒克 C.，塞思爾 A.，華金斯 J.，米勒 C.，克利提斯 G.，馬拉提恩斯卡 E.。強化記

憶的藥物於降低服從性行為模式中之抗抑鬱活性。歐洲藥理學期刊 2002；440：27。

10. 可斯脫斯基 W.，馬拉提恩斯卡 E.，普拉沙尼克 A.，戴爾 W.，丹尼滋 W.。阿普卓安於不同動物模式中之抗抑鬱作用的比較研究。波蘭藥理製藥期刊 1986；38，471。

11. 馬拉提恩斯卡 E.，迪里昂 I.，亞蘭 D.，山村 H.I.。安利特林於經 GABA-刺激之  $^{36}\text{Cl}^-$  提取上的效應與抑鬱行為模式的關係。腦研究週訊 1995；37：53。

12. 馬拉提恩斯卡 E.，可斯脫斯基 W.。抗抑鬱劑於老鼠優勢性行為競爭食物上的效應。波蘭藥理製藥期刊 1984；36：531。

13. 馬拉提恩斯卡 E.，可斯脫斯基 W.。於老鼠去鬱敏對抗由氣壓定-所誘發之優勢性壓抑：可能涉及扁桃腺核。波蘭藥理製藥期刊 1988；40：357。

## 實例 2

### 化合物#7 於小老鼠之強迫游泳試驗中的效應

波索特(1977)建議於小老鼠中用來進行篩選抗抑鬱劑之模式，稱為"行為絕望"試驗。(參見，波索特 P.D.等，小老鼠之行為絕望：用於抗抑鬱劑之初步篩選試驗，國際藥效動態學理論體系 229；327-336：1977 及波索特 R.D.等，老鼠之行為絕望：對於抗抑鬱劑處理敏感之新模式，歐洲藥理學期刊，47，379-391，1978)。此試驗亦稱為強

迫游泳試驗，於此試驗中，係將小老鼠置於水容器中且游泳，顯然試圖逃跑。然後，動物改變游泳期且飄浮，亦即，保持靜止不動。抗抑鬱劑為那些減少靜止期之藥物中者。於本報導中，係將化合物#7 於小老鼠強迫游泳過程中進行試驗以測定是否該化合物具有任何潛在的抗抑鬱活性。

雄性 CF-1 小老鼠(18 - 22 克)係從紐約州金世頓市之查爾斯河蓄養實驗室中購得。將動物關在靜止的網籠中且自由取用食物及水。實驗僅在對於包括具有 12-小時白天/晚上循環之自動控制照明及控溫及相對濕度之動物室環境中至少 3 天之環境適應期之後開始。

將化合物#7 溶解於含有 30%聚乙二醇 400 之去離子水中且將 0.1 毫升/10 克體重之體積經口投藥至動物。

該方法類似於由波索特等(1977)<sub>1</sub> 所說明且稍微改變者(參見，波索特 R.D.，柏亭 A.，加弗雷 M.，小老鼠之行為絕望：抗抑鬱劑之初步篩選試驗。國際藥效動態學理論體系 229；327-336：1977)。

將小老鼠於試驗前一日預先-游泳達 5 分鐘。於試驗當天，將小老鼠用試驗化合物或載體(水溫於 25 °C)予以口服給藥。1 小時後，將各動物安置於含有高度為 9 公分之水(水溫 25°C)的玻璃圓筒(100 毫升燒瓶；高度 14 公分，直徑 11.5 公分)中。於 2-分鐘預試驗之後，記錄各隻小老鼠達 4-分鐘試驗期之靜止不動。靜止不動係定義為動物僅為其保持飄浮而動作，尤其是合併著老鼠後腿不動。

每組包括 8 隻小老鼠。

實驗係在不同的三天進行，各個研究中各有其控制組。化合物#7 於 1，3，及 10 毫克/公斤時，分別產生 25 %，28 %，及 43 %與劑量相關明顯降低之靜止不動。雖然  
5 17.3 及 30 毫克/公斤之劑量降低了靜止不動，但不明顯。

強迫游泳試驗被認為具有良好預測確實性之抑鬱症的動物模式。(參見，威爾納 P.，抑鬱症之確實動物模式，精神病藥理學 1984；83：1-16)。

於本調查中，化合物#7 以至多 10 毫克/公斤之劑量可  
10 有效地降低小老鼠之靜止期，而主張化合物#7 具有抗抑鬱潛力。

### 實例 3

#### 小老鼠尾部懸吊(Tail Suspension)生體內分析

15 尾部懸吊試驗(TST)係為敏銳的試驗，其可預測試驗化合物之抗-抑鬱活性(參見，史德魯 L.等，精神藥理學，85，367-370，1985)。

將雄性 NMRI 小老鼠(22-26 克；每劑量之 n = 12 隻小老鼠)於尾部懸吊 60 分鐘前給予含有載體( 1 當量酒石酸 + 0.45% NaCl + 10%環狀糊精之水溶液，經腹膜給藥)，丙咪吡(128 毫克/公斤，經口給藥，於 0.9% NaCl 水溶液)或  
20 化合物#7(以 1，3 及 30 毫克/公斤，經口給藥)之單一劑量。所有的物質皆係以 10 毫升/體重之體積給藥。於此試驗中，小老鼠處於不愉快且在逃不掉的處境中(亦即懸吊

尾巴)達 6 分鐘。一旦懸吊妥了，運動活力迅速消失且小老鼠變成靜止不動。當靜止時間減少時，化合物被認為於此模式中為有活性之抗抑鬱劑。利用觀點視訊追蹤軟體來記錄靜止時間。

5           於此研究中，於試驗前 60 分鐘，將化合物#7 以 1, 3 及 30 毫克/公斤之劑量口服給藥時，不會影響所試驗之劑量-範圍中之靜止期。將丙咪吡以 128 毫克/公斤給藥時，於相同的實驗條件下與控制組相比較，靜止期減短了-69%。

10           重要的是應注意此試驗中所採用之 NMRI 小老鼠並未於此模式中對所有的抗抑鬱劑回應；反而其等對 5-HT 再吸收抑制劑及某些三環物具有選擇性敏感度。因此，於此模式中不活性之化合物仍然可為活性之抗抑鬱劑。於此模式中之不活性應只是暗指化合物未有抑制 5-HT 再吸收。

15

#### 實例 4

#### 老鼠之行為絕望或強迫游泳試驗

20

於老鼠以及小老鼠之行為絕望或強迫游泳試驗 (FST)(參見實例 2)為敏銳的抗-抑鬱活性試驗。似抗抑鬱化合物於此分析中已知具有活性(例如，三環物，MAO 抑制劑，SSRIs)，雖然活性可因小老鼠種類不同而變化，亦應為精於此方面技藝者所熟知。(參見，波索特 R.D.等，老鼠之行為絕望：對於抗抑鬱劑處理敏感之新模式，歐洲精神病學期刊，47，379-391，1978)以及(參見；波索特 R.D.

等，小老鼠之行為絕望：抗抑鬱劑之初步篩選。國際藥效動態學理論體系 229；327-336：1977)。

分析步驟如下。使用由法國 53940 珍尼斯-聖-艾塞區之艾爾瓦吉桑維雅公司所供應之雄性維斯塔(漢)(Wistar)(Han)種老鼠，體重 185 - 245 克。將此等動物於試驗前 24 小時，4 小時及 60 分鐘經口給藥以 1，3 及 30 毫克/公斤之化合物#7。將活性控制動物於相同條件下給予 64 毫克/公斤之丙咪吡。於此試驗中，將老鼠置於充水圓筒中(高度= 40 公分，直徑= 20 公分，含水 13 公分，25°C，其中其等不能逃離或接觸小室底部達 15 分鐘。於實驗的第一天(第 1 期)且然後於 24 小時後放回水中進行 5 分鐘試驗(第 2 期)。然後測定 5 分鐘試驗期間之靜止期。將每組 8 隻老鼠進行研究且試驗係盲目進行。靜止時間減少為測試化合物之抗抑鬱活性的指徵。化合物#7 於 1，3 及 30 毫克/公斤時不會影響所測試劑量範圍中之靜止期。相較於載體組，丙咪吡於 64 毫克/公斤時於相同之實驗條件下給藥，靜止期減少了 44 %。

### 實例 5

將 400 毫克之式 7 化合物與極度分散之乳糖予以調配而提供 580 至 590 毫克總量以填充至 0 尺寸之硬明膠膠囊中，作為口服組成物之特定具體例。

雖然前述說明書教示了本發明之原理並提供實例來闡明，應可了解的是，本發明之實施包括所有慣常的變化，

改良及/或修正，如後附申請專利範圍中所包括及其等之同等內容。

【圖式簡單說明】

5 圖 1：DSR 儀器。

圖 2：A-D 將服從性(藍線)老鼠用 3 毫克/公斤(A)或 30 毫克/公斤(B)之化合物#7 每日二次經口給藥處理；將配對之優勢性(紅線)老鼠用載體處理， $n = 5$ 。六隻服從性老鼠(藍線)係用 10 毫克/公斤之苯氧丙胺每日一次經由腹腔處理。來自此等配對之優勢性老鼠(紅線)用水處理(C)。優勢性及服從性老鼠用載體處理(D)。

圖 3：化合物#7 及苯氧丙胺於配對老鼠優勢性程度上之效應。

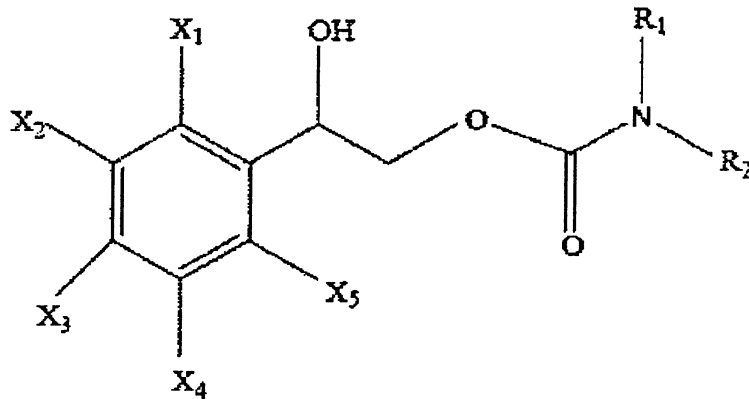
15 圖 4：A-D 優勢性老鼠(紅線)係用 3 毫克/公斤(A)或 30 毫克/公斤(B)之化合物#7 以每日二次經口給藥處理；配對的服從性老鼠(藍線)係用載體處理。將四隻優勢性老鼠用 LiCl (100 毫克/公斤)經由腹腔處理，將配對的服從性老鼠用水經腹膜處理(C)。將優勢性及服從性老鼠用載體處理(D)。

20 圖 5：化合物#7 及鋰於配對老鼠優勢性程度上的效應。

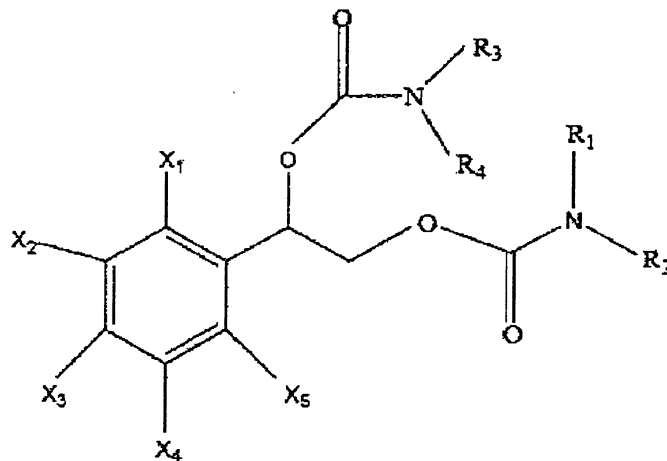
### 五、中文發明摘要：

本發明係關於治療有效量之一種或多種如本文中所定義且顯示於下之式 1 及/或式 2 之胺基甲酸酯化合物於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途。

5



式 1



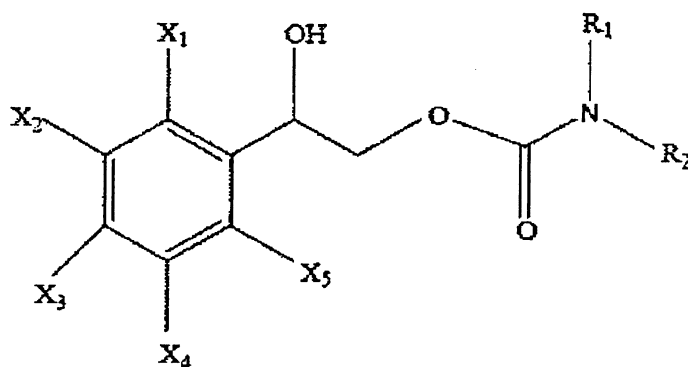
式 2

10

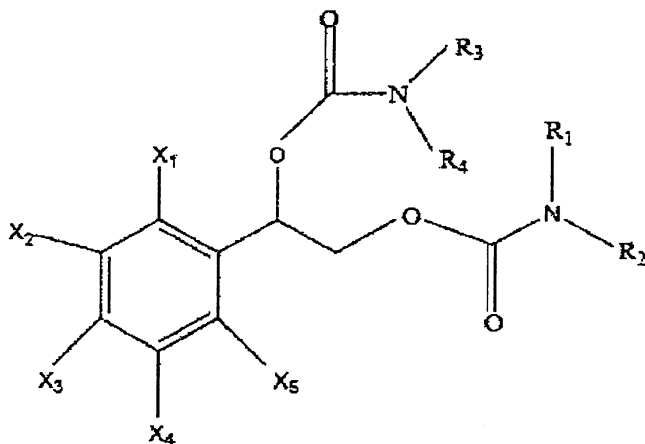
本發明亦關於上述化合物及至少一種其他抗抑鬱劑於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途。

## 六、英文發明摘要：

The present invention is a use of a therapeutically effective amount of one or more carbamate compounds of formula 1 and/or formula 2 as herein defined and shown below  
 5 for the the manufacture of a medicament for the treatment of depression.



Formula 1

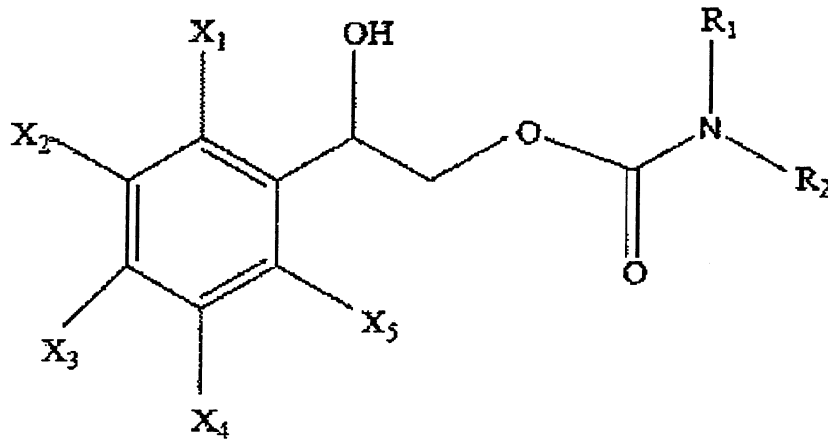


Formula 2

The present invention is also directed to a use of the above compounds and at least one additional antidepressant for the manufacture of a medicament for the treatment of depression.

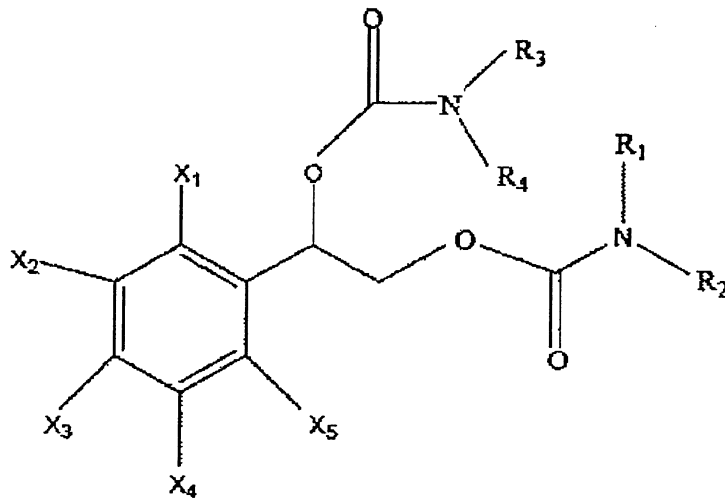
## 十、申請專利範圍：

1. 一種治療有效量之式 1 或式 2 化合物：



5

式 1



式 2

或其製藥上可接受的鹽或酯型式於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途，

其中：

$R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$  及  $R_4$  係獨立為氫或  $C_1$ - $C_4$  烷基，

其中，

10

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基係被苯基所取代或未經取代，且  
其中，

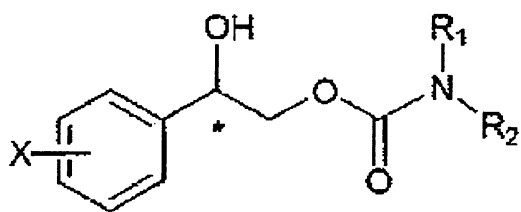
苯基係被至多五個獨立選自鹵素，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
烷氧基，硝基，氰基及胺基之取代基所取代或未經取  
代，

其中，

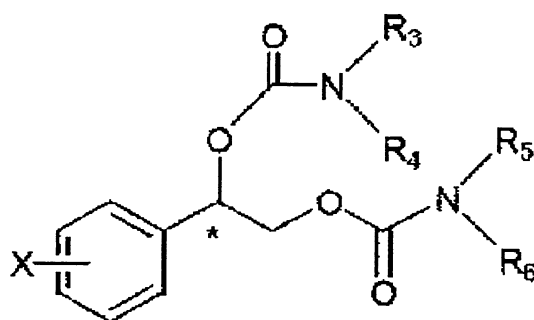
胺基係任意的被 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基所單或二取代，

且 X<sub>1</sub>，X<sub>2</sub>，X<sub>3</sub>，X<sub>4</sub> 及 X<sub>5</sub> 係獨立為氫，氟，氯，溴  
或碘。

- 10 2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，X 為氯，其係  
取代在苯基環之鄰位上且其中，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，R<sub>4</sub>，R<sub>5</sub>  
及 R<sub>6</sub> 係選自氫。
3. 一種治療有效量之對映體，或其製藥上可接受的鹽或  
酯，其係選自包括式(I)及式(II)之基團或對映體之混合  
物，其中一種選自包括式(I)及式(II)基團之對映體佔優  
勢：



式(I)



式(II)

於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途，

其中，

苯基係在 X 上被一至五個選自包括氟，氯，溴及碘之鹵素原子所取代；且，

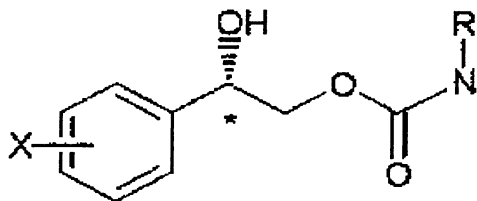
5  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  及  $R_6$  係獨立選自包括氫及  $C_1-C_4$  烷基之基團；

其中， $C_1-C_4$  烷基係任意的被苯基所取代且其中苯基係任意的被獨立選自包括鹵素， $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_4$  烷氧基，胺基，硝基及氰基之基團的取代基所取代。

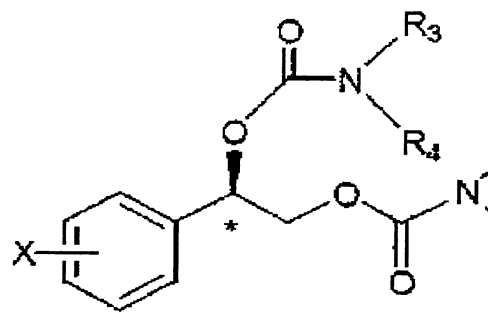
10 4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中，X 為氯，其係取代在苯基環之鄰位上且其中， $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  及  $R_6$  係選自氫。

5. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中，一種選自包括式(I)及式(II)群組之對映體佔有約 90%程度或更多之優勢。

15 6. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中，該選自包括式(I)及式(II)群組之對映體為選自包括式(Ia)及式(IIa)群組之對映體：



式(Ia)



式(IIa)

20

其中，

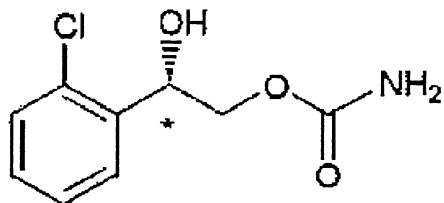
苯基係在 X 上被一至五個選自包括氟，氯，溴及碘之鹵素原子所取代；且

R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，R<sub>4</sub>，R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 係獨立選自包括氫及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基之基團；其中，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基係任意的被苯基所取代，其中，苯基係任意的被獨立選自包括鹵素，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基，胺基，硝基及氰基之基團的取代基所取代。

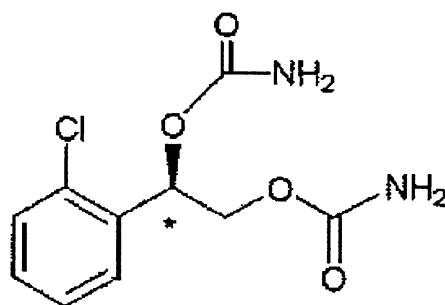
7. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中，X 為氯，其係取代在苯基環之鄰位上且其中，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，R<sub>4</sub>，R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 係選自氫。

8. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中，一種選自包括式(Ia)及式(IIa)群組之對映體佔有約 90%程度或更多之優勢。

9. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中，該選自包括式(I)及式(II)群組之對映體係選自包括式(Ib)及式(IIb)群組之對映體或其製藥上可接受的鹽或酯型式：



式(Ib)



式(IIb)

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中，該選自包括式 (Ib) 及式 (IIb) 群組中之一種對映體佔有約 90% 程度或更多之優勢。

5 11. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中，該對映體為式 (Ib) 且佔有約 98% 程度或更多之優勢。

12. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中，該抑鬱症係選自包括重度抑鬱障礙，單極性抑鬱症，治療反拗抑鬱症，抗藥性抑鬱症，焦慮性抑鬱症及精神抑鬱症者。

10 13. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中，該抑鬱症為重度抑鬱障礙。

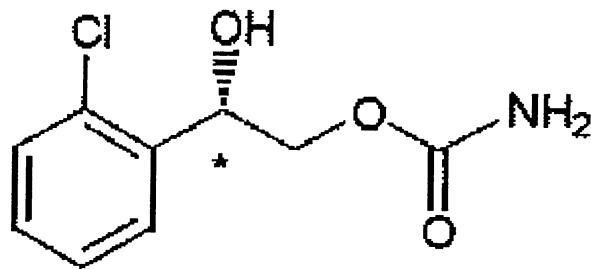
14. 一種治療有效量之對映體，其係選自包括式 (Ib) 及式 (IIb) 群組，以佔有約 90% 程度或更多之優勢，與治療有效量之至少一種其他抗抑鬱劑合併以製造用來治療抑鬱症醫藥品的用途。

15 15. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中，該其他抗抑鬱劑係選自包括單胺氧化酶抑制劑，三環物，血清素再吸收抑制劑，血清素去甲腎上腺素能的再吸收抑制劑；去甲腎上腺素能的及特定血清素試劑及非典型之抗抑鬱劑者。

20 16. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中，該抗抑鬱劑係選自包括芬尼新，塔奈塞波明，莫洛比麥，丙咪吡，安利特林，去鬱敏，諾曲替林，杜西呼，普洛提比林，曲米普拉敏，克洛敏，安莫沙平，苯氧丙胺，

余川賴，巴羅西啉，希塔普，氟瓦胺，威拉發希，馬普提林，安莫沙平，氯哌三唑酮，丁胺苯丙酮，杜洛西汀，艾西他洛嵐，希塔普，尼發索東，威拉發希，米納西盤，瑞寶西定，米他沙平，卡瓦根，聖約翰疣，s-腺核苷甲硫胺酸，促甲狀腺激素釋放荷爾蒙，神經激肽受體拮抗劑，三碘塞洛寧，神經胜肽，標的神經胜肽受體之化合物及荷爾蒙者。

17. 一種治療有效量之至少一種抗抑鬱劑及式(III)化合物



(Ib)

或其製藥上可接受的鹽於製造用來治療抑鬱症之醫藥品的用途。

18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中，該其他抗抑鬱劑係選自包括芬尼新，塔奈塞波明，莫洛比麥，丙咪吡，安利特林，去鬱敏，諾曲替林，杜西呼，普洛提比林，曲米普拉敏，克洛敏，安莫沙平，苯氧丙胺，余川賴，巴羅西啉，希塔普，氟瓦胺，威拉發希，馬普提林，安莫沙平，氯哌三唑酮，丁胺苯丙酮，杜洛西汀，艾西他洛嵐，希塔普，尼發索東，威拉發希，米納西盤，瑞寶西定，米他沙平，卡瓦根，

聖約翰疣，s-腺核昔甲硫胺酸，促甲狀腺激素釋放荷爾蒙，神經肽受體拮抗劑，三碘塞洛寧，神經胜肽，標的神經胜肽受體之化合物及荷爾蒙者。

圖 1

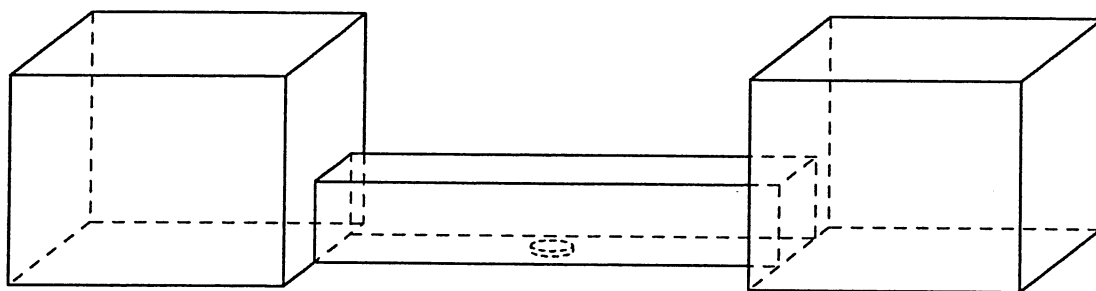


圖 2A

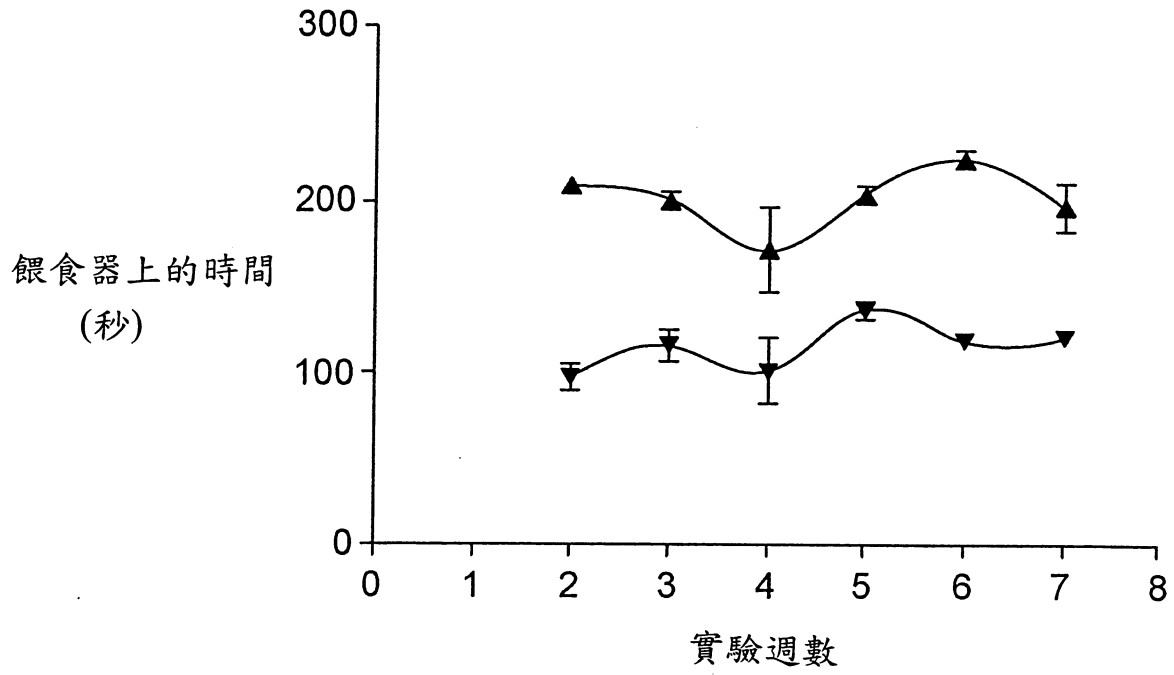


圖 2B

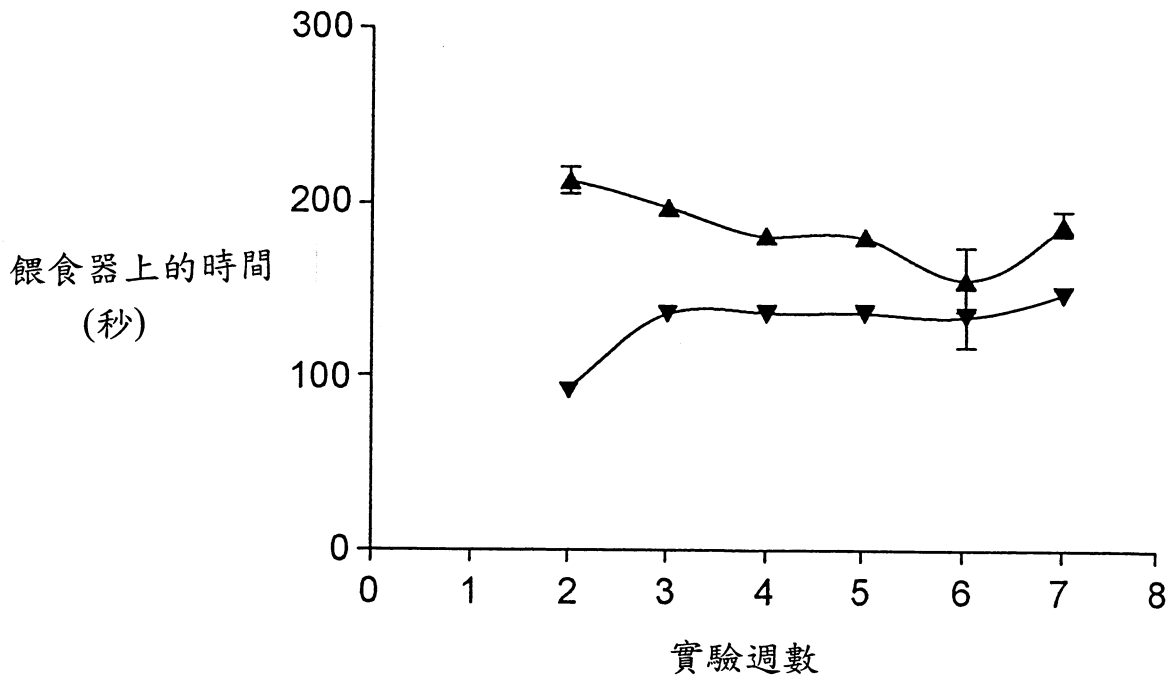


圖 2C

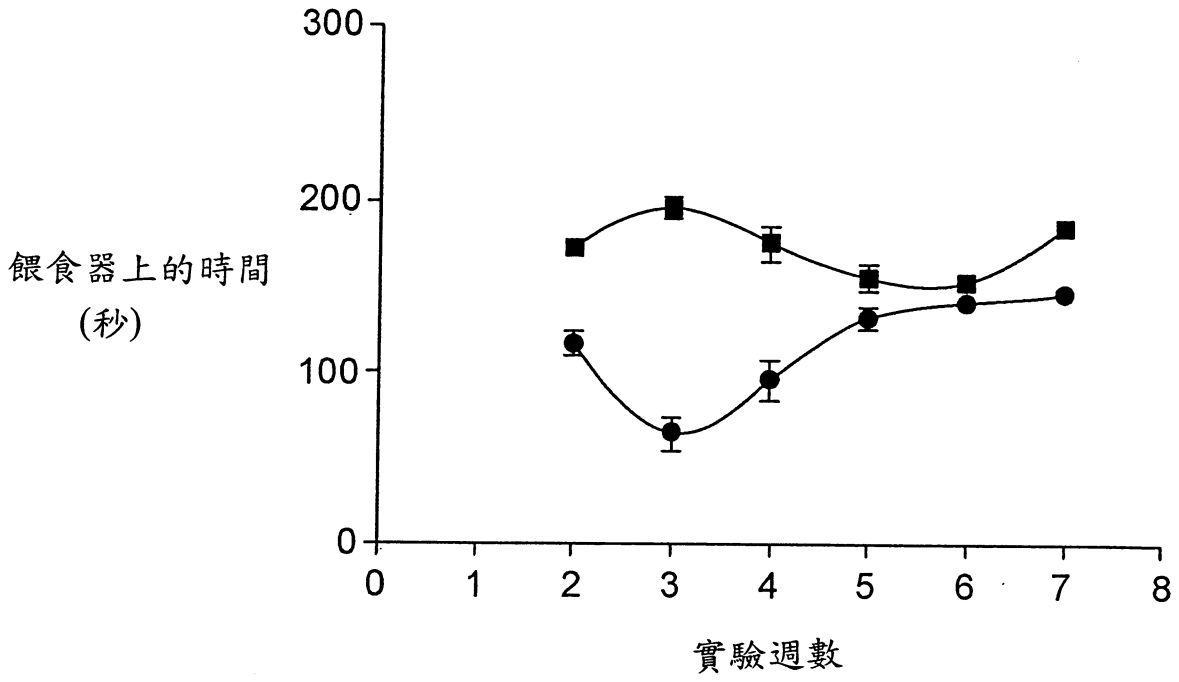


圖 2D

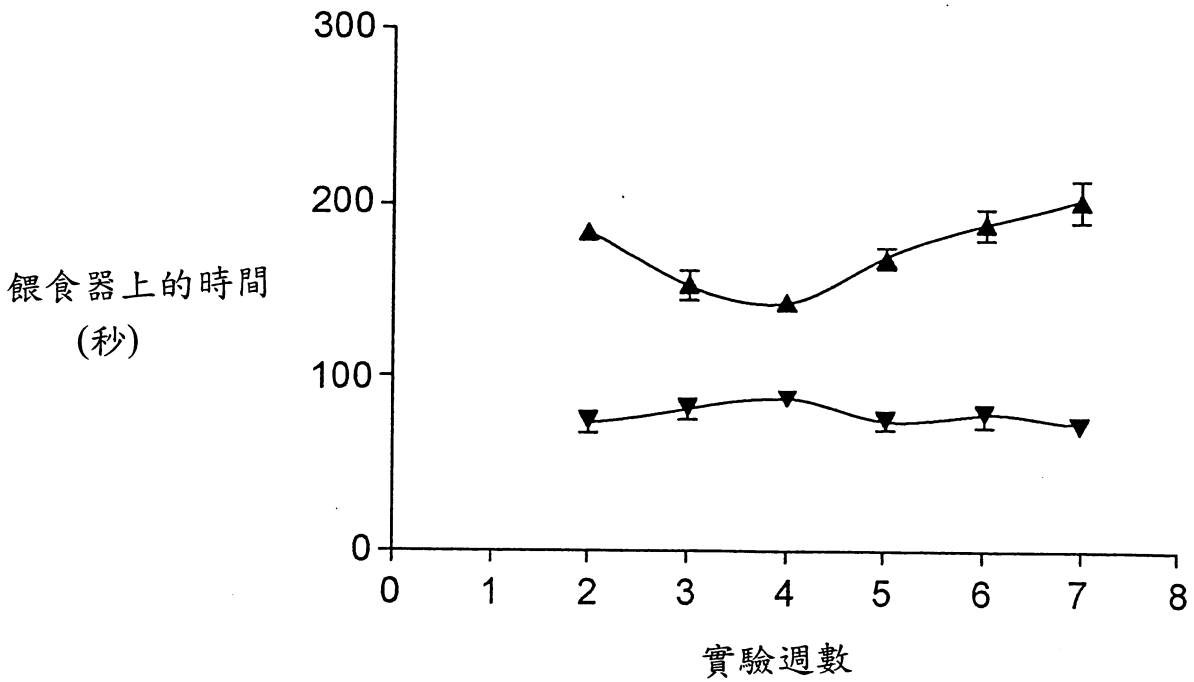


圖 3

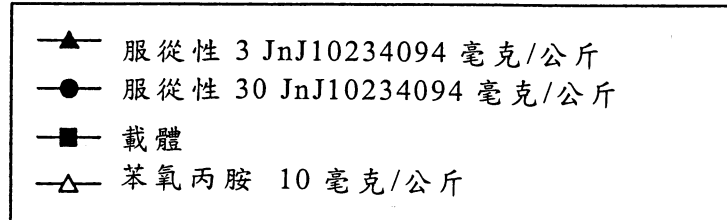
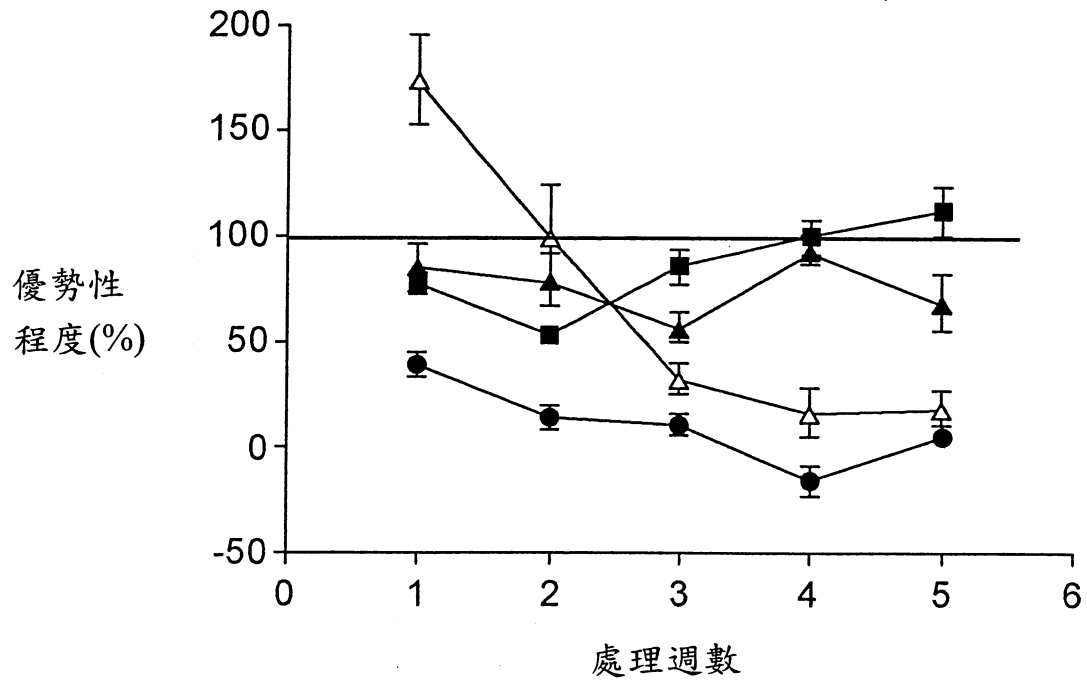


圖 4A

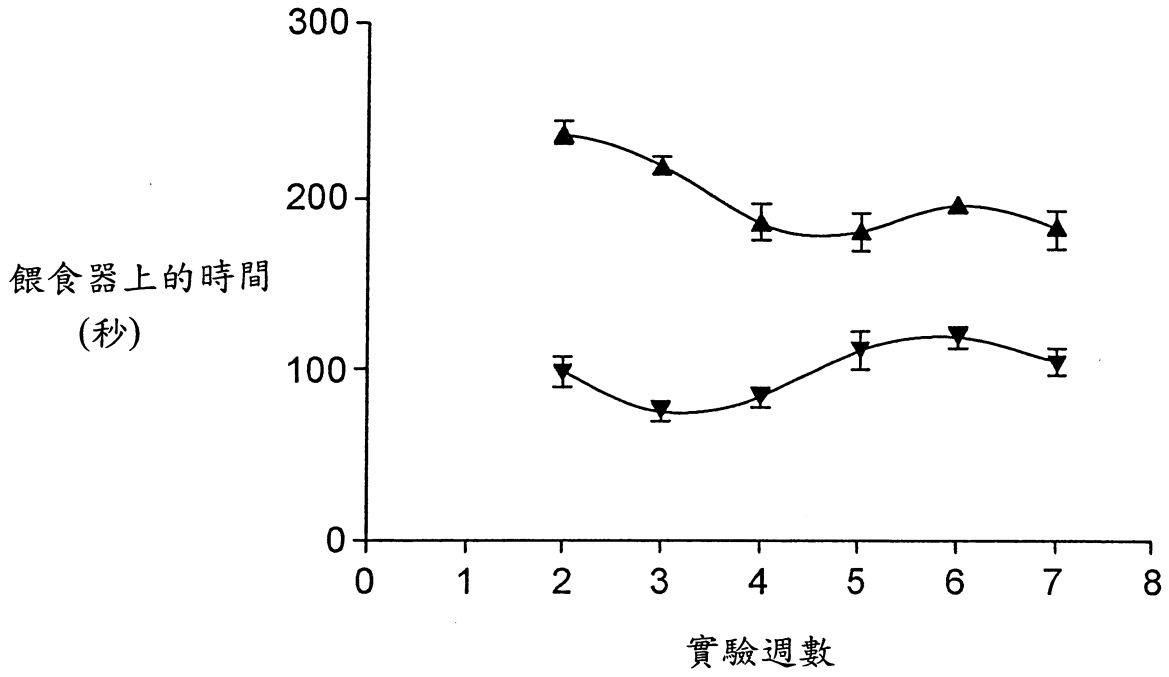
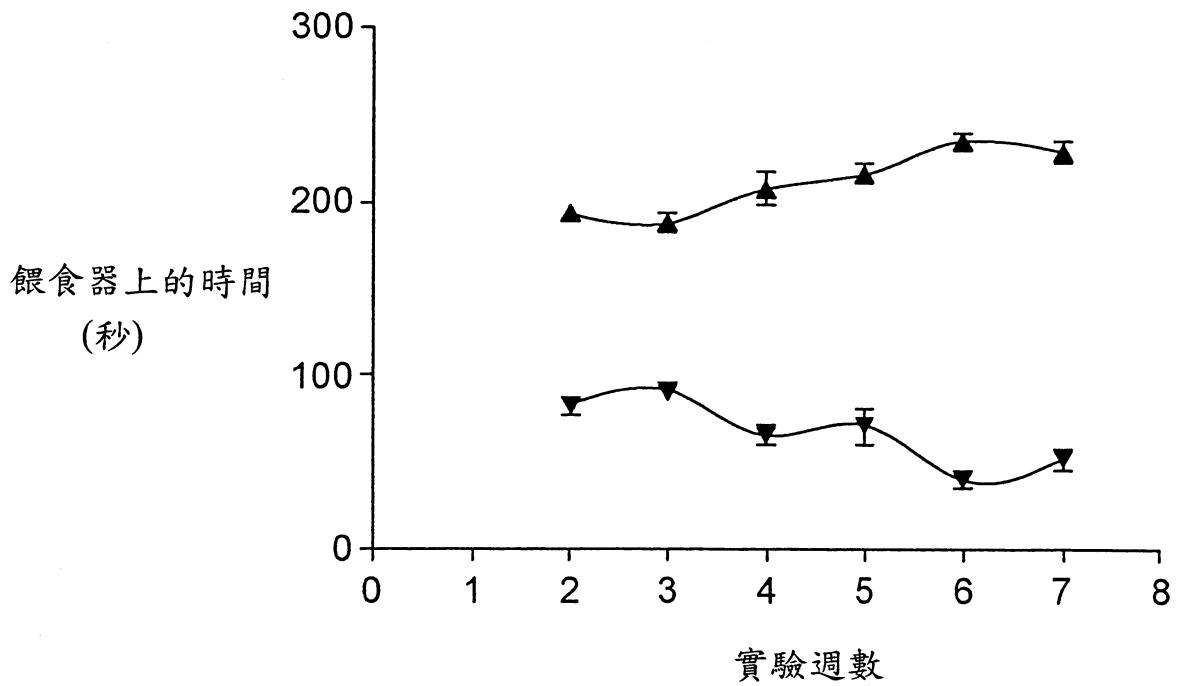


圖 4B



6/7

圖 4C

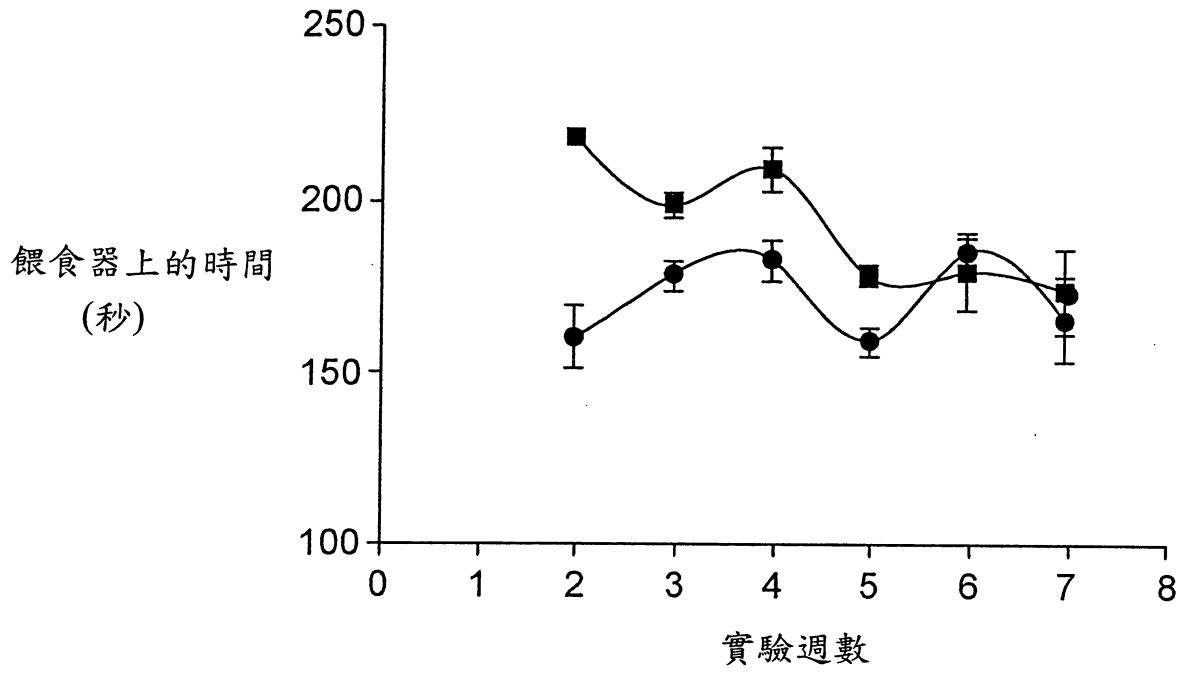


圖 4D

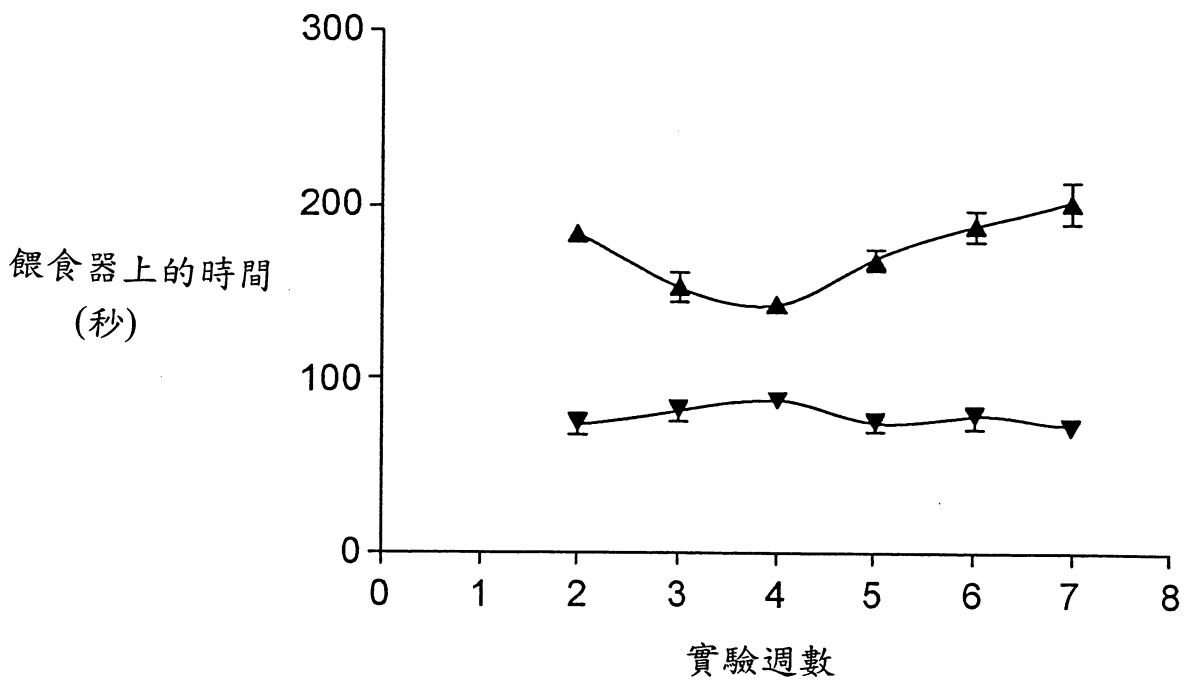
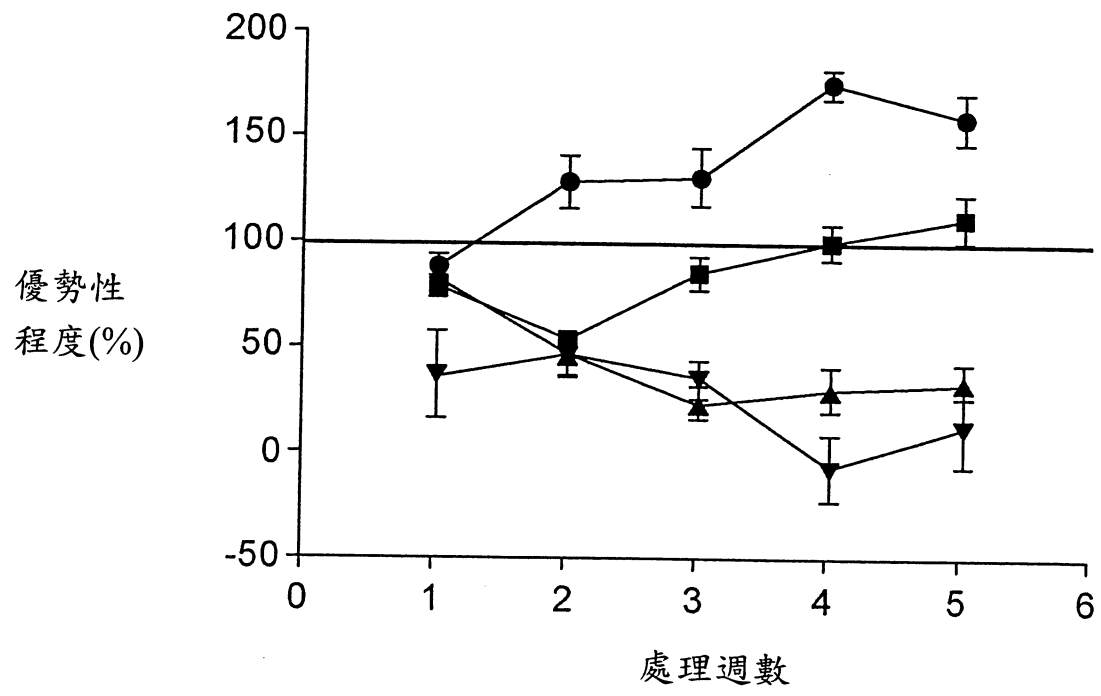


圖 5



- ▲ 優勢性 JnJ10234094 3 毫克/公斤
- 優勢性 JnJ10234094 30 毫克/公斤
- 優勢性載體
- ▼ 優勢性鋰 100 毫克/公斤

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 2A ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

無