

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)

200410677

※申請案號：92123032

※申請日期：92年08月21日

※IPC分類：A61K 31/185

壹、發明名稱：

(中) 骨關節炎之治療

(外) Method of treating osteoarthritis

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 華納蘭伯特有限公司

(英) WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中) 1. 史蒂芬 德隆

(英) 1. DROUIN, STEPHANE

地址：(中) 美國新澤西州莫里斯平原泰伯路二〇一號

(英) 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 6 人)

1. 姓名：(中) 約瑟芬 柯尼賽利

(英) CORNICELLI, JOSEPH ANTHONY

地址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

2. 姓名：(中) 史坦利 奇爾戈

(英) KILGORE, KENNETH STANLEY

地址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

3. 姓名：(中) 杜萊哥 史利柯維克

(英) SLISKOVIC, DRAGO ROBERT

地址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

4. 姓名：(中) 蘇珊 柏夫

(英) BOVE, SUSAN ELIZABETH

地址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

5. 姓 名：(中) 大衛 尼德佛

(英) NEIDOFFER, DAVID HERBERT

地 址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

6. 姓 名：(中) 馬克 柯瓦拉

(英) KOWALA, MARK CHARLES

地 址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ； 2002/08/22； 60/405,250 ☒ 有主張優先權

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

5. 姓 名：(中) 大衛 尼德佛

(英) NEIDEFFER, DAVID HERBERT

地 址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

6. 姓 名：(中) 馬克 柯瓦拉

(英) KOWALA, MARK CHARLES

地 址：(中) 美國密西根州安亞伯皮利矛斯路二八〇〇號

(英) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U. S. A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ； 2002/08/22； 60/405,250 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用或以具有經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類作為活性成份之方法、組成物、以及結合物施用於有需要的病人，以預防或治療骨關節炎("OA")、預防或抑制軟骨損害、預防或治療類風濕性關節炎("RA")、改進關節功能、緩和疼痛，包括：關節疼痛及其類似者。

【先前技術】

世界各地有超過 1 億人受受不同形式的關節炎所苦，產生造成失能、甚至癱瘓、在關節或脊柱之疾病或病症(類風濕性脊椎炎)。視疾病或病症之型態而異，受關節炎折磨的病人可承受到或不受到其它症狀折磨，例如：牛皮癬(牛皮癬性關節炎)、自體免疫症狀(例如全身性紅斑狼瘡)、痛風、肌病症(例如肌纖維痛)、關節感染(感染性的關節炎)、硬皮病、或一種或多種下列之症狀：尿道炎、前列腺炎、子宮頸炎、膀胱炎、眼疾、或皮膚病(賴特爾綜合症)。

就以美國為例，目前患有不同形式關節炎的人就超過 4 仟 2 百萬，其中包括：300,000 個兒童(例如幼年型類風濕性關節炎)，預期在 2020 年總數會增加至 6 仟萬人。在美國的各種關節炎中，以 OA 最為流行，有 2 仟 1 百萬人

(2)

罹患。OA 病人患有軟骨損害，主要是關節疼痛及僵硬所導致關節畸形及關節功能退化或喪失。

在患有 RA 病人中，臨床診斷發現其係在軟骨及骨部位有進行性破壞。患有 RA 之關節中有慢性發炎的現象且增殖的關節滑液組織侵入毗連的軟骨和骨頭中，導致關節功能喪失及殘障。

阿司匹靈以及習見的非類固醇的消炎藥 (NSAIDS)，例如：布洛芬、雙氯芬酸、及甲氧萘丙酸，是用於治療 RA-相關炎症或 RA-或 OA-相關疼痛的典型藥劑。NSAIDS 是藉由阻斷花生四烯酸經環氧合酶-1(COX-1)及/或環氧合酶-2(COX-2)調節轉化成細胞膜脂質而抑制前列腺素釋放。然而，NSAIDS 的傳統治療用途則由於其與相關的藥物與機制副作用(包括致命性胃潰瘍及對腎的毒性)而受到限制。此外，此類藥品僅能治療與軟骨損壞、類風濕性關節炎、或骨關節炎相關的續發性症狀，例如疼痛。彼並無法預防或治療構成軟骨或骨病理損害症狀的因素。因而此類疾病仍需要新式及改良療法。

目前發現經取代的二烷基醚類、經取代的芳基-烷基醚類、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮類、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，包括名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸(鈣鹽)之化合物，可用於預防及抑制軟骨損害、預防及治療類風濕性關節炎、改進關節功能、緩和疼痛，包括：關節疼痛、預防及治療骨關節炎等。以上所有疾病均須要本發明方

(3)

法對需要治療的病患投用有效量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類或包含該化合物和另一種治療活性劑(例如 COX-2 抑制劑)之組合。

【發明內容】

本發明概要

本發明係關於使用或具有經取代的二烷基醚類、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮類、或經取代的-烷基化合物之方法、組成物、以及結合物，在須要彼的病人中，其係以彼作為活性成份以預防或治療骨關節炎("OA")、預防或抑制軟骨損害、預防或治療類風濕性關節炎("RA")、改進關節功能、緩和疼痛，包括：關節疼痛及其類似者。

本發明的體系之一是抑制哺乳動物軟骨損害之方法，包含對哺乳動物投用有效治療量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是預防哺乳動物軟骨損害之方法，包含對哺乳動物投用有效治療量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受

(4)

的鹽類。

本發明的另一體系是預防哺乳動物軟骨關節炎之方法，包含對哺乳動物投用預防骨關節炎有效量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是治療哺乳動物軟骨關節炎之方法，包含對哺乳動物投用可治療骨關節炎有效量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是預防哺乳動物類風濕性關節炎之方法，包含對哺乳動物投用預防類風濕性關節炎有效量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是治療哺乳動物類風濕性關節炎之方法，包含對哺乳動物投用可治療類風濕性關節炎有效量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是治療哺乳動物關節炎症之方法，包含對哺乳動物投用有效治療量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二

(5)

烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明體系之一中，關節炎症是類風濕性關節炎症。

本發明的另一體系是改進哺乳動物關節功能之方法，包含對哺乳動物投用可改進關節功能之有效量經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是緩和哺乳動物疼痛之方法，包含對哺乳動物投用緩和疼痛有效量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是治療哺乳動物全身性紅斑狼瘡之方法，包含對哺乳動物投用有效治療量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是治療哺乳動物混合型結締組織疾病之方法，包含對哺乳動物投用有效治療量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是治療哺乳動物經 IL-6 調節的疾

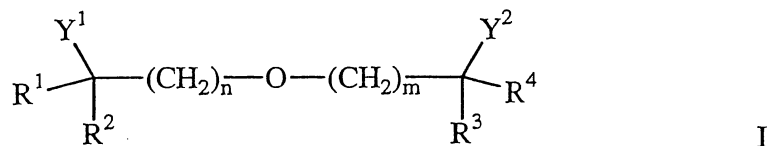
(6)

病之方法，包含對哺乳動物投用有效治療量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是治療哺乳動物 IL-6 受體調節的疾病之方法，包含對哺乳動物投用有效治療量之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

在本發明另一體系中，經 IL-6 或 IL-6 受體調節的疾病是敗毒病。

本發明上述方法中任一方法之另一體系在於經取代的二烷基醚為式 I 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽類，其中：

n 以及 m 係獨立為 2 至 9 之整數；

R¹、R²、R³、及 R⁴ 係獨立為 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、或 C₂-C₆ 炔基；或

R¹ 及 R² 與彼附著的碳原子、或 R³ 以及 R⁴ 與彼附著的碳原子、或 R¹ 以及 R² 與彼附著的碳原子和 R³ 以及 R⁴ 與彼附著的碳原子，可共同形成具有 3 至 6 個碳的碳環；

Y¹ 及 Y² 係獨立為 COOH、CHO、四唑、或 COOR⁵，其中 R⁵ 為 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、或 C₂-C₆ 炔基；以及

(7)

其中烷基、烯基、及炔基團可經一或二個基團取代，取代基係選自：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、和苯基；其中鹵素包括：氯、溴、及碘， C_1-C_6 烷氧基是經由氧聯結的 C_1-C_6 烷基團。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，或其醫藥學上可接受的鹽類。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣水合鹽。

上述發明方法中任何方法之另一體系係投用經取代的二烷基醚化合物之第一型結晶形式，該化合物的名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基))-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

上述發明方法中任何方法之另一體系係投用經取代的二烷基醚化合物之第二型結晶形式，該化合物的名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基))-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽乙醇溶合物。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲

(8)

基-己酸，鈣鹽甲醇溶合物。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽 1-丙基醇溶合物。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽 2-丙基醇溶合物。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經取代的二烷基醚化合物之名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽 1-丁醇溶合物。

本發明之另一體系是抑制哺乳動物軟骨損害之方法，包含對軟骨損害之哺乳動物投用有效抑制量之化合物，其名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

本發明之另一體系是預防哺乳動物軟骨損害之方法，包含對軟骨損害之哺乳動物投用有效預防量之化合物，其名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

本發明之另一體系是預防哺乳動物骨關節炎之方法，包含對骨關節炎之哺乳動物投用有效預防量之化合物，其名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2-二甲基-己酸，鈣鹽。

本發明之另一體系是治療哺乳動物骨關節炎之方法，包含對骨關節炎之哺乳動物投用有效治療量之化合物，其

(9)

名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

本發明之另一體系是預防哺乳動物類風濕性關節炎之方法，包含對骨關節炎之哺乳動物投用有效預防量之化合物，其名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

本發明之另一體系是治療哺乳動物類風濕性關節炎之方法，包含對骨關節炎之哺乳動物投用有效治療量之化合物，其名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

本發明之另一體系是緩和哺乳動物疼痛之方法，包含對疼痛之哺乳動物投用有效緩和量之化合物，其名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

在另一體系中，用於本發明方法中之式 I 化合物，其係選自：

7,7'-氧基雙(2,2-二甲基庚酸)；

5,5'-氧基雙(2,2-二甲基戊酸)；

4,4'-氧基雙(2,2-二甲基丁酸)；

8,8'-氧基雙(2,2-二甲基辛酸)；

2,2-二甲基-5-(4-甲基-4-乙氧羰基戊氧基)戊酸乙酯；

2,2-二甲基-6-(5-甲基-5-乙氧羰基己氧基)己酸乙酯；

2,2-二甲基-8-(7-甲基-7-甲酯基辛基氧基)辛酸甲酯；

以及

7-(4-甲基-4-羥基羰基戊氧基)-2,2-二甲基庚酸；或其

(10)

醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，用於本發明方法中之式 I 化合物，其係選自：

5-(3-羧基-3-甲基-丁氧基)-2,2-二甲基-戊酸；

2,2-二乙基-5-(4-甲氧基-4-甲基-戊氧基)-戊酸；

6-(3-羧基-3-乙基-4-甲基-戊氧基)-2,2-二乙基-己酸甲酯；

2-(3-氯-丙基)-5-(5-甲醯基-7-羥基-5-甲基-庚基氧基)-2-甲基-戊酸；

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸；

6-(5-羧基-5-乙基-庚基氧基)-2,2-二乙基-己酸，雙鈉鹽；

6-(5-丁基-5-甲氧基-壬基氧基)-2-乙基-2-甲基-己酸；

6-(5-乙氧羰基-6-羥基-5-羥甲基-己氧基)-2,2-雙-羥甲基-己酸乙酯；

2,2-二丙基-6-[5-丙基-5-(1H-四氮唑基-5-基)-辛基氧基]-己醛；

1-{4-[4-(1-羧基環丙-1-基)-丁氧基]-丁基}-環丙烷羧酸；

1-[4-(5,5-二甲基-6-酮基-己氧基)-丁基]-環戊烷甲醛；

2-苄基-6-(5,5-二甲基-6-酮基-己氧基)-2-甲基-己醛；

6-(6-乙基-6-甲醯基-辛基氧基)-2,2-二甲基-己酸；

(11)

7-(5-羧基-5-乙基-6-甲基-庚基氧基)-2-乙基-2-異丁基-庚酸；

2-[2-(6-羧基-6-己基-十二烷基氧基)-乙基]-2-己基-辛酸；

8-(3-羧基-3-異丁基-5-甲基-己氧基)-2,2-二丙基-辛酸，雙鉀鹽；

8-(4-羧基-4-甲基-戊氧基)-2,2-二乙基-辛酸；

2-溴甲基-9-(4-羧基-4-氯甲基-5-羥基-戊氧基)-2-碘甲基-壬酸；

9-(5-羧基-5-戊基-癸基氧基)-2,2-雙-甲氧甲基-壬酸，與三乙胺之 1：1 鹽；

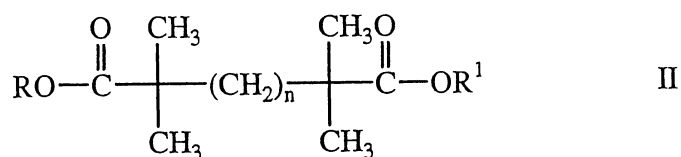
10-(5,5-二甲基-6-酮基-己氧基)-2,2-二甲基-癸酸；

11-(5-己氧基羰基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-十一酸乙酯；

5-{3-乙基-11-[6-乙基-6-(1H-四氮唑基-5-基)-八烷-n-1-基氧基]-十一碳烷-3-基}-四唑；和

11-(10-苄基-10-羧基-11-氯-十一碳烷基氧基)-2,2-二乙基-十一酸；或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明上述方法中任何一個方法之另一體系是經取代的烷基化合物為式 II 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽類，其中 n 為 6、7、8、9、或 10；以及

(12)

R 以及 R¹ 為係選自：氫和 C₁-C₈ 烷基。

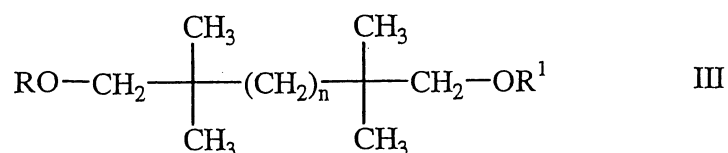
在另一體系中，用於本發明方法中之式 II 化合物，其係選自：

2,2,9,9-四甲基癸二酸；以及

2,2,12,12-四甲基十三烷二酸；

或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明上述方法中任何一個方法之另一體系是經取代的烷基化合物是式 III 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽類，其中 n 為 6、7、8、9、或 10；

R 以及 R¹ 係選自：氫、(C₁-C₁₂-烷基)-C(=O)-、HO₂C(CH₂)_mCH₂-C(=O)-、苯基-CH₂-C(H)(NH₂)-C(=O)-、及 (HO)₂-P(=O)-；以及

m 是從 1 至 3 之整數；其中烷基是直鏈或分支的烷基。

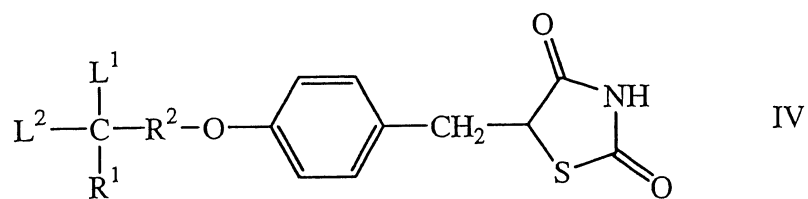
在另一體系中，用於本發明方法中之式 III 化合物，其係選自：

2,2,9,9-四甲基-1,10-癸烷二醇；

或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明上述方法中任何一個方法之另一體系是經取代的芳基-烷基醚是式 IV 化合物

(13)



或其醫藥學上可接受的鹽類，

其中

R^1 為 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 環烷基、苯基-(C_1-C_5 烷基)-、苯基、噻吩基、呋喃甲醯基、噻唑基、吡啶基、或 R^3R^4N- ；

R^3 及 R^4 可為相同或不同之 C_1-C_4 烷基，或 R^3 以及 R^4 可直接的相互合併，或經選自 N、O、以及 S 之雜原子中斷，並和彼鍵結之氮原子形成 5-或 6-員環，其中該 5-或 6 員環是六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、或哌嗪基；

R^2 為一種鍵結或 $-(CH_2)_m$ ；

L^1 及 L^2 可為相同或不同之 C_1-C_4 烷基，或 L^1 及 L^2 可相互合併以形成 $-(CH_2)_p-$ ；

p 為從 2 至 6 之整數；以及

當 R^1 為 C_3-C_7 環烷基、苯基-(C_1-C_5 烷基)-、苯基、噻吩基、呋喃甲醯基、噻唑基、吡啶基、或 R^3R^4N- ，則 L^1 以及 L^2 可進一步的為氫；

其中 C_3-C_7 環烷基、苯基-(C_1-C_5 烷基)-、苯基、噻吩基、呋喃甲醯基、噻唑基、吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、及哌嗪基團可視需要有 1 至 3 個取代基，取代基係獨立選自： C_1-C_4 烷基、(C_1-C_4 烷基)-O-、F、Cl、Br、I、OH、及式 $-O-(CH_2)_mO-$ 之亞甲二氧基團，其中亞甲

(14)

二氧基團之氧氣原子是鍵結至鄰近的碳原子以形成 5 至 7 員環；以及

各自 m 係獨立為 1 至 3 之整數。

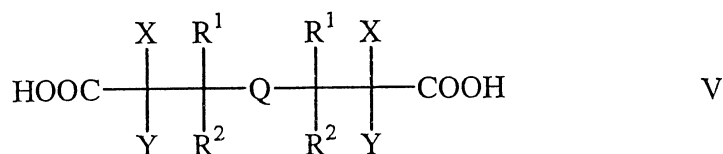
在另一體系中，用於本發明方法中之式 IV 化合物，其係選自：

5-[4-(1-甲基環己基甲基氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮；

美國專利第 4,287,200 號中實施例 1 至 8、10、及 11 中任何一個實施例之化合物；美國專利第 4,287,200 號中實施例 10 之 1 至 54 個化合物中的任何一個化合物；及美國專利第 4,287,200 號實施例 12 之 1 至 7 個化合物中的任何一個化合物；

或其醫藥學上可接受的鹽類。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經二烷基醚取代、經芳基-烷基醚取代、經二烷基硫醚取代、經二烷基酮取代、或經烷基取代的化合物為式 V 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽類，或在生物體內有可水解的官能衍生物，其係選自酯、醯胺、或 (C₁-C₅ 烷基)-COOH 酸酐；

其中

R¹ 以及 R² 係各自獨立代表未經取代的或經取代的烴基，取代基係選自可視需要經取代的：C₁-C₆ 烷基、苯基

(15)

、OH、(C₁-C₆ 烷基)-O-、F、Cl、或 Br、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 環烷基，苯基可視需要經 OH、(C₁-C₆ 烷基)-O-、C₁-C₆ 烷基、F、Cl、或 Br、或雜環基取代；

X 以及 Y 可各自獨立為：氫、C₁-C₆ 烷基、F、Cl、Br、COOH、(C₁-C₆ 烷基)-O-C(=O)-、或 (C₁-C₆ 烷基)-N(H)-C(=O)-，另外一個 X 及 Y 亦可為 (C₁-C₆ 烷基)-O-、HO、或 NC-；

Q 為雙自由基，其係由含 8 至 14 個碳原子之烷基烯基雙自由基或由具有 8 至 14 個碳原子及雜原子(其係選自：S、S(O)、S(O)₂、N(H)、N(C₁-C₆ 烷基)、N(CH₂-苯基)、以及 O)之雜烷基烯基雙自由基組成，其中烷基烯基或雜烷基烯基可視需要經酮基(=O)、F、Cl、Br、OH、或 (C₁-C₆ 烷基)-O 取代，且烷基烯基或雜烷基烯基中任何 1 至 4 個鄰近原子可組成 C₃-C₇ 環烷基且烷基烯基或雜烷基烯基中任何 2 至 4 個鄰近原子可組成苯基。

在另一體系中，用於本發明方法中之式 V 化合物，其係選自：

2,3,3,14,14,15-六甲基-十六烷-1,16-二酸；

2,15-二-胺甲醯基-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸；

3,14-二乙基-3,14-二甲基-十六烷-1,16-二酸；

3,3,14,14-四(2-丙烯基)-十六烷-1,16-二酸；

3,3,14,14-四環己基-十六烷-1,16-二酸；

2,15-二溴-3,3,14,14-四苯基-十六烷-1,16-二酸；

(16)

1,2-環亞丙基-雙-(3,3-二甲基-7-基-庚酸)；

9,9-伸戊基-3,3,15,15-四甲基-七癸烷-1,17-二酸；

1,2-環亞己基-雙-(3,3-二甲基-7-基-庚酸)；

1,2-伸苯基-(3,3-二甲基-7-基-庚酸)；

3,3,15,15-四甲基-9-硫-七癸烷-1,17-二酸；

9-氧雜-3,3,15,15-四甲基-七癸烷-1,17-二酸；

9-氮-3,3,15,15-四甲基-七癸烷-1,17-二酸；

3,3,14,14-四甲基-6,11-二噻十六烷-1,16-二酸；

2,15-二氟-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸；

2,2,15,15-四氟-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸；

2,2,15,15-四氯-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸；

3,3,14,14-四羥甲基-十六烷-1,16-二酸；

2,15-二氯-3,14-二(氯甲基)-3,14-二甲基-十六烷-1,16-二酸；

2,15-二氯-3,3,14,14-四(氯甲基)-十六烷-1,16-二酸；

3,3,14,14-四(4-羥基苯基)-十六烷-1,16-二酸；

3,3,14,14-四(4-氯苯基)-十六烷-1,16-二酸；

3,3,14,14-四(4-甲基-苯基)-十六烷-1,16-二酸；以及

3,3,14,14-四(4-甲氧基-苯基)-十六烷-1,16-二酸；

或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，用於本發明方法中之式 V 化合物，其係選自：

1,1,14,14-四(乙氧羰基)-2,2,13,13-四甲基-十四烷；

1,1,16,16-四(乙氧羰基)-2,2,15,15-四甲基-十六烷；

(17)

1,1,12,12-四(乙氧羰基)-2,2,11,11-四甲基-十二烷 ;

3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸 ;

3,3,16,16-四甲基-十八烷-1,18-二酸 ;

3,3,12,12-四甲基-十四烷-1,14-二酸 ;

1,14-二-(乙氧羰基)-1,14-二氰基-2,2,13,13-四甲基-十四烷 ;

2,15-二氰基-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸 ;

2,15-二溴-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸 ;

2,3,3,14,14,15-六甲基-十六烷-1,16-二酸 ;

1,14-二乙氧羰基-2,2,13,13-四甲基-十四烷 ;

1,14-二-(乙氧羰基)-1,14-二溴-2,2,13,13-四甲基-十四烷 ;

1,14-雙-胺甲醯基-2,2,13,13-四甲基-十四烷 ;

2,15-二氯-3,3,14,14-四甲基十六烷-1,16-二酸 ;

2,15-二溴-3,3,14,14-四甲基十六烷-1,16-二酸 ;

2,15-二羥基-3,3,14,14-四甲基十六烷-1,16-二酸 ;

1,14-二-(甲酯基)-1,14-二溴-2,2,13,13-四甲基十四烷 ;

1,14-二-(甲酯基)-1,14-二氯-2,2,13,13-四甲基十四烷 ;

2,15-二甲氧基-3,3,14,14-四甲基十六烷-1,16-二酸 ;

1,1,18,18-四(乙酯基)-2,2,17,17-四甲基十八烷 ;

3,3,18,18-四甲基二十碳烷-1,20-二酸 ;

3,3,14,14-四甲基-8-十六烷烯-1,16-二酸 ;

(18)

3,3,14,14-四苯基-6,11-二酮基十六烷-1,16-二酸；

3,3,14,14-四苯基十六烷-1,16-二酸；

1,4-伸苯基-雙-[(1,1-二甲基-丁-4-基)-二丙酸二甲基酯]；

1,4-伸苯基-雙-[(1,1-二甲基-丁-4-基)-二丙酸]；

1,4-伸苯基-雙(3,3-二甲基-6-基-5-己烯酸甲基酯)；

1,3-伸苯基-雙(3,3-二甲基-6-基-5-己烯酸甲基酯)；

1,4-伸苯基-雙(3,3-二甲基-6-基-己酸甲基酯)；

1,3-伸苯基-雙(3,3-二甲基-6-基-己酸甲基酯)；

1,4-伸苯基-雙(3,3-二甲基-6-基-己酸)；

1,3-伸苯基-雙(3,3-二甲基-6-基-己酸)；

1,4-(環亞己基-雙-(3,3-二甲基-6-基-己酸甲基酯)；

1,3-(環亞己基-雙-(3,3-二甲基-6-基-己酸甲基酯)；

1,4-(環亞己基-雙-(3,3-二甲基-6-基-己酸)；

1,3-(環亞己基-雙-(3,3-二甲基-6-基-己酸)；

1,4-伸苯基-雙(3,3-二甲基-7-基-5-庚烯酸)；

1,3-伸苯基-雙(3,3-二甲基-7-基-5-庚烯酸)；

1,4-伸苯基-雙(3,3-二甲基-7-基-庚酸)；

1,3-伸苯基-雙(3,3-二甲基-7-基-庚酸)；

1,4-(環亞己基-雙-(3,3-二甲基-7-基-庚酸)；

1,3-(環亞己基-雙-(3,3-二甲基-7-基-庚酸)；以及

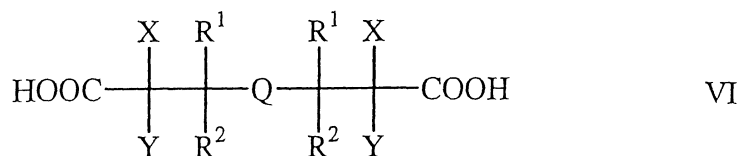
1,4-(環亞己基-雙-(3,3-二甲基-5-酮基-7-基-庚酸)；

或其醫藥學上可接受的鹽類。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經二烷基醚取

(19)

代、經芳基-烷基醚取代、經二烷基硫醚取代、經二烷基酮取代、或經烷基取代的化合物為式 VI 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽類，或在生物體內有可水解的官能衍生物，其係選自酯、醯胺、或(C₁-C₅ 烷基)-COOH 酸酐；

其中

R¹ 以及 R² 係各自獨立代表未經取代的或經取代的 C₁-C₆ 烷基，取代基係選自可視需要經取代的：OH、(C₁-C₆ 烷基)-O-、F、Cl、Br 或苯基、其中苯基可視需要經一個或多個 OH、(C₁-C₆ 烷基)-O-、C₁-C₆ 烷基、F、Cl、或 Br、或雜環基取代；

X 及 Y 係各自獨立為：氫、C₁-C₆ 烷基、(C₁-C₆ 烷基)-O-、HO、NC-、F、Cl、Br、COOH、(C₁-C₆ 烷基)-O-C(=O)-、或(C₁-C₆ 烷基)-N(H)-C(=O)-；

Q 為雙自由基，係由 8 至 14 個碳原子之烷基烯基雙自由基組成或由具有 8 至 14 個碳原子及雜原子(其係選自：S、S(O)、S(O)₂、N(H)、N(C₁-C₆ 烷基)、N(CH₂-苯基)、以及 O)之雜烷基烯基雙自由基組成，其中烷基烯基或雜烷基烯基可視需要經酮基(=O)、F、Cl、Br、OH、或(C₁-C₆ 烷基)-O 取代，以及烷基烯基或雜烷基烯基中任何 1 至 4 個鄰近的原子可組成 C₃-C₇ 環烷基以及烷基烯基或雜烷基烯基中任何 2 至 4 個鄰近的原子可組成苯基。

(20)

在另一體系中，用於本發明方法中之式 VI 化合物，其係選自：

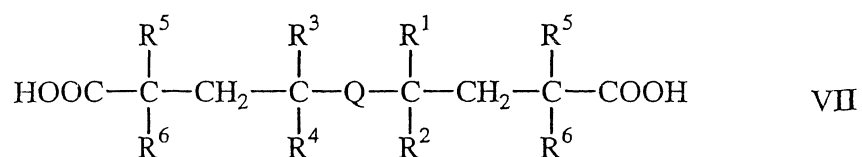
2,15-二氟-3,3,14,14-四甲基-1,16-十六烷二酸；

2,15-二氯-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸二異丙酯；以及

2,2,15,15-四氯-3,3,14,14-四甲基-十六烷-1,16-二酸；或

其醫藥學上可接受的鹽類。

上述發明方法中任何方法之另一體系是經二烷基醚取代、經芳基-烷基醚取代、經二烷基硫醚取代、經二烷基酮取代、或經烷基取代的化合物是式 VII 化合物



或其醫藥學上可接受的鹽類，或在生物體內可水解的羧基官能基衍生物，其係選自 C₁-C₆ 烷基酯、未經取代的醯胺、C₁-C₆ 烷基醯胺、雙(C₁-C₆ 烷基)醯胺、具有 C₁-C₆ 羧酸的酸酐、以及 COOH 基團以及任何 R⁵ 或 R⁶ 的 OH 基團之間經脫水形成的環狀內酯，

其中：

R¹、R²、R³、及 R⁴ 各自獨立為：氫、未經取代的或經取代的烴基自由基，其係選自：C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 環烷基、苯基、以及苯基-(C₁-C₃ 烷基烯基)、或雜環基自由基；

R⁵ 以及 R⁶ 係獨立為：氫、羥基、C₁-C₆ 烷基、氯、

(21)

溴、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷氧基、或 CF_3 ；

Q 為未經取代的或經取代的 2 至 14 個碳原子直鏈組成的雙自由基，一個或多個碳原可為雜原子取代，取代的原子係選自： O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $N(H)$ 、 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、及 $N(CH_2 \text{ 苯基})$ ；

其中取代基係選自：酮基($=O$)、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、或 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-O-$ ，以及直鏈中任何 1 至 4 個鄰近的原子可組成 C_3-C_7 環烷基以及直鏈中任何 2 至 4 個鄰近的原子可組成苯基。

在另一體系中，用於本發明方法中之式 VII 化合物，其中各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及 R^6 均不為氫。

在另一體系中，用於本發明方法中之式 VII 化合物，其係選自：

4,4,11,11-四甲基十四烷二酸；

4,4,13,13-四甲基十六烷-2,5,11,14-四烯二酸二乙酯；

4,4,13,13-四甲基十六烷二酸；

4,4,15,15-四甲基十八烷二酸；

2,2,15,15-四甲基十六烷二酸；以及

2,2,17,17-四甲基十八烷二酸。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 10/205,939 號；美國專利第 6,410,802；6,459,003；和 6,506,799 號；美國專利申請案第 US 2003/0065195 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO

(22)

00/59855 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 10/205,939 號；美國專利第 6,410,802；6,459,003；和 6,506,799 號；美國專利申請案第 US 2003/0065195 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 00/59855 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，其係選自：

6-(6-羥基-5,5-二甲基-己氧基)-2,2-二甲基-六烷-1-醇；

磷酸單-(1,1-二甲基-5-(5-甲基-5-膦酸基氧基己氧基)-戊基)酯鈉鹽；

磷酸二苄基酯 5-(5-(雙-苄氧基-磷醯基氧基)-5-甲基-己氧基)-1,1-二甲基-戊基酯；

磷酸單-(1,1-二甲基-4-(4-甲基-4-膦酸基氧基戊氧基)-丁基)酯鈉鹽；

磷酸二苄基酯 4-(4-(雙-苄氧基-磷醯基氧基)-4-甲基-戊氧基)-1,1-二甲基-丁基酯；和

6-(5-羥基-5-甲基-己氧基)-2-甲基-六烷-2-醇；或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,867 號；美國專利申請案第 US 2003/0018013 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 00/30863 號之單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上

(23)

可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,867 號；美國專利申請案第 US 2003/0018013 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 00/30863 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

5-[2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊氧基)-乙氧基]-2,2-二甲基-戊-1-醇；和

3-{3-[3-(2-羧基-2-甲基-丙基)-苯氧基]-苯基}-2,2-二甲基丙酸；或

其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,938 號；美國專利申請案第 US 2003/0078239 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 02/30860 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,938 號；美國專利申請案第 US 2003/0078239 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 02/30860 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，其係選自：

1,13-二羥基-2,2,12,12-四甲基-十三烷-7-酮；

2,2,12,12-四甲基-7-酮基-十三烷二酸二乙酯；

1,11-二羥基-2,2,10,10-四甲基-十一烷-6-酮；

(24)

2,12-二甲基-7-酮基-2,12-二-p-甲苯基-十三烷二酸；

1,13-二羥基-2,12-二甲基-2,12-二-p-甲苯基-十三烷-7-酮；

2,12-雙-(4-異丁基-苯基)-2,12-二甲基-7-酮基-十三烷二酸；

1,13-二羥基-2,12-雙-(4-異丁基-苯基)-2,12-二甲基-十三烷-7-酮；

2,10-二甲基-6-酮基-2,10-二苯基-十一烷二酸；

1,11-二羥基-2,10-二甲基-2,10-二苯基-十一烷-6-酮；

9-羥基-3-(6-羥基-5,5-二甲基-己基)-8,8-二甲基壬烷-2-酮；

雙[3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)苯基]甲酮；

3-{3-[3-(2-羧基-2-甲基-丙基)-苯甲醯基]-苯基}-2,2-二甲基丙酸；

2,2,12,12-四甲基-7-酮基-十三烷二酸雙-甲基醯胺；

2,2,12,12-四甲基-7-酮基-十三烷二酸雙-苯基醯胺；
和

7-酮基-2,12-二甲基-2,12-二苯基-十三烷二酸；或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,898 號；美國專利申請案第 US 2002/0077316 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 02/30884 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

(25)

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,898 號；美國專利申請案第 US 2002/0077316 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 02/30884 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，其係選自：

5-[2-(4-羧基-4-甲基-戊基硫基)-乙基硫基]-2,2-二甲基戊酸；

雙-(5,5-二甲基-6-四氫呋喃基氧基-己基)-硫化物；

6-(5,5-二甲基-6-羥基-己基-硫基)-2,2-二甲基-己烷-1-醇；

5-氫硫基-2,2-二甲基戊酸乙酯；

2,2,12,12-四甲基-6,8-二噻十三烷-1,13-二酸；

6-(6-羥基-5-甲基-5-苯基己基硫基)-2-甲基-2-苯基己烷-1-醇；

6-(5-羧基-5-苯基己基硫基)-2-甲基-2-苯基-己酸；

二-(6-羥基-5,5-二甲基戊基)硫化物；

5-(5-羥基-4-甲基-4-苯基戊基硫基)-2-甲基-2-苯基戊-1-醇；和

2,2,12,12-四甲基-5,9-二噻十三烷二酸二鈉鹽；或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,899 號；美國專利申請案第 US 2003/0022865 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 02/30882 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥

(26)

學上可接受的鹽類。

在另一體系中，本發明方法使用之化合物可為美國專利申請案第 09/976,899 號；美國專利申請案第 US 2003/0022865 號；和 PCT 國際性的專利申請案第 WO 00/30882 號中任何單一化合物或之類的化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，其係選自：

6-(5,5-二甲基-6-羥基-己烷-1-亞磺醯基)-2,2-二甲基-己烷-1-醇；

6-(6-羥基-5-甲基-5-苯基己基亞磺醯基)-2-甲基-2-苯基己烷-1-醇；

5-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基-1-亞磺醯基)-2,2-二甲基-戊-1-醇；和

5-(5-羥基-4-甲基-4-苯基戊基亞磺醯基)-2-甲基-2-苯基戊烷-1-醇；或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明之另一體系是抑制哺乳動物軟骨損害之方法，其係包含對哺乳動物投用可抑制哺乳動物軟骨損害之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是預防哺乳動物軟骨損害之方法，其係包含對哺乳動物投用可預防哺乳動物軟骨損害之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是預防哺乳動物骨關節炎之方法，其係包含對哺乳動物投用預防哺乳動物骨關節炎之有效預

(27)

防量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是治療哺乳動物骨關節炎之方法，其係包含對哺乳動物投用可治療哺乳動物骨關節炎之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是預防哺乳動物類風濕性關節炎之方法，其係包含對哺乳動物投用可預防哺乳動物類風濕性關節炎之有效預防量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是治療哺乳動物類風濕性關節炎之方法，其係包含對哺乳動物投用可治療哺乳動物類風濕性關節炎之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是改進哺乳動物關節功能之方法，其係包含對哺乳動物投用改進哺乳動物關節功能之有效改進量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是治療哺乳動物全身性紅斑狼瘡之方法，其係包含對哺乳動物投用可治療哺乳動物全身性紅斑狼瘡之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是治療哺乳動物混合性結締組織疾病之方法，其係包含對哺乳動物投用可治療哺乳動物混合

(28)

性結締組織疾病之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是治療哺乳動物經 IL-6 調節的疾病之方法，其係包含對哺乳動物投用可治療哺乳動物經 IL-6 調節的疾病之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是治療哺乳動物經 IL-6 受體調節的疾病之方法，其係包含對哺乳動物投用可治療哺乳動物經 IL-6 受體調節的疾病之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是治療哺乳動物敗毒病之方法，其係包含對哺乳動物投用可治療哺乳動物敗毒病之有效治療量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

本發明之另一體系是緩和哺乳動物疼痛之方法，其係包含對哺乳動物投用緩和哺乳動物疼痛之有效緩和量的治療劑及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之攪和劑。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是骨關節炎疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是類風濕性關節炎疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是關節疼痛。

(29)

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是骨關節炎的關節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是類風濕性關節炎的關節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是急性疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是急性的關節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是慢性疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是慢性的關節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是發炎性疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是發炎性的關節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是機械性疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是機械性的關節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是經 IL-6、IL-6sR、或 IL-6 受體調節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是除了關節疼痛、骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼

(30)

痛、及發炎性的關節疼痛之外的經 IL-6、IL-6sR、或 IL-6 受體調節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是蛋白質或蛋白質和它的受體調節疼痛，蛋白質和它的受體係選自：制瘤素-M、制瘤素-M 以及制瘤素-M 受體、白血病抑制劑因子("LIF")、LIF 以及白血病抑制劑因子受體("LIF-R")、第一型白細胞介素 1("IL-11")、及 IL-11 以及第一型白細胞介素 1 受體("IL-11R")。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是除了關節疼痛、骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼痛、及發炎性的關節疼痛之外的經內皮素-1 調節疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是骨癌疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是神經性疼痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是靜態觸摸痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是動態觸摸痛。

在另一體系中，上述緩和疼痛的任何一個方法中，其疼痛是頭痛。

本發明的另一體系是一種藥學組成物，其係包含應用於任何上述一個方法中之有效劑量的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的

(31)

二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，以及其醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑。

本發明的另一體系是一種藥學組成物之用途，藥學組成物係包含應用於任何上述一個方法中之有效劑量的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，以及其醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑。

本發明的另一體系是使用經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類以製備可有效應用於任何上述一個方法之劑劑。

本發明的另一體系是一種組合物，其係包含選擇性的COX-2抑制劑、或其醫藥學上可接受的鹽類，以及經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是一種組合物，其係包含選擇性的COX-2抑制劑，其係選自：希樂葆、瓦得西(valdecoxib)、以及 parecoxib、以及名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽之化合物。

本發明的另一體系是一種組合物，其係包含甲胺蝶呤以及經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代

(32)

的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是一種組合物，其係包含治療的生物劑以及經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一體系是任何發明方法，其中經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物被包含經取代的二烷基醚、經取代的芳基烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的烷基化合物和另一治療上的活性化合物或治療的生物劑之本發明組合物所取代。

本發明的另一體系是一種藥學組成物，其係包含應用於任何上述一個方法中之有效組合劑量的藥劑，以及其醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑。

本發明的另一體系是一種藥學組成物之用途，該藥學組成物係包含應用於任何上述一個方法中之有效組合劑量的藥劑，以及其醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑。

【實施方式】

調配物實施例 1

片劑調配物：

(33)

成 分	量 (毫 克)
適用於本發明方法中之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物	25
乳 糖	50
玉 米 澱 粉 質 (混 合 用)	10
玉 米 澱 粉 質 (糊 狀 醬 料)	10
硬 脂 酸 鎂 (1%)	5
總 計	100

將適用於本發明方法中之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物與乳糖、以及玉米澱粉質(混合用)摻合至均勻。將玉米澱粉(糊狀醬料)懸浮於 200 毫升水中並攪拌加熱以形成糊狀醬料。用此糊狀醬料與混合的粉末進行粒化。將溼顆粒通過第 8 號手篩網並在 80℃ 下乾燥。乾燥顆粒用 1%硬脂酸鎂潤滑並壓成藥片。該藥片可投用至人類每日一至四次，以抑制軟骨損害、改進關節功能、治療類風濕性關節炎、或治療骨關節炎。

調配物實施例 2

塗層的藥片：

將調配物實施例 1 之藥片以一般塗層的方法，塗敷上蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石粉、特拉加康斯膠樹、及著色劑

(34)

調配物實施例 3

注射瓶：

將 500 克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽、以及 5 克氫磷酸二鈉之 3 升雙蒸餾水溶液的酸鹼度用 2M 鹽酸調至酸鹼度 6.5。過濾溶液滅菌，將濾液充填入注射瓶，在無菌的條件下冷凍乾燥，以及在無菌下密封。各注射管含有 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 4

栓劑：

將 25 克 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基己酸鈣鹽、100 克大豆卵磷脂、以及 1400 克可可油之混合物融合、倒至模具並容冷卻。各栓劑含有 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 5

溶液：

以 1 克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽、9.38 克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、以及 0.1 克氯化苳烷鉍之 940 毫升雙-蒸餾水製備溶液。用 2M 鹽酸將溶液之酸鹼度調至 6.8。將溶液用雙蒸餾水

(35)

稀釋至 1.0 升，以及以放射線滅菌法滅菌。25 毫升體積之溶液含有 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 6

油膏：

在無菌的症狀下將 500 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽與 99.5 克石油膏混合。5 克部分之油膏含有 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 7

膠囊：

將 2 公斤之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽用一般的方法充填入硬明膠膠囊，各夾膜含有 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸鈣鹽。

調配物實施例 8

安瓿：

將 2.5 公斤 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽溶液溶於 60 升之雙蒸餾水。將溶液過濾滅菌的，並將濾液充填入安瓿。安瓿在無菌的條件下冷凍乾燥的以及在無菌下密封。各安瓿含有 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

(36)

調配物實施例 9

片劑調配物：

成 分	量 (毫 克)
6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽	25
瓦得西 (Valdecoxib)	20
乳 糖	50
玉 米 澱 粉 質 (混 合 用)	10
玉 米 澱 粉 質 (糊 狀 醬 料)	10
硬 脂 酸 鎂 (1%)	5
總 共	120

將 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽、瓦得西 (valdecoxib)、乳糖、及玉米澱粉質 (混合用) 摻合至均勻。將玉米澱粉 (糊狀醬料) 懸浮於 200 毫升水中並攪拌加熱以形成糊狀醬料。用此糊狀醬料與混合的粉末進行粒化。將溼顆粒通過第 8 號手篩網並在 80℃ 下乾燥。乾燥顆粒用 1% 硬脂酸鎂潤滑並壓成藥片。該藥片可投用至人類每日一至四次以治療上述的一種疾病，包括類風濕性關節炎。

調配物實施例 10

塗層的藥片：

將調配物實施例 9 之藥片以一般塗層的方法，塗敷上蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石粉、特拉加康斯膠樹、及著色劑

(37)

。

調配物實施例 11

注射瓶：

將 50 克瓦得西(valdec Coxib)、500 克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽、以及 5 克氫磷酸二鈉之 3 升雙蒸餾水溶液的酸鹼度用 2M 鹽酸調至酸鹼度 6.5。過濾溶液滅菌，將濾液充填入注射瓶，在無菌的條件下冷凍乾燥，以及在無菌下密封。各注射管含有 12.5 毫克瓦得西(valdec Coxib)以及 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 12

栓劑：

將 50 克瓦得西(valdec Coxib)、25 克 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基己酸鈣鹽、100 克大豆卵磷脂、以及 1400 克可可油之混合物融合、倒至模具並容冷卻。各栓劑含有 50 毫克瓦得西(valdec Coxib)以及 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 13

溶液：

以 0.5 克瓦得西(valdec Coxib)、1 克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽、9.38 克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、

(38)

28.48 克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、以及 0.1 克氯化苄烷銨之 940 毫升雙-蒸餾水製備溶液。用 2M 鹽酸將溶液之酸鹼度調至 6.8。將溶液用雙蒸餾水稀釋至 1.0 升，以及以放射線滅菌法滅菌。25 毫升體積之溶液含有 12.5 毫克瓦得西 (valdecoxib) 以及 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 14

油膏：

在無菌的症狀下將 100 毫克瓦得西 (valdecoxib)、500 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽與 99.4 克石油膏混合。5 克部分之油膏含有 5 毫克瓦得西 (valdecoxib)、25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基))-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 15

膠囊：

將 2 公斤瓦得西 (valdecoxib) 以及 20 公斤 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽以一般的方法充填入硬明膠膠囊，各夾膜含有 25 毫克瓦得西 (valdecoxib) 以及 250 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 16

(39)

安瓿：

將 2.5 公斤 瓦得西 (valdecoxib)、2.5 公斤 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽溶液溶於 60 升之雙蒸餾水。將溶液過濾滅菌的，並將濾液充填入安瓿。安瓿在無菌的條件下冷凍乾燥的以及在無菌下密封。各安瓿含有 25 毫克瓦得西 (valdecoxib) 以及 25 毫克 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

調配物實施例 17

6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之片劑調配物：

成分	量 (毫克)
6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽	25
乳糖	50
玉米澱粉質 (混合用)	10
玉米澱粉質 (糊狀醬料)	10
硬脂酸鎂 (1%)	5
總計	100

將 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽、乳糖、及玉米澱粉質 (混合用) 摻合至均勻。將玉米澱粉 (糊狀醬料) 懸浮於 200 毫升水中並攪拌加熱以形成糊狀醬料。用此糊狀醬料與混合的粉末進行粒化。將溼顆粒通過第 8 號手篩網並在 80℃ 下乾燥。乾燥顆粒用 1% 硬脂酸鎂

(40)

潤滑並壓成藥片。

瓦得西 (valdecoxib) 之注射管調配物：

將 500 克瓦得西 (valdecoxib) 以及 5 克氫磷酸二鈉之雙蒸餾水溶液使用 2M 鹽酸調至酸鹼度 6.5 總體積 3 升。過濾溶液滅菌，將濾液充填入注射瓶，在無菌的條件下冷凍乾燥，以及在無菌下密封。各注射管含有 25 毫克瓦得西 (valdecoxib)。

內含 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸鈣鹽之藥片可投用至人類每日一至四個次，以治療上述清單中的疾病，以及內含瓦得西 (valdecoxib) 之注射溶液可投用至人類每天 1 或 2 次，該注射治療可視需要同時或不同服用藥片，以治療上述清單中的一種疾病，包括類風濕性關節炎。

調配物實施例 18

內含 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之塗層的藥片：

將調配物實施例 17 之藥片以一般塗層的方法，塗敷上蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石粉、特拉加康斯膠樹、及著色劑。

內含瓦得西 (valdecoxib) 之膠囊：

將 2 公斤之瓦得西 (valdecoxib) 以一般的方式充填入

(41)

硬明膠膠囊，各夾膜含有 25 毫克瓦得西 (valdecoxib)。

內含 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2-二甲基己酸鈣鹽之塗層的藥片可投用至人類每日一至四個次，以治療上述清單中的疾病，以及內含瓦得西 (valdecoxib) 之膠囊可投用至人類每天 1 或 2 次，該膠囊治療可視需要同時或不同服用藥片，以治療上述清單中的一種疾病。

本案發明人考慮之本發明方法、組成物、及結合物的其它體系是將在以下之發明之詳細描述中加以說明。

發明之詳細描述

總之，本發明係關於使用或具有經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類之方法、組成物、以及結合物，在須要彼的病人中，其係以彼作為活性成份以預防或治療骨關節炎 ("OA")、預防或抑制軟骨損害、預防或治療類風濕性關節炎 ("RA")、改進關節功能、緩和疼痛，包括：關節疼痛。

用於本發明方法、組成物、或組合物之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物包含描述於美國專利編號 3,773,946；3,930,024；4,287,200；4,689,344；4,711,896；5,648,387；5,750,569；5,756,544；5,783,600；6,410,802；6,459,003；以及 6,506,799；美國專利申請案編號 09/976,867；09/976,938；09/976,898；

(42)

09/976,899；以及 10/205,939；美國專利申請案公佈號碼 US 2002/0077316；US 2003/0018013；US 2003/0022865；US 2003/0065195；以及 US 2003/0078239；以及 PCT 國際申請案公佈號碼 WO 96/30328；WO 98/30530；WO 00/59855；WO 01/55078；WO 02/30860；WO 02/30863；WO 02/30882；以及 WO 02/30884(全文在此併入參考文獻)中的治療化合物之任何體系或具體實施例。

式 I 之經取代的二烷基醚類，以及其醫藥學上可接受的鹽類，所包括之化合物名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，並已描述於美國專利編號 5,648,387 以及編號 5,750,569；5,756,544；以及 5,783,600，以及 PCT 國際申請案公佈號碼 WO 96/30328；WO 01/55078。

式 II 之經取代的-烷基化合物，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於美國專利編號 3,773,946。

式 III 之經取代的-烷基化合物，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於美國專利編號 3,930,024。

式 IV 之經取代的芳基-烷基醚類，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於美國專利編號 4,287,200。

式 V 之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於美國專利編號 4,689,344。

式 VI 之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、

(43)

經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於美國專利編號 4,711,896。

式 VII 之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於 PCT 國際專利申請案公告 WO 98/30530。

經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於美國專利申請案編號 10/205,939；美國專利編號 6,410,802；6,459,003；以及 6,506,799；美國專利申請案公布編號 US 2003/0065195；以及 PCT 國際專利申請案公告 WO 00/59855。

經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，以及其醫藥學上可接受的鹽類，已描述於美國專利申請案編號 09/976,867；美國專利申請案公布編號 US 2003/0018013；以及 in PCT 國際專利申請案公告 WO 02/30863。

經取代的二烷基硫醚已描述於美國專利申請案編號 09/976,898；以及 09/976,899；美國專利申請案公布編號 US 2002/0077316；以及 US 2003/0022865；以及 PCT 國際性的專利申請案公布編號 WO 02/30882 以及 WO

(44)

02/30884。

經取代的二烷基酮類已描述於美國專利申請案編號 09/976,938；美國專利申請案公布編號 US 2003/0078239 以及 PCT 國際專利申請案公告 WO 02/30860。

應能認知用於本發明方法、組成物或組合物之化合物是能進一步的形成醫藥學上可接受的鹽類，包括（但非限於）酸式加成及/或鹼性鹽類。酸式加成鹽類形成自鹼性的化合物，而鹼式加成鹽形成自酸性的化合物。所有此類形式均屬於本發明方法、組成物、或組合物使用的化合物之範圍以內。

經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之醫藥學上可接受的酸式加成鹽類包含無毒性的鹽類，其係源自無機酸，例如：氯化氫、硝酸、磷酸、硫酸、溴化氫、碘化氫、氫氟酸、亞磷酸的、及其類似者，以及無毒性的鹽類也可源自有機酸，例如：脂肪族的單-以及二羧酸、苯基經取代的烷酸、羥基烷酸、鏈烷烴二酸、芳香族酸酸、脂肪族的以及芳香磺酸等，如此該鹽類包含：硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、單磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸酯、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟基醋酸鹽、丙酸酯、辛酸酯、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸酯、琥珀酸鹽、軟木酸、癸二酸、延胡索酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、

(45)

二硝基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸酯等。亦可考慮胺基酸的無毒性鹽類，例如：精酸鹽 (arginate) 及其類似者以及葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸酯 (參閱例如 Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Phanna. Sci., 1977;66:1)。

經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之酸式加成鹽，其製備係將不含鹼形式之化合物與充分的量的所要求的酸接觸以習見的方式產生無毒性的鹽類。酸式加成鹽與鹼接觸可再生形成不含鹼形式之化合物，以及以習見的方式分離不含鹼形式之化合物。不含鹼形式之化合物與其酸式加成鹽形式在某些物理的性質上有所不同，例如：溶解度、晶體結構、吸濕性等，除此之外不含鹼形式之化合物與其酸式加成鹽形式可相等地用於本發明方法、組成物、或組合物。

經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之醫藥學上可接受的鹼式加成鹽，其製備係將不含酸形式之化合物和金屬陽離子，例如：鹼金或鹼土金屬陽離子、或胺，尤其是有機的胺接觸。適當的金屬陽離子實施例包含：鈉陽離子 (Na^+)、鉀陽離子 (K^+)、鎂陽離子 (Mg^{2+})、鈣陽離子 (Ca^{2+}) 等。適當的胺類之實施例是 N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、二環己胺、乙

(46)

二胺、N-甲基葡胺、以及普魯卡因(參閱例如 Berge, *supra.*, 1977)。

經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之鹼式加成鹽，其製備係將不含酸形式之化合物與充分的量的所要求的鹼接觸以習見的方式產生鹽類。鹼式加成鹽與酸接觸可再生形成不含酸形式之化合物，以及以習見的方式分離不含酸形式之化合物。不含酸形式之化合物與其鹽式加成鹽形式在某些物理的性質上有所不同，例如：溶解度、晶體結構、吸濕性等，除此之外該加成鹽形式可相等地用於本發明方法、組成物、或組合物。用於本發明方法、組成物或組合物之化合物可為不溶合的形式與溶合的形式，包括水合形式。一般而言，此溶合的形式(包括水合形式)等值於不溶合的形式。本發明方法、組成物或組合物可使用任何溶合形式(包括水合形式)之化合物，與其混合物。

用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物可擁有一個或多個不對稱中心，以及各中心可存在 R 或 S 構形。本發明方法、組成物、或組合物可使任何經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之非鏡像異構的、鏡像異構的、或表異構的形式，或其醫藥學上可接受的鹽類，以及其混合物。

某些用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物可

(47)

存在兩種或多種互變異構的形式。經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之互變異構的形式可相互交換，例如經由烯醇化作用/去烯醇化作用、1,2-氫化物、1,3-氫化物、或1,4-氫陰離子轉移等。本發明方法、組成物或組合物可使用任何溶合形式(包括水合形式)之化合物，與其混合物。

用於本發明方法、組成物、或組合物之一些化合物有烯基團，可存在 *entgegen* 或 *zusammen* 構像，其中其所有幾何的形式，*entgegen* 和 *zusammen*，順式以及反式，及以上之混合物，均可用於本發明方法、組成物、或組合物。

用於本發明方法、組成物、或組合物之一些化合物有環烷基團，一個以上之碳原子可經取代，其中其所有幾何的形式，順式以及反式，及以上之混合物，均可用於本發明方法、組成物、或組合物。

用於本發明方法、組成物、或組合物之一些化合物可存在非結晶或結晶體，其所有的物理形式，包括其晶籠化合物及以上之混合物，均可用於本發明方法、組成物、或組合物。

發明方法、組成物、或結合物中亦可使用同位素標記之化合物用於本發明方法、組成物、或組合物，其與上述之化合物相同，但事實上有一個或多個原子是用與天然原子量或質量數原子在原子量或質量數上不同之原子取代。

(48)

用於本發明方法、組成物、或組合物中可併入化合物的同位素之實施例包含：氫、碳、氮、氧、磷、氟以及氯之同位素，例如：分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 以及 ^{36}Cl 。含有上述的同位素及/或其它原子之其它同位素的化合物和其醫藥學上可接受的鹽類可用於本發明方法、組成物、或組合物。某些用於本發明方法、組成物、或組合物之同位素標記化合物，例如是併入一個放射性同位素例如 ^3H 以及 ^{14}C ，可用於藥物及/或反應受質組織分佈測定。氘化的(即 ^3H)以及碳-14(即 ^{14}C)同位素是習知的易於製備以及檢測之同位素。此外，由於用較重的同位素(例如氘，即 ^2H)取代有代謝穩定性，所以有某些治療的優點，例如增加活體內半生期或降低劑量需求，因此，可用於一些情況之下。本發明方法、組成物、或組合物中上述同位素標記化合物，一般而言可用以上及以下參考文獻，或揭示於圖解及/或實施例及製劑中之方法製備，其係用即用式同位素標記的反應劑取代非同位素標記的反應劑。

如上述所言，本發明之體系是防止或抑制軟骨組織損害之方法。用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物預防或抑制軟骨損害之能力可由此活性化合物對關節滑液的改變以及脛骨平台損害有利的效應，以及降低股骨髁以及脛骨平台損害的證據加以顯式。此活性化合物有利的額外證據包含對關節蛋白多糖含量有利的效應。

本發明方法、組成物、或組合物之化合物之使用亦可

(49)

結合現存的治療骨關節炎或類風濕性關節炎、或緩和疼痛治之療劑。結合的適當藥劑包含標準非類固醇的抗發炎藥劑(以下稱為 NSAID's)例如：吡羅昔康、雙氯芬酸、丙酸例如：甲氧萘丙酸、氟比洛芬、非諾洛芬、酮苯丙酸以及布洛芬、分拿美(fenamates)，例如：甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗、吡唑啉酮，例如：保泰松、水楊酸鹽，例如：阿司匹靈、COX-2 抑制劑，例如：希樂葆(商品名 CELEBREX®，G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois)、瓦得西(valdecoxib)(商品名 BEXTRA® by Pharmacia & Upjohn Company, North Peapack, New Jersey)、etoricoxib(商品名 ARCOXIA® by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey)、lumiracoxib(商品名 PREXIGE® by Novartis AG, Basel, Switzerland)、parecoxib、及羅分可西(rofecoxib)(商品名 VIOXX® by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey)、deracoxib(商品名 DERAMAXX® by Novartis AG, Basel, Switzerland)、以及卡洛芬止痛藥以及心房內的療法例如皮質類固醇以及玻尿酸，例如透明蛋白原以及辛必可(synvisc)。

本發明之另一體系係關於治療發炎進行及疾病之方法以及藥學組成物，包含對哺乳動物，包括：人類、貓、家畜或狗(其中該發炎進行及疾病之定義如上)投用活性化合物、組物、或組合物，以及該化合物可結合一種或多種治療下列症狀之其它活性劑：

(50)

A.) 當關節嚴重地發炎以及同時感染細菌、真菌、原生蟲及/或病毒時，該抑制性組合係結合一種或多種抗生素、抗真菌、抗原生動物及/或抗病毒治療劑投用；

B.) 當多須要治療多重疼痛及炎症時，該抑制性組合係結合其它炎症抑制劑調控物投用，其係包含一個或多個成員，其係獨立選自：

(1) NSAIDS；

(2) H_1 -受體拮抗劑；

(3) 激胺- B_1 -以及 B_2 -受體拮抗劑；

(4) 前列腺素抑制劑，其係選自：PGD-、PGF-PGI₂-以及 PGE-受體拮抗劑；

(5) 凝血黃素 A_2 (TXA₂-)抑制劑；

(6) 5-、12-以及 15-脂肪加氧酶抑制劑；

(7) 白三烯素 LTC₄-、LTD₄/LTE₄-以及 LTB₄-抑制劑；

(8) PAF-受體拮抗劑；

(9) 金硫基形式的金與一種或多種親水性的基團；

(10) 免疫抑制的藥劑，其係選自：環孢子菌素、硫唑嘌呤以及甲胺蝶呤；

(11) 消炎的糖皮質激素；

(12) 青黴胺；

(13) 羥氯喹；

(14) 抗-痛風藥劑，包括秋水仙素；黃嘌呤氧化酶抑制劑，包括別嘌呤醇；以及尿酸排泄劑藥劑，其係選自：丙磺舒、磺吡啶酮以及溴酚吡酮；

(51)

C.)當治療年老哺乳動物之疾病症狀、症候群以及發現在老年哺乳動物之症狀時，該抑制性組合係結合一種或多種成員投用，其係獨立選自：

(1)阻礙記憶喪失以及認知受損的治療劑；

(2)可消滅粥樣硬化、高血壓、心肌局部缺血、心絞痛、充血性心臟衰弱以及心肌梗塞後果之抗高血壓劑以及其它心血管藥品，其係選自：

a. 利尿劑；

b. 血管擴張劑；

c. β -腎上腺素能受體拮抗劑；

d. 血管緊縮素-II 轉換酵素抑制劑(ACE-抑制劑)，單獨或可視需要內含中性的肽鏈內切酶抑制劑；

e. 血管緊縮素 II 受體拮抗劑；

f. 腎激素抑制劑；

g. 鈣通道阻斷劑；

h. 交感神經細胞溶解的藥劑；

i. α_2 -類腎上腺素性質之促效劑；

j. α -腎上腺素能受體拮抗劑；和

k. HMG-CoA-還原酶抑制劑(抗-高膽固醇血症劑)；

(3)抗腫瘤劑，其係選自：

a. 抗有絲分裂的藥品，其係選自：

i. 長春花屬生物鹼，其係選自：

[1] 長春花鹼和

[2] 長春新鹼；

(52)

(4)生長激素促分泌素；

(5)強的止痛藥；

(6)局部的以及全身的麻醉劑；和

(7)H₂-受體拮抗劑、質子泵抑制劑以及其它保護胃的藥劑。

適於本發明方法、組成物、或組合物投用之此種化合物可與其它炎症調控物之抑制劑結合，其中包含之一種或多種成員係選自下述主要抑制劑及其實施例，其包括，基質金屬蛋白酶抑制劑、凝集素酶抑制劑、TACE 抑制劑、白三烯素受體拮抗劑、IL-1 作用以及釋放出抑制劑、ILra、H₁-受體拮抗劑；激胺-B₁-以及 B2-受體拮抗劑；前列腺素抑制劑，例如 PGD-、PGF-、PGI₂-以及 PGE-受體拮抗劑；凝血黃素 A₂(TXA₂-)抑制劑；5-以及 12-脂肪加氧酶抑制劑；白三烯素 LTC₄-、LTD₄/LTE₄-以及 LTB₄-抑制劑；PAF-受體拮抗劑；MEK 抑制劑；IKK 抑制劑；MKK 抑制劑；和各種不同親水性基團共存的金硫基形式；免疫抑制的藥劑，例如：環孢子菌素、硫唑嘌呤以及甲胺蝶呤；消炎的糖皮質激素；青黴胺；羥氯喹；抗-痛風藥劑，例如：秋水仙素；黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如：別嘌呤醇以及尿酸排泄劑藥劑，例如、丙磺舒、磺吡啶酮以及溴酚吡酮。

適用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物亦可與抗癌劑，例如：血管內皮抑制素以及血管生成抑制素；或細胞毒素藥品，例如：adriamycin、柔毛霉素、順鉑、

(53)

表鬼臼毒(素)吡喃葡萄糖苷、鬼臼亞乙苷、紫杉醇、泰索帝；以及生物鹼，例如：長春新鹼以及抗代謝物(例如：甲胺蝶呤)結合使用。

適用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物亦可與用來克服造成粥樣硬化後果(包括高血壓、心肌局部缺血包括心絞痛、充血性心臟衰弱以及心肌梗塞)的抗高血壓藥品及其它心血管藥品結合使用，其係選自血管擴張劑例如肼酞嗪、 β -腎上腺素能受體拮抗劑例如心得安、鈣通道阻斷劑例如硝苯吡啶、 α_2 -類腎上腺素性質之促效劑例如氯壓定、 α -腎上腺素能受體拮抗劑例如哌唑嗪以及羥一甲基戊二酸單鹽 CoA-還原酶抑制劑(抗高膽固醇血症劑)例如洛伐他汀或阿伐他汀。

適用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物亦可結合一種或多種抗生素、抗真菌的、抗原生動物的、抗病毒的或相似治療劑投用。

適用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物亦可與 CNS 藥劑例如抗憂鬱藥(例如舍曲林)、抗-帕金森氏病的藥品(例如左旋多巴、理可匹、米拉匹、MAOB 抑制劑例如西拉情以及雷沙吉蘭、comP 抑制劑例如他斯馬、A-2 抑制劑、多巴胺重攝取抑制劑、NMDA 拮抗劑、尼古丁促效劑、多巴胺促效劑以及神經元一氧化氮合成酶抑制劑)以及抗-老年痴呆症藥品例如多奈吡齊、他克林、COX-2 抑制劑、丙戊茶鹼或米打弗尼結合使用。

適用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物亦可

(54)

與骨質疏鬆症藥劑例如羅拉西分 (roloxifene)、拉說弗西分 (lasofoxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene) 或弗所馬 (fosomax) 以及免疫抑制劑例如 FK-506 以及納巴黴素結合使用。

其它可經由以發明組合本身、或內含於下列定義之藥學組成物治療之哺乳動物疾病以及病症，包括：發燒（包括風濕熱及與流行性感冒及其它病毒感染併發的發燒）、普通感冒、痛經、經痛、炎性腸病、局部性迴腸炎、氣腫、急性呼吸窘迫綜合症、氣喘、支氣管炎、慢性堵塞型肺病、阿爾茨海默病、器官移植毒性、木孔病、過敏反應、接觸性過敏症、癌症（例如實體瘤癌症包括結腸癌、乳癌、肺癌以及攝護腺癌；造血系統惡性腫瘤包括白血病以及淋巴瘤；何傑金病；再生障礙性貧血、皮膚癌以及家族性腺瘤樣息肉病）、組織潰瘍、胃潰瘍、胃炎、局部腸炎、潰瘍性結腸炎、憩室炎、復發性胃腸損害、胃腸的傷流、凝結、貧血、滑膜炎、痛風、類風濕性脊椎炎、再狹窄症、牙週病、大泡性表皮鬆解、骨質疏鬆症、人造關節植入物鬆弛、粥樣硬化（包括動脈粥樣硬化的斑點破裂）、主動脈的動脈瘤（包括腹部的主動脈的動脈瘤以及腦部主動脈瘤）、結節性動脈外層炎、充血性心臟衰弱、心肌梗塞、中風、大腦局部缺血、頭部創傷、脊髓受傷、神經痛、神經退化病症（急性的以及慢性的）、自體免疫疾病、杭丁頓氏舞蹈病、帕金森病、周期性偏頭痛、沮喪、周圍神經病變、疼痛（包括下背部以及頸痛，頭痛以及牙痛）、齒齦炎

(55)

、大腦的澱粉狀蛋白血管病變、心智活化刺激的或認知增強、側索硬化性肌肉萎縮症、多發性硬化、眼血管生成、角膜損害；傷害、視網膜黃斑變性、結膜炎、傷口癒合異常、肌或關節扭傷或拉傷、肌腱炎、皮膚病(例如牛皮癬、皮膚發炎、硬皮病以及皮膚炎)、重症肌無力、多肌炎、肌炎、黏液囊炎、燒傷、糖尿病(包括糖尿病 I 型及 II 型、糖尿病視網膜病、神經病以及腎病)、腫瘤侵入、腫瘤生長、腫瘤移轉、角膜結疤、硬皮病、免疫營養缺乏病(例如人類愛滋病及 FLV，發生在貓身上的 FIV)、敗毒病、早產、血內凝血酵素原過少、血友病、甲狀腺炎、肉狀瘤病、畢氏(Behcet's)症候群、過敏症、腎臟病、立克次氏體的感染(例如萊姆關節炎、埃氏症(Erlichiosis)、原蟲，原生動物疾病(例如瘧疾、梨形蟲屬、球蟲)、繁殖性病症(例如牲畜)、癲癇、痙攣、以及敗血性休克。

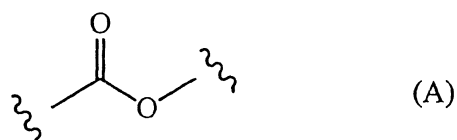
文中所述之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物係為有用的人類以及獸醫藥物，可用以預防及治療骨關節炎、預防及治療類風濕性關節炎、改進關節功能；緩和疼痛包括(但非限於)OA 疼痛、RA 疼痛、關節疼痛、發炎性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、骨癌疼痛；由 IL-6、IL-6sR、或 IL-6 與 IL-6sR 合併調節的疼痛、由內皮素-1 調節的疼痛、靜態觸摸痛、動態觸摸痛、機械性疼痛、頭痛疼痛、及其類似者；以及預防和抑制哺乳動物之軟骨損害；以及治療任何其它有軟骨損害症狀或受處

(56)

理症狀之病理學與此相關之疾病或病症。

本文之術語及片語之定義如下或在說明文中另行定義。

"經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物"係與"活性化合物"意義相同，意指可供上述本發明方法、組成物、或組合物、或其醫藥學上可接受的鹽類、或任何其它形式使用之經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物。經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物是上述任何化合物，包括環醚，其包括酮基-經取代的醚化合物，其中醚之氧原子包含下式官能基(A)：

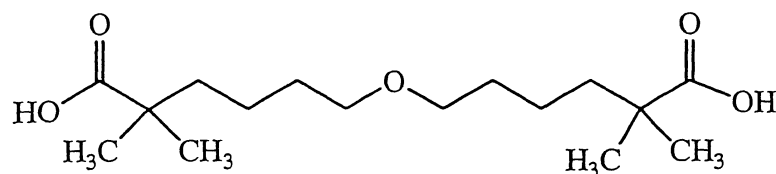


及酮基-經取代的硫醚化合物，其為經取代的二烷基亞砜或經取代的二烷基砜。

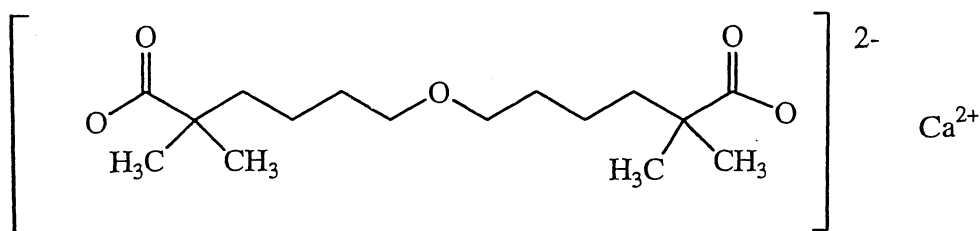
任何在此描述成活性化合物之化合物均可用於任何本發明方法、組成物、或組合物。

經取代的二烷基醚 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基))-2,2-二甲基-己酸可由下列結構式代表：

(57)



經取代的二烷基醚 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽可由下列結構式代表：



經取代的二烷基醚 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之其它習知名稱包括 "6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸單鈣鹽"、"6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸單鈣鹽"、"6,6'-氧基雙(2,2-二甲基己酸)"、"CI-1027"以及珍卡賓(gemcarbene)鈣。臨床已將 CI-1027 用於治療血脂異常。在此 CI-1027 為經取代二烷基醚單鈣鹽。

經取代的二烷基醚 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽可具有許多不同物理的形式，包括結晶形式 1 以及結晶形式 2。經取代的二烷基醚 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結晶形 1 以及結晶形 2 已揭示於 PCT 國際專利申請案公告 WO 01/55078。各結晶形式之用途係在本發明方法範圍之內。

(58)

結晶形 1 之 X-光繞射模式實質上包含：

#	2-Theta	d(A)	Peak	P%	Area	Area%	FWHM
1	6.760	13.0648	5106	100.0	1497	100.0	0.234
2	8.183	10.7953	1743	34.1	435	29.1	0.200
3	8.560	10.3207	1866	36.5	543	36.3	0.233
4	9.239	9.5638	234	4.6	29	1.9	0.096
5	9.760	9.0546	972	19.0	220	14.7	0.181
6	10.569	8.3634	156	3.1	12	0.8	0.061
7	11.141	7.9353	178	3.5	29	1.9	0.130
8	13.760	6.4304	266	5.2	46	3.1	0.138
9	15.599	5.6761	338	6.6	63	4.2	0.148
10	16.740	5.2917	433	8.5	64	4.3	0.118
11	17.420	5.0866	1890	37.0	689	46.0	0.291
12	20.639	4.3000	523	10.2	128	8.5	0.196
13	21.391	4.1505	188	3.7	20	1.3	0.085
14	22.139	4.0119	445	8.7	74	4.9	0.132
15	31.559	2.8326	270	5.3	24	1.6	0.070

(59)

結晶形 2 之 X-光繞射模式實質上包含：

#	2-Theta	d(A)	Peak	P%	Area	Area%	FWHM
1	7.259	12.1686	9283	100.0	2482	100.0	0.214
2	8.739	10.1100	4191	45.1	603	24.3	0.115
3	9.386	8.9628	967	10.4	161	6.5	0.133
4	11.659	7.5838	430	4.6	49	1.9	0.089
5	13.955	6.3408	305	3.3	58	2.3	0.151
6	14.220	6.2233	326	3.5	73	2.9	0.178
7	15.387	5.7537	278	3.0	19	0.7	0.053
8	16.461	5.3806	986	10.6	187	7.5	0.152
9	17.361	5.1039	1490	16.1	348	14.0	0.187
10	18.063	4.9069	1284	13.8	323	13.0	0.201
11	19.302	4.5947	871	9.4	166	6.7	0.152
12	19.862	4.4664	686	7.4	142	5.7	0.166
13	20.200	4.3923	457	4.9	103	4.1	0.179
14	21.178	4.1918	656	7.1	97	3.9	0.117
15	21.641	4.1031	167	1.8	6	0.2	0.029
16	22.300	3.9833	794	8.6	192	7.7	0.193
17	23.218	3.8278	247	2.7	23	0.9	0.071
18	24.100	3.6897	183	2.0	34	1.3	0.145
19	25.481	3.4928	487	5.2	141	5.7	0.231
20	28.800	3.0974	134	1.4	14	0.6	0.083
21	29.297	3.0459	259	2.8	28	1.1	0.084
22	30.700	2.9099	287	3.1	20	0.8	0.055

經取代的二烷基醚 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽可進一步以水合物存在，在 PCT 國際專利申請案公告 WO 01/55078 為習知 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸單鈣水合鹽。此水合物或另一形式之用途係在本發明方法範圍之內。

(60)

經取代的二烷基醚 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，可進一步的為 C_1 - C_{12} 醇溶合物，包括乙醇、甲醇、1-丙基醇、2-丙基醇、或 1-丁醇溶合物，習知之名稱分別是 PCT 國際專利申請案公告 WO 01/55078 中之 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸單-鈣鹽乙醇溶合物、6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸單-鈣鹽甲醇溶合物、6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸單鈣鹽 1-丙基醇溶合物、6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸單鈣鹽 2-丙基醇溶合物、6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸單鈣鹽 1-丁醇溶合物。此類以及其它醇溶合物形式之用途係在本發明方法範圍之內。

"治療性生物藥劑"包括 CP-870、etanercept(一種腫瘤壞死因子 α ("TNF- α ")受體免疫球蛋白分子；商品名 ENBREL® 以及 ENBREL ENTANERCEPT®, Immunex Corporation, Seattle, Washington 生產)；因力西馬(infliximab)(抗-TNF- α 嵌合型免疫球蛋白 1K 單株抗體；商品名 REMICADE®, Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania 生產)；甲胺蝶呤(商品名 RHEUMATREX®, American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey 生產)，以及 adalimumab(抗-TNF- α 人類單株抗體；商品名 HUMIRA®, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois 生產)。

"力大尼西(Etanercept)"係指雙體融合型蛋白，其包含與人類免疫球蛋白 Gi 之 Fc 段聯結的人類 75 千道爾頓

(61)

("p75")腫瘤壞死因子受體("TNFR")之細胞外配體-結合段。力大尼西(Etanercept)的Fc成分含有免疫球蛋白G1的C_H2結構區、C_H3結構區以及樞紐區，但非C_H1結構區。力大尼西(Etanercept)是在中國倉鼠卵巢("CHO")哺乳動物細胞表現系統中以重組脫氧核糖核酸科技製成。其係由934個胺基酸組成且表觀分子量約150千道爾頓。力大尼西(Etanercept)是一種腫瘤壞死因子 α ("TNF α ")抑制劑。

力大尼西在美國市場之商品名為 ENBREL® 以及 ENBREL ENTANERCEPT®, 用以治療類風濕性關節炎以及牛皮癬性關節炎。ENBREL® 以及 ENBREL ENTANERCEPT® 是由 Immunex Corporation, Seattle, Washington 註冊。ENBREL® 是無菌、白色、不加防腐劑的冷凍乾燥粉劑，在以所提供的1毫升 Sterile Bacteriostatic Water for Injection, USP(內含0.9%苯甲醇)重新調製之後作為非經腸道用藥。重新調製後，ENBREL® 溶液為清澈無色，酸鹼度為 7.4 ± 0.3 。各單次用途之 ENBREL® 小管含有25毫克力大尼西、40毫克甘露糖醇、10毫克蔗糖、以及1.2毫克緩血酸胺。

本文術語"因力西馬(infliximab)"包括在美國市場用以治療類風濕性關節炎之商品 REMICADE®。REMICADE® 是由 Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania 註冊。

本文術語"甲胺蝶呤"包括化合物名稱 N-[4-[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]甲基胺基]苯甲醯基]-1-麩胺酸、或其醫藥學上可接受的鹽類。甲胺蝶呤係用於治療某些腫瘤疾

(62)

病、嚴重的牛皮癬、以及成年類風濕性關節炎。例如，有一種口服的甲胺蝶呤鈉藥片的治療用包裝系統稱為 RHEUMATREX® Methotrexate Sodium Dose Pack，設計成每週投服劑量 5 毫克、7.5 毫克、10 毫克、12.5 毫克、以及 15 毫克甲胺蝶呤及下列醫藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑、或載體：乳糖、硬脂酸鎂、以及預明膠化的澱粉。RHEUMATREX® 係由 American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey 註冊。藥片中亦可含有玉米澱粉。甲胺蝶呤亦可以注射在肌肉內、靜脈內、動脈內、或腦脊髓膜內投用。

COX-2 亦為習知的前列腺素合成酶-2、前列腺素 PGH_2 合成酶、以及前列腺素- H_2 合成酶-2。

COX-2 選擇型抑制劑意指一種對 COX-2 之抑制性較對 COX-1 更具選擇性之化合物，使得含 COX-1 之化合物的 IC_{50} 除以含 COX-2 之化合物的 IC_{50} 比值大於、等於 5，此比值係以一種或多種測定方法測定。測試化合物是否為選擇型 COX-2 抑制劑時僅須用數種在此技藝中之已知試驗方法測試即可。

環氧合酶("COX")之形式目前已知有兩種，一種是基本型同質體(constitutive isoform)的環氧合酶-1("COX-1")，另一種則是誘發型同質體(inducible isoform)環氧合酶-2("COX2")，後者在發炎部位會向上調控表現。COX-1 具有生理作用且負責胃腸及腎保護。另一方面，COX-2 在病理上具有作用且一般相信是發生炎症時的主要同質體。習

(63)

見 COX 抑制劑 (通常為 COX-1 及 COX-2 非選擇性抑制劑) 的治療用途，受限於與藥物相關的副作用，包括致命性潰瘍及腎毒性。選擇性抑制 COX-2 之化合物會具有消炎效應而無相關於 COX-1 抑制的不良副作用。

為了本發明目的，選擇型 COX-2 抑制劑包括化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，其係選自：

LAS-34475；

UR-8880；

ABT-963；

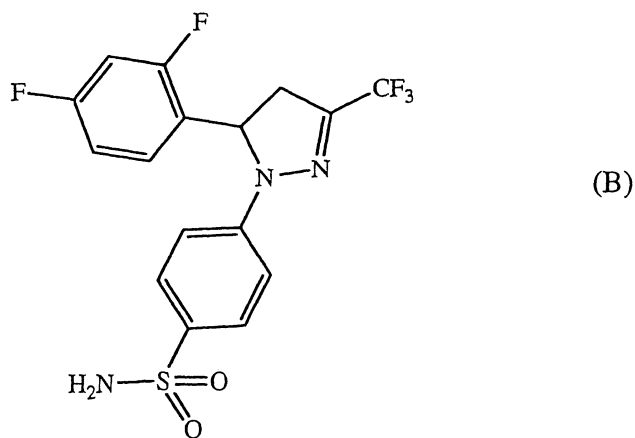
瓦得西 (valdecoxib)；

BMS-347070；

希樂葆 (CELECOXIB)；

Tilacoxib；

式 (B) 化合物



CS-502 [Chemical Abstracts Service Registry Number ("CAS Reg. 數目") 176429-82-6]；

(6aR,10aR)-3-(1,1-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氫-1-羥基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]呋喃-9-羧酶 ("CT-3")；

(64)

CV-247 ;

2(5H)-呋喃酮 , 5,5-二甲基-3-(1-甲基乙氧基)-4-[4-(
甲磺酰基)苯基]-("DFP") ;

卡洛芬 (商 品 名 RIMADYL® , Pfizer, Inc., New York,
New York) ;

Deracoxib (商 品 名 DERAMAXX® , Novartis AG,
Basel, Switzerland) ;

Etoricoxib (商 品 名 ARCOXIA® , MERCK & CO.,
Inc., Whitehouse Station, New Jersey) ;

GW-4063 81 ;

Tiracoxib ;

Meloxicam ;

Nimesulide

2-(乙 酰 基 氧 基) 苯 甲 酸 , 3-[(硝 基 氧 基) 甲 基] 苯 基 酯
("NCX4016") ;

Lumiracoxib(商 品 名 PREXIGE® by Novartis AG,
Basel, Switzerland) ;

Parecoxib (trade name application pending for
DYNASTAT® by G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois) ;

P54 (CAS Reg. No. 130996-28-0)

Rofecoxib (商 品 名 VIOXX® by MERCK & CO., Inc.,
Whitehouse Station, New Jersey) ;

ReviMiD ;

2,6-雙 (1,1-二 甲 基 乙 基)-4-[(E)-(2-乙 基 -1,1-二 酮 基 -

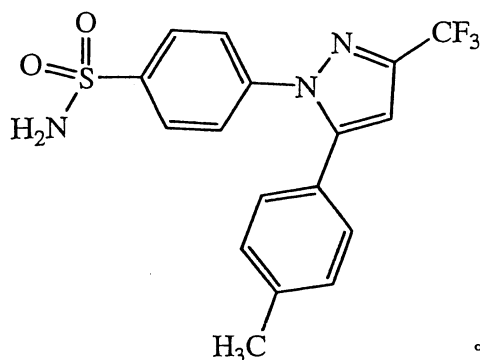
(65)

5-異噻唑烷-1-亞基)甲基]酚("S-2474")；

5(R)-硫-6-磺胺-3(2H)-苯并呋喃酮("SVT-2016")；以及 N-[3-(甲醯胺基)-4-酮基-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-7-基]-甲烷磺胺("T-614")；或

其醫藥學上可接受的鹽類。

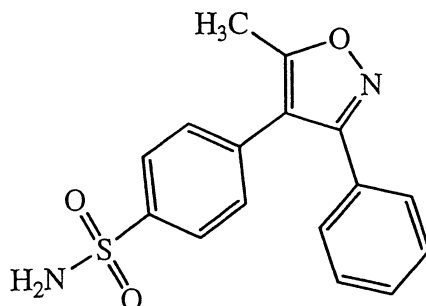
本文之術語"希樂葆"意指名稱爲 4-(5-(4-甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-苯磺胺之化合物。希樂葆爲一種選擇性環氧合酶-2("COX-2")抑制劑，目前由美國食品藥品管理局批准用於治療骨關節炎、類風濕性關節炎、以及息肉病-家族性腺瘤。希樂葆在市場之商品名爲"CELEBREX®"。目前臨床試驗以希樂葆治療膀胱癌、化學預防性-肺癌、以及術後疼痛，並已註冊用於治療痛經。希樂葆之構造如下：



本文之術語"瓦得西(valdecoxib)"意指這化合物名稱爲 4-(5-甲基-3-苯基-4-異噁唑基)-苯磺胺，其係描述於美國專利第 5,633,272；5,859,257；以及 5,985,902 號，全文在此并入作爲參考文獻。瓦得西(valdecoxib)已經美國食品藥品管理局批准用於治療骨關節炎、類風濕性關節炎、痛經、以及普通疼痛，並以商品名"BEXTRA®"上市。

(66)

瓦得西 (valdecoxib) 目前正進行治療周期性偏頭痛的臨床試驗。瓦得西 (valdecoxib) 之構造如下：



卡洛芬以及 deracoxib 均顯示為治療動物性關節炎，尤其是狗。

本文之術語 "用途"，"使用"，以及 "採用"，及其衍生物，均可互通於描述本發明方法、組成物、或組合物。

本文之術語 "包括"、"具有"以及 "內含"，除非特別說明，均是開放式結尾。

"攪合"或 "攪和劑"意指所混合的成分包含異質的或均質的混合物。在某些情況下以均質混合物較佳。在其它情況下以異質混合物較佳。

本文之術語 "ED40"意指足以抑制軟骨損害或可至少治療 40%以上待處理的上述疾病或病症病人的藥物劑量，其中包括活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。

本文之術語 "藥物"之意義與 "治療劑"、"活性成份"、"活性化合物"、以及 "有效成份"相同，其中包括無毒性的治療劑例如活性化合物、希樂葆、或其醫藥學上可接受的鹽類、瓦得西 (valdecoxib)或其醫藥學上可接受的鹽類，並可進一步的包含上述一或兩種其他治療劑。

(67)

本文之術語 "無毒性的" 意指其有效劑量為在 10% 或以上之病患數觀察到毒性的劑量之 10 倍或以上。

本文之術語 "病人" 意指哺乳動物，且二種術語可互通。

為了本發明之目的，本文之術語 "哺乳動物" 包括人類、寵物例如貓以及狗、家畜例如馬、牛、豬隻、山羊、以及羊、以及實驗動物例如天竺鼠、兔子、老鼠、小鼠、倉鼠、以及猴子、以及其導入外來基因的變異體。以人類病人較佳。寵物亦佳，尤其是狗、貓以及馬。亦佳的是實驗動物，尤其是兔子、老鼠、小鼠、以及猴子、以及其導入外來基因的變異體。

"寵物" 包括狗、貓、兔子、倉鼠、猴子、馬、以及其它種家庭或穀倉寵物。

"家畜" 在此意指已馴化的四足獸，其包括一些為了肉及不同副產品而飼養者，例如，牛科動物包括牛隻以及其它牛科成員，豬科動物包括國產的、家用的、自製的豬以及其它豬科成員、綿羊動物包括羊以及其它羊屬、國產的、家用的、自製的山羊以及其它山羊屬成員；馴化的四足獸為了特別任務而飼養者，例如用於作為載重動物，例如，馬科動物包括國產的、家用的、自製的馬以及其它馬科成員、或為了搜尋以及警戒任務，例如犬科動物物包括國產的、家用的、自製的狗以及其它犬科成員；以及馴化的四足獸主要為了休閒的目的而飼養者，例如，馬屬以及犬屬成員、與貓科動物包括國產的、家用的、自製的貓以及

(68)

其它貓科家族成員。

爲了本發明之目的，本文之術語"關節炎"包括骨關節炎、類風濕性關節炎、退化性關節疾病、脊椎關節病、痛風(性)的關節炎、全身性紅斑狼瘡、幼年的，少年關節炎、以及牛皮癬性關節炎。本發明方法、組成物、或組合物使用之此經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物亦運用於治療退化性關節疾病、脊椎關節病、痛風(性)的關節炎、全身性紅斑狼瘡；幼年型，少年型關節炎，以及牛皮癬性關節炎。

"軟骨損害"意指關節軟骨以及軟骨下骨骼病症，其特徵在於關節部位以及周圍組織肥大，其可能或未伴隨著關節軟骨表面惡化。在此之軟骨損害係指關節軟骨損害。

軟骨是一種多重細胞組織，存在於關節內襯以及其它身體部位，例如包括鼻部。軟骨組織在關節活動時提供無摩擦表面，並形成身體的軟組織，例如鼻部之鼻孔。當軟骨組織因疾病或創傷而損害時，即形成斷裂的產物，而組織的生理功能即受損。身體中之軟骨主要有三種型態，包括關節軟骨。

"抑制軟骨損害"意指化合物、或上述組合對於一些在疾病或病症病理學上包含軟骨損害的疾病和病症其任何一種或多種軟骨損害現象之病理特徵或症狀能部份或全部消除、緩和、抑制或防止引發、抑制發展、防止進一步的發展、或逆轉進展之治療效果。對於有軟骨損害風險之病人

(69)

可如同軟骨受損之病人接受醫療進行預防性處理。

疾病或病症之病理特徵與身體構造的變化相關，此係為身體受到疾病或病症折磨之直接或間接結果。該結構性變化可經由臨床上觀察、組織切片檢查、病理檢驗或以影像技藝例如 X-光或磁力共振掃描受侵襲部位的構造加以確認。病理特徵的示範實例包括組織病理性軟骨損害、骨質增厚或疏鬆、肌肥大、纖維變性、韌帶或肌腱裂傷等。

本文之術語"骨關節炎"包括關節疾病的主要特徵為病理特徵是關節軟骨損害，此外可能有關節疼痛症狀。骨關節炎病人並不會有關節發炎症狀，雖然有時會感到短暫的發炎性的灼熱。

本文之術語"類風濕性關節炎"包括關節風濕疾病，其主要特徵在於關節炎症狀，並可視時伴有關節疼痛。類風濕性關節炎病人最後亦會有關節軟骨損害。

本文之術語"治療"意指投用一種或多種本發明方法上述定義之化合物、或組合物使受治療之任何一種疾病和病症的一種或多種病徵或症狀，包括(但非限於)軟骨損害的病理特徵和疼痛症狀及炎症，部份或全部消除、緩和、抑制或防止引發、抑制發展、防止進一步的發展、或逆轉進展。對於有疾病或病症風險之病人可如同有疾病或病症之病人接受醫療進行預防性處理。

本文之術語"預防"意指依據本發明上述定義之方法對有罹患此待預防疾病或病症風險之無症狀病人預防性地投用一種或多種本發明之活性化合物或結合物以抑制引發相

(70)

關的病理特徵或症狀，包括(但非限於)軟骨損害病理特徵和疼痛症狀及炎症。此外，一旦開始引發病理特徵或症狀，預防意指預防進一步的進展或逆轉進展部份或全部病理特徵或症狀。

如上述，活性化合物可預防性地投用以預防或抑制無症狀的病人(哺乳動物)引發骨關節炎、類風濕性關節炎、關節功能喪失、軟骨損害、或任何疼痛。有罹患此待預防疾病或病症風險的無症狀病人可經分析遺傳影響(遺傳性或自發性突變疾病以及病症)、家族病史、職業、運動習性、普通醫學篩檢等確認。

本文之術語"改進"意指依本發明上述定義之方法投用一種或多種化合物或結合物以部份或全部消除或防止喪失、抑制進一步喪失、改善患有任何一種可改善之疾病及病症的病人其任何一種或多種功能之臨床評估結果，包括(但不限於)類風濕性關節炎以及骨關節炎。

"關節功能"係關於對患有任何一種可改善之疾病以及病症之病人，包括(但不限於)類風濕性關節炎以及骨關節炎疾病，其任何一種或多種關節功能的臨床評估結果，包括僵硬度、位移範圍、靈活性、以及位移相關的症狀(例如，步態改變、疼痛、發熱、或發炎)。臨床上可用 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index ("WOMAC")評估關節功能。

"緩和疼痛"意指依本發明方法上述定義之一種或多種化合物或結合物對於消除、或抑制或防止引發、抑制、降

(71)

低、防止、或抑制病人的疼痛，包括(但非限於)抑制、降低、預防、抑制或除去由於軟骨損害引起的疼痛症狀、急性疼痛、慢性疼痛、機械性疼痛、靜態觸摸痛、動態觸摸痛、骨癌疼痛、頭痛、骨關節炎疼痛、發炎性疼痛、以及相關於自體免疫疾病或肌纖維痛的疼痛之效應。

"關節疼痛"意指任何關節疼痛。

"骨關節炎疼痛"意指骨關節炎關節部位的關節痛。

"類風濕性關節炎疼痛"意指類風濕性關節炎關節部位的關節疼痛。

"發炎性疼痛"意指由於任何組織發炎的水腫或腫脹所造成的疼痛，包括發炎性的關節疼痛。發炎性的關節疼痛包括類風濕性關節炎疼痛。

"機械性疼痛"意指相關於身體構造受傷或損害的疼痛，包括骨關節炎疼痛、外科疼痛、燒傷疼痛、骨癌疼痛、等。

"急性疼痛"意指任何疼痛，包括(但非限於)關節疼痛、骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼痛、發炎性疼痛、燒傷疼痛、割傷疼痛、外科疼痛、肌纖維痛、骨癌疼痛、經痛、背痛、頭痛、靜態觸摸痛、以及動態觸摸痛，若未處理則每次持續1分鐘至91天、1分鐘至31天、1分鐘至7天、1分鐘至5天、1分鐘至3天、1分鐘至2天、1小時至91天、1小時至31天、1小時至7天、1小時至5天、1小時至3天、1小時至2天、1小時至24小時、1小時至12小時、或1小時至6小時。急性疼痛包括(但並

(72)

不限於)關節疼痛、骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼痛、發炎性疼痛、燒傷疼痛、割傷疼痛、外科疼痛、肌纖維痛、骨癌疼痛、經痛、背痛、頭痛、靜態觸摸痛、動態觸摸痛、急性的關節疼痛、急性的骨關節炎疼痛、急性的類風濕性關節炎疼痛、急性的發炎性疼痛、急性的頭痛、急性的經痛、急性的背痛、以及急性肌纖維痛。急性疼痛可選自急性的關節疼痛、急性的骨關節炎疼痛、急性的類風濕性關節炎疼痛、急性的發炎性疼痛。急性疼痛可選自急性的關節疼痛、急性的骨關節炎疼痛、急性的類風濕性關節炎疼痛。急性疼痛可選自急性的關節疼痛以及急性的骨關節炎疼痛。

緩和急性疼痛意指投用第一劑活性化合物或包含經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物和另一有效成份之組合後可在 91、31、7、5、3 或 2 天、或 24、12、6、3、2、1、0.5、0.25、0.20、0.17、或 0.10 小時之內感受到疼痛緩和效果。

"慢性疼痛"意指任何疼痛，包括(但非限於)關節疼痛、骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼痛、發炎性疼痛、燒傷疼痛、割傷疼痛、外科疼痛、肌纖維痛、骨癌疼痛、經痛、背痛、頭痛、靜態觸摸痛、動態觸摸痛、慢性的關節疼痛、慢性的骨關節炎疼痛、慢性的類風濕性關節炎疼痛、慢性的發炎性疼痛、慢性的頭痛、慢性的背痛、以及慢性肌纖維痛，若未處理則每次發作會持續超過 91 天、6

(73)

月、1年、5年、或10年。慢性疼痛可選自慢性的關節疼痛、慢性的骨關節炎疼痛、慢性的類風濕性關節炎疼痛、慢性的發炎性疼痛、慢性的頭痛、慢性的背痛、以及慢性肌纖維痛。慢性疼痛可選自慢性的關節疼痛、慢性的骨關節炎疼痛、慢性的類風濕性關節炎疼痛。慢性疼痛可選自慢性的關節疼痛以及慢性的骨關節炎疼痛。

緩和慢性疼痛意指投用第一劑活性化合物或其它有效成份後可在91、60、31、28、21、14、7、3、或2天或24、12、6、3、2、1、0.5、0.25、0.20、0.17、或0.10小時之內感受到疼痛緩和效果。

"其中疼痛係經IL-6、IL-6sR、或IL-6受體調節"意指病人的疼痛在對病人投用細胞激動素介白素-6("IL-6")、其細胞-結合的受體介白素-6受體("IL-6受體")、或介白素-6之溶解性受體("IL6sR"，為可與IL-6結合的未結合IL-6受體斷片)抑制劑後可予以緩和。經IL-6、IL-6sR、或IL-6受體調節疼痛之抑制劑亦可以下列生物方法5確認。IL-6、IL-6sR、或IL-6受體之抑制劑分別包括IL-6、IL-6sR、或IL-6表現或生物活性抑制劑及IL-6、IL-6sR、或IL-6清除啟動子。

起因於器官(例如：腦、心臟、或肝)氧氣不足造成之實質疼痛(>10%)並不屬於在此揭示之任何疼痛。

"有效治療量"以及"有效量"為同義字且代表一個上述化合物或組合的用量，其足以使待治療的特定病人應該或可能會發生的疾病或病症之任何一種或多種病理特徵或症

(74)

狀予以部份或全部緩和、消除、抑制或防止引發,或抑制進展、防止進一步的進展、或逆轉進展。

治療有效量或有效量意指一個足以使所投藥的病人達到所要求效應的數量。例如,當提及抑制軟骨損害時,有效治療量即包括抑制軟骨損害有效量。當提及處理骨關節炎時,有效治療量即包括骨關節炎治療有效量。當提及緩和疼痛時,有效治療量即包括緩和疼痛有效量。當提及緩和骨關節炎或類風濕性關節炎疼痛時,有效治療量即分別包括緩和骨關節炎或類風濕性關節炎疼痛有效量。

內皮素-1 為 21 個 類殘基的成員之一。內皮素肽類是由大批細胞類型因應不同刺激所產生,且經由專一性 ET_A 以及 ET_B 受體調節。 ET_A 類型之受體對於內皮素-1 的親和性高於對內皮素-3,並可由技藝上已知的拮抗劑選擇性阻塞。

具有消炎、止痛藥、抗關節炎、或軟骨損害抑制效應或此類效應之任何組合之活性化合物可立即由醫藥學的或醫學技藝的平常技能之一確認,其係藉由測定經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物以任何種熟知的測定方法來測定經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物對於軟骨損害、關節炎、炎症、或疼痛之效應。此類測定方法包含使用軟骨樣品的離體測定法以及在活體內測定整隻動物之軟骨降解、抑制炎症、或緩

(75)

和疼痛。

例如，關於在體外測定軟骨損害，可將某個數量的活性化合物或對照組載劑與軟骨損害劑投用於軟骨，其兩個測試的軟骨損害抑制效應即以軟骨的總體檢查或組織病理學檢查研究，或以生物標識測量軟骨損害例如，例如蛋白多糖含量或羧脯胺酸含量。此外，在活體內測定分析軟骨損害可依下列進行：可將某個數量的活性化合物或對照組載劑與軟骨損害劑投用於動物，而所測定之經取代的二烷基醚、經取代的芳基烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的烷基化合物對動物軟骨的效應可由軟骨的總體檢查或組織病理學檢查、觀察對於急性模式中因軟骨損害而造成受侵襲關節的功能受損的效應、或以生物標識測量軟骨損害評估，例如，例如蛋白多糖含量或羧脯胺酸含量。

數個確認具有抑制軟骨損害性質之活性化合物的方法如下述。分析時之用量依所使用的特定分析而異，但無論如何均不超過在該特定分析中熟知的可容許化合物最大量。

同樣地，具有疼痛-緩和性質的經取代二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物均可使用多種在活體內動物疼痛模式其中任何一種確認。許多在活體內動物關節疼痛模式 of 是技藝上已知的，而內皮素-1 調節疼痛的模式已描述於 Piovezan, Anna P., et al., British Journal

(76)

of Pharmacology, 2000 ; 129 : 961-968 , 其全文在此併入參考文獻。

同樣地，具有抗發炎性質的經取代二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物均可使用多種在活體內動物之抗發炎模式中任何一種確認。例如，以炎症模式為例，請參閱美國專利第 6,329,429 號，其全文在此併入參考文獻。

同樣地，具有抗關節炎性質的經取代二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物均可使用多種在活體內動物之抗關節炎模式中任何一種確認。例如，以關節炎模式為例，亦參閱美國專利第 6,329,429 號。

臨床上醫師可使用標準評估調查表例如 WOMAC 或 Patient Global Impression of Change ("PGIC")評估病人之需要、或因應治療骨關節炎、類風濕性關節炎、損害的關節功能、疼痛包括骨關節炎疼痛、類風濕性關節炎疼痛、急性疼痛、關節疼痛、慢性疼痛、發炎性疼痛、經 IL-6、IL-6sR、或 IL-6 受體調節之疼痛、或機械性疼痛。

除了評估病人需要、或因應治療上述疼痛狀態及骨癌疼痛、由內皮素-1 調節的疼痛、靜態觸摸痛、以及動態觸摸痛之外，醫師可使用疼痛評估尺，稱為例如 Visual Analog Scale ("VAS")，其中會要求病人根据其疼痛程度以代表無疼痛的左錨(錨狀骨針)及代表可能最疼痛的右錨

(77)

在 100 毫米線上標示，或 Likert 分數，其中會要求病人將其疼痛以數值 0(無疼痛)至 10(最痛)標示。

本發明方法、組成物、或組合物使用之化合物可單獨調製或和一種或多種其它可配成預期組合的治療劑共同調製，其中包括之該不同藥品半生期不同，以形成釋放時間不同之該緩釋型藥品而達成較均勻用藥；或者，對非人類病患而言，其藥用飼料劑型中的組合型使用該藥品係與攪和劑共存於飼料成份中。本發明並在此提供一種合併用藥之方法，其中藥品組合係藉由同步、或非同步、依序或同時投用組合中的指定藥品而達成；包括合併投用不同劑型及投用路徑；或依據不同投藥時間表但有規則且連續投用結合物，藉以使待治療病人之血漿中該藥品維持在所要求的含量，甚至在製成該組合之個別藥品並非同時投用於該病人時亦可達成。

在決定本發明方法活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類、或和選擇型 COX-2 抑制劑相同之組合於緩和疼痛、預防或治療骨關節炎、預防或治療類風濕性關節炎、改進關節功能、或預防或抑制軟骨損害的有效治療量時，一般執業醫生或獸醫可考慮的許多因素有執業醫生或獸醫的經歷、已發表的臨床研究報告、患者(即哺乳動物)年齡、性別、重量以及一般症狀、與待治療疾病、病症或症狀的型態以及程度、及患者使用的其它藥物(若有)。該量一般而言會介於約 0.1 毫克/公斤至約 300 毫克/公斤病人體重。典型的正常重量的成人劑量將介於約 10 至約 5000 毫

(78)

克/天。臨床上，主管機構例如美國，例如美國食品藥品管理局可規定特定的有效治療量。

該投用劑量可在上述範圍或含量，或可低於或高於以上之範圍，這些範圍視各個患者的特定需求、治療症狀之嚴重性、以及所使用的特定治療調配物而定。決定特定情況下的適當劑量乃為熟知的醫學或獸醫技藝。一般而言，治療可先從使用適用本發明方法的較小劑量活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類、或相同物質與另一治療劑之組合開始，此劑量係低於此特定患者之最適量。然後，劑量可小量增加直到達成最適效應為止。為了便利起見，視須要每日總劑量可於一日內分次投用。

本發明方法可藉由投用適於本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類、或相同物質與另一治療劑之組合，以單獨調製或調製成適於藥用的組成進行。在此簡述而將於下文詳述的本發明方法適用的藥學組成活性化合物、或其醫藥學上可接受鹽類，乃是由活性化合物與醫藥載體調製在劑量單位型式所製成。一些劑量單位型式之實施例為藥片、膠囊、藥丸、粉末、水溶性及非水溶性的口服溶液及懸浮液，以及包裝在容器內含有一個或多個劑量單位且能再分成單一劑的注射液。

一些適當的醫藥載體(包括醫藥學的稀釋劑)之實施例有明膠膠囊；糖類例如乳糖和蔗糖；澱粉例如玉米澱粉以及馬鈴薯澱粉；纖維素衍生物例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維；乙基纖維素、甲基纖維素、以及乙酸纖維素酞酸酯

(79)

；明膠；滑石粉；硬脂酸；硬脂酸鎂；植物油例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油、以及咖啡油；丙二醇、甘油；山梨糖醇；聚乙二醇；水；瓊脂；藻酸；等張的生理食鹽水、以及磷酸鹽緩衝劑溶液；與其它藥學調配物常用的相容物質。

本發明使用之組成物亦可含有其它成份例如著色劑、調味劑、及/或防腐劑。此類材料，若有的話，通常用量較少。組成物可視需要亦含有其它治療骨關節炎常用的治療劑。此外，組成物可視需要亦含有其它用以治療二級症狀的治療劑，例如，例如軟骨損害可能會或不會伴隨著炎症或疼痛。例如，組成物可含有阿司匹靈、甲氧萘丙酸、或類似的消炎止痛藥。

前述組成物的有效成分百分比變化範圍頗大，但實際上固態組成物之濃度可至少在 10%，一級液體組成物則至少 2%，兩者均高至約 95%。

適用本發明方法的典型活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類、或相同物質與另一治療劑之組合的投用路徑，是口服或不經腸道、腸胃外。例如，適用的靜脈內劑量介於 5 以及 50 毫克之間，而適用的口服的劑量介於 20 以及 800 毫克之間。劑量係在用於治療造成軟骨損害、關節功能喪失、或疼痛之疾病例如類風濕性關節炎以及骨關節炎之投藥範圍內，或將由醫師依據上述病人之需要測定。

在本發明適用方法中的經取代二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、

(80)

或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類、或相同物質與另一治療劑之上述組合，可以任何形式投用，包括單位劑量形式。適用本發明方法的活性化合物或其醫藥學上可接受的鹽類之本發明單位劑量形式，亦可包含其它用於治療造成軟骨損害關節功能喪失之疾病的化合物。

本發明的優點包含適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物較無毒性；容易製備；事實上，經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之耐受性佳，及便於IV以及口服投用。

另一個重要的優點為適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物代表一種新的關節炎疼痛以及軟骨損害機械式治療法。基於目前OA、OA疼痛、RA疼痛、軟骨損害、及上述其類似者之藥物治療方法的功效及/或安全限制，此點對病人很重要。例如，研究發現6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽並不抑制經鈣離子通道劑-刺激的老鼠嗜鹼白血球細胞表現之前列腺素-F2a("PGF2a")或經鈣離子通道劑-刺激的老鼠嗜鹼白血球細胞表現之白三烯素B4("LTB4")，因此並不具有胃腸傾向(例如：胃潰瘍以及傷流、消化不良、等)環氧合酶抑制劑，例如甲氧萘丙酸或吲哚美辛或5-

(81)

脂肪加氧酶抑制劑。

另一重要的優點是適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物並不會有在一些使用關節炎緩和疼痛劑 VIOXX®之病人身上觀察到的血壓上昇現象。例如，6-(5-羧基-5 甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽對於正常健康人類之血壓無效應或甚至使其略低(1-5 毫米汞柱)。

另一個重要的優點是適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物對在病理學上有軟骨損害的骨關節炎及其它疾病和病症提供改善疾病之活性。目前市面上尚未有藥物之療效通過批准。此外，目前發現有一種藥劑有此軟骨損害抑制效應以及 OA 與 RA 症狀(疼痛)治療效應，而本經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物可每日投用一次。若病人每天僅須服一種藥物而非二種且僅一顆藥丸取代而非兩種或多種，則病人的順服性提高。

此外，本發明可視需要減少目前用於治療患有軟骨損害和炎症及/或疼痛病人之抗發炎劑及/或緩和疼痛劑之用量或甚至消除。目前已知消炎藥以及止痛藥劑可產生不良副作用例如胃腸出血以及潰瘍。使用本發明抑制軟骨損害則可避免、還原或消除此類副作用。

(82)

適用本發明方法的活性化合物、或其適用本發明方法的醫藥學上可接受的鹽類、以及其醫藥學上可接受鹽類的中間物可用專業人士熟悉的有機化學技藝，以各式各樣的合成技藝、不同的有機化學合成的程序製備。這些合成步驟可參閱例如：Reagents for Organic Synthesis, by Fieser and Fieser, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2000; Comprehensive Organic Transformations, by Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc, New York, 1989; the series Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989, by Wiley-Interscience; the text Advanced Organic Chemistry, 4th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 1992; 或 the Handbook of Heterocyclic Chemistry by Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd, London, 1985。此外，熟悉技藝的專業人士可從許多化學文獻中發現一些用於製備中間物之方法，例如 the Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, 或 MDL Information Systems Gmbh (formerly Beilstein Information Systems Gmbh), Frankfurt, Germany。

適用於本發明方法、組成物、或組合物之化合物製劑使用的起始材料、試劑、溶劑、以及催化劑可購自商界或彼可採用如上述參考文獻或資源中之步驟輕易製得。

用於製備經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物之起始材料、試劑、溶劑、以及催化劑的

(83)

商品來源包括，例如：The Aldrich Chemical Company，及 Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, BACHEM, BACHEM A.G., Switzerland, or Lancaster Synthesis Ltd, United Kingdom 的其它子公司。

合成一些適用本發明方法、組成物、或組合物的化合物時可使用含有反應性官能基的起始材料、中間物、或反應產物。在化學反應中，反應性官能基可使用保護基保護以便反應性基團在所使用的反應條件下呈惰性。保護基係在進行需要保護基之反應步驟以前先引到起始材料之上。一旦不需要保護基，即可移除保護基。熟悉本技藝人士均知如何在合成活性化合物或其醫學上可接受之鹽類的過程將保護基中引入，然後再予以移除。引入以及去除保護基的已知程序及參考文獻有例如 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Greene T.W. and Wuts P.G., John Wiley & Sons, New York, New York, 1991，在此併入作為參考資料。因此，例如，下列保護基可用以保護胺基、羥基、以及其它基團：羧基醯基團例如，甲醯基、乙醯基、以及三氟乙醯基；烷氧羰基團例如，乙氧羰基、第三丁氧基羰基 (BOC)、 β,β,β -三氯乙氧羰基 (TCEC)、以及 β -碘乙氧羰基；芳烷基氧羰基例如，苄氧羰基 (CBZ)、對甲氧基苄氧羰基、以及 9-芴甲氧羰基 (FMOC)；三烷基矽烷基團例如，三甲基矽烷基 (TMS) 以及第三丁基二甲基矽烷基 (TBDMS)；以及其它基團例如，三苯甲基 (三苯甲基)、四氫呋喃基、乙烯基氧基羰基、正硝基苯基次磺醯基、

(84)

二苯基次膦醯基、對甲苯磺醯基(Ts)、甲磺醯基、三氟基、甲烷磺酸鹽磺醯基、以及苄基。保護基去除步驟之實施例包含：使用例如：氫氣在 50 psi 於氫化作用催化劑例如 10% 鈀/碳存在下氫解 CBZ 基團；使用例如：氯化氫於二氯甲烷、三氟乙酸(TFA)於二氯甲烷等酸解 BOC 基團；矽烷基團和氟離子反應、及以鋅金屬還原性裂解 TCEC 基團。

適用本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受鹽類的製劑全文在此并入上述專利以及專利申請案公告作為參考文獻。

下述研究中，劑量毫克/公斤意指每公斤測驗動物之體重所用的測試化合物重量之毫克數。

在下述生物方法 1、2、4、及 5 中，在肢腳爪上有對照組關節(僅投用測試化合物載劑的動物)和肢腳爪上有反側向測驗關節(僅投用測試化合物載劑的對照組或誘發組動物以及投用溶於測試化合物載劑之測試化合物之治療動物)之後爪承重差微係以小動物用鎮痛評價裝置，型號 2KG(Linton Instrumentation, Norfolk, United Kingdom)測定。小動物用鎮痛評價裝置之上方有向外斜的前壁支撐著大白鼠的前肢，以及二個後爪上各有一個重量感覺墊，輔助測定。後爪承重差微是以克表示，計算如下：(各誘發或治療動物之對照組肢承受的平均重量克數減去反側向測驗肢承受的平均重量克數)減去(各對照組動物之對照組肢承受的平均重量克數減去反側向測驗肢承受的平均重量克

(85)

數)。所有結果均經過協變方分析("ANCOVA")再以 Hochberg's 步驟統計分析比較在同一時間點下各誘發或治療組的平均結果和其對照組之平均結果，除非另行說明，其統計顯著性為 $p < 0.05$ 。

本發明之數據並不須以 ANCOVA 再以 Hochberg's 步驟進行統計分析。可使用其它種已知的統計分析方法，例如用 ANCOVA 而不用 Hochberg's 程式、變方分析("ANOVA")和 Hochberg's 程式、ANOVA 而不用 Hochberg's 程式、t-檢驗和 Hochberg's 程式、以及 t-檢驗而不用 Hochberg's 程式。

下列實施例提及的所有 IL-6 以及 IL-6sR 均為市售重組型人類 IL-6 以及人類 IL-6sR，購自 R&D Systems, Minneapolis, Minnesota。

生物方法 1, 2, 以及 4 中在注射 MIA 或生物方法 5 中注射 IL-6 及 IL-6sR 之前，先將老鼠以 5% 體積/體積("v/v")異氟烷和氣體麻醉直到昏迷並以 2% v/v 異氟烷維持著。當停止投用異氟烷約 5 分鐘之後老鼠即完全恢復意識。

同時，生物方法 5 中，細胞激動素載劑包含 0.5% HPMC 及 0.2% 多氧乙烯己二烯酸單元油酸酯於水中("HPMC/多氧乙烯己二烯酸單元油酸酯")。

在下述生物方法 5 顯示投用 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽將抑制經(IL-6 及 IL-6sR)-誘發的疼痛。

(86)

經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類對於抑制軟骨損害、緩和疼痛、以及治療骨關節炎方面的新穎能力已經下述動物模式而確立。

生物方法 1

經單鈉碘乙酰乙酸乙酯-誘發之老鼠模式軟骨損害骨關節炎("MIA 大白鼠")：

在此模型中誘導骨關節炎之一個終點結果(經組織的分析測定)是在受侵襲的關節之內發生關節炎的症狀，其特徵在於喪失胺甲苯藍染色以及形成骨贅。相關的組織改變是濃度-依存的關節軟骨降解，可由影響受侵襲的關節下肢後腳爪重量分佈、生化學分析顯示在關節中蛋白多糖或羧脯胺酸存在量增加、或骨關節炎損害的組織病理分析加以證實。適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類對後腳爪重量分佈效應(或預期觀察到之效應)，適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類直接的抑制關節軟骨損害之能力將報導於下。

一般而言，在 MIA 老鼠模式之第 0 天，雄性 Wistar

(87)

老鼠右邊的關節炎關節以及左邊的健康關節(150 克)之間後腳爪重量差是用小動物用鎮痛評價裝置，型號 2KG (Linton Instrumentation, Norfolk, United Kingdom)測定。小動物用鎮痛評價裝置之上方有向外斜的前壁支撐著大白鼠的前肢，以及二個後爪上各有一個重量感覺墊，輔助測定。然後將老鼠用異氟麻醉，經髖骨韌帶從右後腿膝關節注射 1.0 毫克單-碘乙酸酯("MIA")。注射 MIA 到關節導致抑制醣解以及最後周圍軟骨細胞的死亡。老鼠每日可進一步的投用適用本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類、或載劑(在此案例中為水)為期 14 天或 28 天。適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，每公斤老鼠每天典型地投用劑量為 30 毫克之適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類(30 毫克/公斤/天)，但可依據其研究的化合物之需求投用其它劑量例如：10 毫克/公斤/天、60 毫克/公斤/天、90-毫克/公斤/天、或 100 毫克/公斤/天。平常熟知醫藥學技藝的熟手能測定適用本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類在此模式中適當劑量。

在此模式中可視需要口服的投用或經由滲透泵靜脈的注射投用適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的

(88)

芳基 - 烷基 醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的 - 烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類。為期二週研究之 7 以及 14 天之後，或為期四週研究之 7、14、以及 28 天之後，再一次測定後腳爪重量之分佈。典型地，動物單獨投用載劑時不受影響的左後爪其重量大於右後爪，而投用適用本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類動物，顯示其後爪之間的重量的分佈更正常（即更像健康的動物）。此重量分佈之改變與關節軟骨損害之程度成正比。後爪關節功能改變之抑制百分比其計算是處理動物的後腳爪重量分佈相對於對照組動物改變之百分比。

以二週研究為例，

後爪重量分佈改變之抑制百分比

$$= \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100$$

其中：

ΔW_C 是單獨投用載劑，第 14 天測定，健康的左後肢以及對照組動物關節炎的後肢之間後腳爪重量差；以及

ΔW_G 是投用適用本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類於第 14 天測定，動物健康的左肢以及這關節炎肢之間後腳爪重量差。

為了測量 MIA 老鼠模式的生化或組織病理學終點，將上述某些研究的動物犧牲，以及用生化學分析測定骨關節炎的右膝關節以及反側左膝關節中自由蛋白多糖之含量

(89)

。反側左膝關節之自由蛋白多糖含量提供健康的關節自由蛋白多糖含量之基線值。投用適用本發明方法的活性化合物之動物骨關節炎的右膝關節之蛋白多糖含量，以及單獨投用載劑之動物骨關節炎的右膝關節之蛋白多糖含量，相較於反側左膝關節的蛋白多糖含量其係不相關。骨關節炎的右膝關節失去的蛋白多糖量是用相較於對照組反側左膝關節喪失的蛋白多糖量之百分比表示。蛋白多糖喪失之抑制百分比，可為計算為 $\{1 - [(載劑組關節喪失之蛋白多糖(\%)) - (適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物組關節喪失之蛋白多糖)] / (載劑組關節喪失蛋白多糖(\%))\} \times 100$ 。

預期來自蛋白多糖喪失分析之 MIA 老鼠數據將建立適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，包括其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物名稱為 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，可在哺乳動物的病患(包括人類)中有效的抑制軟骨損害、改進關節功能、以及治療骨關節炎。MIA 測試之化合物名稱為 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，以及結果描述於以下之生物方法 2。

生物方法 2

MIA 中之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽

(90)

:

在特定的實驗中碘乙酸單鈉("MIA")(1 毫克/關節)是經由右膝蓋髌骨韌帶注射至麻醉雄性 Wistar 老鼠。反側向對照組膝蓋是注射 50 微升的生理食鹽水。使用小動物用鎮痛評價裝置測定後爪重量分佈之改變，利用右(關節炎的)以及左(反側對照組)膝蓋之間的差異作為此技藝中關節炎膝蓋功能限制的指數。關節功能之限制是於誘導關節炎後 7、14、及 28 天測定。犧牲後從關節炎的關節測定脛骨平台之腐蝕嚴重性。此樣品亦進行組織學分析。本發明之基礎是源自每天口服二次 30-毫克/公斤以及 10-毫克/公斤劑量之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽(即 PO；每日二次)，能顯著的減少軟骨腐蝕嚴重性以及能減少關節功能限制，其定義是減少後腿承重差。

口服的投用之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽係溶於雙蒸餾水(所有的計算是基於母體藥物的百分比)。在 3-、10-、以及 30-毫克/公斤[經口的("PO")；每天兩次("每日二次")]劑量下之劑量-反應研究說明 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，在 MIA 後 4 週 30 毫克/公斤劑量顯著的減低軟骨構造損害的程度以及顯著的減低關節疼痛。

此類口服投服的研究結果展示於表之 "IJFL(%+/-SEM)" 欄，其中 IJFL 意指關節功能限制之抑制以及 SEM 意指平均標準誤差；"SDCES"，其中 SDCES 意指顯著的

(91)

減少軟骨腐蝕嚴重性，以及"減低腐蝕大小"，其中減低腐蝕大小意指不論是否統計顯著的減少關節腐蝕面積大小。

表 1. 口服的投用 CI-1027，二次/天/劑量，之四週研究：

劑量(毫克/公斤)	IJFL(%+/-SEM)	SDCES ^b	減低腐蝕大小
30	63 +/- 8 ^a	是 ^d	否
10	36 +/- 9	是 ^e	是 ^c
3	3 +/- 15.6	是 ^f	否
30	60 +/- 8 ^a	否 ^g	否

(a)相對於載劑 $p < 0.05$ (單向變方分析("單向 ANOVA" ; Dunnett's 多重比對法) ;

(b)相對於載劑 $p < 0.05$ (Ridit 分析) ;

(c)相對於載劑 $p < 0.05$ ("單向 ANOVA") ;

(d)實際的 $p = 0.001$;

(e)實際的 $p = 0.001$;

(f)實際的 $p = 0.043$;

(g)實際的 $p = 0.100$ 。

使用 Ridit 分析測定有腐蝕嚴重性的差異。此參數可同時的說明腐蝕等級(0=無腐蝕、I=腐蝕延伸到表面或中間層、或 II=深度的層腐蝕)，以及面積(小、中以及大，將各分數之最大腐蝕的面積劃分成三等加以定量)。該分析可確認各嚴重性單位之不同，但不保證單位之間數學上的關係。

(92)

報導於以上表 1 之 MIA 老鼠數據建立適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物名稱爲 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，可有效的預防或抑制軟骨損害、改進關節功能、緩和關節疼痛、以及預防或治療骨關節炎。

這化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽亦可經由滲透的泵皮下的投用。投服可爲，例如 100-毫克/公斤/天、90-毫克/公斤/天、30-毫克/公斤/天、以及 10-毫克/公斤/天。

生物方法 3

在兔子中誘導實驗性的骨關節炎("EOA 之兔子")：

將正常的兔子麻醉以及從右膝蓋前內側切開。目視以及切開前交叉韌帶。密封創傷以及將動物個別地關於籠中，自由運動、以及任意進食。對兔子投用載劑(水)或 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，或其醫藥學上可接受的鹽類(每組 10 隻兔子)。各組每天投 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，或其醫藥學上可接受的鹽類三次，接受 30-毫克/公斤/劑量或 10-毫克/公斤/劑量。手術之後 8 週將兔子安樂死，以及從各動物移除脛骨近端以及股骨末端。

(93)

宏觀的分級

在股骨髁以及脛骨平台上軟骨之改變可用解剖顯微鏡 (Stereozoom, Bausch & Lomb, Rochester, NY) 分級。腐蝕深度可分成以下之等級 0 至 4 級：等級 0=正常表面；等級 1=最小的肌纖維震顫或表面淡黃色脫色；等級 2=腐蝕僅延伸到表面或中間層；等級 3=腐蝕延伸到深層；等級 4=腐蝕延伸至軟骨下骨骼。表面積改變是用毫米平方測量和表示。代表性的檢體亦可用於組織的分級(參閱下文)。

組織的分級

從股骨髁以及脛骨平台的傷害面積之軟骨矢狀切面進行組織的評估。製備連續切片(5 微米)以及用番紅-O 染色。經個獨立觀測員使用 Mankin et al 之組織-組織化學刻度將 OA 損害之嚴重性分級成 0-14 級。基於喪失番紅-O 染色(0-4 級)、細胞的改變(0-3 級)、血管侵入漲潮點(0-1 級)以及結構性改變(0-6 級)，此刻度可評估 OA 損害嚴重性。在最後的刻度下，0 意指正常的軟骨構造以及 6 意指軟骨腐蝕至軟骨下骨骼。計分系統是基於多重切片中最嚴重的組織改變。

從下層組織解剖取得中間以及側面的膝蓋隔間之關節滑液膜代表性的檢體。檢體經固定、包埋、以及切片(5 微米)，用蘇木紫-伊紅染色。在各隔室中，採取二個關節滑液的膜檢體檢查評分以及從各隔室中保留評分最高的體檢。計算平均計分以及考慮此為整體膝蓋之單位。經二個

(94)

獨立的觀測員以 3 種組織的標準將滑膜炎嚴重性分成等級 0 至 10：關節滑液的內襯細胞增生(0-2 級)；絨毛增生(0-3 級)；以及單核以及聚單核的細胞浸潤之程度(0-5 級)；0 意指正常的構造。

統計分析

使用 Mann-Whitney U-test 計算以及統計分析平均值以及 SEM。

若此類 EOA 研究是用經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物進行，結果將顯示活性化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物 6-(5-羧基-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽可減低脛骨平台之傷害大小，以及也許可減低脛骨或股骨髁之損害。總之，EOA 結果將顯示適用本發明方法經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代之化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，有顯著的抑制軟骨損害之效應。

生物方法 4

碘乙酸單鈉("MIA")-誘發的骨關節炎：

將雄性 Wistar 老鼠(175-200 克)養在底部堅固之隔離籠，每籠 2-4 隻老鼠，鋪上玉米穗軸作墊層，12 小時：12 小時光：暗週期。動物可自由食用標準老鼠飼料以及

(95)

飲水。

將老鼠用 5% 體積 / 體積 ("v/v") 異氟烷氣體麻醉以及維持於 2% v/v 異氟烷氣體。麻醉老鼠經由右膝蓋髌骨韌帶給予單一的關節內的注射 1 毫克 MIA。將 MIA 溶於生理食鹽水，投用體積為 50 微升。反側向對照組膝蓋是注射 50 微升的生理食鹽水。停止投用異氟烷氣體，以及老鼠在約 5 分鐘後完全清醒。

從右至左後爪之後爪重量分佈位移，支持右(關節炎的)以及左(反側向控制組)後邊的腿膝關節可作為關節疼痛指數以及作為測量化合物之功效。使用小動物用鎮痛評價裝置(型號 2KG, Linton Instrumentation, UK)測定後爪重量分佈。各數據點為 5 秒持續期三讀值之平均值。

CI-1027(即 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽)是溶於羥丙甲基纖維素("HPMC")載劑(0.05% HPMC + 0.2% 多氧乙烯己二烯酸單元油酸酯；化合物量是基於自由酸，即 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸之百分比調整)。

使用二種投服範例以測驗此模型中 CI-1027 之效應：
(1)單一的(急性的)劑量是用以測定 CI-1027 在急性的、單一的投用後緩和關節疼痛之效應；以及(2)慢性的(多日；每天兩次)投服是用以測定 CI-1027 對關節疼痛及/或軟骨損害之抑制性效應。關於骨關節炎症候急性的投服範例例如為可動性以及關節功能以及骨關節炎症狀例如關節疼痛。慢性的投服範例可確認改變疾病之骨關節炎藥品

(96)

("DMOADs")。

急性的(單一的)投用範例中，是在 MIA 注射後 13 日或 14 日早上測定後爪重量分佈之改變，其描述如前，以建立基線疼痛讀數。然後經由口服的強飼法(PO)給予老鼠單一劑量的 10、30、或 100 毫克/公斤 CI-1027。投用化合物後 2、4 以及 6 小時測定後爪重量分佈之改變。

在慢性的(多重)投服範例中，於第 0 天注射 MIA 以及生理食鹽水。在 MIA 注射之前 0.5 小時給予 CI-1027。然後大約每 12 小時給予 CI-1027(3、10、或 30 毫克/公斤)為期 28 天。在 7、14 以及 28 天測定後爪重量分佈之改變。

每天兩次為期 4 週投用 CI-1027 之後，將老鼠用 CO₂ 安樂死。從右(關節炎的)腿移除柔軟組織(關節是脫臼的)以及小心的移除半月板暴露出脛骨平台之表面。移除脛骨以及置於生理食鹽水直到進行腐蝕分析。犧牲當天分析脛骨平台腐蝕。各平台浸入 India 染色劑大約 30 秒以幫助界定腐蝕，以生理食鹽水沖洗，以及墨點在紙巾上。使用裝有數位攝影機之實體顯微鏡對各平台照像。由二個平常的熟悉此技藝的專業人士使用下列系統對脛骨平台拍照以及分級：

等級 0=無腐蝕；

等級 I=腐蝕延伸到表面或中間層；

等級 II=深層的腐蝕；無軟骨、下軟骨的曝露。

將照片轉移至影像分析計算機，使用 Zeiss KS 300

(97)

圖像分析系統測定各等級之總腐蝕面積，以毫米平方("毫米²")表示。使用 Ridit 分析(參閱以上)測定總腐蝕嚴重性的差異。此分析可同時的說明腐蝕等級以及面積(小、中以及大，將各分數之最大腐蝕的面積劃分成三等加以定量)。該分析可確認各嚴重性單位之不同，但不保證單位之間數學上的關係。

急性的投用後緩和關節疼痛之結果：

在老鼠 MIA 模型中以描述如前之急性的投服範例測試 CI-1027：所有老鼠在第 0 天將 MIA 注射到右膝蓋以及生理食鹽水注射到左膝蓋。第 14 天以小動物用鎮痛評價裝置評估老鼠，然後給予 CI-1027(10、30、或 100 毫克/公斤，PO)。二、四及六小時後，重新評估老鼠。結果圖式化地顯示於圖 1，其為劑量回應線圖，顯示老鼠後爪重量分佈之改變，以克表示。圖 1 中，相較於預先劑量測定投用 CI-1027(100 毫克/公斤)後 2、4、以及 6 小時可統計顯著的改變關節炎的老鼠可能的承重位移(關節疼痛)。30 毫克/公斤劑量，僅在投用時間點 4-小時有統計顯著的改變。老鼠投用 10 毫克/公斤不會顯著的改變其可能承重的位移。

統計顯著的差異是用單向 ANOVA 及後續的 Dunnett's 多重比較法測定。數據用平均值 ± SEM 表示。N=每組 8 隻老鼠。

(98)

慢性的投用單一劑量緩和關節疼痛之結果：

在第 0 天注射 MIA 以及生理食鹽水。在 MIA 注射之前 0.5 小時給予 CI-1027(30 毫克/公斤)。然後每天兩次給予 CI-1027，為期 28 天。在 7、14 以及 28 天測定後爪重量分佈之改變。結果顯示於圖 2，其為時間進程線圖，顯示老鼠後爪重量分佈之改變，以克表示。如展示於圖 2，CI-1027 在所有三個測試時間點統計顯著的減低後爪重量分佈之改變(在 7、14 及 28 天之抑制分別為 $47\pm 8\%$ 、 $71\pm 9\%$ 、 $60\pm 8\%$ ； $p<0.05$)。統計顯著的差異是用單向 ANOVA 及後續的 Dunnett's 多重比較法測定(* $p<0.05$)。數據用平均值 $\pm$ SEM 表示。N=每組 12 隻老鼠。

慢性的投用單一劑量緩和關節疼痛之劑量反應結果：

亦進行 CI-1027 之劑量反應經多重劑量之後後爪重量分佈改變測定關節疼痛。在第 0 天注射 MIA 以及生理食鹽水。在 MIA 注射之前 0.5 小時經 PO 給予 CI-1027(3、10、或 30 毫克/公斤)。然後每天兩次給予 CI-1027，為期 28 天。在 7、14 以及 28 天測定後爪重量分佈之改變。結果顯示於圖 3，其為時間進程、劑量反應線圖，顯示老鼠後爪重量分佈之改變，以克表示。如展示於圖 3，和以前的實驗一致，30 毫克/公斤之 CI-1027 可在第 14 以及 28 天統計顯著的減低後爪重量分佈改變(分別為 $50\pm 10\%$ 及 $62\pm 8\%$ 之抑制； $p<0.05$)。然而在第 7 天，在第一次實驗觀察到的顯著效應並未重覆($38\pm 14\%$ 之抑制)。在所有三

(99)

時間點測試中於 10 以及 3 毫克/公斤劑量下後爪重量分佈無統計顯著的改變。統計顯著的差異是用單向 ANOVA 及後續的 Dunnett's 多重比較法測定 (* $p < 0.05$)。數據用平均值 $\pm$ SEM 表示。N=每組 12 隻老鼠。

慢性的投用後抑制關節軟骨降解之結果：

在老鼠 MIA 模式中測試 CI-1027 保存軟骨構造之能力。老鼠 PO 投用 30 毫克/公斤，每天兩次為期 28 天，且於第 28 天犧牲。移除脛骨平台並以之前描述的方法分析。在第 0 天注射 MIA 以及生理食鹽水。在 MIA 注射之前 0.5 小時 PO 給予 CI-1027(30 毫克/公斤)，然後每天兩次為期 28 天。在第 28 天進行腐蝕分析。當使用 RIDIT 測驗分析，CI-1027 對脛骨平台腐蝕嚴重性無統計顯著的效應 ($p = 0.10$)。N=每組 12 隻老鼠。12 隻載劑處理的老鼠中有 2 隻無腐蝕，可局部地表示缺少統計顯著性。12 隻 CI-1027 處理的老鼠中有 5 隻無腐蝕。

亦測定 CI-1027 對總腐蝕面積(不論等級)之效應。在第 0 天注射 MIA 以及生理食鹽水。在 MIA 注射之前 0.5 小時 PO 給予 CI-1027(30 毫克/公斤)，然後每天兩次為期 28 天。在第 28 天進行腐蝕分析。無統計顯著的差異，CI-1027 減低總腐蝕面積 43%。然而此減少無統計顯著性(由 t-檢驗測定； $p = 0.179$ ；當量=12 老鼠/組)，其可用二隻載劑老鼠無上述之腐蝕再一次局部地說明。

(100)

慢性的投用後劑量反應抑制關節軟骨降解之結果：

老鼠投用 3、10 或 30 毫克/公斤 (PO) 每天兩次，為期 28 天後，移除脛骨平台並使用上述之 RIDIT 測驗分析。在第 0 天注射 MIA 以及生理食鹽水。在 MIA 注射之前 0.5 小時 PO 給予 CI-1027(3、10、或 30 毫克/公斤)，然後每天兩次為期 28 天。在第 28 天進行腐蝕分析。經 RIDIT 分析測定，所有三個劑量均有統計顯著性 ($p < 0.05$)； $N=12$ 隻老鼠/組。結果展示於圖 4，其為劑量反應棒狀圖，顯示以下之效應 (i) 軟骨腐蝕嚴重性，以等級 0(無腐蝕)、等級 I(腐蝕延伸到表面或中間的軟骨層以及進一步的其特徵在於大小為小、中、及大)、或等級 II(深層腐蝕；無軟骨殘留於斑點、軟骨下骨骼曝露於斑點、以及進一步的其特徵在於大小為小、中、及大) 表示以及 (ii) 軟骨大小(以腐蝕分佈百分比表示) 相當於載劑注射之對照組動物。如展示於圖 4，所有三個劑量之 CI-1027 對腐蝕嚴重性均有統計顯著的抑制性效應。與之前描述的實驗相反所有載劑處理的老鼠均有腐蝕。

亦測定 CI-1027(3、10、及 30 毫克/公斤) 對總腐蝕面積(不論等級)之效應。在第 0 天注射 MIA 以及生理食鹽水。在 MIA 注射之前 0.5 小時 PO 給予 CI-1027(3、10、或 30 毫克/公斤)，然後每天兩次為期 28 天。在第 28 天進行腐蝕分析。用單向 ANOVA、Dunnett's 多重比較步驟測定統計顯著性 ($p < 0.05$ ； $N=12$ 老鼠/組)。結果展示於圖 5，其為劑量反應棒狀圖，顯示不論軟骨腐蝕嚴重性等級，相

(101)

對於載劑-注射對照組動物之總軟骨腐蝕面積效應(以毫米平方表示)。如展示於圖 5，僅在 10 毫克/公斤劑量之 CI-1027 下統計顯著的減少總腐蝕面積(62.4%)。

在 30 或 100 毫克/公斤下單一劑量之 CI-1027 可有效地緩和 MIA-誘發關節炎老鼠的節疼痛，顯示 CI-1027 以及其他本發明方法之活性化合物在關節疼痛上有直接抗痛覺過敏之效應。在老鼠 MIA 模式中慢性投用 CI-1027 亦可改良關節疼痛。30 毫克/公斤 PO 投用 CI-1027，每天兩次，投服 1-2 週之後可改良關節疼痛並延長效應至 4 週。此外，投用 3、10 或 30 毫克/公斤(PO)每天兩次，為期 28 天之 CI-1027 可有效地減低中間脛骨平台腐蝕大小，其係展現 CI-1027 以及其他本發明方法之活性化合物在軟骨損害之中關節具有直接抑制軟骨損害之效應。

生物方法 5

介白素-6("IL-6")和介白素-6 可溶解的受體("IL-6sR")誘發的關節疼痛：

IL-6/IL-6sR 模式係關於骨關節炎疼痛。

將雄性 Wistar 老鼠(175-200 克)養在底部堅固之隔離籠，每籠 2-4 隻老鼠，鋪上玉米穗軸作墊層，12 小時：12 小時光：暗週期。動物可自由食用標準老鼠飼料以及飲水。

在注射之前於室溫下將人類重組型 IL-6(100 毫微克/大白鼠；R&D Systems, Minneapolis, Minnesota)與人類重

(102)

組 IL-6 可溶解的受體 (300 毫微克 / 大白鼠 ; R&D Systems, Minneapolis, Minnesota) 之 磷 酸 鹽 緩 衝 的 生 理 食 鹽 水 ("PBS") 反應 15 分鐘。將老鼠用 5% 體積 / 體積 ("v/v") 異氟烷氣體麻醉以及維持於 2% v/v 異氟烷氣體。麻醉老鼠經由右膝蓋髌骨韌帶給予單一的關節內的注射 50 毫升之 IL-6/IL-6sR。反側向對照組膝蓋是注射 50 微升的 PBS。停止投用異氟烷氣體，以及老鼠在約 5 分鐘後完全清醒。

以從右 (關節炎的) 至左 (反側向控制組) 腳爪之後爪重量分佈位移作為關節疼痛指數以及作為測量化合物之效用。使用小動物用鎮痛評價裝置 (型號 2KG, Linton Instrumentation, UK) 測定後爪重量分佈。各數據點為 5 秒持續期三讀值之平均值。

如上述將 CI-1027 溶於 HPMC 載劑。後爪重量分佈讀值基線之改變是於注射 IL-6/IL-6sR 之前一日測定。在實驗當天，(第 0 日)，在注射 IL-6/IL-6sR 之前 3 小時經由口服強飼單一劑量 CI-1027 (10、30 或 100 毫克 / 公斤) (n=10 隻老鼠 / 組)。後爪重量分佈之改變是在注射 IL-6/IL-6sR 之後一、三、及六小時測定。

老鼠 IL-6/IL-6sR 模式中測試 CI-1027 (10, 30, 以及 100 毫克 / 公斤) 對關節疼痛之效應。於第 1 天讀取小動物用鎮痛評價裝置基線讀值。於第 0 天注射 IL-6/IL-6sR 以及 PBS。在 IL-6/IL-6sR 注射之前 3 小時 PO 給予 CI-1027 (3、10、或 30 毫克 / 公斤)。注射後 1、3、及 6 小時測定後爪重量分佈之改變 (CI-1027 注射後 4、6、以及 9

(103)

小時)。結果顯示於圖 6，其為時間進程、劑量反應線圖，顯示老鼠後爪重量分佈之改變，以克表示。如展示於圖 6，所有三個 CI-1027 劑量在注射後 1 小時均可減低後爪重量分佈之改變，在注 CI-1027 射後 4 小時有統計的顯著性(在 10、30 以及 100 毫克/公斤下分別為 $53\pm 9\%$ 、 $74\pm 8\%$ 、以及 $57\pm 15\%$ 之抑制)。統計顯著的差異是用單向 ANOVA 及後續的 Hochberg's 測定(* $p<0.001$)。數據用平均值 $\pm$ SEM 表示。N=每組 10 隻老鼠。在注射後 3 以及 6 小時無顯著的效應投用(CI-1027 後 6、以及 9 小時)。

經下列改變後重覆上述實驗：僅在 10 以及 30 毫克/公斤下進行 CI-1027 測試，以及所有小動物用鎮痛評價裝置讀值均為盲目的。於第 1 天讀取小動物用鎮痛評價裝置基線讀值。於第 0 天注射 IL-6/IL-6sR 以及 PBS。在 IL-6/IL-6sR 注射之前 3 小時 PO 給予 CI-1027(10 或 30 毫克/公斤)。注射後 1、3、及 6 小時測定後爪重量分佈之改變(CI-1027 注射後 4、6、以及 9 小時)。統計顯著的差異是用單向 ANOVA 及後續的 Hochberg's 測定(* $p<0.001$)。數據用平均值 $\pm$ SEM 表示。N=每組 10 隻老鼠。結果顯示於圖 7，其為時間進程、劑量反應線圖，顯示老鼠後爪重量分佈之改變，以克表示。如展示於圖 7 以及如之前的第一個實驗所示，當相較於載劑組 10 以及 30 毫克/公斤劑量之 CI-1027 可統計顯著的減低後爪重量分佈之改變(10 以及 30 毫克/公斤分別為 $63\pm 6\%$ 以及 $71\pm 10\%$ 之抑制)。

在老鼠 IL-6/IL-6sR 膝蓋注射模式中，注射 IL-6/IL-

(104)

6sR1-小時後 CI-1027 顯著的緩和關節疼痛，展現 CI-1027 以及其他本發明方法活性化合物對關節疼痛有直接抗痛覺過敏之效應。

生物方法 6

紅藻膠-誘發的熱痛覺過敏：

目的：篩選可能的痛覺過敏物的止痛功效(即緩和發炎性疼痛例如類風濕性關節炎疼痛)化合物。

雄性 Sprague Dawley 老鼠(200-300 克，購自 Sprague Dawley)，每籠 2 隻，12 小時光/暗週期，任意食用食物以及飲水。動物在測試之前容許在測驗室適應一小時。

使用老鼠足底測驗(來自 Univ.California, San Diego)以經修飾之 Hargreaves et al., 1988 方法評估熱痛覺過敏。將老鼠置於測驗裝置，其係由三組有機玻璃盒組成，每組盒子在升高的玻片桌上單獨的置入 2 隻老鼠。玻璃桌下放置流動的輻射熱源(鹵素燈)並對焦點到後爪。紀錄腳爪縮回延遲(PWL)之秒數("s")。自動切斷點設定為 22.5s 以預防組織損害。計錄各動物兩個後爪在各時間點 2-3 次 PWL 之平均值。校正儀器使投用紅藻膠之前 PWL 大約為 10s。

測定基礎 PWL 之後，動物從足底內注射 100 微升之 10 毫克/毫升化合物到右後爪。注射之前 5 分鐘將 λ 紅藻膠(Sigma Chemical Co.)溶於等張的生理食鹽水。紅藻膠處理(此時間點代表尖峰痛覺過敏的起始)後 2 小時評估以

(105)

確定已發展痛覺過敏。然後在紅藻膠注射 2.5 小時後經由口服的投服針頭口服地投用 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，在投用藥物 6 小時後 30-或 60 間隔記錄 PWL。

數據是由個別動物 2-3 讀值/腳爪之平均值組成。群組數據是個別平均組成。各時間點之百分比抑制計算如下： $(\text{藥物處理組的平均值} - \text{對照組的平均值}) / (\text{基線平均值} - \text{對照組平均值}) \times 100$ 。

然後將抑制結果進行統計上地分析。

使用 CI-1027 緩和關節疼痛之結果用抑制後爪重量分佈改變(MIA 以及 IL-6)之百分比或腳爪縮回延遲(CITH)表示如展示於表 2。表 2。在第 7 天(MIA)或第 1 天(IL-6 以及 CITH)投用單一的口服劑量 30 毫克/公斤的 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，投用 4 小時之後以抑制後爪重量分佈改變(MIA 以及 IL-6)或腳爪縮回延遲(CITH)測定緩和關節疼痛：

表 2.

模式	疼痛之抑制(%相對於對照組)
MIA(急性的)	$67 \pm 8\%^*$
IL-6	$71 \pm 10\%^*$
CITH	$65 \pm 20\%^*$

* $p < 0.05$

(106)

以下列經取代的二烷基醚化合物(參考編號)以及經取代的烷基化合物(參考文編號)測定至少一個上述方法，其係選自 MIA、IL-6/IL-6sR、以及 CITH，緩和疼痛之效應：

7,7'-氧基雙(2,2-二甲基庚酸)(A1)；

5,5'-氧基雙(2,2-二甲基戊酸)(A2)；

4,4'-氧基雙(2,2-二甲基丁酸)(A3)；以及

2,2,12,12-四甲基十三烷二酸(A4)。

數據展示於以下之表 3 至 5。以下之表 3 中，生物方法 4 之方法的數據係以後爪重量分佈改變 $\pm$ 平均標準誤差之抑制百分比表示。抑制百分比係依據上述生物方法 1 之公式計算。

(107)

表 3.生物方法 4 之方法後，在第 7 天或 14 天經單一的投用口服的劑量 30 毫克/公斤之參考編號 A1 至 A4 化合物以及在投用化合物後 2、4、或 6 小時以抑制 MIA-誘發的後爪重量分佈改變測定緩和關節疼痛，以抑制百分比±平均標準誤差表示，分別地展示於以下之欄位標題"化合物參考編號"、"第 7 天，2 小時(%±SEM)"、"第 7 天，4 小時(%±SEM)"、"第 7 天，6 小時(%±SEM)"、"第 14 天，2 小時(%±SEM)"、"第 14 天，4 小時(%±SEM)"以及"第 14 天，6 小時(%±SEM)"：

化合物 參考編號	第 7 天，2 小時 (%±SEM)	第 7 天，4 小時 (%±SEM)	第 7 天，6 小時 (%±SEM)	第 14 天，2 小時 (%±SEM)	第 14 天，4 小時 (%±SEM)	第 14 天，6 小時 (%±SEM)
A1	50±11	15±14	N/d'	-3±15	-9±17	N/d
A2	-11±15	16±15	N/d	9±13	9±20	N/d
A3	20±4	34±5	81±6	33±7	36±3	27±9
A4	25±5	38±7	43±6	35±6	29±8	55±7

N/d 意指沒有數據

(108)

以下之表 4 中，生物方法 5 之方法的數據係以後爪重量分佈改變 $\pm$ 平均標準誤差之抑制百分比表示。抑制百分比之計算如下。後爪重量分佈改變之抑制百分比

$$= \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100$$

其中： ΔW_C 是健康肢以及單獨投用載劑之對照組動物注射 hrIL-6 + hrIL-6sR 肢，在注射 1、3、或 6 小時測定之後腳爪重量差；以及

ΔW_G 是健康肢以及處理組動物注射 hrIL-6 + hrIL-6sR 肢，在注射 1、3、或 6 小時測定之後腳爪重量差。

表 4. 生物方法 5 之方法後，在第 1 天經單一的投用口服的劑量 30 毫克/公斤之參考編號 A4 化合物以及在投用 IL-6/IL-6sR 後 1、3、或 6 小時以抑制 IL-6/IL-6sR 誘發的後爪重量分佈改變測定緩和關節疼痛，以抑制百分比 $\pm$ 平均標準誤差表示，分別地展示於以下之欄位標題"化合物參考編號"、"1 小時(% $\pm$ SEM)"、"3 小時(% $\pm$ SEM)"、"6 小時(% $\pm$ SEM)"：

化合物 參考編號	1 小時 (% $\pm$ SEM)	3 小時 (% $\pm$ SEM)	6 小時 (% $\pm$ SEM)
A4	70 $\pm$ 9	79 $\pm$ 5	26 $\pm$ 6

(109)

表 5. 生物方法 6 之方法後，在第 1 天經單一的投用口服的劑量 30 毫克/公斤之參考編號 A1 至 A4 化合物以測量 CITE 之腳爪縮回延遲測定緩和關節疼痛，以抑制百分比表示，分別地展示於以下之欄位標題 "化合物參考編號"、"劑量(毫克/公斤)" 以及 "CITH(%)"：

化合物參考編號	劑量(毫克/公斤)	CITH(%)
A1	30	22
A2	30	-3
A3	30	20
A4	30	118
A4	100	115

生物方法 7

依據生物方法 5 之方法，其中 IL-6、IL-6sR、或 IL-6 以及 IL-6sR 分別被蛋白質或蛋白質及其受體取代，其係選自：制瘤素-M、制瘤素-M 以及制瘤素-M 受體、白血病抑制因子("LIF")、LIF 以及白血病抑制因子受體("LIFR")、第十一型白細胞介素("IL-11")、以及 IL-11 以及第十一型白細胞介素受體("IL-11 R")。

測定經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物在類風濕性關節炎中之活性的方法如描述於以下之生物方法 8。

(110)

生物方法 8

單株抗體-誘發的小鼠關節炎("MAIA")模式：

使用市售之關節炎-誘導單株抗體混合物可快速的誘導小鼠關節炎模式。此混合物含有四種不同的單株抗體("mAbs")，其係產生自活性膠原誘發關節炎("CIA"；在小鼠皮膚內免疫含完全的 Freund's 佐劑之天然的第 II 型牛膠原可誘發 CIA，但一般耗時 6-8 週以及疾病之發生率以及嚴重性變化相當大，須要相對大量的小鼠以達成統計顯著性)的 DBA/1(H-2⁹ 單體型)小鼠。其中三種 mAbs 可識別 84 個胺基酸殘基片段內之自身抗原的抗原決定部位、CB 11 之 LyC2(第 II 型膠原產生關節炎之最小片段)以及第四種 mAb 可和 LyC2 反應(Terato, K., Harper, D., Griffiths, M., Hasty, D., Ye, J., Cremer, M. and J, Seyer. Collagen-induced arthritis in mice : synergistic effect of Escherichia coli ("E. coli") lipopolysaccharide bypasses epitopespecificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen. Autoimmunity. 22(3) : 137-147)。更重要的是所有四種 mAbs 均可識別許多動種中保守的第 II 型膠原之抗原決定部位，因此會和同源的以及異源的第 II 型膠原反應。

單株抗體誘發的關節炎比 CIA 模式好的主要優點之一是能誘發 DBA/1 小鼠以外其他品系之類 CIA 關節炎。大多數去除基因的小鼠是 129/SvJ、BALB/c 或 C57BL/6 品系而不是 DBA/1，所以難以去除基因證實類風濕性關節

(111)

炎之目標。研究人員費了數年之久進行去除基因的小鼠與 DBA/1 背景小鼠間之回交以測驗遺傳的缺失對關節炎之引發或嚴重性的效應。

當用 129/SvJ、BALB/c、C3H/FeJ、及 C57BL/6 品系進行測試，發現 DBA/1 最易感應，但 BALB/c、C57BL/6、以及 129/SvJ 品系僅比 DBA/1 稍差。C3H/HeJ 小鼠相當無反應。129/SvJ 小鼠對 mAb 以及 LPS 之組合其反應亦低，但仍有統計顯著性僅高於注射 LPS 之 129/SvJ 小鼠。

良好的臨床前的疾病模式的標誌之一是可緩和人類疾病之藥劑亦可用於動物模式。甲胺蝶呤、環孢靈素、及抗-TNF- α 抗體已成功的用於治療人類類風濕性關節炎。當使用單株抗體-誘發的關節炎模式測試 BALB/c 小鼠，發現甲胺蝶呤(4 毫克/公斤)以及抗-TNF- α 抗體(83.33 微克)可在疾病進程中顯著的抑制足墊和踝腫脹。注射 Arthrogen-CIA 抗體之後第一及五天，i.p.投用抗-TNF- α 抗體(83.33 微克/動物)。環孢靈素(25 毫克/公斤)可早期的抑制腫脹反應，但在第 9 天則與載劑控制組並無不同。

MAIA 實驗準則：

典型的 MAIA 實驗中，四組小鼠分別腹腔內的("i.p.")注射 0.4 毫升(BALB/c 以及 DBA/1 品系)或 0.8 毫升(C57BL/6、129X1/SvJ、C3H/HeJ、以及 C3H/FeJ 品系)之 10 毫克/毫升 Arthrogen-CIA 單株抗體混合(Chemicon International, Inc.)溶液。二天後小鼠 i.p.注射 0.2 毫升

(112)

0.25 毫克/毫升 LPS(脂多糖係來自大腸桿菌菌株 0111B4) 之 PBS 溶液。使用 Dyer Digital Caliper (#655-030-4916) 在 mAb 注射當天及 LPS 注射後每兩天評估足墊以及踝大小。

實驗中包含在投用 Arthrogen-CIA 抗體 1 天前以及其後每天口服地投用治療劑 0、100、或 200 毫克/公斤 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽。

口服的投用載劑或 30、100、或 200 毫克/公斤 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結果展示於圖 8。在圖 8 中，時間進程、劑量反應線圖顯示化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽在劑量 200 毫克/公斤下在第 4、7、以及 9 天，以及在劑量 100 毫克/公斤下在第 7 天可統計顯著的抑制小鼠踝關節以及腳爪腫脹之改變(以毫米表示)。

生物方法 9

MIA 中經取代的二烷基醚以及 COX-2 抑制劑組合緩和疼痛之效應：

急性的投用後緩和關節疼痛之結果：

在老鼠 MIA 模式中使用 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽("CI-1027")以及羅分可西(rofecoxib)測試上述之急性的投服典範。所有老鼠在第 0 天將 MIA 注射到右膝蓋以及生理食鹽水注射到左膝蓋。第 14 天用小動物用鎮痛評價裝置評估老鼠，然後給予 6-(5-羧基-5-

(113)

甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽(10 毫克/公斤, PO)以及羅分可西(rofecoxib)(3 毫克/公斤, PO)。二小時後再評估老鼠。抑制疼痛之結果以百分比 $\pm$ 平均標準誤差表示, 展示於表 5。疼痛抑制百分比是以上述生物方法 1 測定。表 5 中, 投用 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽以及羅分可西(rofecoxib)在投用 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽以及羅分可西(rofecoxib)後 2 小時相較於單獨投用 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽或羅分可西(rofecoxib)統計顯著的改變關節炎老鼠的承重量位移。統計顯著的差異是用單向 ANOVA 及後續的 Dunnett's 多重比較法測定, 如表 5 之 "*"所示。數據用平均值 $\% \pm$ SEM 表示。N=8 rats per group.

表 5.

	CI-1027(10 毫克/公斤)	羅分可西 (rofecoxib) (3 毫克/公斤)	CI-1027 (10 毫克/公斤)+ 羅分可西 (rofecoxib) (3 毫克/公斤)
投用後 2 小時 平均疼痛緩和 ($\% \pm$ SEM)	20 $\pm$ 9	23 $\pm$ 7	36 $\pm$ 11

* P<0.05

(114)

前述的研究建立(或將建立)適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽、或包含該化合物與 COX-2 抑制劑之組合，可是有效的預防以及抑制軟骨損害、增進關節功能、緩和疼痛，包括 IL-6 誘發的關節疼痛、機械性疼痛、OA 疼痛、發炎性疼痛、RA 疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、緩和急性疼痛、緩和慢性疼痛等，以及預防及治療人類以及其它哺乳動物病患的骨關節炎以及類風濕性關節炎。該治療比現存之僅修正疼痛以及其它次級症狀的治療提供顯著的優點。適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽在 MIA 模式中之療效，指出適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，在預防及/或治療軟骨損害、改進關節功能、以及緩和疼痛上有臨床的適用效應。

投用本發明方法之適用本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類至哺乳動物以治療上述之疾病不

(115)

一定是要投用化合物或其鹽類之醫藥學的劑型。

適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類可依本發明方法製備成各種口服的以及不經腸道的醫藥學劑型投用。因此，適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類可用注射投用，即靜脈內地、肌肉內的、皮膚內地、皮下的、十二指腸內的、或腹腔內的注射。且，適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類可用吸入法如鼻內地投用。此外，適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類可經皮地投用。對熟悉此技藝的專業人士而言下列劑型可包含適用本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類之活性成份。一般而言活性化合物存在之濃度約 5%至約 95%以調配物之重量計。

爲了製備適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類(即活性成份)之藥學組成物，醫藥學上可接受的載體

(116)

可為固態或液體。固體形式製劑包括：粉末、藥片、藥丸、膠囊、澱粉囊劑、栓劑以及分散性粒劑。固體載體可為一種或多種物質，亦可作為稀釋劑、調味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、結合劑、防腐劑、藥片崩解劑、或包膠材料。

在粉末中，載體為細分的固體，與細分的活性成份混合。適用於靜脈注射或注射投用之粉末經冷凍乾燥。

在藥片中，活性成份與具有必須結合性質之載體與適當的比例混合並壓緊成所要求的形狀及大小。

一般粉末以及藥片含有約 5%至約 70%之總活性成份。適當的載體是碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、特拉加康斯膠樹、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔化蠟、可可油等。本文之"製劑"包括以活性成份與包膠材料之調配物製成載體作為膠囊，其中活性成份(含或不含其它載體)係被載體包圍，也依此方式相附著。同樣地，澱粉囊劑以及錠劑均包含在內。藥片、粉末、膠囊(莢膜)、藥丸、澱粉囊劑、以及錠劑可作為適用於口服投藥的固體劑量形式。

製備栓劑時，可先熔化低熔化蠟(例如脂肪酸甘油酯或可可油之混合物)並在攪拌下分散均質活性成份。然後將熔融的均質的混合物倒至合宜的篩選模具並容許冷卻固化。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液、及乳狀液，例如、水或水性丙二醇溶液。非經腸注射時，液體製劑可調製成

(117)

聚乙二醇水溶液。

製備適用於口服使用的水溶液時可將活性成份溶解於水並添加適當的著色劑、風味劑、安定劑、及增稠劑。

製備適用於口服之懸浮水溶液時，可在水中分散細分的活性成份與黏性的材料，例如天然的或合成的樹脂、樹脂、甲基纖維素、鈉羧甲基纖維素、及其它習知的懸浮劑。

亦包括固體形式製劑，可在使用之前迅速轉換成口服投藥的液體形式製劑。該液體形式包括：溶液、懸浮液、及乳狀液。除了活性化合物之外，此類製劑可含有著色劑、風味劑、穩定劑、緩衝溶液、人造的以及天然的甜劑、分散劑、黏稠劑、溶解劑等。

較佳的醫藥學製劑為單位劑量形式。該形式中製劑為內含適當量活性成份的細分之單位劑量。單位劑量形式可為成包的製劑，各包裝可內含分裝的製劑，例如小包的藥片、膠囊、及裝在管形瓶或安瓿內之粉末。單位劑量形式亦可為膠囊、藥片、澱粉囊劑、或錠劑，或可為任何適當數目之此類包裝形式。

依據活性成份特定的用途以及效能，單位劑量製劑中活性成份之含量變化為 0.01 至 1000 毫克，包括 1 至 500 毫克或 10 至 250 毫克。成分可視需要含有其它相容的治療劑。

使用上述藥劑治療疾病時，適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫

(118)

醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，或相同物質與另一治療劑之組合，投用之劑量為可有效的改進至少一個臨床的計量、病理特徵、或疾病或待治療病症的症狀之劑量。有效的起始劑量約每日 1 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤之活性成份。有代表性的日劑量範圍約 25 毫克/公斤至約 75 毫克/公斤之活性成份。然而劑量可取決於病人需求、待治療症狀的嚴重性、以及適用本發明方法的特定的經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類，或其使用組合而變化。如上述測定特定情況的適當劑量為熟知的技藝。典型的劑量約 0.1 毫克/公斤至約 500 毫克/公斤，以及理想的劑量約 25 毫克/公斤至約 250 毫克/公斤，該劑量可有效的治療特定的疾病或待治療的病症。

狗典型的成份包含口服藥劑型攝取液體，其係選自：溶液、懸浮液、乳化液、轉化乳化液、酏劑、萃取液、酹劑以及濃縮液，可視需要添加入待治療的狗之飲用水中。任何此類液體劑型，當依據技藝上已知的方法調製，可直接的投用至待治療的狗，或可為添加入待治療狗的飲用水中。另一方面調製濃縮液形式時先添加入定量的水，取出分裝量直接的投用至狗或加入狗的飲用水。

適用本發明方法的活性化合物成分、或其醫藥學上可接受的鹽類可製成延發的-、長效-及/或緩釋型劑型。該組

(119)

成物包含所有該劑型，其可對軟骨降解或疼痛產生 $\geq 40\%$ 抑制，以及導致活性成份之血漿濃度，例如至少為至少 2 小時；至少 4 小時；至少 8 小時；至少 12 小時；至少 16 小時；至少 20 小時；或至少 24 小時活性成份的 ED_{40} 的 3 倍。例如包括在上述的劑型之內，其可對軟骨降解或疼痛產生 $\geq 40\%$ 抑制，以及導致活性成份之血漿濃度，例如至少為至少 2 小時；至少 2 小時；至少 8 小時；至少 12 小時；至少 20 小時；或至少 24 小時活性成份的 ED_{40} 的 5 倍。此外包括在上述的劑型之內，其可對軟骨降解或疼痛產生 $\geq 50\%$ 抑制，以及導致活性成份之血漿濃度，例如至少為至少 2 小時；至少 4 小時；至少 8 小時；至少 12 小時；至少 20 小時；或至少 24 小時活性成份的 ED_{40} 的 5 倍。

上述調配物之實施例說明具有有效量之活性化合物、本發明組合物、或組成物之本發明藥學組成物，其為本發明活性成份組合物以及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑以及醫藥學上可接受的載體、稀釋劑、或賦形劑之分立的調配物。實施例僅為代表，以及從任何角度不可詮釋成限制本發明。

可為令人滿意的共同調製另一治療劑以及 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，或其醫藥學上可接受的鹽類於一個膠囊、片劑、安瓿、溶液等進行同時投用，而不必然是實行本發明方法。例如，瓦得西 (valdecoxib) 以及 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-

(120)

己酸鈣鹽，或其醫藥學上可接受的鹽類之本發明組合物可各自獨立調製成任何形式，例如實施例 1 至 16 中的任何一種調配物，以及同時的或不同時的投用。

本發明方法包含投用本發明組合物至哺乳動物以治療疾病或同時的治療上述表列之不同病症。例如，投用依據本發明組物之合瓦得西(valdecoxib)可治療炎症、關節炎疼痛、月經痙攣相關的疼痛、以及周期性偏頭痛，而適用於本發明方法的活性化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類可投用治療骨關節炎、類風濕性關節炎、改良關節功能、緩和疼痛、或抑制軟骨損害。

展示如上，本發明方法在治療疾病例如骨關節炎，包含軟骨損害上提供顯著的優點，現存的治療僅可修飾疼痛或二級症狀，但無改變疾病之效應。適用本發明方法的經取代的二烷基醚、經取代的芳基烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類，包括化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽，已顯示其能用於抑制軟骨損害、預防或治療類風濕性關節炎、改進關節功能、治療骨關節炎或緩和疼痛。

以上本發明已透過特別體系以及具體實施例加以描述以及說明，熟悉此技藝的專業人士將可對本方法以(實驗準則作出各種不同的適應、改變、修飾、取代、刪除、或添加，而子脫離本發明之範圍。本發明是由以下之申請專利範圍加以定義，而該申請專利範圍應合理的作廣義的解

(121)

釋。

本文引用之所有專利、專利申請案、以及出版，包括專利申請案出版物，全文在此并入參考文獻。

在描述本發明方法、組成物、以及結合物、各種不同的體系以及本發明具體實施例之後本發明作出以下之申請。

【圖式簡單說明】

圖 1("圖 1")是一個劑量反應折線圖，顯示具有膝關節關節炎之老鼠在第 14 天老鼠後爪重量分佈(以克表示)之變化，老鼠在第 0 天經由右膝蓋髓下韌帶注射 1 毫克碘乙酸單鈉("MIA")的生理鹽水誘發膝關節關節炎，接著口服投用 10、30、或 100 毫克/公斤之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽("C1-1027")。老鼠後爪重量分佈數據測定之時間為化合物處理後 0、2、4、及 6 小時。

圖 2("圖 2")是時間進程折線圖，顯示膝關節關節炎之老鼠在第 7、14、及 28 天老鼠後爪重量分佈之變化(以克表示)，老鼠在第 0 天經由右膝蓋髓下韌帶注射 1 毫克碘乙酸單鈉("MIA")的生理鹽水誘發膝關節關節炎，接著長期的每天兩次口服投用 30 毫克/公斤之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽與載劑，其中投用化合物是從注射 MIA 前 0.5 小時開始然後大約每 12 小時服用一次至第 28 天。

(122)

圖 3 ("圖 3") 是時間進程、劑量反應折線圖，顯示膝關節關節炎之老鼠在第 7、14、及 28 天老鼠後爪重量分佈之變化 (以克表示)，老鼠在第 0 天經由右膝蓋髓下韌帶注射 1 毫克碘乙酸單鈉 ("MIA") 的生理鹽水誘發膝關節關節炎，接著長期的每天兩次口服投用 3、10、或 30 毫克/公斤之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽與載劑，其中投用化合物是從注射 MIA 前 0.5 小時開始然後大約每 12 小時服用一次至第 28 天。

圖 4 ("圖 4") 是劑量反應條棒圖，顯示之效應為 (i) 軟骨腐蝕嚴重性，表示的等級 0 (無腐蝕)、等級 I (腐蝕延伸到表面的或中間的軟骨層，其大小可進一步的用小、中、及大加以特徵化)，或等級 II (深層的腐蝕；無軟骨殘留在腐蝕點，從腐蝕點曝露出軟骨下骨骼，其大小可進一步的用小、中、及大加以特徵化) 以及 (ii) 膝關節關節炎老鼠在第 28 天之軟骨大小，以相對於載劑注射對照組動物之腐蝕分佈百分比表示，老鼠在第 0 天經由右膝蓋髓下韌帶注射 1 毫克碘乙酸單鈉 ("MIA") 的生理鹽水誘發膝關節關節炎，接著長期的每天兩次口服投用 3、10、或 30 毫克/公斤之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽與載劑，其中投用化合物是從注射 MIA 前 0.5 小時開始然後大約每 12 小時服用一次至第 28 天。

圖 5 ("圖 5") 是劑量反應條棒圖，顯示膝關節關節炎之老鼠在第 28 天相對於載劑注射對照組動物總軟骨腐蝕面積之效應 (以平方公分表示，不論軟骨腐蝕嚴重性等級)

(123)

，老鼠在第 0 天經由右膝蓋髓下韌帶注射 1 毫克碘乙酸單鈉 ("MIA") 的生理鹽水誘發膝關節關節炎，接著長期的每天兩次口服投用 3、10、或 30 毫克/公斤之 6-(5-羧基-5-甲基-己基氧基))-2,2-二甲基-己酸鈣鹽與載劑，其中投用化合物是從注射 MIA 前 0.5 小時開始然後大約每 12 小時服用一次至第 28 天。

圖 6 ("圖 6") 是時間進程、劑量反應折線圖，顯示老鼠後爪重量分佈之變化 (以克表示)，在時間 -1 小時投用 10、30、或 100 毫克/公斤 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基))-2,2-二甲基-己酸鈣鹽後，接著在時間 0 小時經由膕骨韌帶關節內的注射溶於 50 微升 PBS 之 100 毫微克 IL-6 以及 300 毫微克 IL-6Sr 之組合 (對照組用載劑處理) 到關節空間。老鼠後爪重量分佈數據分別地測定於注射後 0、1、3、及 6 小時或化合物處理後 1、2、4 以及 7 小時。

圖 7 ("圖 7") 是時間進程、劑量反應折線圖，顯示老鼠後爪重量分佈之變化 (以克表示)，在時間 -1 小時投用 30 毫克/公斤 6-(5-羧基-5-甲基己基氧基))-2,2-二甲基-己酸鈣鹽後，接著在時間 0 小時經由膕骨韌帶關節內的注射溶於 50 微升 PBS 之 100 毫微克 IL-6 以及 300 毫微克 IL-6Sr 之組合 (對照組用載劑處理) 到關節空間。老鼠後爪重量分佈數據分別地測定於注射後 0、1、3、及 6 小時或化合物處理後 1、2、4、及 7 小時。

圖 8 ("圖 8") 是時間進程、劑量反應折線圖，顯示小鼠踝關節以及腳爪腫脹之變化 (以毫米表示，"mm")，從第

(124)

1 天至 11 天口服的投用載劑或 30、100、或 200 毫克/公斤溶於口服的載劑之 6-(5-羧基 5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽以及在第 0 天腹膜內注射單株抗-膠原抗體之混合物。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：骨關節炎之治療

本發明係關於使用或以具有經取代的二烷基醚、經取代的芳基-烷基醚、經取代的二烷基硫醚、經取代的二烷基酮、或經取代的-烷基之化合物、或其醫藥學上可接受的鹽類作為活性成份之結合物、組成物、以及方法施用於有需要的病人，以預防或治療骨關節炎、預防或抑制軟骨損害、預防或治療類風濕性關節炎、改進關節功能、緩和疼痛，包括：關節疼痛及其類似者。

陸、英文發明摘要

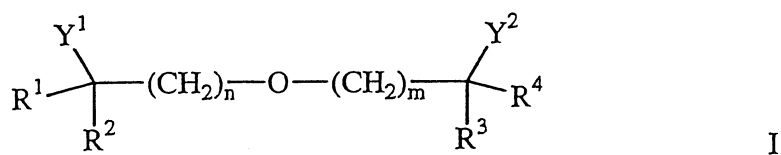
發明之名稱：Method of treating osteoarthritis

This invention relates to combinations, compositions, and methods using or having a substituted dialkyl ether, substituted aryl-alkyl ether, substituted dialkyl thioether, substituted dialkyl ketone, or substituted-alkyl compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active component for preventing or treating osteoarthritis, preventing or inhibiting cartilage damage, preventing or treating rheumatoid arthritis, improving joint function, alleviating pain, including joint pain, and the like in a patient in need thereof.

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種治療哺乳動物經 IL-6 調節的疾病或選自：關節炎、軟骨損害、關節疼痛、關節炎症、全身性狼瘡紅斑、混合性結締組織疾病、及敗毒病之藥學組成物，其係包含有效治療量之經取代的二烷基醚(式 I)



或其醫藥學上可接受的鹽類，其中：

n 以及 m 係獨立為 2 至 9 之整數；

R¹、R²、R³、及 R⁴ 係獨立為 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、或 C₂-C₆ 炔基；或

R¹ 及 R² 與彼附著的碳原子、或 R³ 以及 R⁴ 與彼附著的碳原子、或 R¹ 以及 R² 與彼附著的碳原子以及 R³ 以及 R⁴ 與彼附著的碳原子，可共同形成具有 3 至 6 個碳的碳環；

Y¹ 及 Y² 係獨立為 COOH、CHO、四唑、或 COOR⁵，其中 R⁵ 為 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、或 C₂-C₆ 炔基；以及

其中烷基、烯基、及炔基團可經一或二個基團取代，取代基係選自：鹵素、羥基、C₁-C₆ 烷氧基、和苯基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中關節炎係選自骨關節炎以及類風濕性關節炎。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中關節疼痛係選自骨關節炎的關節疼痛、類風濕性關節炎的關節疼痛、以及發炎性的關節疼痛。

(2)

4.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中關節疼痛係選自急性關節疼痛以及慢性關節疼痛。

5.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中關節炎症是類風濕性關節炎的關節炎症。

6.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任何一項之藥學組成物，其中經取代的二烷基醚化合物為 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，或其醫藥學上可接受的鹽類。

7.如申請專利範圍第 6 項之藥學組成物，其中經取代的二烷基醚係選自：

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣水合鹽：

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結晶形 1；和

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結晶形 2。

8.如申請專利範圍第 6 項之藥學組成物，其中經取代的二烷基醚化合物為 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽。

9.一種治療哺乳動物經 IL-6 調節的疾病或選自：關節炎、軟骨損害、關節疼痛、關節炎症、全身性狼瘡紅斑、混合性結締組織疾病、及敗毒病之藥學組成物，其包含 COX-2 抑制劑，其係選自希樂葆以及瓦得西(valdecoxib)，或其醫藥學上可接受的鹽類，以及經取代的二烷基醚化合物，其係選自化合物 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二

(3)

甲基 - 己酸，或其醫藥學上可接受的鹽類。

10. 如申請專利範圍第 9 項之藥學組成物，其中經取代的二烷基醚係選自：

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣水合鹽：

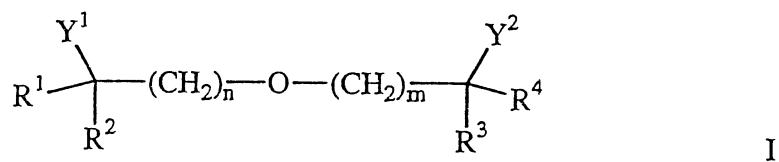
6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣水合鹽：

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結晶形式 I；以及

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結晶形式 2。

11. 一種治療哺乳動物經 IL-6 調節的疾病或選自：關節炎、軟骨損害、關節疼痛、關節炎症、全身性狼瘡紅斑、混合性結締組織疾病、及敗毒病之藥學組成物，其係包含：

a.) 經取代的二烷基醚化合物 (式 I)



或其醫藥學上可接受的鹽類，

其中：

n 以及 m 係獨立為 2 至 9 之整數；

R¹、R²、R³、及 R⁴ 係獨立為 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、或 C₂-C₆ 炔基；或

(4)

R^1 及 R^2 與彼附著的碳原子、或 R^3 以及 R^4 與彼附著的碳原子、或 R^1 以及 R^2 與彼附著的碳原子以及 R^3 以及 R^4 與彼附著的碳原子，可共同形成具有 3 至 6 個碳的碳環；

Y^1 以及 Y^2 係獨立為 COOH 、 CHO 、四唑、或 COOR^5 ，其中

R^5 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基；以及其中烷基、烯基、及炔基團可經一或二個基團取代，取代基係選自：鹵素、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、和苯基；

b.) 選擇型 COX-2 抑制劑或其醫藥學上可接受的鹽類；和

c.) 醫藥學上可接受的載體或稀釋劑。

12. 如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其中該 COX-2 抑制劑為

LAS-34475;

LTR-8880;

ABT-963;

瓦得西 (valdecoxib)

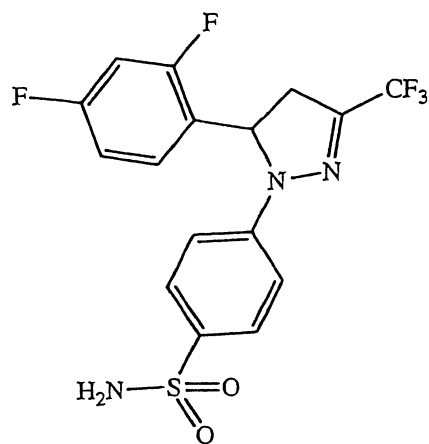
BMS-347070;

希樂葆；

提拉西 (tilacoxib)；

式 (B) 化合物

(5)



(B)

;

CS-502 ;

(6aR,10aR)-3-(1,1-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]呋喃-9-羧酸 ;

CV-247 ;

2(5H)-呋喃酮, 5,5-二甲基-3-(1-甲基乙氧基)-4-[4-(甲磺酰基)苯基]-("DFP") ;

卡洛芬 ;

笛卡西(deracoxib) ;

艾多西(etoricoxib) ;

GW-406381 ;

提落西(tiracoxib) ;

美洛昔康 ;

尼美舒利 ;

2-(乙磺基氧基)苯甲酸, 3-[(硝基氧基)甲基]苯基酯 ;

陸米西(lumiracoxib) ;

帕落西(parecoxib) ;

P54 ;

羅分可西(rofecoxib) ;

(6)

revlMiD ;

2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-4-[(E)-(2-乙基-1,1-二酮基-5-異亞噻唑啉基)甲基]酚；

5(R)-噻基-6-磺胺-3(2H)-苯并呋喃酮；

N-[3-(甲醯胺基)-4-酮基-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-7-基]-甲烷磺胺；或

其醫藥學上可接受的鹽類。

13.如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其中該二烷基醚是 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，或其醫藥學上可接受的鹽類。

14.如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其中該二烷基醚是 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣水合鹽；

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽；

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結晶形 1；或

6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸鈣鹽之結晶形 2。

15.如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其中該二烷基醚是 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基-己酸，鈣鹽及該 COX-2 抑制劑是 parecoxib、羅分可西(rofecoxib)、瓦得西(valdecoxib)、或希樂葆。

圖 1

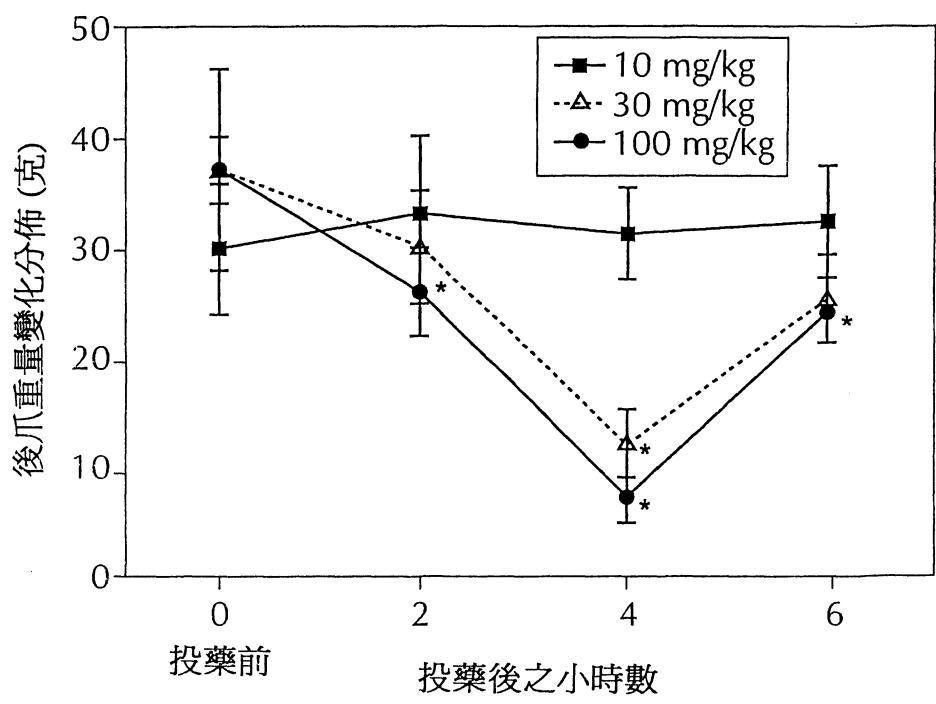


圖 2

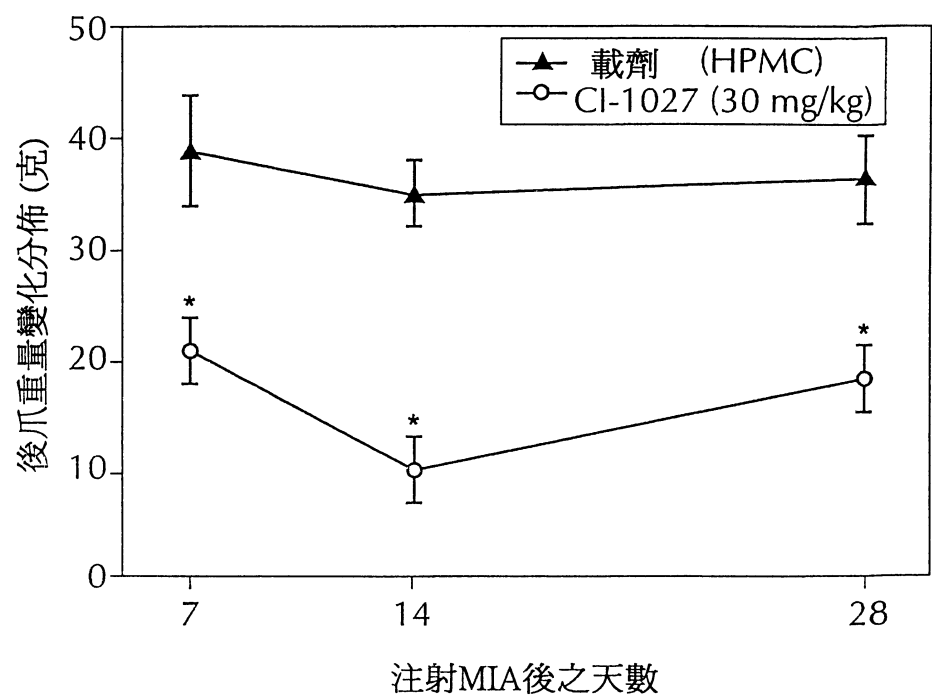


圖 3

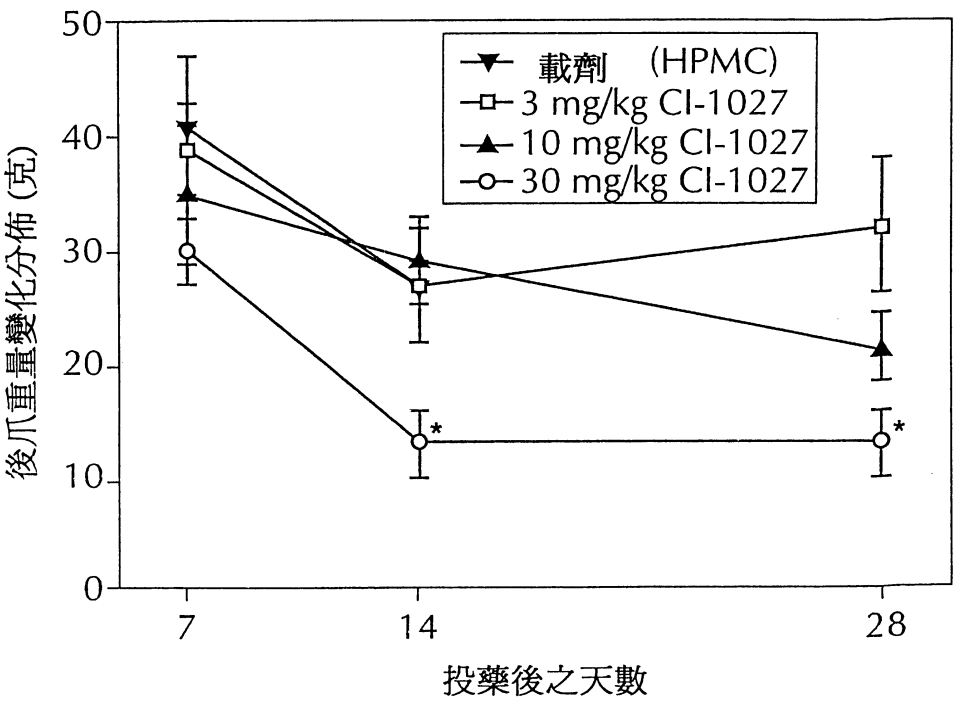


圖4

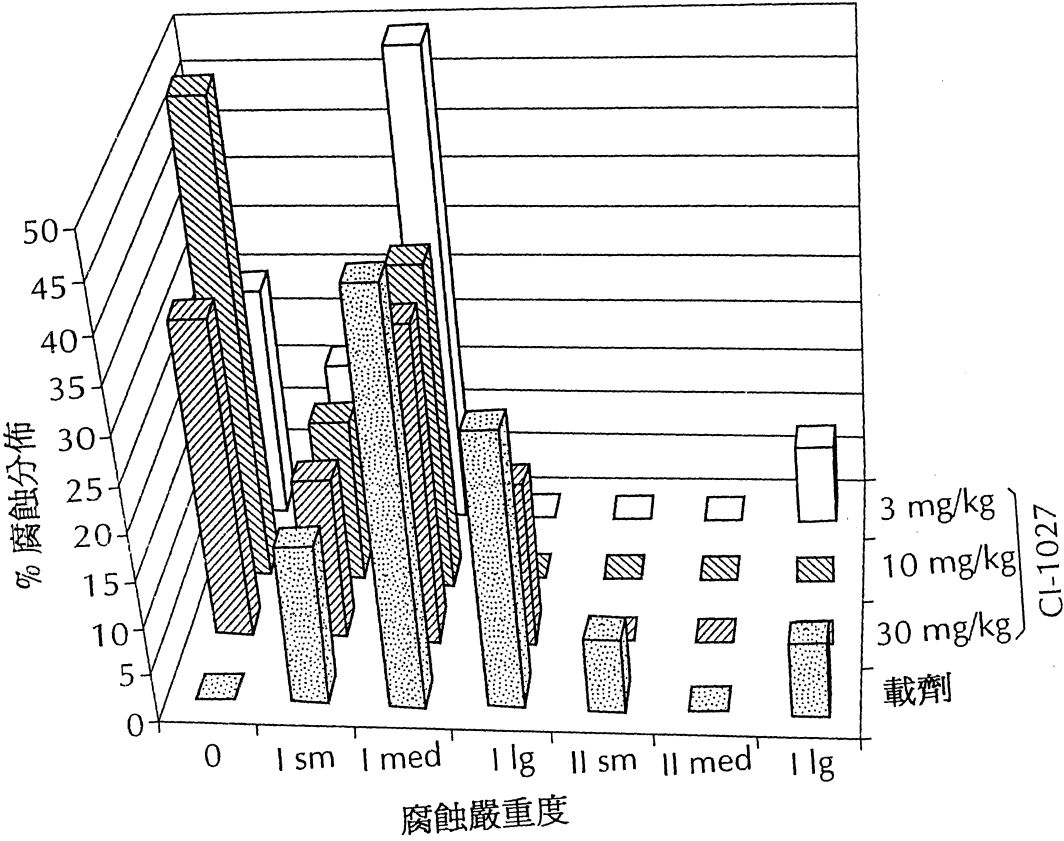


圖5

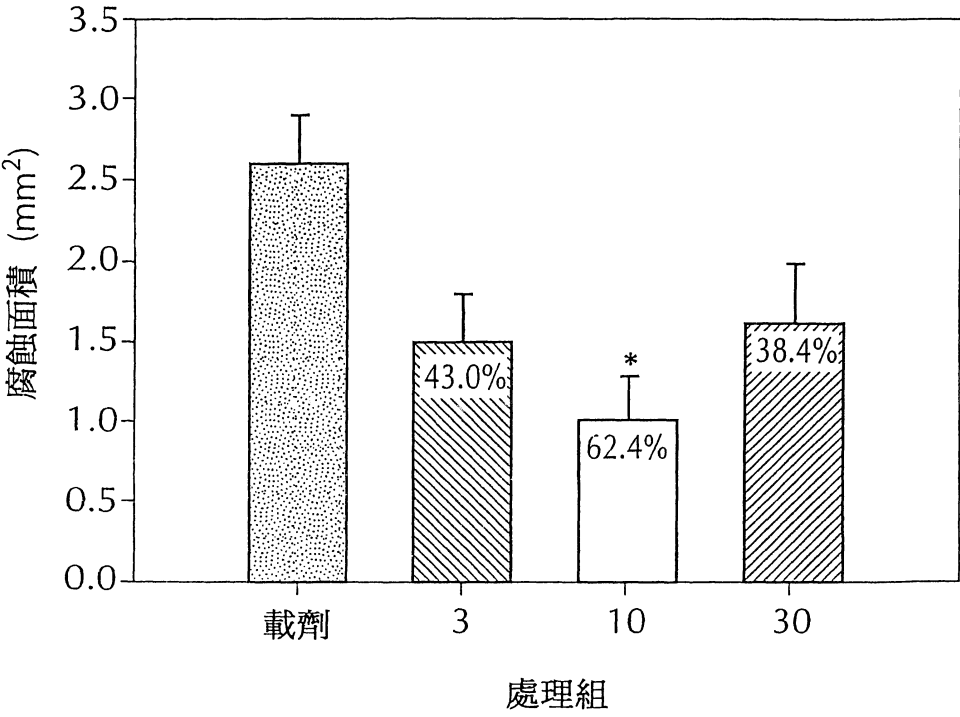


圖6

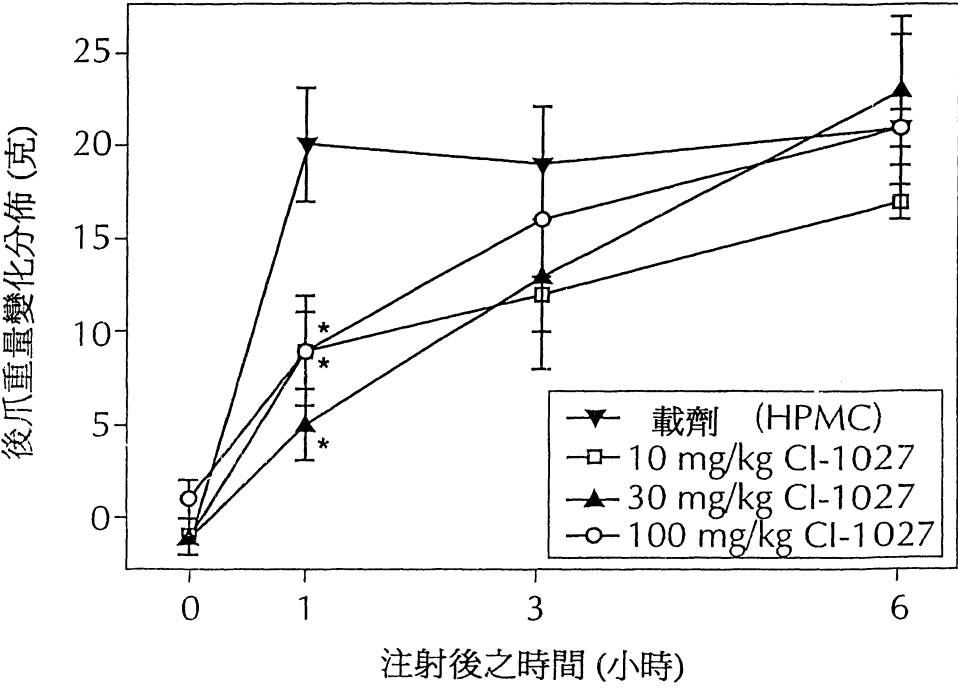


圖 7

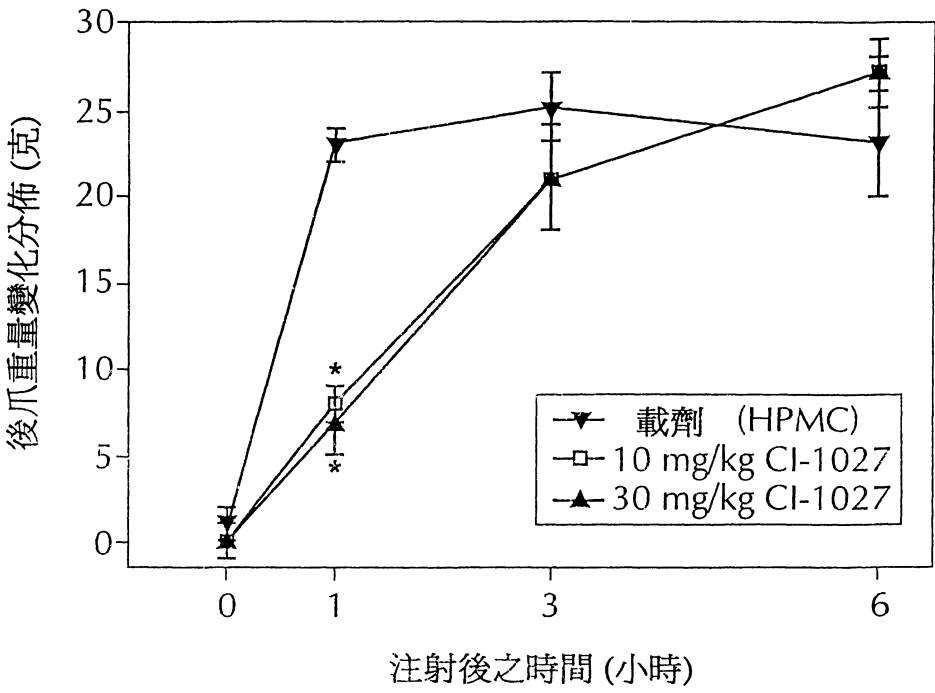
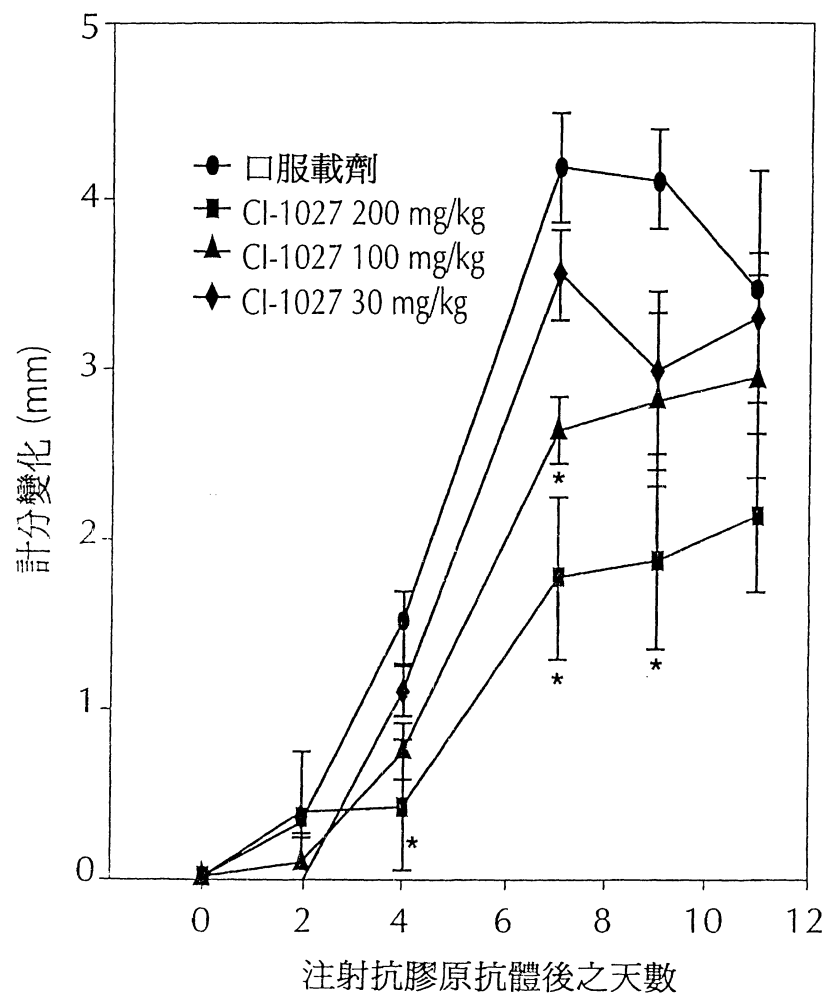


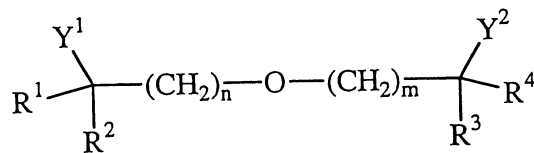
圖 8



柒、(一)、本案指定代表圖為：第 1 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I