



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：92135262

※ 申請日期：92.12.12

※IPC 分類：A61K 31/19513/4245
(2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

治療性功能障礙之方法

METHOD OF TREATMENT FOR SEXUAL DYSFUNCTION

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中文/英文)

J 翠佛 盧

LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路 201 號

201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950,

U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 查爾斯 普萊斯 泰勒 二世
TAYLOR, CHARLES PRICE JR.
2. 安德魯 約翰 梭皮
THORPE, ANDREW JOHN
3. 彼海 海德威 范 德 葛拉福
VAN DER GRAAF, PIETER HADEWIJN
4. 克里斯多夫 彼得 偉曼
WAYMAN, CHRISTOPHER PETER
5. 大衛 裘干 伍斯卓
WUSTROW, DAVID JUERGEN

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.
2. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.
3. 英國肯特郡山威奇市拉姆斯蓋特路
RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ,
UNITED KINGDOM
4. 英國肯特郡山威奇市拉姆斯蓋特路
RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ,
UNITED KINGDOM
5. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 英國 UNITED KINGDOM
3. 荷蘭 THE NETHERLANDS
4. 英國 UNITED KINGDOM
5. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002 年 12 月 13 日；60/433,491

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【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 年 12 月 13 日；60/433,491

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

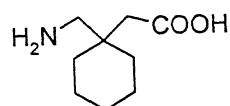
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於 α -2- δ 配體及其藥學可接受衍生物之新用途。特定言之係有關於加巴噴丁(gabapentin)、普力卡巴林(pregabalin)、 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-醋酸及 $[(1R,5R,6S)$ -6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]醋酸之新用途。

【先前技術】

早洩可定義為於持續或一再於陰莖進入性伴侶體內前、進入性伴侶體內時或進入性伴侶體後隨即射精。早洩亦可定義為於個體希望射精前即發生射精[請見Merck Research Laboratories出版之'The Merck Manual'，16版，1576頁，1992]。

α -2- δ 配體已經描述許多指定用途。最知名的 α -2- δ 配體為加巴噴丁(I)，名稱為鎮頑癲(Neurontin®)，1-(胺甲基)環己基醋酸，其係首先於包括美國專利4024175號之專利群的專利文獻中敘述。

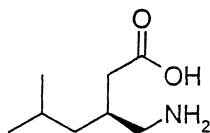


(I)

本化合物已經檢驗可治療癲癇及神經痛。

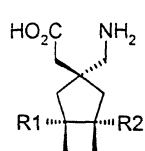
第二種 α -2- δ 配體，普力卡巴林(II)，(S)-(+)-4-胺基-3-(2-甲基丙基)丁酸係見述於歐洲專利申請公告案號EP641330

中做為一種用於治療癲癇之抗痙攣藥物而於EP0934061中
用於治療疼痛。

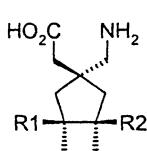


(II)

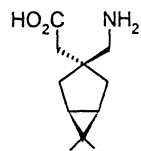
近來於專利申請案號 WO02/085839 中敘述了下式之 α -2- δ
配體：



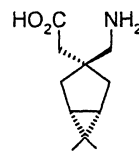
(III)



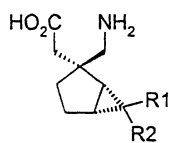
(IV)



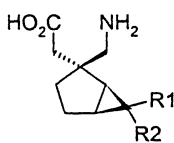
(V)



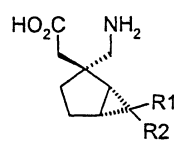
(VI)



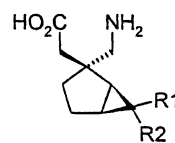
(VII)



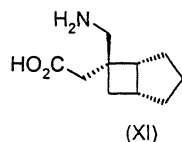
(VIII)



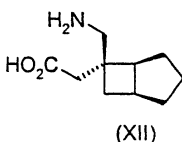
(IX)



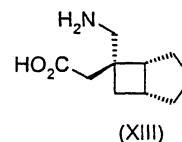
(X)



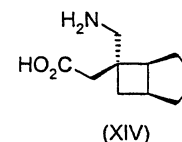
(XI)



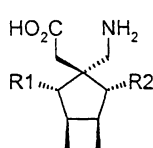
(XII)



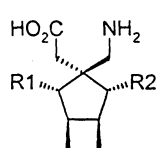
(XIII)



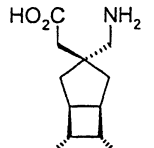
(XIV)



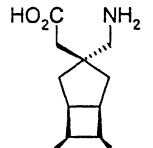
(XV)



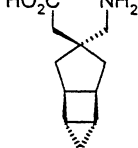
(XVI)



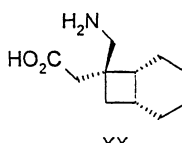
(XVII)



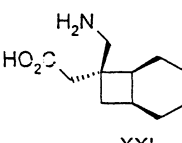
(XVIII)



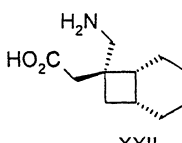
(XIX)



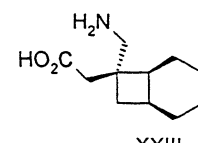
XX



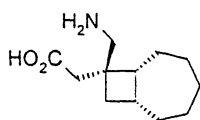
XXI



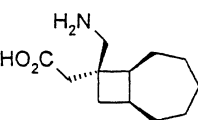
XXII



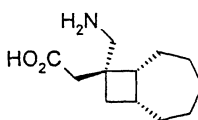
XXIII



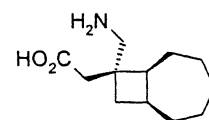
XXIV



XXV



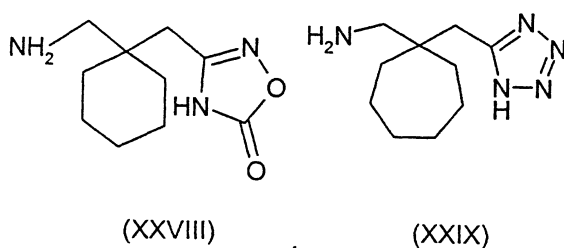
XXVI



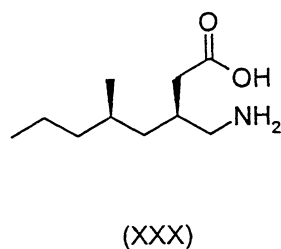
XXVII

其中 R^1 及 R^2 係各獨立選自 H、1-6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、由 3-6 個碳原子之環烷基、苯基及苯甲基，但附帶條件為，除了在式 (XVIII) 之三環辛烷化合物以外， R^1 及 R^2 不可同時為氫；其可用於治療某些指定用途，包含疼痛。

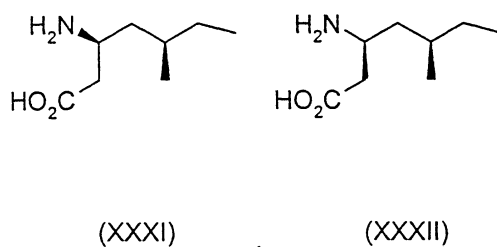
α -2- δ 配體之進一步實例為一般或特別揭示於美國專利 4024175 號、美國專利 5563175 號、WO9733858、WO9733859、WO9931057、WO9931074、WO9729101、WO9931075 中之化合物。特佳者為揭示於 WO9931075 中之



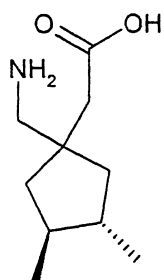
；及揭示於 WO0076958 中之



；及揭示於美國專利申請序號 60/368413 中之



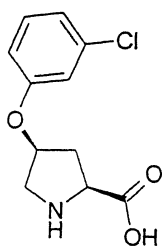
；及



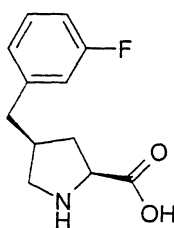
(XXXIII)

WO 00/61135中敘述了使用麩胺酸及 γ -胺基丁酸類似物供治療失禁之用。

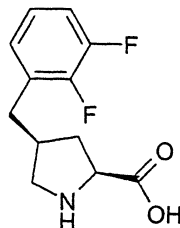
α -2- δ 配體之進一步實例如下述之化合物：



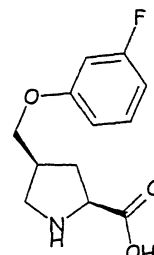
XXXIV



XXXV

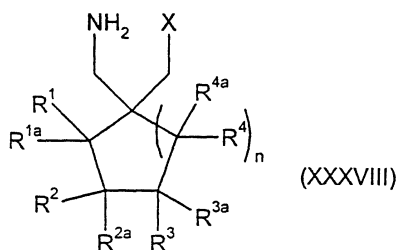


XXXVI



XXXVII

額外之本發明之環狀 α -2- δ 配體如下式(XXXVIII)所述：



其中X為羧酸或羧酸生物電等排物體(bioisostere)；

n為0、1或2；而

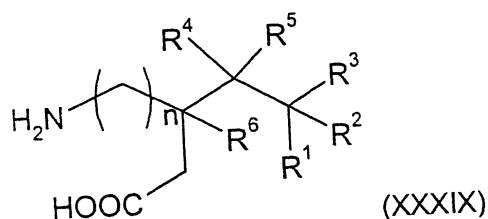
R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 係各獨立選自H及 C_1 - C_6

烷基或者 R^1 與 R^2 或 R^2 與 R^3 共同組合形成 C_3 - C_7 環烷基環，其可視需要以一或二個選自 C_1 - C_6 烷基或其醫藥可接受鹽類之取代基取代。

於式(XXXVIII)中，適當地， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H而 R^2 及 R^3 係各獨立選自H及甲基，或者 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為H而 R^1 及 R^2 或 R^2 及 R^3 共同組合形成一個 C_3 - C_7 環烷基環，其可視需要以一或二個甲基取代基取代。適當羧酸生物電等排物體系選自四唑基及噁二唑酮基。X較佳為羧酸。

於式(XXXVIII)中，較佳地， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H且 R^2 及 R^3 係各獨立選自H及甲基，或 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為H且 R^1 及 R^2 或 R^2 及 R^3 共同組合形成 C_4 - C_5 環狀烷基環，或當n為0時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H且 R^2 及 R^3 可形成一個環戊環，或者當n為1時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H且 R^2 及 R^3 兩者為甲基或者 R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H且 R^2 及 R^3 可形成環狀丁環，或當n為2時， R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H，或者當n為0時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H而 R^2 及 R^3 可形成一個環狀的苯環。

本發明另外的環狀 α -2- δ 配體系以下式(XXXIX)表示：



其中：

n為0或1， R^1 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； R^2 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^3 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； R^5 為氫或 (C_1-C_6) 烷基而 R^6 為氫或 (C_1-C_6) 烷基或其醫藥可接受鹽類。

如式 (XXXIX)，適當之 R^1 為 C_1-C_6 烷基， R^2 為甲基， R^3-R^6 為氫而 n 為 0 或 1。更適當的 R^1 為甲基、乙基、正-丙基或正-丁基， R^2 為甲基， R^3-R^6 為氫而 n 為 0 或 1。當 R^2 為甲基時， R^3-R^6 為氫而 n 為 0，適當 R^1 為乙基、正-丙基或正-丁基。當 R^2 為甲基時， R^3-R^6 為氫而 n 為 1，適當 R^1 為甲基或正-丙基。式 (II) 化合物適合於 3S，5R 結構。

用於本發明之 α -2- δ 配體實例包含了一般或特別揭示於美國專利 4024175 號中之化合物，特別係加巴噴丁、EP641330、特別係普力卡巴林、美國專利 5563175 號、WO9733858、WO9733859、WO9931057、WO9931074、WO9729101、WO02085839、特別係 [(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環 [3.2.0] 庚-6-基] 醋酸、WO9931075、特別係 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮及 C-[1-(1H-四氮唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、WO9921824、特別係 (3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊烷)-醋酸、WO0190052、WO0128978、特別係 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ -(3-胺基-甲基-雙環 [3.2.0] 庚-3-基)-醋酸、EP0641330、WO9817627、WO0076958、特定言之為 (3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、PCT/IB03/00976、特定言之為 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸及 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、EP1178034、EP1201240、WO9931074、WO03000642、WO0222568、WO0230871、WO0230881、WO02100392、WO02100347、WO0242414、

WO0232736及WO0228881或其醫藥可接受鹽類，全部的內容係引用方式併入本文中。

【發明內容】

驚人地，頃發現如上所述之 α -2- δ 配體可供治療早洩。

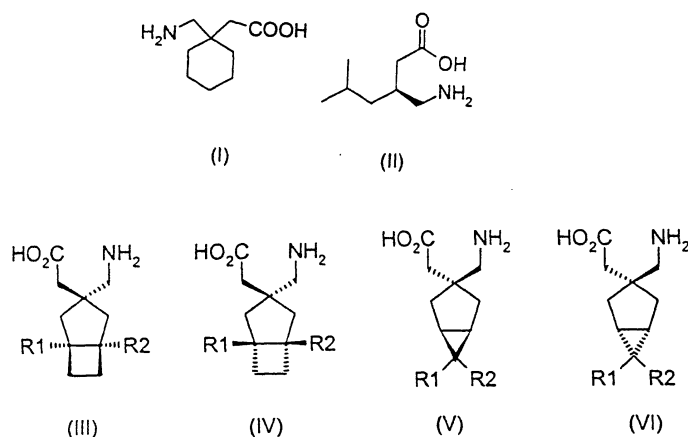
因此，根據本發明，其提供了使用 α -2- δ 配體供治療早洩之方法。

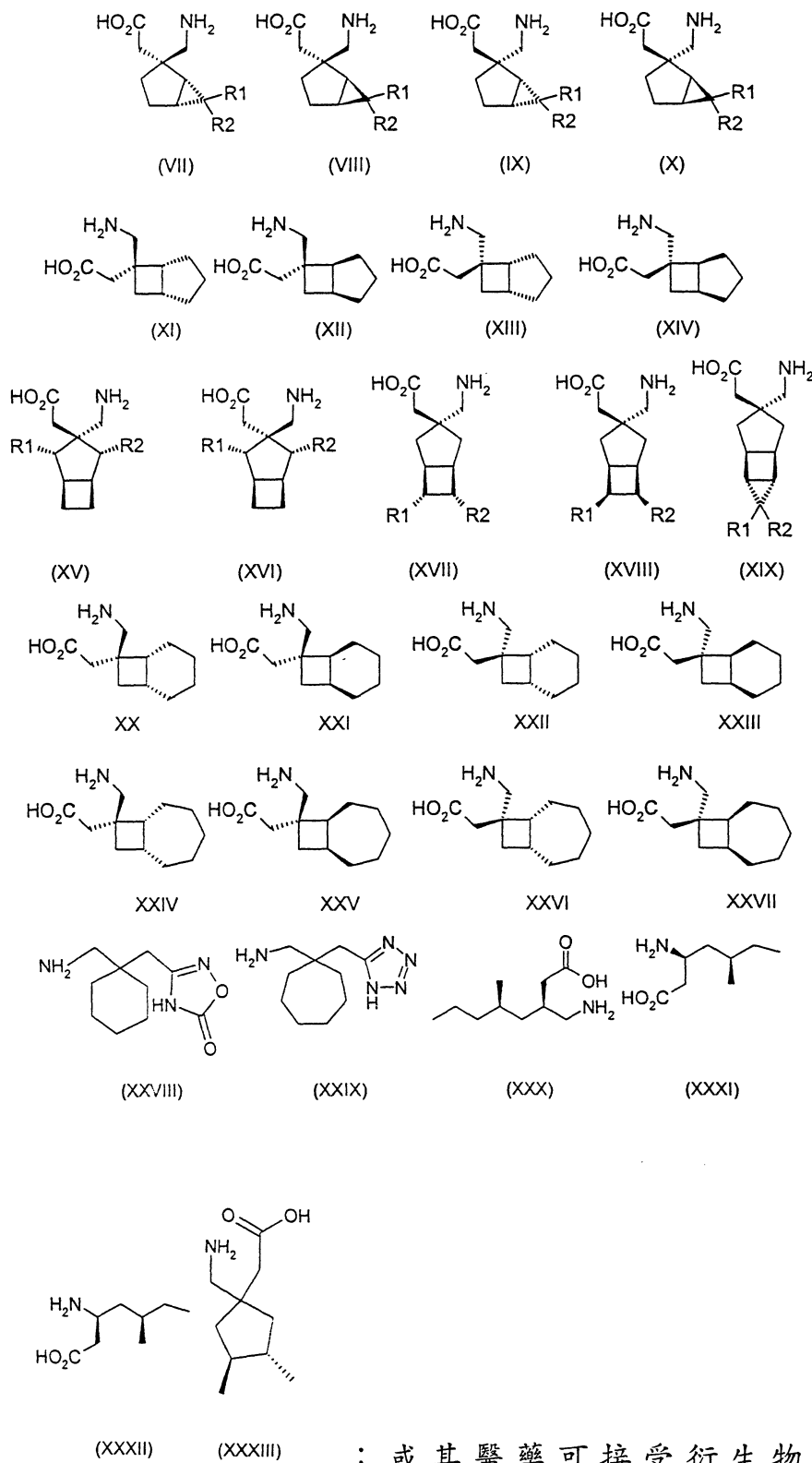
於一較佳具體實施例中， α -2- δ 配體係視實際需求而投予，亦即視情況而定(*pro re nata*)給藥，在此稱為prn投藥法。

適當之 α -2- δ 配體為親和力具有1000 nM者。較佳 α -2- δ 配體之親和力為300 nM。更佳 α -2- δ 配體之親和力為100 nM。最佳 α -2- δ 配體之親和力為50 nM。

本發明 α -2- δ 配體之生物活性可以放射性配體結合試驗使用 $[^3\text{H}]$ 加巴噴丁及源自豬腦組織之 $\alpha_2\delta$ 次單位來測量(季(Gee) N.S.，布朗(Brown) J.P.，迪薩納亞克(Dissanayake) V.U.K.，歐佛(Offord) J.，瑟羅(Thurlow) R.，伍道夫(Woodruff) G.N.，J. Biol. Chem.，1996；271：5879-5776)。結果可以 μM 或nM $\alpha_2\delta$ 親和力來表示。

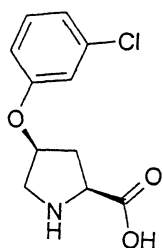
α -2- δ -1-配體較佳係選自：



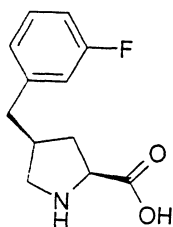


；或其醫藥可接受衍生物，其中R¹及R²係各獨立選自H、包含1-6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、由3-6個碳原子之環烷基、苯基及苯甲基，但附帶條件

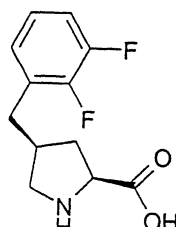
為除式(XVIII)之三環辛烷化合物以外， R^1 及 R^2 不可同時為氫；



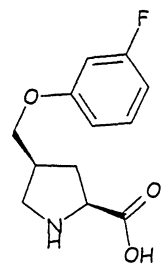
XXXIV



XXXV

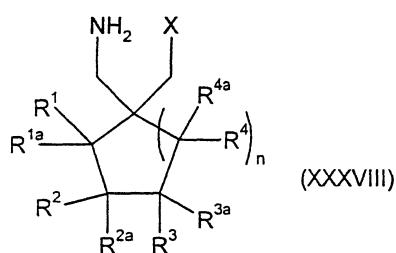


XXXVI



XXXVII

式化合物(XXXVIII)：



(XXXVIII)

其中X為羧酸或羧酸生物電等排物體；

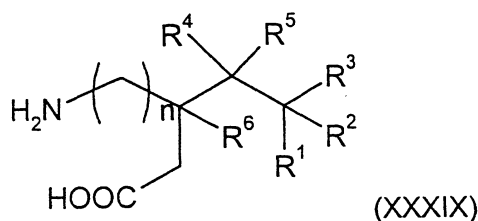
n為0、1或2；而

R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 係各獨立選自H及 C_1 - C_6 烷基，或者 R^1 及 R^2 或 R^2 及 R^3 共同組合形成 C_3 - C_7 環烷基環，其可視需要以一或二個選自 C_1 - C_6 烷基或其醫藥學可接受鹽類之取代基取代。

於式(XXXVIII)中，適當地， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H而 R^2 及 R^3 各獨立選自H、甲基，或者 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為H而 R^1 及 R^2 或 R^2 及 R^3 共同組合形成 C_3 - C_7 環烷基環，其可視需要以一或二個甲基取代基取代。X較佳為羧酸。

於式(XXXVIII)中，較佳地， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H而 R^2 及 R^3 分別選自H及甲基，或 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為H而 R^1 及 R^2 或 R^2 及 R^3 共同組合形成 C_4 - C_5 環烷基環、或者當n為0， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H及 R^2 及 R^3 可形成環戊環、或者當n為1時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H及 R^2 及 R^3 兩者皆為甲基或者 R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H及 R^2 及 R^3 可形成環丁基環，或者當n為2時， R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H，或者n為0時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為H及 R^2 及 R^3 可形成環戊環；

式(XXXIX)化合物：



其中：

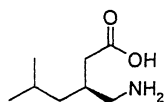
n為0或1， R^1 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； R^2 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； R^3 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； R^5 為氫或 (C_1-C_6) 烷基而 R^6 為氫或 (C_1-C_6) 烷基或其醫藥學可接受鹽類。

如式(XXXIX)，適當 R^1 為 C_1 - C_6 烷基， R^2 為甲基， R^3 - R^6 為氫而n為0或1。更適當地， R^1 為甲基、乙基、正-丙基或正-丁基， R^2 為甲基， R^3 - R^6 為氫而n為0或1。當 R^2 為甲基時， R^3 - R^6 為氫而n為0，適當 R^1 為乙基、正-丙基或正-丁基。當

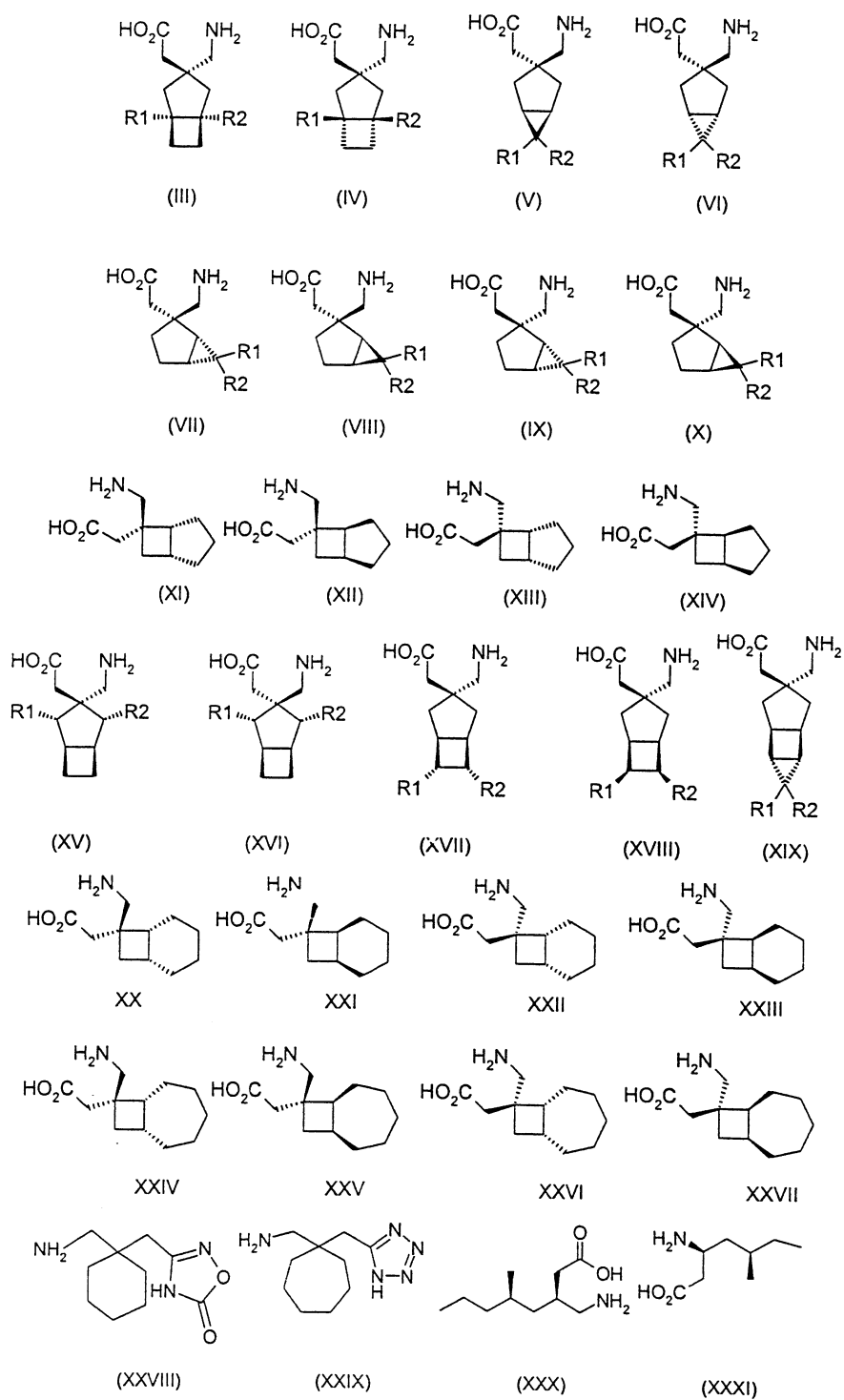
R^2 為甲基時， R^3 - R^6 為氫而 n 為1， R^1 適當為甲基或正-丙基。
式(XXXIX)化合物適當為3S，5R構造。

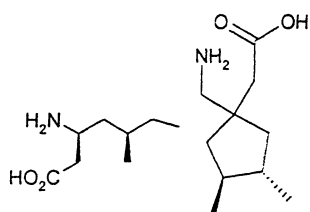
用於本發明之 α -2- δ 配體實例包含一般或特別於以下所揭示之化合物：美國專利4024175號，特別係加巴噴丁、EP641330，特別係普力卡巴林、美國專利5563175號、WO9733858、WO9733859、WO9931057、WO9931074、WO9729101、WO02085839，特別係[(1R,5R,6S)-6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]醋酸、WO9931075，特別係3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮及C-[1-(1H-四唑-5-基-甲基)-環庚基]-甲胺、WO9921824，特別係(3S,4S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-醋酸、WO0190052、WO0128978，特別係(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-醋酸、EP0641330、WO9817627、WO0076958，特別係(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸，PCT/IB03/00976，特別係(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸及(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、EP1178034、EP1201240、WO9931074、WO03000642、WO0222568、WO0230871、WO0230881、WO02100392、WO02100347、WO0242414、WO0232736及WO0228881或其醫藥可接受鹽類，全部的內容係引用的方式併入本文中。

更佳 α -2- δ 配體為



(III)

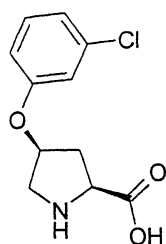




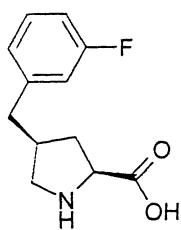
(XXXII)

(XXXIII)

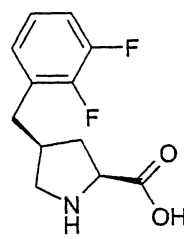
；或其醫藥可接受衍生物，其中 R^1 及 R^2 係各獨立選自 H、1-6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、由 3-6 個碳原子之環烷基、苯基及苯甲基，但附帶條件為除式 (XVIII) 之三環辛烷化合物以外， R^1 及 R^2 不可同時為氫；且



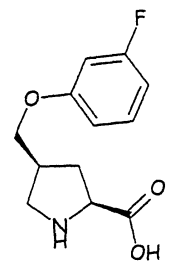
XXXIV



XXXV

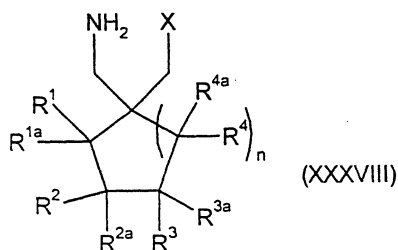


XXXVI



XXXVII

式 (XXXVIII) 化合物：



(XXXVIII)

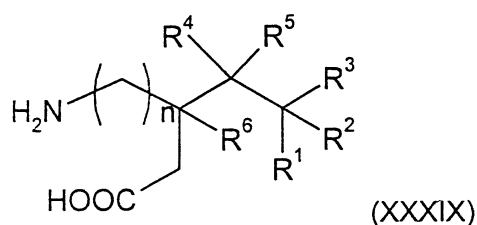
其中 X 為羧酸或羧酸生物電等排物體；

n 為 0、1 或 2；而

R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為 H 及 R^2 及 R^3 係各獨立選自 H 及甲基，或者 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為 H 而 R^1 及 R^2 或 R^2 及 R^3 共同組

合形成 C_4 - C_5 環烷基環或其醫藥學可接受鹽類；

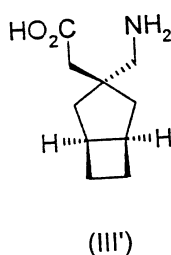
式 (XXXIX) 化合物：



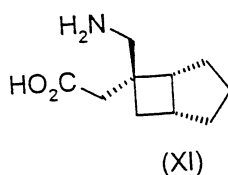
其中：

R^1 為甲基、乙基、正-丙基或正-丁基， R^2 為甲基， R^3 - R^6 為氫且 n 為 0 或 1，或其醫藥可接受鹽類。式 (XXXIX) 化合物為 3S,5R 結構。

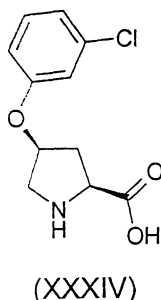
而 α -2- δ 配體更佳為普力卡巴林 (II)， $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-醋酸 (III')、



[(1R,5R,6S)-6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]醋酸；



及 (2S,4S)-4-(3-氯-苯氧基)-吡咯啉-2-羧酸



而 α -2- δ 配體更佳為 [(1R,5R,6S)-6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]醋酸或 (2S,4S)-4-(3-氯-苯氧基)-吡咯啉-2-羧酸。

α -2- δ 配體最佳為 [(1R,5R,6S)-6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]醋酸。

α -2- δ 配體或其醫藥可接受衍生物可單獨投藥或置於其它任何方便的醫藥表現物中。較佳為口服投藥。於本發明指示用途中， α -2- δ 配體之適當劑量，或其醫藥可接受衍生物中之主成分，係由約每公斤體重 5 至 50 mg，且較佳為約每公斤體重 0.1 至 200 mg。於一更佳具體實施例中，劑量為每公斤體重 5 至 15 mg，最佳為每公斤體重 10 mg。

本發明尚提供一種治療早洩的方法，其包括對需治療病患投予 α -2- δ 配體，或其醫藥可接受衍生物。

α -2- δ 配體，特別係上述化合物，可與其它化合物併用。因此，本發明進一步觀點係使用 α -2- δ 配體製造可與額外之治療劑併用以供治療早洩之藥劑。本發明尚提供一種產物，其包含 α -2- δ 配體及額外之治療劑而成為一混合製備物，可供同時、分開或連續用於治療早洩。

適當之額外治療劑包含：

- 阿朴嗎啡 (Apomorphine)-使用阿朴嗎啡作為藥物之方

法可見於美國專利-A-5945117號中；

- 多巴胺(Dopamine)受體拮抗劑，特定言之為多巴胺D2、D3及D4拮抗劑，如普立米普立梭(Premipriaxal)，法瑪西亞普強(Pharmacia Upjohn)化合物編號PNU95666或左旋舒必利(levosulphiride)；
- 一種血清素受體拮抗劑或調節劑，更特定言之為5HT1A之拮抗劑或調節劑，包含NAD-299 (羅巴柔坦(robalzotan))及WAY-100635，及/或更特定言之為5HT3受體拮抗劑或調節劑，包含巴坦諾皮爾德(batanopirde)、格拉司瓊(granisetron)、歐丹西挫(ondansetron)、托烷司瓊(tropistron)及MDL-73147EF；
- 一種血清素之受體興奮劑或調節劑，更特定言之為5HT2C、5HT1B及/或5HT1D受體之興奮劑或調節劑，包含安婆投林(anpirtoline)、舒馬曲坦(sumatriptan)、依來曲普坦(eltriptan)、夫囉曲坦(frovatriptan)及其它為吾人所熟知做為治療偏頭痛藥物的曲坦類(triptans)；
- 一種 α -腎上腺素受體拮抗劑(亦稱為 α -腎上腺素阻斷劑， α -阻斷劑或 α -受體阻斷劑)；適當 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑包含：酚妥拉明(phentolamine)、派拉唑辛(prazosin)、甲磺酸酚妥拉明(phentolamine mesylate)、查諾頓(trazodone)、阿夫唑(alfuzosin)、吲哚拉明(indoramin)、萘哌地爾(naftopidil)、坦索羅辛(tamsulosin)、酚苄明(phenoxy benzamine)、蘿芙木(rauwolfa)生物鹼、洛佳德(Recordati) 15/2739、SNAP

以 α -2- δ 配體治療早泄之效力可藉由使用經麻醉鼠的早泄模式顯示(米澤(Yonezawa)等人, (2000) Life Sciences 67, 3031-3039)

已顯示 α -2- δ 配體可有效的使用此種模式供治療早泄。

本發明化合物可單獨投藥, 但通常會依所欲之投藥途徑及標準醫藥常規選擇混以適當醫藥賦形劑、稀釋劑或載劑。

本發明化合物可以如片劑、膠囊、卵圓錠(ovules)、酏劑、溶液或懸浮液型式口服、頰內投藥或舌下投藥, 其可包含調味劑或著色劑, 供立即-、延緩-、調整性-、持續性-、間歇性-或控制性-釋放應用。

此種片劑可包含賦形劑(如微晶纖維素、乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、二鹼基磷酸鈣及甘胺酸)、崩解劑(如澱粉(較佳為玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉))、羥基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉及某些錯合矽酸鹽)與粒狀黏合劑(如聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、蔗糖、明膠及阿拉伯樹膠)。亦可同時包含潤滑劑, 如硬脂酸鎂、硬脂酸、甘油二十二酸酯及滑石。

類似型態之固體組合物亦可應用做為膠囊內之填充物。就此而言較佳之賦形劑包含乳糖(lactose)、澱粉、纖維素、乳糖(milk sugar)或高分子量聚乙二醇。對水性懸浮液及/或酏劑而言, 本發明化合物可混合各種甘味料或增味劑、色素或染料、乳化劑及/或懸浮劑與稀釋劑, 如水、乙醇、丙二醇及甘油及其混合物。

本發明化合物亦可藉由腸道外投藥, 如靜脈注射、動脈

注射、腹膜內注射、椎管內注射、心室內注射、尿道內注射、胸骨內注射、顱內注射、肌肉注射或皮下注射，或者其可藉灌注技術投藥。對此種腸道外投藥而言，最佳係使用無菌水溶液型式，其可包含其它物質，如足夠鹽類或葡萄糖以使該溶液呈等張狀態(與血液相同)。如有必要，水溶液應適當地加以緩衝(較佳pH為3至9)。無菌狀態下適當腸道外調配物之製備物可容易地藉由熟諳此藝者所熟知之標準醫藥技術達成。

本發明化合物亦可鼻內投藥或藉由吸入投藥，且其遞送可便利地以乾粉吸入器型式或由加壓容器、唧筒、噴灑器(spray)、霧化器(atomiser)或噴霧器(nebuliser)之氣溶膠噴霧呈現模式，另可選擇使用適當推進劑，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氟烷，如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134A [商標名])或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA [商標名])，二氧化碳或其它適當氣體。就加壓氣溶膠而言，其劑量單位可藉由採用活門以遞送經計量之數量來確定。加壓容器、唧筒、噴灑器、霧化器或噴霧器可包含活性化合物之溶液或懸浮液，並使用如乙醇及推進劑之混合物做為溶劑，其可額外包含潤滑劑，如山梨醇酐三油酸酯。用於吸入器或吹藥器之膠囊及藥筒(如以明膠製造者)可調配為包含治療劑及適當粉狀基劑，如乳糖或澱粉之粉狀混合物。

或者，本發明化合物可以栓劑或陰道栓劑型式投藥，或者其可以凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏或粉劑型式局部應用。本發明化合物亦可行皮膚或經皮投藥，如藉

由使用皮膚貼片。發明化合物亦可藉由肺臟或直腸途徑投藥。

對局部應用於皮膚而言，本發明化合物可調配為包含活性化合物之適當軟膏，其係懸浮或溶於如一或多種下列混合物中：礦物油、液態礦脂、白色凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚丙二醇化合物、乳化蠟及水。或者其可調配為懸浮或溶於一或多種下列混合物中之適當乳液或乳膏：礦物油、山梨醇酐單硬脂酸酯、聚氧乙烯、液態石蠟、聚山梨醇酐脂肪酸酯60、鯨蠟酯、十六硬脂酸酯、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

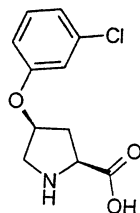
本發明化合物亦可與環糊精併用。已知環糊精可與藥物分子形成包含體及非-包含體複合物。藥物-環糊精複合物的形成可修飾藥物分子之溶解度、溶解率、生物可利用性及/或穩定性等特質。藥物-環糊精複合物一般可用於大部分劑型與投藥途徑。不同於直接與藥物形成複合物，環糊精可使用做為輔助的添加劑，如做為載劑、稀釋劑或加溶劑。最常用者為 α -、 β -及 γ -環糊精，而適當實例係如 WO-A-91/11172、WO-A-94/02518及 WO-A-98/55148中所述。

【實施方式】

合適之本發明 α -2- δ 配體化合物可如以下所述或上述之專利文獻中之方法製備。

實例 1

(2S,4S)-4-(3-氯-苯氧基)-吡咯啉-2-羧酸



將製備物 2 (29.25 mol) 之溶液溶於 THF (20 L) 中並進行過濾。將含有 4M HCl 之二噁烷 (30 L) 加入該溶液中並攪拌隔夜。將第三-丁基甲基醚 (70 L) 加至所產生之懸浮液並藉過濾法收集產物 (7.06 kg, 86.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 2.65 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H)。

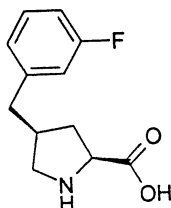
LRMS (電氣噴霧): $[\text{MH}^+]$ 242, $[\text{M}-1]$ 240。

微量分析: 實驗值, C, 46.97; H, 4.70; N, 4.90。

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 理論值 C, 47.20; H, 4.75; N, 5.00。

實例 2

(2S,4S)-4-(3-氟-苄基)-吡咯啉-2-羧酸單鹽酸鹽



將 4-(3-氟-苄基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-(2-異丙基-5-甲基-環己基)酯 (製備物 3, 0.91 g, 1.96 mmol) 溶於甲苯 (2 ml) 中。加入 6N 鹽酸 (50 ml) 並於回流攪拌 18 h。反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯 (3 x 20 ml) 萃取。於減壓

下藉由蒸發濃縮水層可產生白色固體之標題化合物(417 mg, 81%)。 $^1\text{H-NMR}$ 顯示順式：反式非對映異構物比例為7:1，故產物可由異丙醇中再結晶以產生標題化合物(170 mg, 65%)，藉NMR測定其順式：反式比例為14:1。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): (非對映異構物混合物 2S,4S:2S,4R (14:1)): δ = 1.85 (q, 1H), 2.51 (quin, 1H), 2.69-2.85 (m, 3H), 3.07 (t, 1H), 3.41 (dd, 1H), 4.38及4.48 (t, 1H), 6.90-7.04 (m, 3H), 7.32 (q, 1H)。

LRMS (APCI): m/z $[\text{MH}]^+$ 224。

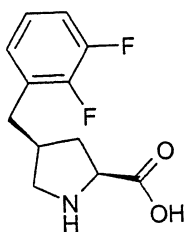
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1.27° (甲醇中之 $c=9.00$)。

微量分析：實驗值 C, 55.56；H, 5.81；N, 5.34%。

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl}$ 理論值 C, 55.50；H, 5.82；N, 5.39%。

實例 3

(2S,4S)-4-(2,3-二氟-苯甲基)-吡咯啉-2-羧酸單鹽酸鹽



由製備物4之標題化合物開始，藉實例2方法製備標題化合物，再藉由以丙酮/醚再結晶來純化以產生白色固體之標題化合物，以 $^1\text{H-NMR}$ (500 mg, 60%)測定非對映異構物混合物(2S,4S:2S,4R (12:1))。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)(反式：順式非對映異構物混合物(12:1)): δ = 0.80-1.90 (m, 0.92H), 2.12-2.20 (m, 0.08H),

2.28-2.36 (m, 0.08H), 2.49-2.58 (q, 0.92H), 2.66-2.81 (m, 1H),
2.83-2.95 (m, 2H), 3.02-3.13 (t, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.40 (dd,
0.92H), 4.48-4.54 (m, 0.08H), 7.03-7.20 (m, 3H)。

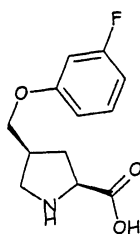
LRMS (電氣噴霧) : m/z $[M + H]^+$ 242。

微量分析 : 實驗值 C, 51.42 ; H, 5.08 ; N, 5.01%。

$C_{12}H_{13}NO_2F_2 \cdot HCl$ 理論值 C, 51.90 ; H, 5.08 ; N, 5.04%。

實例 4

(2S,4S)-4-(3-氟-苯氧基甲基)-吡咯啉-2-羧酸



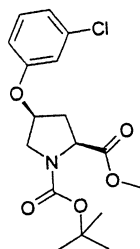
將 4-(3-氟-苯氧基甲基)-吡咯啉-1,2-二羧酸二-第三-丁酯
(製備物 5, 475 mg, 1.2 mmol) 溶於無水鹽酸之二噁烷 (4M,
15 ml) 溶液中並於氮氣壓下 50°C 中攪拌 1 小時。於減壓狀態
下移除溶劑並將所產生之半固體以乙酸乙酯研製以產生白
色固體, 其可由乙酸乙酯/異丙醇中再結晶以產生白色固體
狀之標題化合物的鹽酸鹽之非對映異構物混合物 (~5:1
2S,4S:2S,4R) (90 mg, 35%)

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 2.04-2.09 (m, 0.8H);
2.33-2.47 (m, 0.4H); 2.65-2.75 (m, 0.8H); 2.88-3.00 (m, 1H);
3.33-3.40 (m, 1H); 3.52-3.60 (m, 0.8H); 3.60-3.68 (0.2H);
3.96-4.04 (m, 1H); 4.04-4.12 (m, 1H); 4.42-4.51 (m, 0.8H);
4.40-4.56 (m, 0.2H); 6.65-6.80 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 1H)

LRMS (電氣噴霧) : $[M+1]$ 240 ; $[M+23]$ 262 ; $[M-1]$ 238 。

製備物 1

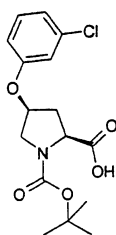
(2S,4S)-4-(3-氯-苯氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-甲酯



將含偶氮二羧酸二異丙酯(5.53 kg, 27.35 mol)之第三-丁基甲基醚(15L)滴入 0°C, 攪拌中之含 (2S, 4R)-4-羥基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-甲酯 (CAS Reg 74844-91-0)(6.1 kg, 24.87 mol)、3-氯酚(3.52 kg, 27.39 mol)及三苯膦(7.18 kg, 27.37 mol)之第三-丁基甲基醚溶液中。混合物於 20°C 攪拌隔夜。過濾反應物並以 0.5M 氫氧化鈉(aq)(2 x 12.5 L)及水(12.2 L)沖洗該溶液。藉由大氣壓蒸餾以正-庚烷(42.7 L)取代第三-丁基甲基醚溶劑並冷卻至形成結晶粗產物, 並藉由過濾收集(11.1 kg, 125%, 其中有約 35% 之還原二羧酸二異丙酯及氧化三苯膦污染-校正產量=86%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.46, 1.49 (2 x s, 9H), 2.47 (2H, m), 3.71(5H, m), 4.42(1H, m), 4.42, 4.54 (1H, 2 x m), 4.87 (1H, m), 6.68 (1H, m), 6.79(1H, s), 6.92 (1H, m), 7.18 (1H, m) 。

LRMS (電氣噴霧) : m/z 378 (MNa^+) 。

製備物 2(2S,4S)-4-(3-氯-苯氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯

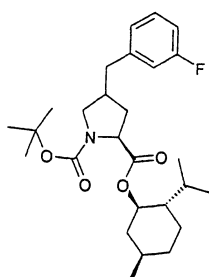
將 LiOH.H₂O (4.86 kg, 115.4 mol) 水溶液 (55.5 L) 加入含製備物 1 之產物 (11.1 kg, 20.28 mol) 的 THF (26.6 L) 中。混合物於 25°C 下攪拌隔夜。藉由蒸餾移除 THF 並以二氯甲烷 (33.3 L 及 16.7 L) 萃取所產生之水溶液。以水 (33.3 L 及 16.7 L) 萃取混合之二氯甲烷層。混合之水相以 1M 鹽酸 (aq) 調整至 pH 3-3.5 並以二氯甲烷 (2 x 22.2 L) 萃取。以甲苯 (33.3 L) 取代混合之二氯甲烷相，將其冷卻以形成結晶產物，藉過濾作用收集產物 (6.1 kg, 98%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42, 1.48 (2 x s, 9H), 2.30-2.70 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.16 (m, 1H)。

LRMS (電氣噴霧): m/z [MNa⁺] 364, 340 [M-1] 340。

製備物 3

4-(3-氯-苯甲基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-(2-異丙基-5-甲基-環己基)酯



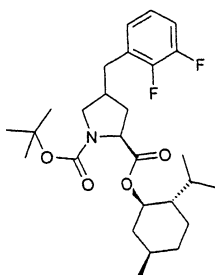
將 4-(3-氟-亞苄基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-(2-異丙基-5-甲基-環己基)酯 (1.20 g, 2.61 mmol) 溶於乙酸乙酯：甲苯 (1:1, 12 ml) 中。於 25°C 及 15 psi 下以氧化鉑 (120 mg, 10% 重量比) 將溶液進行氫化作用 1 小時。反應混合物通過阿巴協 (arboce) 過濾並於壓力下減少濾液。藉由福拉虛馬司特 (flashmaster) 色層分析法以庚烷：乙酸乙酯 (15:1) 洗脫純化剩餘物以產生無色油狀之標題化合物 (1.11 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.72-1.37 (m, 13H), 1.44 (d, 9H), 1.43-1.75 (m, 4H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.31-2.58 (m, 2H), 2.83 (d, 2H), 3.07 (t, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 4.13-4.30 (dt, 1H), 4.71 (td, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (q, 1H)。

LRMS (APCI): m/z $[\text{MH-BOC}]^+$ 362。

製備物 4

4-(3-氟-苄甲基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-(2-異丙基-5-甲基-環己基)酯



其係藉由類似製備物3之方法使用適當起始烯化薄荷腦酯來製備；

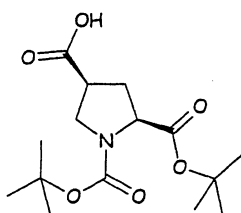
[MH]480

微量分析(順式(較多)及反式非對映異構物之混合物): 實驗值: C, 67.74; H, 8.30; N, 2.90%。C₂₇H₃₉F₂NO₄。理論值 C, 67.62; H, 8.20; N, 2.92%;

[α]_D²⁵ -71.92° (甲醇中 c = 3.26)

製備物 5

(2S,4S)-吡咯啉-1,2,4-三羧酸 1,2-二-第三-丁酯



將二氯化鈣(10 mg, 0.05 mmol)加入至於0°C氮氣壓下攪拌之含4-苯基-吡咯啉-1,2-二羧酸二-第三-丁酯(CAS Reg. No. 344 286-69-7)⁵ (0.78 g, 2.24 mmol)及過碘酸鈉(5.77 g, 27 mmol)之乙酸乙酯(5.5 ml)、乙腈(5.5 ml)及水(8.5 ml)之混合物中並攪拌至室溫達18小時以上。加入二乙醚(20 ml)後另外攪拌1小時。加入1M鹽酸(5 ml)並以乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取混合物。將有機萃取物結合、乾燥(MgSO₄)、過濾並於減壓下蒸發。藉色層分析法於矽膠上純化剩餘物,以50:50:1之乙酸乙酯:庚烷:冰醋酸洗脫可獲得無色膠狀化合物(501 mg, 78%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40-1.49 (m, 18H); 2.26-

2.40 (m, 1H); 2.42-2.56 (m, 1H); 3.02-3.12 (m, 1H); 3.65-3.80 (m, 1.4H) & 3.80-3.88 (m, 0.6H) [旋轉構體]; 4.09- 4.20 (m, 0.7H) & 4.20-4.26 (m, 0.3H) [旋轉構體]

LRMS (電氣噴霧): [M-1] 314

5 J. Org. Chem., 2001, 3593-3596

生物學數據

實例 1: α -2- δ 配體於經麻醉鼠早洩模式中延緩射精

為了研究陰莖勃起及射精，所使用之方法係基於米澤等人，(2000) Life Sciences 67, 3031-3039所教授之方法。為了易於參考文獻，將方法描述如下：

使用重量約350-450 g之雄性司普勞道雷(Sprague Dawley)鼠。於實驗進行前將動物分組飼養(每籠2隻老鼠)於經控制的12小時光暗循環中(07:00開始光照)，溫度($23\pm 1^{\circ}\text{C}$)及濕度($55\pm 5\%$)不變。可自由取食標準粒狀食物及飲水。

以戊基巴比妥鈉(sodium pentobarbitone)(50 mg/kg, i.p.)麻醉老鼠並使老鼠仰臥。將陰莖由其鞘膜中推出並小心地以置於陰莖基部之木製模具支撐陰莖。口服投予試驗化合物並於鞘膜收縮前立即i.p.投予對-氯安非他命(PCA) (5-10 mg/kg)，於試驗化合物或載劑存在的情況下記錄陰莖反應，陰莖反應包含陰莖勃起、發紅與陰莖體擴張、龜頭勃起、充血及龜頭及龜頭膨大部之輕微擴大、龜頭勃起合併龜頭強烈擴大。亦測量在試驗化合物或載劑存在的情況下由投予PCA至最初的陰莖反應及射精之延遲秒數。

試驗化合物對使用對-氯安非他命(PCA)所誘發之射精的

作用亦可藉由稱重30分鐘內累積之射精量來評估。使用清醒鼠之適當方法見述於瑞尼(Renyi)(1985) *Neuropharmacology* , 24卷. No.8, 697-704頁。

亦可測定以戊基巴比妥鈉(50 mg/kg, i.p.)麻醉之鼠的海綿體內壓。陰莖由其鞘膜中突出後藉由插入不鏽鋼針頭(23 guage)至一陰莖海綿體以測量海綿體內壓(ICP)。針頭係附於一充滿含肝素的生理食鹽水(10 U/ml)之鐵氟龍(teflon)管上並連接至壓力變能器(NEC-San-Ei 7500)。

對所有的性行動試驗而言，將迅速射精之雄鼠作為早洩的動物模式(定義為在基礎評估中射精所需時間<300s者)。將迅速射精之雄鼠置於觀測場中(直徑50-60 cm)，開始5小時進入暗夜循環並於紅色照明中進行觀察。將雄鼠置於場中三至四分鐘後，將一可接受交配之雌鼠(經卵巢切除，於行為學研究前48小時以苯甲酸雌二醇/黃體素注射)引入場中並記錄下列變數：

- i) 射精所需時間(EJL;自將可接受交配雌鼠引入場中至射精所需時間);
- ii) 性交能力(CE;射精所需時間/射精前之插入次數，即每次插入之秒數);
- iii) 插入頻率(IF;射精前之插入次數);
- iv) 騎乘頻率(MF;射精前之騎乘次數);
- v) 射精後間隔(PEI;由射精至交配行為開始所需之時間)。

用於下列實例中之化合物如下：

伍、中文發明摘要：

α -2- δ 配體或其醫藥可接受衍生物用於製造可治療早洩之藥劑之用途。

陸、英文發明摘要：

Use of an alpha-2-delta ligand, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of premature ejaculation.

拾壹、圖式：

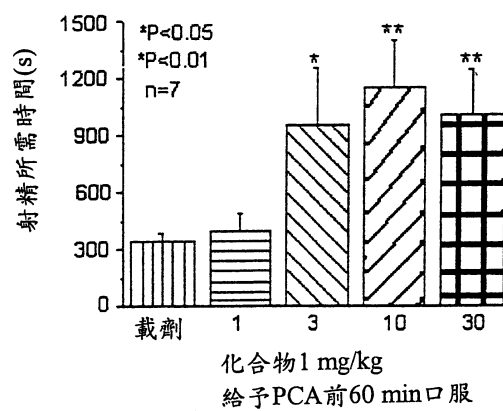
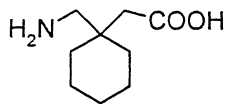


圖 1

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

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)

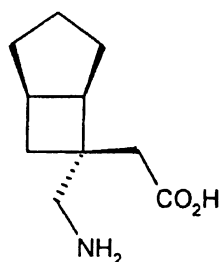
1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、多沙唑嗪(doxazosin)、特拉唑嗪(terazosin)及阿巴諾奎(abanoquil)；適當 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑包含戴本那寧(dibenarnine)、妥拉唑(tolazoline)、曲馬唑嗪(trimazosin)、伊法羅山(efaroxan)、育亨賓(yohimbine)、依達唑烷(idazoxan)、可樂定(clonidine)及戴本那寧；適當非選擇性 α -腎上腺素受體拮抗劑包含達哌唑(dapiprazole)；其它 α -腎上腺素受體拮抗劑見於WO99/30697、美國專利4,188,390號、美國專利4,026,894號、美國專利3,511,836號、美國專利4,315,007號、美國專利3,527,761號、美國專利3,997,666號、美國專利2,503,059號、美國專利4,703,063號、美國專利3,381,009號、美國專利4,252,721號及美國專利2,599,000號中敘述，該等專利係以引用方式併入本文中；

- 催產素受體拮抗劑，如L-368 899(L-368,899之合成方法見於威廉斯(Williams)等人，(1994) J. Med. Chem. 37, 565-571)。
- 血管加壓素受體拮抗劑。

已公布之專利申請書中的內容及特定言之，該申請專利範圍中具療效之活性化合物的通式與其中例示之化合物，其全文在此皆以引用的方式併入本文中。

於此所描述之化合物及混合物的應用相較於先前技藝應用具有如下優點：效力較高、作用期較長、副作用較少、選擇性增進或其它更有效特質。

(1R,5R,6S)-[6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]醋酸



(XI)

實例 1a: 以 α -2- δ 配體 (化合物 (XI)) 延緩射精

α -2- δ 配體 (化合物 (XI)) 可明顯延緩麻醉老鼠由對-氯安非他命 (PCA)-誘發之射精。化合物 (XI) 以口服投藥且其測試劑量為 1、3、10 或 30 mg/kg，於 PCA 投藥前 60 分鐘口服)。化合物 1 可隨劑量而增加高達 250% 之射精所需時間。以載劑處理之動物射精時間約為 300s，而以化合物 1 處理之動物於上述 3 mg/kg 口服劑量時顯示出明顯的射精時間延遲達約 1000s (見圖 1)。於此研究中，在 3 及 10 mg/kg 組中，7 隻動物中有 3 隻無法於 30 分鐘內射精，這些動物所認定的射精所需時間為 1800s，亦即試驗終止時間，以便計算平均延遲時間。雖然於 10 及 30 mg/kg 組中所觀察達到勃起所需時間稍有耽擱，但勃起品質並不受化合物 (XI) 影響。

使用齧齒動物射精模式可反映出人類的射精生理學，吾人已證實 α -2- δ 配體可延緩射精。此外，該研究顯示 α -2- δ 配體可藉由延緩射精用於治療早洩。

實例 1b: α -2- δ 配體 (化合物 XI) 對快速射精鼠之交配行為的作用

齧齒動物之交配行為特徵為連續的騎乘，無論是否插入

陰道(50-80%之騎乘可導致插入行為[侵入陰道])而射精係於6至12次插入後發生。每次插入可持續數秒-無法以數量表示插入時間,即陰道內時間。評估化合物(XI)之作用係基於某些交配特徵(見上述)。我們已注意到射精所需時間可做為達到射精所需要的時間之臨床生物標記。研究進行係以快速射精老鼠做為早洩模式(老鼠特徵為基本射精所需時間<300s)。

化合物(XI),一種 α -2- δ 配體,可增加清醒之快速射精老鼠射精所需時間達58%($P<0.01$);即與以載劑處理之動物需139s相比,以化合物(XI)(10 mg/kg,口服藥劑60 min後)處理之動物需時219s方能達成射精(見下表2)。對交配行為而言並無其它明顯之作用。

表2:

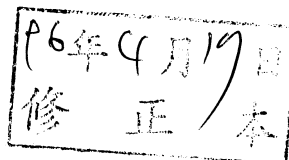
	載劑	化合物(XI) 10 mg/kg口服
射精所需 時間(秒)	139+/-21	219+/-26 $P<0.01$

平均值及 $\pm$ 平均值標準差($n=6$)。

使用清醒快速射精齧齒動物早洩模式,可反映人類早洩病態生理學,吾人已證實 α -2- δ 配體能藉由延緩射精而治療早洩。

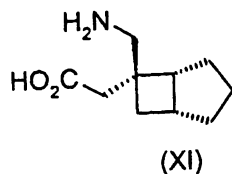
【圖式簡單說明】

圖1顯示於給予老鼠對-氯安非他命(PCA)前60分鐘,口服本發明之化合物(XI)之劑量(以mg/kg計)與PCA-誘發之射精時間之關係。



拾、申請專利範圍：

1. 一種式(XI)化合物



- 或其醫藥可接受鹽於製造供治療早洩之藥劑之用途。
2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該藥劑係視實際需求而投予，或prn投藥法。
3. 一種用於治療早洩之醫藥產物，其包含如申請專利範圍第1項所定義之式(XI)化合物或其醫藥可接受鹽，及額外之治療早洩之治療劑成為一結合製劑以供同時、分別或連續使用。
4. 如申請專利範圍第3項之醫藥產物，其中投藥係視實際需求而投予，或prn投藥法。