

發明專利說明書 200526249

(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：93127537

※申請日期：93.9.10

※IPC 分類：

A61K 45/06, 31/195, 31/135, 31/165
31/4245, 31/407
A61P 25/04

一、發明名稱：(中文/英文)

包括 α -2- δ 配位體之組合

COMBINATIONS COMPRISING ALPHA-2-DELTA LIGANDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞大藥廠

PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

葛洛渥 F 弗勒 二世

FULLER, GROVER F. JR.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東 42 街 235 號

235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, NEW YORK 10017, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1.大衛 J 多莉

DOOLEY, DAVID J.

2.馬克 約翰 菲爾德

FIELD, MARK JOHN

3.理查 葛瑞斯 威廉斯

WILLIAMS, RICHARD GRIFFITH

國 籍：(中文/英文)

1.美國 U.S.A.

2.3.均英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 09 月 12 日；60/502,556

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種 α -2- δ 配位體與雙重血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(DSNRI)或選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)及選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)中之一者或兩者之協同組合，其用於疼痛之治療。本發明亦係關於一種藉由使用有效量之 α -2- δ 配位體與DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者的協同組合來治療疼痛之方法。

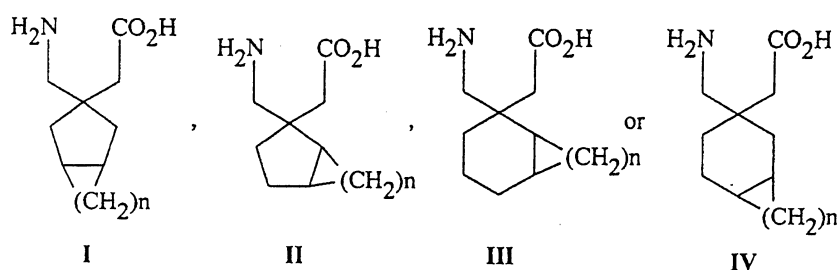
【先前技術】

α -2- δ 受體配位體為可鍵接至人類鈣通道 α -2- δ 子單位之任何子型的任何分子。鈣通道 α -2- δ 子單位包括已在下列文獻中描述之諸多受體子型：例如，N. S. Gee, J. P. Brown, V. U. Dissanayake, J. Offord, R. Thurlow及G. N. Woodruff, *J-Biol-Chem* 271 (10): 5768-76, 1996，(類型1)；Gong, J. Hang, W. Kohler, Z. Li及T-Z. Su, *J.Membr.Biol.* 184 (1):35-43, 2001，(類型2及3)；E. Marais, N. Klugbauer及F. Hofmann, *Mol.Pharmacol.* 59 (5):1243-1248, 2001，(類型2及3)；及N. Qin, S. Yagel, M. L. Momplaisir, E. E. Codd及M. R. D'Andrea. *Mol.Pharmacol.* 62 (3): 485-496, 2002，(類型4)。該等受體子型亦稱作GABA類似物。

α -2- δ 配位體已被描述用於諸多適應症。最著名之 α -2- δ 配位體-加巴噴丁(gabapentin)(Neurontin[®]，1-(胺基甲基)-環己基乙酸)-最初描述於包括US4024175之同族專利之專利文獻中。該化合物被批准用於治療癲癇症及神經痛。

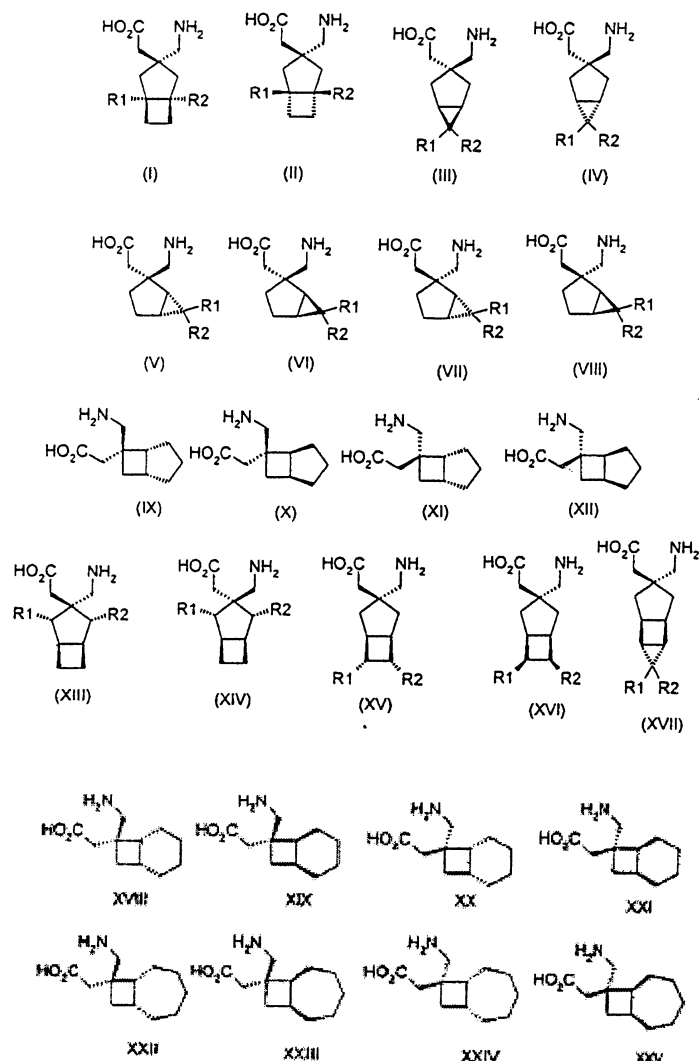
第二種 α -2- δ 配位體-普瑞巴林(pregabalin)，(S)-(+)-4-氨基-3-(2-甲基丙基)丁酸-於歐洲專利申請案公告號EP641330中經描述為一種有用於治療癲癇的抗抽搐治療劑，及於EP0934061中用於治療疼痛。

此外，國際專利申請案公告第WO0128978號說明一系列的新穎雙環胺基酸，其醫藥上可接受之鹽，及其之以下化學式之藥物前體：



其中n係1至4之整數，其中當有立體中心時，各中心可分別為R或S，較佳之化合物係其中n為2至4之整數之以上化學式I-IV之化合物。

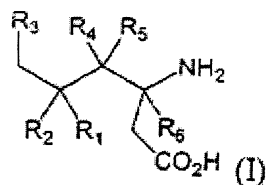
最近的國際專利申請案公告第WO02/85839號說明以下化學式之 α -2- δ 配位體：



其中R¹及R²係各自獨立地選自H、1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、3至6個碳原子之環烷基、苯基及苄基，限制條件為：除了在式(XVII)之三環辛烷化合物之狀況下之外，R¹與R²不同時為氫；與下列各物之組合一起用於治療包括疼痛在內的諸多適應症：選擇性血清素再攝取抑制劑，例如氟西汀(floxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、西酞普蘭(citalopram)及舍曲林(sertraline)；混合血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑，例如米那普侖(milnacipran)、文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)；及選擇性去甲腎上腺

素再攝取抑制劑，例如瑞波西汀(reboxetine)。

在本發明之申請日未公開之國際專利申請案第 PCT/IB03/00976 號描述了下式 I 之化合物：



其中 R_1 為氫或視情況經一至五個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R_2 為氫或視情況經一至五個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷基；
或

R_1 及 R_2 連同其所附著至之碳原子形成一個三至六員環烷基環；

R_3 為 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 環烷基、(C_3-C_6) 環烷基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、苯基- (C_1-C_3) 烷基、吡啶基、吡啶基- (C_1-C_3) 烷基、苯基- $N(H)$ -、或吡啶基- $N(H)$ -，其中每一前述烷基部分皆可視情況經一至五個氟原子取代、較佳經零至三個氟原子取代，且其中該苯基及該吡啶基及該苯基- (C_1-C_3) 烷基及該吡啶基- (C_1-C_3) 烷基之苯基及吡啶基部分可視情況分別經一至三個取代基取代，較佳為經零至兩個取代基取代，該等取代基係獨立地選自氯、氟、胺基、硝基、氰基、(C_1-C_3) 烷基胺基、視情況經一至三個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷基及視情況經一至三個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷氧基；

R_4 為氫或視情況經一至五個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R_5 為氫或視情況可經一至五個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷

基；及

R₆為氫或(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

許多類型的神經病症皆源自利用特定單胺神經傳遞素(monoamine neurotransmitter)來傳送訊號之腦迴路中的干擾。單胺神經傳遞素包括(例如)血清素(5-HT)、正腎上腺素(去甲腎上腺素)及多巴胺。此等神經傳遞素自神經元之末端行進越過一小間隙(意即,突觸間隙)並黏合至第二個神經元之表面上的受體分子。此黏合引起細胞內變化,該細胞內變化可啟動或激活後突觸神經元中之響應或變化。鈍化主要藉由將神經傳遞素向後傳輸(即再攝取)入前突觸神經元中而發生。

選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)藉由以傳入神經元抑制血清素之再攝取而起作用。此項技術中熟知之SSRI包括(但不限於)舍曲林(Zoloft[®])、舍曲林代謝物去甲基舍曲林、氟西汀(Prozac[®])、正氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代謝物)、氟伏沙明(flvoxamine)(Luvox[®])、帕羅西汀(Seroxat[®], Paxil[®])及其替代調配物Paxil-CR[®]、西酞普蘭(Celexa[®])、西酞普蘭代謝物去甲基西酞普蘭、依地普蘭(escitalopram)(Lexapro[®])、d,l-苯氟拉明(fenfluramine)(Pondimin[®])、非莫西汀(femoxetine)、依夫西汀(ifoxetine)、氰基多沙必(cyanodothiepin)、立替西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)(Serxone[®])、塞瑞拉明(sericlamine)及曲唑酮(trazodone)(Desyrel[®])。

選擇性去甲腎上腺素(或正腎上腺素)再攝取抑制劑(SNRI)藉由增加去甲腎上腺素含量而作用。此項技術中熟知之SNRI包括(但不限於)瑞波西汀(Edronax[®])及瑞波西汀之所有對映異構體(意即(R/R,S/S,R/S,S/R))、地昔帕明(desipramine)(Norpramin[®])、麥普替林(maprotiline)(Ludiomil[®])、洛夫帕明(lofepramine)(Gamanil[®])、米氮平(mirtazepine)(Remeron[®])、羥丙替林(oxaprotiline)、非左拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)(Bolvidon[®])、丁胺苯丙酮(bupropion)(Wellbutrin[®])、丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、諾米芬辛(nomifensine)(Merital[®])及維洛沙嗪(viloxazine)(Vivalan[®])。

抑制血清素及正腎上腺素兩者之再攝取的雙重血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(DSNRI)包含文拉法辛(Effexor[®])、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)(Anafranil[®])、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀(Cymbalta[®])、米那普侖及丙咪嗪(imipramine)(Tofranil[®]或Janimine[®])。

本發明中所引用之所有專利案及公開案之內容皆以引用的方式併入本文。

【發明內容】

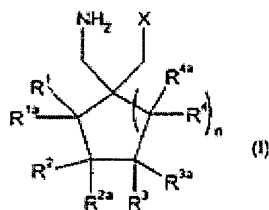
已發現：藉由 α -2- δ 配位體與雙重血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(DSNRI)或選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)及選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)中之一者或兩者之組合治療可導致疼痛治療中之改良。而且，當同時(連

續地或獨立地)投藥時， α -2- δ 配位體與DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者可以協同方式交互作用以控制疼痛。此協同允許減少每種化合物所需之劑量、從而導致副作用之減少並增強該等化合物之臨床效用。

因此，作為第一態樣，本發明提供一種包括 α -2- δ 配位體與雙重血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(DSNRI)或選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)及選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)中之一者或兩者之組合產物或其醫藥上可接受之鹽，其限制條件為：排除與血清素再攝取抑制劑(特定言之為氟西汀、帕羅西汀、西酞普蘭及舍曲林)、混合血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(特定言之為米那普侖、文拉法辛及度洛西汀)及去甲腎上腺素再攝取抑制劑(特定言之為瑞波西汀)組合之WO02/85839中之化合物(i)-(xxv)。

作為一替代或進一步之態樣，本發明提供一種包括 α -2- δ 配位體與DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者的協同組合產物或其醫藥上可接受之鹽。

藉由下式(I)來說明本發明之有效環 α -2- δ 配位體：



其中X為羧酸或羧酸生物電子等排體(bioisostere)；

n為0、1或2；及

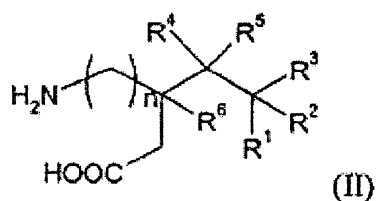
R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基，或 R^1 與 R^2 或 R^2 與 R^3 可一起以形成一 C_3 - C_7 環烷基

環，其視情況經一或兩個選自 C_1-C_6 烷基之取代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。

在式 (I) 中， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 適合地為 H，且 R^2 及 R^3 係獨立地選自 H 及甲基，或 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為 H，且 R^1 與 R^2 或 R^2 與 R^3 可一起以形成一 C_3-C_7 環烷基環，其視情況經一或兩個甲基取代基取代。適合之羧酸生物電子等排體係選自四唑基及噁二唑酮基。X 較佳為羧酸。

在式 (I) 中， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 較佳為 H，且 R^2 與 R^3 係獨立地選自 H 或甲基，或 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為 H 且 R^1 與 R^2 或 R^2 與 R^3 一起以形成一 C_4-C_5 環烷基環，或當 n 為 0 時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為 H 且 R^2 與 R^3 形成一環戊基環；或當 n 為 1 時， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為 H 且 R^2 與 R^3 兩者皆為甲基，或 R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為 H 且 R^2 與 R^3 形成環丁基環；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 n 為 0， R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 及 R^{4a} 為 H 且 R^2 與 R^3 形成環戊基環。

藉由下式 (II) 來說明本發明之有效非環 α -2- δ 配位體：



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；且 R^6 為氫或 (C_1-C_6) 烷基，或其醫藥上可接受

之鹽。

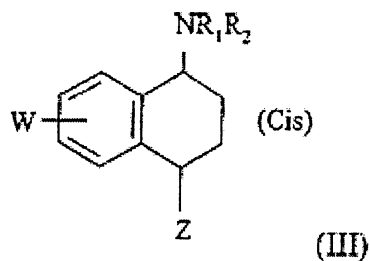
根據式(II)，適合地， R^1 為 C_1-C_6 烷基， R^2 為甲基， R^3-R^6 為氫且 n 為0或1。更適合地， R^1 為甲基、乙基、正丙基或正丁基， R^2 為甲基， R^3-R^6 為氫且 n 為0或1。當 R^2 為甲基、 R^3-R^6 為氫且 n 為0時， R^1 適合地為乙基、正丙基或正丁基。當 R^2 為甲基、 R^3-R^6 為氫且 n 為1時， R^1 適合地為甲基或正丙基。式(II)之化合物適合地為3S,5R組態。

用於本發明之 α -2- δ 配位體之實例為彼等在下列專利中一般或具體地揭示之化合物：US4024175，詳言之為加巴噴丁；EP 641330，詳言之為普瑞巴林；US5563175、WO9733858、WO9733859、WO9931057、WO9931074、WO9729101、WO02085839，詳言之為[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸；WO9931075，詳言之為3-(1-胺基甲基-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，詳言之為(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸；WO0190052、WO0128978，詳言之為(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；EP0641330、WO9817627、WO0076958，詳言之為(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸；PCT/IB03/00976，詳言之為(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

其醫藥上可接受之鹽，該等專利案中之全部以引用的方式併入本文中。

本發明之較佳 α -2- δ 配位體包括：加巴噴丁、普瑞巴林、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、(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，或其醫藥上可接受之鹽。本發明之尤其較佳之 α -2- δ 配位體係選自加巴噴丁、普瑞巴林、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，或其醫藥上可接受之鹽。

根據本發明之有效SSRI包含彼等包括於US4536518之揭示內容中的SSRI，意即，式(III)之順異構化合物：



其中 R_1 係選自由氫及1至3個碳原子之正常烷基組成之群， R_2 為1至3個碳原子之正常烷基，Z為



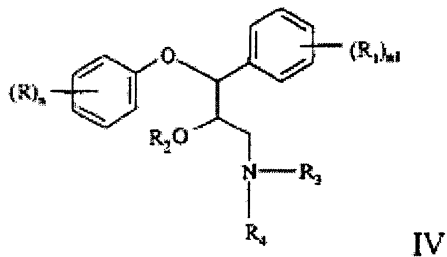
X及Y係各自選自由氫、氟、氯、溴、三氟甲基、1至3個碳原子之烷氧基及氰基組成之群，其中X及Y中之至少一者不為氫，且W係選自由氫、氟、氯、溴、三氟甲基及1至3個碳原子之烷氧基組成之群，且其中術語"順異構"係指環己烯環上NR₁R₂與Z部分之相對方位，而該化合物為(1S)-對映異構體或該(1S)-對映異構體與相應之(1R)-對映異構體或其前藥或其之醫藥上可接受之鹽或該前藥之醫藥上可接受之鹽的外消旋混合物。式(III)之尤其較佳之化合物為舍曲林。

用於本發明之SSRI之實例為在下列專利中一般或具體揭示之化合物：U.S. 4,536,518，詳言之為舍曲林；U.S. 4,943,590 [RE 34,712]、U.S. 4,650,884，詳言之為西酞普蘭；U.S. 3,198,834，詳言之為d,l-苯氟拉明；U.S. 3,912,743、4,571,424，詳言之為非莫西汀；U.S. 4,314,081、4,626,549，詳言之為氟西汀；U.S. 4,085,225，詳言之為氟伏西汀(fluvoxetine)；U.S. 3,912,743、4,007,196，詳言之為帕羅西汀、依夫西汀、氰基多沙必及立替西汀，或其醫藥上可接受之鹽，該等專利中之全部以引用的方式併入本文中。

適用於本發明之SSRI包括舍曲林、舍曲林代謝物去甲基舍曲林、氟西汀、正氟西汀(氟西汀去甲基代謝物)、氟伏沙明、帕羅西汀及其替代調配物Paxil-CR[®]、西酞普蘭、西酞普蘭代謝物去甲基西酞普蘭、依地普蘭、d,l-苯氟拉明、非莫西汀、依夫西汀、氰基多沙必、立替西汀、達泊西汀、

奈法唑酮、塞瑞拉明及曲唑酮，或其醫藥上可接受之鹽。
SSRI較佳為舍曲林或其醫藥上可接受之鹽。

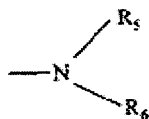
本發明之有效SNRI包含US4229449中所揭示之化合物，
意即，對應於式(IV)之化合物之外消旋物及光學異構體，



較佳為對應於式(IV)的經取代之丙醇胺及嗎啉衍生物，
其中：

n 及 n_1 獨立地為1、2或3；

可為相同或不同的基團 R 與 R_1 各自可為氫、鹵素、鹵代
 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、視情況經取代之 C_1 - C_6 烷
基、視情況經取代之芳基- C_1 - C_6 烷基、視情況可經取代之芳
基- C_1 - C_6 烷氧基、 $-NO_2$ 、



其中 R_5 及 R_6 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，或兩個相鄰的 R 基
團或兩個相鄰的 R_1 基團一起形成 $-O-CH_2-O-$ 基團；

R_2 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_{12} 烷基，或芳基- C_1 - C_6 烷基；

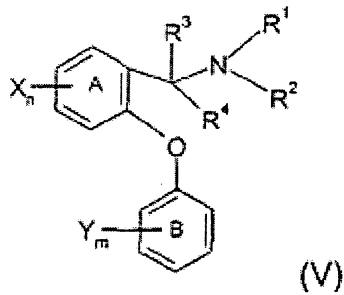
可為相同或不同的基團 R_3 與 R_4 各自可為氫、視情況經取
代之 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、視情況經取代之
芳基- C_2 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_7 環烷基，或 R_3 及 R_4
與其所黏合至之氮原子形成一個五員或六員、飽和或不飽

和、視情況經取代之雜單環基團，其視情況包含屬於O、S及N之類的其他雜原子；或R₂及R₄一起形成-CH₂-CH₂-基團。較佳的式(IV)之化合物之代表為瑞波西汀。

用於本發明之SNRI之實例為下列專利中一般或具體揭示之化合物：U.S. 4,229,449、5,068,433、5,391,735，詳言之為瑞波西汀；BP 908,788,980,231、U.S. 3,454,554，詳言之為地昔帕明；U.S. 3,399,201，詳言之為麥普替林；BP 1,177,525、U.S. 3,637,660，詳言之為洛夫帕明；荷蘭專利申請案第6,603,256號、U.S. 3,534,041，詳言之為米安舍林(mianserin)；U.S. 4,062,843，詳言之為米氮平；U.S. 4,314,081、4,018,895、4,194,009，詳言之為托莫西汀；U.S. 4,535,186、4,611,078，詳言之為文拉法辛；及U.S. 3,819,706、3,885,046，詳言之為丁胺苯丙酮，及羥丙替林及非左拉明，或其醫藥上可接受之鹽，該等專利中之全部皆以引用的方式併入本文中。

根據本發明之SNRI特定實例包括瑞波西汀及瑞波西汀之所有對映異構體(意即，(R/R,S/S,R/S,S/R))、地昔帕明、麥普替林、洛夫帕明、米氮平、文拉法辛(描述於美國專利第4,761,501號中)、羥丙替林、非左拉明、托莫西汀、米安舍林及丁胺苯丙酮、丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、諾米芬辛或維洛沙嗪，或其醫藥上可接受之鹽。SNRI較佳選自麥普替林、地昔帕明、丁胺苯丙酮、瑞波西汀及S,S-瑞波西汀，或其醫藥上可接受之鹽。

可藉由式(V)之化合物來說明根據本發明之有效DSNRI。



其中苯環A與苯環B可各自獨立地經萘基置換，且其中當苯環A經萘基置換時，將結構I之醚性氧(ethereal oxygen)與 R^3 、 R^4 及 NR^1R^2 所附著之碳原子附著至萘基之相鄰環碳原子，且該等相鄰環碳原子中之任一者皆不與該萘基之稠合環碳原子相鄰；

n 及 m 係獨立地選自1、2及3；

R^1 及 R^2 係獨立地選自氫、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基及 (C_2-C_4) 炔基，或 R^1 及 R^2 連同其所附著至之氮原子形成一包含一或兩個雜原子之四至八員飽和環，該等雜原子包含 R^1 與 R^2 所附著至之氮原子，其中若存在第二雜原子，則該第二雜原子係選自氧、氮及硫，限制條件為：該環不能含有兩個相鄰氧原子或兩個相鄰硫原子，且其中該環於可利用之黏合部位(binding site)可視情況經一至三個獨立地選自羥基及 (C_1-C_6) 烷基之取代基取代；

R^3 及 R^4 係獨立地選自氫及視情況經一至三個氟原子取代之 (C_1-C_4) 烷基，或 R^3 與 R^4 連同其所附著至之碳原子形成四至八員飽和碳環；且其中該環於可利用之黏合部位可視情況經一至三個獨立地選自羥基及 (C_1-C_6) 烷基之取代基取代；

或 R^2 與 R^3 連同 R^2 所附著至之氮原子及 R^3 所附著至之碳原

子形成一包含一或兩個雜原子之四至八員飽和環，該等雜原子包含 R^2 所附著至之氮原子，其中若存在第二雜原子，則該第二雜原子係選自氧、氮及硫，限制條件為：該環不能含有兩個相鄰氧原子或兩個相鄰硫原子，且其中該環於可利用之黏合部位可視情況經一至三個獨立地選自羥基或 (C_1-C_6) 烷基之取代基取代；

每一X係獨立地選自氫、鹵基(意即氯基、氟基、溴基或碘基)、視情況經一至三個氟原子取代之 (C_1-C_4) 烷基、視情況經一至三個氟原子取代之 (C_1-C_4) 烷氧基、氰基、硝基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基胺基、雙- $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基、 $NR^5(C=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $SO_2NR^5R^6$ 及 $SO_p(C_1-C_6)$ 烷基，其中 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫及 (C_1-C_6) 烷基，且p為0、1或2；及

每一Y係獨立地選自氫、 (C_1-C_6) 烷基及鹵基；

限制條件為：(a)僅 NR^1R^2 、 CR^3R^4 及 R^2NCR^3 中之一者可形成一環；且(b)當(i) R^3 與 R^4 皆為氫，(ii) R^1 與 R^2 係獨立地選自氫及 (C_1-C_4) 烷基，且(iii)環B為單環或分別經一或兩個鹵基雙取代之環時，至少一個X必須不為氫；及其醫藥上可接受之鹽。根據式V之化合物描述於WO 00/50380中。

根據本發明之適合之DSNRI係選自文拉法辛、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氟米帕明、氟米帕明代謝物去甲基氟米帕明、度洛西汀、米那普侖及丙咪嗪，或其醫藥上可接受之鹽。根據本發明之較佳DSNRI係選自米那普侖、度洛西汀及文拉法辛或其醫藥上可接受之鹽。

任何特定DSNRI、SSRI或SNRI之適合性可藉由利用文獻

方法評估其效力及選擇性、接著根據標準醫藥規範 (standard pharmaceutical practices) 評估其毒性、吸收、代謝、藥物動力學等等而容易地得以判定。

作為本發明之一替代或進一步之態樣，提供一種組合，其包括加巴噴丁或其醫藥上可接受之鹽，及選自文拉法辛、文拉法辛代謝物 O-去甲基文拉法辛、氟米帕明、氟米帕明代謝物去甲基氟米帕明、度洛西汀、米那普侖及丙咪嗪之 DSNRI，或選自舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、帕羅西汀、西酞普蘭、d,l-苯氟拉明、非莫西汀、曲唑酮、塞瑞拉明、依夫西汀、氟基多沙必及立替西汀或其醫藥上可接受之鹽的 SSRI 與選自瑞波西汀、S,S-瑞波西汀、地昔帕明、麥普替林、洛夫帕明、米安舍林、米氮平、羥丙替林、非左拉明、托莫西汀或丁胺苯丙酮、或其醫藥上可接受之鹽的 SNRI 中之一者或兩者，及其醫藥上可接受之鹽。尤其較佳之組合包括加巴噴丁及舍曲林、米那普侖、度洛西汀、文拉法辛、麥普替林、地昔帕明、丁胺苯丙酮、瑞波西汀或 S,S-瑞波西汀中之一者及其醫藥上可接受之鹽。

作為本發明之一替代或進一步之態樣，提供一種組合，其包括普瑞巴林及選自文拉法辛、文拉法辛代謝物 O-去甲基文拉法辛、氟米帕明、氟米帕明代謝物去甲基氟米帕明、度洛西汀、米那普侖及丙咪嗪之 DSNRI，或具有選自舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、帕羅西汀、西酞普蘭、d,l-苯氟拉明、非莫西汀、曲唑酮、塞瑞拉明、依夫西汀、氟基多沙必及立替西汀、或其醫藥上可接受之鹽的 SSRI 與選自瑞波

西汀、S,S-瑞波西汀、地昔帕明、麥普替林、洛夫帕明、米安舍林、米氮平、羥丙替林、非左拉明、托莫西汀或丁胺苯丙酮、或其醫藥上可接受之鹽的SNRI中之一者或兩者、及其醫藥上可接受之鹽的組合。尤其較佳之組合包括普瑞巴林、及舍曲林、米那普侖、度洛西汀、文拉法辛、麥普替林、地昔帕明、丁胺苯丙酮、瑞波西汀或S,S-瑞波西汀中之一者、及其醫藥上可接受之鹽。

作為本發明之一替代或進一步之態樣，提供一種組合，其包括 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸或其醫藥上可接受之鹽，及DSNRI、或SSRI與SNRI中之一者或兩者。適當地，本發明提供一種組合，其包括 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸或其醫藥上可接受之鹽，及選自文拉法辛、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氟米帕明、氟米帕明代謝物去甲基氟米帕明、度洛西汀、米那普侖、及丙咪嗪之DSNRI，或選自舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、帕羅西汀、西酞普蘭、d,l-苯氟拉明、非莫西汀、曲唑酮、塞瑞拉明、依夫西汀、氟基多沙必及立替西汀、或其醫藥上可接受之鹽的SSRI與選自瑞波西汀、S,S-瑞波西汀、地昔帕明、麥普替林、洛夫帕明、米安舍林、米氮平、羥丙替林、非左拉明、托莫西汀或丁胺苯丙酮、或其醫藥上可接受之鹽的SNRI中之一者或兩者，及其醫藥上可接受之鹽。尤其較佳之組合包括 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、及舍曲林、米那普侖、度洛西汀、文拉法辛、麥普替林、地昔帕明、丁胺苯丙酮、瑞波西汀

或 S,S-瑞波西汀及其醫藥上可接受之鹽中之一者。

作為本發明之又一較佳態樣，該組合係選自：

加巴噴丁及舍曲林；

加巴噴丁及米那普倫；

加巴噴丁及度洛西汀；

加巴噴丁及文拉法辛；

加巴噴丁及麥普替林；

加巴噴丁及地昔帕明；

加巴噴丁及丁胺苯丙酮；

加巴噴丁及瑞波西汀；

加巴噴丁及 S,S-瑞波西汀；

普瑞巴林及舍曲林；

普瑞巴林及米那普倫；

普瑞巴林及度洛西汀；

普瑞巴林及文拉法辛；

普瑞巴林及麥普替林；

普瑞巴林及地昔帕明；

普瑞巴林及丁胺苯丙酮；

普瑞巴林及瑞波西汀；

普瑞巴林及 S,S-瑞波西汀；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及舍曲林；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及米那普倫；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及度洛西汀；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及文拉法辛；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及麥普替林；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及地昔帕明；

[(1R,5R,6S)]-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及丁胺苯丙酮；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及瑞波西汀；

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸及S,S-瑞波西汀；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及舍曲林；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及米那普侖；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及度洛西汀；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及文拉法辛；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及麥普替林；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及地昔帕明；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及丁胺苯丙酮；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及瑞波西汀；

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸及S,S-瑞波西汀；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及舍曲林；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及米那普侖；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及度洛西汀；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及文拉法辛；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及麥普替林；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及地昔帕明；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及丁胺苯丙酮；

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及瑞波西汀；及

(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸及S,S-瑞

波西汀；

或其醫藥上可接受之鹽。

單一劑型的本發明之組合適合投藥至任何哺乳動物受檢者，較佳為人類。可以每天投藥一次(o.d.)、兩次(b.i.d.)或三次(t.i.d.)，適合為b.i.d.或t.i.d.，更適合為b.i.d.，最適合為o.d.。

因此，作為本發明之一進一步之態樣，提供了 α -2- δ 配位體與DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者之組合、尤其是協同組合在製造用於疼痛之治癒性、預防性或減輕性治療之每天一次、兩次或三次、適合為每天兩次或三次、更適合為每天兩次、最適合為每天一次的投藥藥劑中的用途。

或者，提供一種用於哺乳動物受檢者之疼痛的治癒性、預防性或減輕性治療的方法，其包括每天一次、兩次或三次、適合為每天兩次或三次、更適合為每天兩次、最適合為每天一次地投藥 α -2- δ 配位體與DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者之有效、尤其為協同組合。

一或多種組份之間的協同交互作用、該效用的最佳範圍及用於該效用的各種組份的絕對劑量範圍的判定可藉由以不同w/w比率範圍及劑量向需要治療之患者投藥該等組份而得以最終量測。對於人類，對患者進行臨床研究之複雜性及高成本使得將此測試形態用為協同作用之主要模型變得不切實際。然而，對一個物種的協同作用之觀測可成為另一物種及本文所描述的存在之動物模型之效應的前兆以量測協同效果，且此等研究之結果亦可用於藉由應用藥物

動力學/藥效學方法來預測有效劑量及血漿濃度比率範圍及其他物種所需之絕對劑量及血漿濃度。已建立的動物模型與在人類身上所見之效果之間的相關性表明：利用已經受外科手術(例如慢性狹窄型傷害)或化學(例如鏈脲黴素(streptozocin))程序以誘導觸摸痛的齧齒動物之靜態及動態觸摸痛量測法來最佳證明動物中之協同作用。因為此等模型中之平臺效應(plateau effect)，所以其價值最佳按協同作用之觀點來評定，對神經痛患者此協同作用將轉變為劑量節約優勢。其中用於治療神經痛之現有藥劑僅引起局部回應的其他模型更適合於預測可協同作用以便以兩種組份之最大容許劑量產生增加之最大療效之組合的潛能。

因此，作為本發明之一進一步之態樣，提供一種用於人類投藥之協同組合，其包括 α -2- δ 配位體與DSNRI、SSRI或SNRI、或其醫藥上可接受之鹽中之一者，以主要用於識別協同交互作用的對應於在非人類動物模型、較佳大鼠模型上所觀察到之絕對範圍的w/w之組合範圍而組合。適合地，人類之比率範圍對應於選自下列重量份之非人類範圍：1:50至50:1，1:50至20:1，1:50至10:1，1:50至1:1，1:20至50:1，1:20至20:1，1:20至10:1，1:20至1:1，1:10至50:1，1:10至20:1，1:10至10:1，1:10至1:1，1:1至50:1，1:1至20:1及1:1至10:1。更適合地，人類範圍對應於重量份為1:10至20:1之非人類範圍。較佳地，人類範圍對應於重量份約為1:1至10:1之協同非人類範圍。

對於人類，若干實驗疼痛模型可用於人體以證明對動物

具有已證實之協同作用的藥劑對與該協同作用相容之人類亦有效果。適合此目的之人類模型的實例包含熱/辣椒素模型(Petersen, K.L. & Rowbotham, M.C. (1999) NeuroReport 10, 1511-1516)、i.d辣椒素模型(Andersen, O.L., Felsby, S., Nicolaisen, L., Bjerring, P., Jesen, T.S. & Arendt-Nielsen, L. (1996) Pain 66, 51-62), 包括重複性辣椒素損傷之使用(Witting, N., Svesson, P., Arendt-Nielsen, L. & Jensen, T.S. (2000) Somatosensory Motor Res. 17, 5-12), 及總和或終結回應(Curatolo, M. 等人 (2000) Anesthesiology 93, 1517-1530)。利用此等模型, 痛覺過敏之疼痛強度或區域之主觀評估可用作端點, 或可採用依賴於生理電學或成像技術(諸如功能性磁共振成像)的更客觀之端點(Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002) Brain 125, 1326-1336)。在作出所有此等模型可在人類中提供支持已在動物研究中觀察到的組合之協同作用的根據這一結論之前, 其要求客觀證實之根據。

對於本發明, 在人類中, 適合之 α -2- δ 配位體與DSNRI、SSRI或SNRI之比率範圍係選自下列重量份: 1:50至50:1、1:50至20:1、1:50至10:1、1:50至1:1、1:20至50:1、1:20至20:1、1:20至10:1、1:20至1:1、1:10至50:1、1:10至20:1、1:10至10:1、1:10至1:1、1:1至50:1、1:1至20:1及1:1至10:1, 更適合為1:10至20:1, 較佳為1:1至10:1。

協同之每一組份之最佳劑量可根據動物模型之公開程序來判定。然而, 對人類而言(即使在疼痛實驗模型中), 用於

研究以判定組合之每一組份的所有治療相關劑量之整個曝露-回應關係之成本可能很高。有必要、至少在最初有必要估計是否可觀察到與以自動物中提供最佳協同作用之劑量推斷出之劑量所得到的協同作用一致的效應。在從動物至人類成比例放大劑量時，需要考慮諸如相對體重/體表面積、每一組份之相對吸收、分佈、新陳代謝及排泄及相對血漿蛋白質結合的因素，且由於此等原因，所預測之對於人類(且亦對於患者)的最佳劑量比率可能與動物中所展示之最佳劑量比率不同。然而，熟習動物及人類藥物動力學之技術者可理解並計算出此兩者之間的關係。對於在動物研究中所使用之每一組份所獲得之血漿濃度在建立動物與人類之間的橋梁上很重要，因為其關係到所期望的在人類中提供療效之每一組份的血漿濃度。藥物動力學/藥效學模型(包含諸如等紅外線譜(isobologram)、交互作用指數及回應表面模型之方法)及模擬可有助於預測人類之協同劑量比率，尤其是當已在人類中研究了此等組份中之任一者或兩者時。

探知是否動物或人類中所觀察的任何最終協同僅歸因於藥物動力學交互作用。舉例而言，藉由另一種化合物抑制一種化合物之代謝可能給出藥效協同之錯誤印象。

因此，根據本發明之另一態樣，提供一種用於向人類投藥之協同組合，該組合包括 α -2- δ 配位體、及DSNRI或SSRI與SNRI或其醫藥上可接受之鹽中之一者或兩者，其中每一組份之劑量範圍對應於在主要用於識別協同交互作用之非

人類動物模型、較佳為大鼠模型中所觀察之絕對範圍。

適合地，用於人類之 α -2- δ 配位體的劑量在選自下列範圍之範圍內：1-1200毫克、1-500毫克、1-100毫克、1-50毫克、1-25毫克、500-1200毫克、100-1200毫克、100-500毫克、50-1200毫克、50-500毫克或50-100毫克，適合為50-100毫克，b.i.d.或t.i.d.，適合為t.i.d.，且SSRI及/或SNRI之劑量在選自下列範圍之範圍內：1-200毫克、1-100毫克、1-50毫克、1-25毫克、10-100毫克、10-50毫克或10-25毫克，適合為10-100毫克，b.i.d或t.i.d，適合為t.i.d。

熟習此項技術之讀者將易於瞭解，所需的用於提供治療效果之本發明的 α -2- δ 配位體及DSNRI或SSRI與SNRI中之一者或兩者之組合的血漿濃度範圍視待治療之物種及所使用之組份而定。舉例而言，對於大鼠中之加巴噴丁，其C_{max}值自0.520微克/毫升至10.5微克/毫升變化。

可使用標準PK/PD及異速生長方法來推斷在動物模型中所觀察之血漿濃度值，以預測在不同物種、尤其人類中之值。

因此，作為本發明之另一態樣，提供一種用於向人類投藥之協同組合，該組合包括 α -2- δ 配位體及DSNRI或SSRI與SNRI中之一者或兩者，其中每一組份之血漿濃度範圍對應於主要用於識別協同交互作用之非人類動物模型、較佳為大鼠模型中所觀察之絕對範圍。適合地，對於大鼠模型中之 α -2- δ 配位體，人類的血漿濃度範圍對應於0.05微克/毫升至10.5微克/毫升的範圍。

本發明之尤其較佳之組合包含其中組合之每一變量皆選自每一變量之適合參數的組合。本發明之更佳之組合包含其中組合之每一變量皆選自每一變量之更適合、最適合、較佳或更佳之參數的組合。

【實施方式】

本發明之化合物可藉由熟習此項技術者熟知之方法來製備。特定言之，上文中所提及之該等專利、專利申請案及公開案中之每一者(其皆以引用的方式併入本文)舉例說明了根據本發明之可用於該等組合之化合物、醫藥組合物、方法及套組(kit)，且涉及彼等化合物之製備方法。

本組合發明之化合物可以非溶劑化形態及包含水合形態之溶劑化形態而存在。通常，包含水合形態之溶劑化形態可含有同位素取代基(例如 D₂O，d₆-丙酮，d₆-DMSO)，該等溶劑化形態等同於非溶劑化形態且包含在本發明之範疇內。

本發明之某些化合物具有一或多個手性中心且每一中心可存在於R或S組態中。本發明包括所有對映異構體及差向異構體及其適當之混合物。非對映異構體或順及反式異構體之分離可藉由習知技術(例如藉由本發明之化合物或適合之鹽或其衍生物之立體異構混合物之分步結晶、層析或H.P.L.C.)來達成。

本發明之諸多 α -2- δ 配位體為胺基酸。因為胺基酸為兩性的，所以藥理相容之鹽可為適當之無毒無機或有機酸或鹼之鹽。適合之酸加成鹽為乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、

苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、反式丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽 (gluceptate)、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽 (glucuronate)、苯紮鹽 (hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、磷酸氫鹽、羥乙磺酸鹽、D-及L-乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽 (methylsulphate)、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、棕櫚酸鹽 (palmoate)、磷酸鹽、糖質酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽硫酸鹽 (succinate sulphate)、D-及L-酒石酸鹽、及甲苯磺酸鹽。適合之鹼鹽係自形成無毒鹽之鹼形成，且實例為鈉、鉀、鋁、鈣、鎂、鋅、膽鹼、二乙醇胺、乙醇胺、精胺酸、甘胺酸 (glycine)、胺基丁三醇 (tromethamine)、苜星、離胺酸、甲基葡胺及二乙胺鹽。具有四級銨離子之鹽亦可藉由(例如)四甲基銨離子來製備。本發明之化合物亦可形成為兩性離子。

本發明之胺基酸化合物之適合之鹽為氫氟酸鹽。對適合鹽之評論參看 Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002)。

亦在本發明之範疇內的是絡合物 (clathrate)、包含藥物主體 (drug-host) 之複合物，其中，與上述之溶劑化物形成對比，該藥物及主體以非化學計量之量存在。對該等複合物之評論參看 Haleblan 之 J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (August 1975)。

在下文中對本發明之化合物之參考包括對其鹽及對本發明之化合物之溶劑化物及絡合物及其鹽之參考。

其多晶型物亦包括於本發明之化合物之本範疇內。

本發明之上述化合物之前藥包括在本發明之範疇內。經化學改質之藥物或前藥應具有不同於母體之藥物動力學概況，使能夠藉由上皮較容易吸收、較佳之鹽調配物及/或溶解性、改良之系統安定性(例如，血漿半衰期中之增加)。該等化學改質可為：

(1)可藉由(例如)酯酶或脂肪酶來分解之酯或醯胺衍生物。對於酯衍生物，該酯係藉由熟知方式自藥物分子之羧酸部分衍生。對於醯胺衍生物，該醯胺可藉由熟知方式自藥物分子之羧酸部分或胺部分衍生。

(2)可藉由特定或非特定蛋白酶來識別之肽。肽可藉由熟知方式經由與該藥物分子之胺或羧酸部分之醯胺結合形成而耦合至藥物分子。

(3)藉由前藥形態或經改質之前藥形態之薄膜選擇而在作用處堆積之衍生物。

(4)任何1至3之組合。

醯胺基-乙二醇酯及醯胺基-乳酸酯被稱作胺基酸之前藥(Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, 1980:433-435)。胺基酸之羰基可藉由熟知方式來酯化。前藥及軟性藥物為此項技術所已知(Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990;15(4):361-368)。後兩處引用係以引用之方式併入本文中。

本發明之組合適用於疼痛、尤其神經痛之一般治療。生理疼痛為重要的保護機制，其設計用於警告來自外部環境的潛在的有害刺激之危險。系統藉由一特定組的主要感覺神經元運作且藉由經由周邊轉換機制之有害刺激來專門激活(Millan 1999 Prog. Neurobio. 57: 1-164 for an integrative Review)。該等神經纖維稱作傷害感受器且該等纖維之特徵為具有緩慢傳導速度之小直徑軸突。傷害感受器編碼有害刺激之強度、持續時間及性質且根據其至脊髓之局部解剖組織投影來編碼該等刺激之位置。該等傷害感受器發現於傷害感受神經纖維上，該等傷害感受神經纖維有兩種主要類型：A- δ 纖維(有髓鞘的)與C纖維(無髓鞘的)。在經背角中之複雜處理之後，由傷害感受器輸入產生之活動直接地或經由腦幹轉驛核轉移至腹基底之丘腦並接著到達產生疼痛感覺之皮質。

劇烈的急性疼痛及慢性疼痛可涉及藉由病理學過程驅策之相同路徑，且由於此種間斷提供一種保護機制，且反而有助於削弱與許多疾病狀態有關之症狀。疼痛是許多損傷及疾病狀態之特徵。當經由疾病或損傷對身體組織產生實質傷害時，傷害感受器活動之特徵則會改變。在局部圍繞傷害之周邊及傷害感受器終止之中心存在感受作用。此導致在損害處及正常組織附近之超敏性(hypersensitivity)。在急性疼痛中，該等機制是有用的並允許發生修復過程，且一旦損傷癒合，該超敏性即恢復正常。然而，在諸多慢性疼痛狀態中，該超敏性遠比治癒過程長且通常係歸因於神

經系統傷害。此傷害經常導致傳入纖維之適應不良(Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768)。當不適及反常之敏感性成為患者症狀中的特徵時，臨床疼痛才出現。患者傾向於成為完全異樣且可表現為各種疼痛症狀。存在諸多典型之疼痛子型：1)自發疼痛，其可為遲鈍、強烈或刺痛；2)對有害刺激之疼痛回應被誇大(痛覺過敏)；3)由通常之無害刺激而產生之疼痛(異常疼痛)(Meyer等人，1994 Textbook of Pain 13-44)。儘管有背部疼痛、關節疼痛、CNS外傷或神經痛之患者可具有類似的症狀，但潛在機制是不同的，且因此可能要求不同之治療方案。由於不同的病理生理學，因此可將疼痛劃分成諸多不同範圍，該等包括傷害感受性疼痛、炎性疼痛、神經痛等等。應注意：某些類型之疼痛具有多重病因且因此可分類入多個範圍，例如背痛、癌性疼痛皆具有傷害感受性及神經性成份。

傷害感受性疼痛係由組織損傷或由具有導致損傷潛能之劇烈刺激引起。疼痛傳入係藉由在損傷處傷害感受器所進行的刺激之轉換、且使處於其末端水平之脊髓變得敏感而得以激活。此接著在脊髓管(spinal tract)向上傳送至感受疼痛之腦(Meyer等人，1994 Textbook of Pain 13-44)。傷害感受器之活化作用激活兩種類型之傳入神經纖維。有髓鞘的A- δ 纖維傳遞迅速並負責劇痛及刺痛感覺，同時無髓鞘的C纖維以較慢之速率傳遞並傳送鈍痛或酸痛。中等至劇烈急性傷害感受疼痛為(但不限於)來自拉傷/扭傷、術後疼痛(在任何類型之外科手術程序之後的疼痛)、外傷後疼痛、燒

傷、心肌梗塞、急性胰腺炎及腎絞痛之疼痛的顯著特徵。此外，與癌症相關之急性疼痛症候群通常歸因於治療之交互作用，諸如化學療法毒性、免疫療法、激素療法及放射線療法。中等至劇烈急性傷害感受疼痛為(但不限於)下列疼痛之顯著特徵：癌性疼痛，其可能為與腫瘤相關之疼痛(例如骨痛、頭部及面部疼痛、臟器痛)或與癌症治療相關聯之疼痛(例如化學療法後之症候群、慢性外科手術後疼痛症候群、放射療法後之症候群)；背痛，其可歸因於椎間盤突出或椎間盤破裂，或腰小面關節(lumber facet joint)、骶髂關節、脊椎旁肌肉(paraspinal muscle)或後縱韌帶之異常。

將神經痛定義為由神經系統中之原發性損害(primary lesion)或功能障礙引發或導致之疼痛(IASP定義)。神經損害可由外傷及疾病導致且因此術語"神經痛"包含許多不同病因之病症。該等包括(但不限於)糖尿病神經痛、帶狀疱疹後神經痛(Post herpetic neuralgia)、背痛、癌症神經痛、HIV神經痛、幻肢痛、腕隧道徵候群(Carpal Tunnel Syndrome)、慢性醇中毒、甲狀腺功能低下(hypothyroidism)、三叉神經痛、尿毒癱、或維生素缺乏症。由於神經痛不具有保護作用，因此神經痛是病態的。其經常在最初之病因消失後完全出現，通常會持續多年，使患者之生活品質顯著下降(Woolf and Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964)。神經痛之症狀難以治療，因為即使在患有相同疾病之患者之間，該等症狀經常是異樣的(Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp. 6: S141-S147; Woolf and Mannion 1999 Lancet 353:

1959-1964)。其包括自發疼痛，其可為持續、突發性及反常之激發痛，諸如痛覺過敏(對有害刺激之增強的敏感)及異常疼痛(對通常無害刺激之敏感)。

發炎過程為回應組織損傷或外來物質之存在而激發的一系列複雜生物化學及細胞事件，其導致膨脹及疼痛的(Levine and Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56)。關節痛組成炎性疼痛之大多數。風濕症疾病為發達國家中之最普遍的慢性炎症之一，且風濕性關節炎為殘疾之通常原因。RA之確切病因係未知的，但當前假設提出：遺傳學及微生物學因素中之兩者皆可能很重要(Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407)。據估計：幾乎一千六百萬美國人患有有症狀之骨關節炎(osteoarthritis (OA))或退化性關節疾病(其中大多數人超過六十歲)，且隨著人口年齡之增長，預期此數字將增加至四千萬，使得其成為龐大數量之公共健康問題(Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy 等人，1994 Textbook of Pain 387-395)。因為疼痛，所以大多數OA患者都尋求醫治。關節炎在社會心理及生理功能上具有顯著影響，且已知其將成為晚年生活中殘疾的主要原因。其他類型之炎性疼痛包括(但不限於)炎性腸道疾病(IBD)。

其他類型之疼痛包括(但不限於)：

-肌肉骨骼病症，包括(但不限於)肌痛、纖維肌痛、脊椎炎、血清陰性(非風濕症)關節病、非關節風濕病、營養不良(dystrophinopathy)、肝糖病(Glycogenolysis)、多發性肌炎、

膿性肌炎。

-如藉由神經系統之損害或功能障礙而界定之中樞痛或"丘腦痛"，其包括(但不限於)中風後中樞痛(central post-stroke pain)、多發性硬化症、脊髓損傷、帕金森氏疾病及癲癇症。

-心臟及血管痛，包括(但不限於)心絞痛、心肌梗塞、二尖瓣狹窄、心包炎、裏諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、硬皮病(scleredoma)、硬皮病、缺血性骨骼肌病變(skeletal muscle ischemia)。

-臟器痛及腸胃病。臟器包括腹腔之器官。該等器官包括性器官、脾及消化系統之部分。與臟器相關聯之疼痛可劃分為消化臟器痛及非消化臟器痛。通常遇到之腸胃(GI)病症包括功能性腸道病症(FBD)及炎性腸道病症(IBD)。此等GI病症包括目前僅能適度控制之廣闊範圍之疾病狀態，包括：對於FBD，為胃食道回流、消化不良、過敏性腸徵候群(IRS)及功能性腹痛徵候群(FAPS)；而對於IBD，為克隆氏疾病(Crohn's disease)、回腸炎、及潰瘍性結腸炎，該等病症皆有規則地引起臟器痛。其他類型之臟器痛包括與痛經、骨盆痛、膀胱炎及胰腺炎相關聯之疼痛。

-頭痛，包括(但不限於)偏頭痛、有預兆之偏頭痛、無預兆之偏頭痛、叢集性頭痛(cluster headache)、緊張型頭痛。

-口顏痛，包括(但不限於)牙痛、顳下肌膜痛。

本發明之組合在下列病症之治療中亦為有效：尿失禁，諸如真性應力性尿失禁(GSI)、應力性尿失禁(SUI)或老年性

尿失禁；膀胱過動症(OAB)，其包括先天逼尿肌不安定症、繼發於神經疾病(例如帕金森氏疾病、多發性硬化症、脊髓損傷及中風)之逼尿肌過度活動症及繼發於膀胱流出阻塞(例如良性前列腺增生(BPH)、尿道緊縮或狹窄)之逼尿肌過度活動症；夜間遺尿；歸因於上述病狀之組合的尿失禁(例如與膀胱過動症相關聯之真性應力性尿失禁)；及尿症狀，諸如頻率及急迫性。

該組合在大便失禁之治療中亦是有效的。

作為再進一步之態樣，提供 α -2- δ 配位體及DSNRI或SSRI與SNRI中之一者或兩者在用於疼痛、尤其神經痛之治癒性、預防性或減輕性治療的藥物之製造中之用途，其限制條件為：排除與血清素再攝取抑制劑(詳言之為氟西汀、帕羅西汀、西酞普蘭及舍曲林)、混合血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(詳言之為米那普倫、文拉法辛及度洛西汀)及去甲腎上腺素再攝取抑制劑(詳言之為瑞波西汀)組合之WO02/85839中之化合物(i)至(xxv)。

作為一替代特徵，本發明提供協同有效量之 α -2- δ 配位體及DSNRI或SSRI與SNRI中之一者或兩者在用於疼痛、尤其神經痛之治癒性、預防性或減輕性治療的藥物之製造中之用途。

作為一替代態樣，提供一種用於疼痛、尤其神經痛之治癒性、預防性或減輕性治療之方法，其包含同時、連續或獨立地向需要該治療之哺乳動物投藥治療有效量之 α -2- δ 配位體及DSNRI或SSRI與SNRI中之一者或兩者，其限制條件

為：排除在 WO02/85839 中所揭示之組合，即式 (i)-(xxv) 化合物之與血清素再攝取抑制劑 (例如 氟西汀、帕羅西汀、西酞普蘭及舍曲林)、混合血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (例如 米那普侖、文拉法辛及度洛西汀) 或去甲腎上腺素再攝取抑制劑 (例如 瑞波西汀) 之組合。

作為一替代特徵，提供一種用於疼痛、尤其神經痛之治療性、預防性或減輕性治療之方法，其包含同時、連續或獨立地向需要該治療之哺乳動物投藥治療協同量之 α -2- δ 配位體及 DSNRI 或 SSRI 與 SNRI 中之一者或兩者。

本發明之 α -2- δ 配位體之生物活性可在放射配位體結合分析法中利用 [^3H] 加巴噴丁及自豬腦組織衍生之 $\alpha_2\delta$ 子單元來量測 (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol. Chem., 1996; 271:5879-5776)。結果可以 μM 或 nM $\alpha_2\delta$ 結合親和力來表示。

本發明之化合物充當選擇性血清素再攝取抑制劑的能力可在活體中依照已建立之程序、例如根據 US4536518 之實例來量測。

本發明之化合物充當雙重血清素-去甲腎上腺素或選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑的能力可根據已建立程序、尤其在上文中所提及之文獻中的程序來量測。

可將本發明之組合之元素獨立地、同時或連續地投藥以治療疼痛。亦可視情況將該組合與一或多個其他藥理活性劑一起投藥。適合的可選之藥劑包括：

(i) 鴉片類止痛藥，例如嗎啡、海洛因、二氫嗎啡酮、羥

氫嗎啡酮、羥甲左嗎喃、烯丙左嗎喃、阿米酮、度冷丁、芬太尼、可卡因、可待因、二氫可待因、氧可酮、二氫可待因酮、丙氧吩、納米芬(nalmefene)、烯丙嗎啡、烯丙羥嗎啡酮、環丙甲羥二氫酮、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、納布啡(nalbuphine)及戊唑星(pentazocine)；

(ii)非固醇類抗炎藥物(NSAIDs)，例如阿司匹林、雙氯芬酸(diclofenac)、地夫西納(diflusal)、依託度酸(etodolac)、聯苯丁酮酸、苯氧苯丙酸、氟苯乙醯水楊酸、氟聯苯丙酸、異丁苯丙酸、消炎痛、酮基布洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、抗炎酸、甲滅酸、萘丁美酮(nabumetone)、甲氧萘丙酸、噁丙嗪(oxaprozin)、苯基丁氮酮、吡氧嗪嗪、蘇靈大、甲苯醯吡酸、氟苯醯二甲基吡咯乙酸及其醫藥上可接受之鹽；

(iii)巴比妥酸鹽鎮靜劑，例如異戊巴比妥、阿波巴比妥、仲丁巴比妥、布他比妥(butabital)、甲基苯巴比妥、甲巴比妥、甲己炔巴比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、甲丙巴比妥、塞米樂(theamylal)、戊硫代巴比妥及其醫藥上可接受之鹽；

(iv)具有鎮靜作用之苯并二氮吡(benzodiazepine)，例如氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯氮(clorazepate)、安定(diazepam)、氟胺安定、氯羥安定、去甲羥基安定、羥基安定、三唑侖(triazolam)及其醫藥上可接受之鹽；

(v)具有鎮靜作用之H₁拮抗劑，例如苯海拉明、吡拉明、

異丙嗪、氯曲米通、氯環嗪及其醫藥上可接受之鹽；

(vi) 混雜鎮靜劑，諸如苯乙哌啶酮、氮甲丙二酯、安眠酮、二氯醛安替比林及其醫藥上可接受之鹽；

(vii) 骨骼肌鬆弛劑，例如氯苯胺丁酸(baclofen)、肌安寧(carisoprodol)、氯羥苯噁唑、環苯紮平(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)、鄰甲苯海拉明(orphenadine)及其醫藥上可接受之鹽；

(viii) NMDA 受體拮抗劑，例如右甲嗎喃(dextromethorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡喃)及其代謝物右羥嗎喃(dextrorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡)、克他命、二甲金鋼胺、吡咯並喹啉醌及順4-(膦酸基甲基)-2-哌啶羧酸及其醫藥上可接受之鹽；

(ix) α -腎上腺素活性化合物，例如多沙唑嗪(doxazosin)、他蘇洛辛(tamsulosin)、可樂寧及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酸醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-哌啶基)喹啉；

(x) 三環抗抑鬱劑，例如地昔帕明、丙咪嗪、阿米替林(amytriptyline)及去甲阿米替林；

(xi) 抗驚厥劑，例如痛癲寧(carbamazepine)及丙戊酸鈉(valproate)；

(xii) 速激肽(NK)拮抗劑，尤其為Nk-3、NK-2及NK-1，例如拮抗劑、 $(\alpha R, 9R)$ -7-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮芳辛基[2,1-g][1,7]聯萘酮-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-

[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎啉基]甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、蘭比特(lanepitant)、達比特(dapitant)及3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基氨基]-2-苯基-六氫吡啶(2S,3S)；

(xiii)毒蕈鹼拮抗劑，例如鹽酸羥丁寧(oxybutin)、托特羅定(tolterodine)、丙哌凡林、曲司氯銨(tropium chloride)及達非那新(darifenacin)；

(xiv)COX-2抑制劑，例如希樂葆(celecoxib)、偉克適(rofecoxib)及伐地考昔(valdecoxib)；

(xv)非選擇性COX抑制劑(較佳具有GI保護)，例如硝基氟聯苯丙酸(nitroflurbiprofen)(HCT-1026)；

(xvi)煤焦油止痛劑，詳言之為撲熱息痛(paracetamol)；

(xvii)精神抑制藥，諸如達哌啶醇；

(xviii)香草精類(Vanilloid)受體促效劑，例如樹脂氟瑞辛(resiniferatoxin)；

(xix) β -腎上腺素化合物，諸如之萘心安；

(xx)局部麻醉劑，諸如美西律(mexiletine)；

(xxi)皮質類固醇，諸如地塞米松；

(xxii)血清素受體促效劑及拮抗劑；

(xxiii)類膽鹼(煙鹼)止痛劑；

(xxiv)混雜藥劑，諸如Tramadol[®]；

(xxv)PDEV抑制劑，諸如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)或特拉達非(tadalafil)。

本發明擴展至一種可在疼痛、尤其神經痛之治癒性、預

防性治療中同時、獨立或連續地使用的產物，其包括 α -2- δ 配位體、DSNRI或SSRI與SNRI中之一者或兩者及諸如上文所列舉之藥劑的一或多種其他治療劑。

可將本發明之組合單獨投藥，但其元素中之一者或全部兩者通常可在與根據所要之投藥途徑及標準醫藥規範而選擇的適合之醫藥賦形劑、稀釋劑或載劑之混合物中投藥。若適當，則可添加助劑。助劑為防腐劑、抗氧化劑、調味劑或著色劑。本發明之化合物可為立即釋放、延遲釋放、改質釋放、持續釋放、脈衝釋放或控制釋放之類型。

可將本發明之組合之元素按照(例如但不限於)下列途徑來投藥：以錠劑、膠囊、多微粒及奈米微粒、凝膠、薄膜劑(包括黏液黏著劑)、粉劑、丸劑(ovule)、酒劑、口含劑(包括液體填充的口含劑)、咀嚼片、溶液、懸浮液及噴霧形態進行口服、口腔或舌下投藥。亦可將本發明之化合物作為滲透劑型或以高能量分散液之形態或以如Liang及Chen之2001，Ashley出版物中所描述之經塗覆之粒子或快速溶解、快速崩解劑型來投藥。可將本發明之化合物作為經冷凍乾燥或噴霧乾燥之結晶或非晶系產物來投藥。視需要，本發明之化合物的適合調配物可為親水性或疏水性基質、離子交換樹脂複合物、經塗覆或未塗覆之形態及如US 6,106,864中所描述之其他類型。此等醫藥組合物(例如錠劑)可含有諸如微晶纖維素、乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸氫鈣、甘胺酸(glycine)及澱粉(較佳為玉米、馬鈴薯、木薯澱粉)、甘露醇之賦形劑、諸如澱粉羧乙酸钠、克羅斯羧甲

基纖維素鈉(crosscarmellose sodium)及某些複合矽酸鹽之崩解劑，及諸如聚乙烯吡咯烷酮、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、三酸甘油酯(triglyceride)、羥基丙基纖維素(HPC)、皂土蔗糖(bentonite sucrose)、山梨醇、明膠(gelatin)及阿拉伯樹膠之造粒黏合劑。另外，可向固體組合物中添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸、甘油山嶺酸鹽、PEG及滑石粉；或添加濕潤劑，例如月桂基硫酸鈉。另外，可包括諸如碳水化合物、磷脂及蛋白質之聚合物。

快速分散或溶解劑量調配物(FDDF)可含有下列成份：阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame potassium)、檸檬酸、克羅斯羧甲基纖維素鈉(crosscarmellose sodium)、交聯聚乙烯吡咯烷酮、雙抗壞血酸(diascorbic acid)、丙烯酸乙酯、乙基纖維素、凝膠、羥基丙基甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、甲基丙烯酸甲酯、薄荷調味劑、聚乙二醇、煙霧狀二氧化矽、二氧化矽、澱粉羧乙酸鈉、十八烷醯反式丁烯二酸鈉、山梨醇或木糖醇。本文所用之用於描述FDDF之術語分散或溶解視所用藥物物質之可溶解性而定，意即，當藥物物質為不溶性時可製備快速分散劑型，而當藥物物質為可溶性時可製備快速溶解劑型。

諸如錠劑之固體劑型可按照下列標準方法來製造，例如直接壓縮或濕式、乾式或熔融造粒、熔融凝結及擠壓方法。可為單或多層之錠劑核心可用此項技術中已知的適當塗層來塗覆。

相似類型之固體組合物亦可在諸如凝膠、澱粉或HPMC

膠囊之膠囊中作為填充劑來使用。此點上之較佳賦形劑包括乳糖、澱粉、纖維素、乳糖(milk sugar)或高分子量聚乙二醇。液體組合物可在諸如明膠膠囊之軟或硬膠囊中作為填充劑來使用。對於水性及油性懸浮液、溶液、糖漿及/或酒劑，本發明之化合物可與甜味劑或芳香劑、染色物質或染料，與乳化劑及/或懸浮劑，及與諸如水、乙醇、丙二醇、甲基纖維素、褐藻酸或藻酸鈉、甘油、油類、親水膠劑及其組合之稀釋劑組合。此外，含有此等化合物及賦形劑之調配物可作為在使用之前與水或其他適合媒劑組成之乾燥產品而出現。

液體形態製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水丙二醇溶液。對於經腸注射液，液體製劑可在聚乙二醇水溶液中以溶解狀態調配。適合口服使用之水溶液可藉由在水中溶解活性成份並添加如所描述之適合的著色劑、調味劑、安定劑及增稠劑來製備。適合口服使用之水懸浮液可藉由在水中以諸如天然或合成膠狀物、樹脂、甲基纖維素、甲基纖維素鈉及其他熟知之懸浮劑之黏性材料來分散經細分之活性組份而製得。

本發明之組合的元素亦可藉由注射來投藥，意即，靜脈內、肌肉內、皮內、十二指腸內、腹膜內、動脈內、胸內、心室內、尿道內、胸骨內、顱骨內、脊柱內或皮下注射，或其可藉由浸注、無針注射器或植入注射技術來投藥。對於此種腸胃外投藥，其最佳以下列形態使用：無菌水溶液、懸浮液或乳液(或系統以便可包括微胞)，其可含有此項技術

中已知之其他物質，例如充足之鹽或諸如葡萄糖之碳水化合物以使得溶液與血液等張。若必要，則應將該等水溶液適當緩衝(pH值較佳為3至9)。對於某些形態之腸胃外投藥，其可以諸如包括單甘油酯或甘油二酯之固定油(fixed oils)及包括油酸之脂肪酸的無菌非水系統之形態來使用。藉由為熟習此項技術者所熟知的標準醫藥技術，在無菌條件下進行的適合之非經腸調配物之製備不難完成。或者，活性成份可為粉劑形態以在使用前與適合之媒劑(例如無菌、無熱原水)組成。

而且，本發明之組合之元素可在鼻內或藉由吸入來投藥。其可方便地以乾粉(單獨作為(例如)含乳糖之乾燥摻合物，或(例如)含磷脂之混合組份粒子)之形態自乾粉吸入器或來自加壓容器、泵、噴霧器(spray)、霧化器(較佳為利用電水力以產生細微薄霧之霧化器)或噴酒器之煙霧劑噴射形式傳遞，其中可使用或不使用適合之推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、諸如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134A[商標])或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA[商標])之氫氟鏈烷(hydrofluoroalkane)、二氧化碳、諸如全氟碳(Perflubron(商標))之另一全氟化烴，或其他適合氣體。在加壓懸浮微粒之狀況下，劑量單位可藉由提供一用於傳遞經計量之量的閥來測定。加壓容器、泵、噴霧器(spray)、霧化器或噴灑器(nebuliser)可含有活性化合物之溶液或懸浮液，例如，利用乙醇混合物(視情況為含水乙醇)或適用於分散、溶解或擴展釋放之試劑及推進劑作為溶

劑，其可額外包含例如三油酸山梨聚糖酯(sorbitan trioleate)之潤滑劑。可將吸入器或吹入器中使用之膠囊、泡狀物(blister)及筒(cartridge)(例如自明膠或HPMC製得)調配成含有本發明之化合物的粉末混合物、諸如乳糖或澱粉之適合的粉末基底、及諸如1-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂之性能調節劑。

在於用於吸入之乾粉調配物或懸浮調配物中使用之前，本發明之組合的元素將微粉化至適合於藉由吸入來傳遞之大小(通常認為小於5微米)。微粉化可藉由一系列方法(例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、使用超臨界流體結晶)或藉由噴霧乾燥來達成。

在利用電水力以產生細微薄霧之霧化器中使用的適合之溶液調配物可含有每次致動(actuation)1微克至10毫克之本發明之化合物，且該致動體積可為1至100 μ l。典型調配物可包含本發明之組合之元素、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。替代溶劑(例如甘油或聚乙二醇)可替代丙二醇使用。

或者，將本發明之組合之元素以(例如)凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、膏狀物、藥膏、粉劑、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼片、圓片(wafer)、植入物、海綿、纖維、繃帶、微乳液及其組合之形態局部地於表皮或經表皮投藥至皮膚、黏膜。對於此等應用，本發明之化合物可懸浮或溶解於(例如)包含下列各物中之一或多者之混合物中：礦物油、液體凡士林、白色凡士林、丙二醇、聚氧化乙烯聚氧化丙烯化合物、乳化蠟、包括合成單甘油酯或甘油二酯之固定油、

及包括油酸之脂肪酸、水、單硬脂酸山梨聚糖酯、聚乙二醇、液體石蠟、聚山梨醇酯60、十六烷基酯石蠟、十六醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二醇、苯甲醇、諸如乙醇之醇類。或者，可使用穿透增強劑。亦可使用下列各物：以毫微粒子(諸如脂質體(niosome)或微脂體(liposome))或懸浮或溶解之形態的聚合物、碳水化合物、蛋白質、磷脂質。此外，其可利用離子電滲法(iontophoresis)、電穿孔法(electroporation)、聲音電滲法(phonophoresis)及超聲電滲法(sonophoresis)來傳遞。

或者，可將本發明之組合之元素以(例如)栓劑或陰道栓劑之形態經直腸投藥。其亦可藉由陰道途徑(vaginal route)投藥。舉例而言，該等組合物可藉由將藥物與適合之無刺激性賦形劑(諸如可可油、合成甘油酯類或聚乙二醇)混合來製備，該等賦形劑在常溫下為固體但在腔內液化及/或溶解以釋放藥物。

亦可將本發明之組合之元素經由眼部途徑(ocular route)投藥。對於眼部使用，該等化合物可調配為等張、pH值經調整之無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳為等張、pH值經調整之無菌鹽水中之溶液。可添加聚合物，諸如交聯之聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明質酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素)或雜多糖聚合物(例如結冷膠(gellan gum))。或者，可將其調配成諸如凡士林或礦物油之軟膏，併入生物降解(例如可吸收之凝膠海綿、膠原質)或非生物降解(例如聚矽氧)的植入物、圓片、

滴劑、晶體，或經由微粒或諸如脂質體或微脂體之泡狀系統來傳遞。調配物可視情況與諸如氯化苯甲烴銨之防腐劑結合。此外，其可利用離子電滲法來傳遞。亦可利用(例如但不限於)滴劑將其在耳中投藥。

本發明之組合之元素亦可與環式糊精(cyclodextrin)組合使用。已知環式糊精可形成具有藥物分子之包含或不包含複合物。藥物-環式糊精複合物之調配物可改質藥物分子之溶解性、分散率、味道遮蔽、生物利用率及/或安定特性。藥物-環式糊精複合物一般適用於大多數劑型及投藥方式。作為與藥物直接複合的替代方法，可將環式糊精用作輔助添加劑，例如作為載劑、稀釋劑或增溶劑。 α -、 β -及 γ -環式糊精為最常使用之環式糊精且在WO-A-91/11172、WO-A-94/02518及WO-A-98/55148中描述了適合之實例。

術語"投藥"包括藉由病毒或非病毒技術之傳遞。病毒傳遞機制包括(但不限於)腺病毒載體、腺相關聯之病毒(AAV)載體、疱疹病毒載體、反轉錄病毒載體、豆狀病毒載體(lentiviral vector)及桿狀病毒載體。非病毒傳遞機制包括脂質調節之轉染、微脂囊(liposome)、免疫微脂囊(immunoliposome)、脂質體(lipofectin)、陽離子表面兩性分子(CFA)及其組合。用於此等傳遞機制之途徑包括(但不限於)黏膜、鼻、口服、非經腸、腸胃、局部或舌下途徑。

因此，作為本發明之進一步之態樣，提供一種包括一組合及適合之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥組合物，該組合包括 α -2- δ 配位體、DSNRI或SSRI與SNRI中之一者或兩者或

其醫藥上可接受之鹽，其限制條件為：排除與血清素再攝取抑制劑(詳言之為氟西汀、帕羅西汀、西酞普蘭及舍曲林)、混合血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(詳言之為米那普倫、文拉法辛及度洛西汀)及去甲腎上腺素再攝取抑制劑(詳言之為瑞波西汀)結合之 WO02/85839 之化合物 (i)-(xxv)。適合地，該組合物適合在疼痛、尤其神經痛之治療中使用。

作為本發明之替代態樣，提供一種包括一協同組合、及適合之賦形劑、稀釋劑或載劑的醫藥組合物，該協同組合包括 α -2- δ 配位體、DSNRI 或 SSRI 與 SNRI 中之一者或兩者或其醫藥上可接受之鹽。適合地，該組合物適合在疼痛、尤其神經痛之治療中使用。

對於非人類動物之投藥，本文所使用之術語"醫藥上"可用"獸醫學上"來替代。

醫藥製劑之元素較佳為單位劑型。在此種形態下，將製劑再分成含有適合量之活性組份的單位劑量。該單位劑型可為經封裝之製劑，該封裝含有離散數量之製劑，諸如在小瓶或安瓶中之已封裝之錠劑、膠囊及粉末。而且，該單位劑型自身可為膠囊、錠劑、藥包(cachet)或口含劑(lozenge)，或其可為處於封裝形態的適當數量之該等劑型中之任何一者。單位劑量製劑中之活性組份之量可根據特定應用及該等活性組份之效力而自 0.1 毫克至 1 g 進行改變或調整。在醫學使用中，可將藥物按每天三次以(例如)100 或 300 毫克之膠囊投藥。在治療使用中，將本發明之醫藥方

法中所利用之化合物以每天約0.01毫克至約100毫克/公斤之初始劑量投藥。日劑量範圍較佳為約0.01毫克至約100毫克/公斤。但是，該劑量可視患者、所治療之病狀之嚴重性及所採用之化合物的要求而改變。熟習此項技術者可判定用於特定情形之適當劑量。一般而言，治療是以小於化合物之最佳劑量的較小劑量開始。然後，以較小之增量增加劑量，直至達到此種情況下之最佳效果。為方便起見，必要時可將總的日劑量分開並在一天中以份投藥。

對於獸醫用，將本發明之組合或獸醫學上可接受之鹽或其溶劑化物作為根據普通獸醫規範適合的可接受之調配物來投藥，且獸醫將判定最適合特定動物之劑量方法及投藥途徑。

生物實例

方法

動物

將獲自 Charles River(Margate, Kent, U.K.)之雄性 Sprague Dawley 鼠(200-250克)以六個一組飼養在籠中。用食物及水隨意地使所有動物處於12小時之光亮/黑暗週期(於7點00分開始光照)下。所有實驗藉皆由不知道藥物治療之觀察員來進行。

此項技術中之CCI外科手術

以異氟烷將動物麻醉。如先前 Bennett及 Xie於1988年所描述將坐骨神經綁紮。在程序期間將動物置放在恆溫毯上。在外科準備之後，藉由穿過股二頭肌之鈍器解剖將普通坐

骨神經曝露在大腿中間。在最接近三叉坐骨神經之處，將約7毫米之神經去除黏附組織，且將4條繃帶(4-0絲)鬆散地繞在其周圍，其中留有約1毫米的間隔。將切口分層閉合且以局部抗生素來處理傷口。

組合對CCI所引起的靜態或動態異常疼痛維護之效應

對加巴噴丁、DSNRI、SSRI及SNRI之劑量回應最先在CCI模型中單獨執行。在固定比率設計之後對組合進行檢查。執行對組合之各固定劑量比率之劑量反應。在各測試日，在藥物治療之前測定對弗雷氏毛(von Frey hairs)之爪收回臨限(PWT)基線及對棉棒刺激之爪收回反應時間(PWL)。

疼痛評估

靜態異常疼痛可利用 Semmes-Weinstein 弗雷氏毛 (Stoelting, Illinois, U.S.A.) 來量測。將動物置放進允許接達其爪之下側的金屬絲網底的籠中。在試驗開始之前，讓動物熟悉此環境。靜態異常疼痛藉由弗雷氏毛以上升次序之力 (0.7、1.2、1.5、2、3.6、5.5、8.5、11.8、15.1及29克) 碰觸動物之右後爪的趾面多達6秒來測試。一旦收回反應建立，即將重新測試該爪，以下一個遞減之弗雷氏毛開始，直至沒有反應出現。最高之29克力提高該爪並引發反應，從而表示截止點。將引發反應所要求的最小的力以克記錄為PWT。

動態疼痛藉由棉棒輕擊後爪之趾面來評估。對已完全習慣之不再活躍之鼠謹慎執行此程序，從而避免記錄下常規之運動活動。在各時間點上至少採取三次量測，其平均數

表示爪收回反應時間(PWL)。若在15秒內未展示出任何反應，則終止該程序且向動物指派此收回時間。因此，15秒有效地表示無收回。收回反應經常伴有爪之重複畏縮或舔。若動物在8秒之撫觸之前對棉花刺激作出反應，則可認為會出現動態異常疼痛。

組合研究

α -2- δ 配位體(p.o.)DSNRI或SSRI及/或SNRI(s.c.或p.o.)兩者之劑量反應最先單獨執行。接著可檢查組合之諸多固定劑量比率。按照藉由各分散比率之抗通脫作用的持續時間而判定之各試驗之時程來執行各固定劑量比率之劑量反應。可檢查按重量計之組合之各種固定劑量比率。

本發明之適合之DSNRI或SSRI及/或SNRI化合物可如文獻中所描述來製備，或其在該等文獻之基礎上對熟習此項技術者係顯而易見的。

本發明之適合之 α -2- δ 配位體化合物可如下文或前述專利文獻參考中所描述來製備，其藉由下列非限制實例及中間物來說明。

化學實例

實例1.(3S,5R)3-胺基-5-甲基-辛酸氫氯化物(R)-2,6-二甲基-壬-2-烯。在0°C下向THF(800毫升)中之(S)-香茅基溴化物(50克,0.228莫耳)中添加LiCl(4.3克)、接著添加CuCl₂(6.8克)。30分鐘後，添加甲基氯化鎂(152毫升之THF中之3M溶液，Aldrich)且將該溶液溫至室溫。10小時後。將該溶液冷卻至0°C並小心地添加氯化銨之飽和水溶液。將所得之兩層

分離並以醚萃取水相。乾燥(MgSO₄)並濃縮組合之有機相以得到(R)-2,6-二甲基-壬-2-烯。32.6克；93%。無需進一步純化即可使用。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5.1 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.2 (m, 2H), 0.8 (s, 6H)。

(R)-4-甲基-庚酸。經50分鐘向丙酮(433毫升)中之(R)-2,6-二甲基-壬-2-烯(20克, 0.13毫耳)中添加H₂SO₄(33毫升)/H₂O(146毫升)中之CrO₃溶液(39克, 0.39莫耳)。6小時後, 添加進一步量的H₂SO₄(22毫升)/H₂O(100毫升)中之CrO₃(26克, 0.26莫耳)。12小時後, 用鹽水稀釋該溶液並以醚萃取該溶液。乾燥(MgSO₄)並濃縮組合之有機相。急驟層析(梯度為6:1至2:1的己烷/EtOAc)得到作為油之(R)-4-甲基-庚酸。12.1克; 65%。MS, m/z(相對強度): 143 [M-H, 100%]。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮。在0°C下向THF(500毫升)中之(R)-4-甲基-庚酸(19克, 0.132莫耳)及三乙基胺(49.9克, 0.494莫耳)中添加三甲基乙醯氯(20克, 0.17莫耳)。1小時後, 添加LiCl(7.1克, 0.17莫耳)、接著添加(4S,5R)-(+)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮3(30克, 0.17莫耳)。將該混合物溫至室溫, 且在16小時後藉由過濾移除濾液並在減小之壓力下濃縮溶液。急驟層析(7:1的己烷/EtOAc)得到作為油之(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮。31.5克; 79%。[α]_D = +5.5(CHCl₃中之c 1)。MS, m/z(相對強度): 304 [M+H, 100%]。

(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧基-5-苯基-噁唑

烷-3-羰基)-辛酸第三丁基酯。在 -50°C 下向THF(200毫升)中之(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮(12.1克, 0.04莫耳)中添加雙(三甲基矽烷基)胺鈉(THF中之1M溶液, 48毫升)。30分鐘後, 添加第三丁基溴乙酸鹽(15.6克, 0.08莫耳)。將該溶液於 -50°C 攪拌4小時且隨後溫至室溫。16小時後, 添加氯化銨之飽和水溶液並分離出兩層。以醚萃取水相且乾燥(MgSO_4)並濃縮組合之有機相。急驟層析(9:1的己烷/EtOAc)得到作為12克白色固體之(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧基-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸第三丁基酯; 72%。 $[\alpha]_{\text{D}} = +30.2$ (CHCl_3 中之c 1)。 ^{13}C NMR(100MHz; CDCl_3) δ 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28。

(S)-2-((R)-2-甲基-戊基)-琥珀酸4-第三丁基酯。在 0°C 下向水(73毫升)及THF(244毫升)中之(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧基-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸第三丁基酯(10.8克, 0.025莫耳)中添加預混合之LiOH(51.2毫升之0.8M溶液)及 H_2O_2 (14.6毫升之30%溶液)溶液。4小時後添加進一步之12.8毫升的LiOH(0.8M溶液)及3.65毫升的 H_2O_2 (30%溶液)。30分鐘後添加亞硫酸氫鈉(7克)、硫酸氫鈉(13克)及水(60毫升), 接著添加己烷(100毫升)及醚(100毫升)。將兩層分離並以醚萃取水層。將組合之有機相濃縮成溶解於庚烷(300毫升)中之油。將所得之固體濾出並將濾液乾燥(MgSO_4)且濃縮以提供(S)-2-((R)-2-甲基-戊基)-琥珀

酸 4-第三丁基酯 (6克, 93%), 其無需進一步純化即可立即使用。MS, m/z (相對強度): 257 [M+H, 100%]。

(3S,5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-辛酸, 第三丁基酯。將甲苯(200毫升)中之(S)-2-((R)-2-甲基-戊基)-琥珀酸 4-第三丁基酯(6.0克, 23.22毫莫耳)及三乙胺(3.64毫升, 26.19毫莫耳)之溶液以二苯基磷醯疊氮(5.0毫升, 23.22毫莫耳)處理且於室溫攪拌0.5小時。在將反應混合物隨後於回流中加熱3小時並簡單冷卻之後, 添加苯甲醇(7.2毫升, 69.7毫莫耳)且將該溶液再加熱3小時。在反應混合物冷卻後, 將其以乙醚(200毫升)稀釋且將組合之有機層連續以飽和NaHCO₃及鹽水洗滌並乾燥(MgSO₄)。將經濃縮之有機組份藉由以8:1之己烷:乙酸乙酯溶離之層析法(MPLC)純化以提供(3S,5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-辛酸, 第三丁基酯(6.4克, 75.8%)。MS:M+1:364.2, 308.2。

(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸, 第三丁基酯。以50psi之Pd/C(0.2克)及H₂將THF(50毫升)中之(3S,5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-辛酸, 第三丁基酯(2.14克, 5.88毫莫耳)溶液處理2小時。接著在真空中將反應混合物過濾並濃縮成油以得到定量良率之(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸, 第三丁基酯。MS:M+1:230.2, 174.1。

(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸氫氯化物。將6N HCl(100毫升)中之(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸, 第三丁基酯(2.59克, 11.3毫莫耳)之漿料在回流下加熱18小時, 冷卻並經矽藻土過濾。在真空中將濾液濃縮至25毫升且收集所得晶體並乾

燥以提供 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸氫氯化物，熔點 142.5-142.7°C (1.2克，50.56%)。可自該濾液獲得第二次產物 (0.91g)。C₉H₁₉NO₂:HCl之分析值：C:51.55、H:9.61、N:6.68、Cl:16.91。實驗值：C:51.69、H:9.72、N:6.56、Cl:16.63。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸氫氯化物。將包含於30毫升甲基第三丁基醚中的5.3克2S-(2R-甲基-戊基)-琥珀酸-4-第三丁酯在室溫下與3.5毫升三乙基胺、隨後與6.4克二苯基磷醯疊氮反應。在允許該反應放熱至45°C並攪拌至少4小時之後，允許將該反應混合物冷卻至室溫並靜置同時多相分離。將下層丟棄且將上層以水、接著以稀鹽酸水溶液洗滌。接著使上層與10毫升6N鹽酸水溶液組合並在45-65°C下攪拌。藉由真空蒸餾法將反應混合物濃縮至約10-14毫升且允許結晶同時冷卻至約5°C。在藉由過濾收集產物之後，將該產物以甲苯洗滌並在甲苯中重新調成漿料。漿該產物藉由於真空下加熱而得以乾燥，從而得到2.9克(67%)之白色晶態產物。該產物可自鹽酸水溶液中重結晶。熔點137°C。

實例2.(3S,5R)-胺基-5-甲基-庚酸。

甲烷磺酸(S)-3,7-二甲基-辛-6-烯基酯。在0°C下向CH₂Cl₂(800毫升)中之S-(-)-香茅醇(42.8克，0.274莫耳)及三乙基胺(91毫升，0.657莫耳)中添加CH₂Cl₂(200毫升)中之甲烷磺醯氯(26毫升，0.329莫耳)。2小時之後，將該溶液在0°C下以1N HCl、隨後以鹽水洗滌。將有機相乾燥(MgSO₄)並濃縮以提供標題化合物，油(60.5g，94%)，其無需進一步純

化即可使用。MS, m/z(相對強度): 139[100%],143[100%]。

(R)-2,6-二甲基-辛-2-烯。在0°C下向THF(1升)中之甲烷磺酸(S)-3,7-二甲基-辛-6-烯基酯(60克, 0.256莫耳)中添加氫化鋰鋁(3.8克, 0.128莫耳)。7小時之後, 添加進一步之3.8克氫化鋰鋁並將溶液溫至室溫。18小時之後, 添加進一步之3.8克的氫化鋰鋁。再21小時之後, 將該反應以1N檸檬酸小心地終止且以鹽水將溶液進一步稀釋。將所得之兩相分離且將有機相乾燥(MgSO₄)並濃縮以提供作為油之標題化合物, 其無需進一步純化即可使用。MS, m/z(相對強度):139[M+H,100%]。

(R)-4-甲基-己酸。利用與(R)-4-甲基-庚酸之合成類似的程序得到作為油之該酸(9.3克, 56%)。MS, m/z(相對強度):129[M-H,100%]。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-己醯基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮。利用與(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮之合成類似的程序得到作為油之標題化合物(35.7克, 95%)。MS, m/z(相對強度): 290[M+H,100]。

(3S,5R)-5-甲基-3-[1-((4R,5S)-4-甲基-2-氧基-5-苯基-噁唑烷-3-基)-甲醯氧基]-庚酸第三丁基酯。利用與(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧基-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸第三丁基酯之製備類似的程序得到作為油之標題化合物(7.48克; 31%)。MS, m/z(相對強度): 178[100%],169[100%]; $[\alpha]_D = +21.6$ (CHCl₃中之c 1)。

(S)-2-((R)-2-甲基-丁基)-琥珀酸4-第三丁基酯。在0°C下

向 H₂O(53 毫升) 及 THF(176 毫升) 中之 (3S,5R)-5- 甲基-3-[1-((4R,5S)-4- 甲基-2- 氧基-5- 苯基-噁唑烷-3-基)-甲醯氧基]-庚酸第三丁基酯(7.26 克, 0.018 莫耳) 中添加經預混合之 LiOH(37 毫升之 0.8M 溶液) 及 H₂O₂(10.57 毫升之 30% 溶液) 溶液並將該溶液溫至室溫。2 小時之後, 添加亞硫酸氫鈉(7 克)、亞硫酸鈉(13 克) 及水(60 毫升) 且將兩層分離並以醚萃取水層。將組合之有機相濃縮成溶解於庚烷(200 毫升) 中之油。將所得之固體濾除且將濾液乾燥(MgSO₄) 並濃縮以提供作為油之標題化合物(4.4 克), 其無需進一步純化即可使用。MS, m/z(相對強度): 243[100%]。

(3S,5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-庚酸, 第三丁基酯。 此化合物如上所述以 (S)-2-((R)-2-甲基-丁基)琥珀酸, 4-第三丁基酯開始而得以製備以得到作為油之 (3S,5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-庚酸, 第三丁基酯(73.3% 產量)。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.84(t, 3H, J = 7.33 Hz), 0.89(d, 3H, J = 6.60 Hz), 1.12-1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.43-1.59 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.07 (t, 2H J = 12.95 Hz), 及 7.28-7.34 (m, 5H)。

(3S,5R)-氨基-5-甲基-庚酸, 第三丁基酯。 此化合物如上所述以 (3S, 5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-庚酸, 第三丁基酯取代 (3S,5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-辛酸, 第三丁基酯開始而得以製備以得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.84(重疊 t 及 d, 6H), 1.08-1.16(m, 2H), 1.27-1.30 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.62(br s, 2H), 2.15 (dd, 1H, J = 8.54

及 15.62Hz), 2.29(dd, 1H, $J=4.15$ 及 15.37Hz) 及 3.20(br s, 2H)。

(3S,5R)-胺基-5-甲基-庚酸氫氯化物。將 3N HCl 中之 (3S,5R)-胺基-5-甲基-庚酸, 第三丁基酯 (1.44克, 6.69毫莫耳) 之漿料於回流加熱 3 小時, 經矽藻土過濾熱並濃縮至乾燥。將所得固體在乙醚中濕磨以得到 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸氫氯化物, (0.95克, 85%), 熔點 126.3-128.3°C。

實例 3. (3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸

(R)-4-甲基-辛酸。將氯化鋁 (0.39克, 9.12毫莫耳) 與氯化銅 (I) (0.61克, 4.56毫莫耳) 在周圍溫度下於 45 毫升 THF 中結合並攪拌 15 分鐘, 接著在添加溴化乙基鎂 (THF 中之 1M 溶液, 45 毫升, 45 毫莫耳) 期間冷卻至 0°C。逐滴添加 (S)-香茅基溴 (5.0克, 22.8毫莫耳) 且允許將該溶液緩慢溫至周圍溫度同時攪拌隔夜。該反應藉由小心地添加飽和 NH₄Cl 水溶液而結束, 且與 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液攪拌 30 分鐘。將多相分離且將有機相乾燥 (MgSO₄) 並濃縮。粗製之 (R)-2,6-二甲基-癸-2-烯不經純化即可使用。在 0°C 下向在 50 毫升丙酮中之 (R)-2,6-二甲基-癸-2-烯 (3.8克, 22.8毫莫耳) 溶液中添加瓊斯試劑 (Jones' reagent) (H₂SO₄ 水溶液中 2.7 M, 40 毫升, 108 毫莫耳) 且允許將該溶液緩慢溫至周圍溫度同時攪拌隔夜。將混合物在 Et₂O 與 H₂O 之間分隔, 將多相分離, 且將有機層以鹽水洗滌、乾燥 (MgSO₄) 並濃縮。將殘留物藉由急驟層析 (8:1 之己烷:EtOAc) 純化以提供作為無色油之標題化合物, 2.14克 (59%)。LRMS: m/z 156.9 (M⁺)。瓊斯試劑

可藉由結合 26.7 克 CrO_3 、23 毫升 H_2SO_4 並以水稀釋至 100 毫升來製備成 2.7M 溶液。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-辛醯氧基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮。在 0°C 下向 25 毫升 CH_2Cl_2 中之 (R)-4-甲基-辛酸 (2.14 克, 13.5 毫莫耳) 添加 3 滴 DMF、接著添加 乙二醯氯 (1.42 毫升, 16.2 毫莫耳) 從而導致劇烈氣體逸出。將溶液直接溫至周圍溫度、攪拌 30 分鐘並濃縮。同時, 在 -78°C 下向 40 毫升 THF 中之噁唑烷酮 (2.64 克, 14.9 毫莫耳) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (己烷中之 1.6M 溶液, 9.3 毫升, 14.9 毫莫耳)。將混合物攪拌 10 分鐘, 此時逐滴添加在 10 毫升之 THF 中的鹽酸。在 -78°C 下將反應攪拌 30 分鐘、接著直接溫至周圍溫度並以飽和 NH_4Cl 結束。將混合物在 Et_2O 與飽和 NH_4Cl 水溶液之間分隔, 將多相分離, 且將有機相乾燥 (MgSO_4) 並濃縮以提供 3.2 克作為油之標題化合物。LRMS: m/z 318.2 (M+).

(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧基-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-壬酸第三丁基酯。在 -78°C 下向 30 毫升 THF 中之雙異丙基胺 (1.8 毫升, 12.6 毫莫耳) 溶液中添加正丁基鋰 (己烷中之 1.6M 溶液, 7.6 毫升, 12.1 毫莫耳), 且將混合物攪拌 10 分鐘, 其間逐滴添加 10 毫升 THF 中之 (4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-辛醯氧基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮 (3.2 克, 10.1 毫莫耳)。將溶液攪拌 30 分鐘, 並在 -50°C 下快速逐滴添加第三丁基溴乙酸 (1.8 毫升, 12.1 毫莫耳), 且經 3 小時將混合物緩慢溫至 10°C 。將混合物在 Et_2O 與飽和 NH_4Cl 水溶液之間分隔, 將多相分離, 且將有機相乾燥 (MgSO_4) 並濃縮。將

殘留物藉由急驟層析(16:1至8:1之己烷:EtOAc)純化以提供作為2.65克(61%)無色晶態固體之標題化合物，熔點 = 84-86°C。 $[\delta]_D^{23} +17.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3)。

(S)-2-((R)-2-甲基-己基)-琥珀酸4-第三丁基酯。在0°C下向20毫升THF中之(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧基-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-壬酸第三丁基酯(2.65克，6.14毫莫耳)溶液中添加在10毫升H₂O中之LiOH單水合物(1.0克，23.8毫莫耳)與過氧化氫(30重量%水溶液，5.0毫升)之預冷(0°C)溶液。將混合物劇烈攪拌90分鐘，接著溫至周圍溫度並攪拌90分鐘。在0°C下藉由添加100毫升的10% NaHSO₃水溶液使反應結束，接著以Et₂O萃取。將多相分離，且將有機相以鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)並濃縮。標題化合物不經純化即可使用。

(3S,5R)-3-苄氧羰基胺基-5-甲基壬酸，第三丁基酯。此化合物可類似於如上述之方法以(S)-2-((R)-2-甲基己基)琥珀酸，4-第三丁基酯而非(S)-2-((R)-2-甲基戊基)琥珀酸，4-第三丁基酯開始而得以製備以提供作為油之標題化合物(71.6%產量)。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.81(t, 3H, $J = 4.40$ Hz), 0.85(d, 3H, $J = 6.55$ Hz), 1.06-1.20(m, 7H), 1.36(s, 9H), 1.38-1.50(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.99(m, 1H), 5.02(m+s, 3H), 及7.28-7.28(m, 5H)。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸，第三丁基酯。此化合物可如上所述以(3S,5R)-3-苄氧羰基胺基-5-甲基-壬酸，第三丁基酯而非(3S,5R)-苄氧羰基胺基-5-甲基-辛酸，第三丁基酯

開始而得以製備。產量 = 97%。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.82(重疊 d 及 t, 6H), 1.02-1.08(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.39(s, 9H), 1.47(br s, 1H), 1.80(s, 2H), 2.13(dd, 1H, J=8.54 及 15.61 Hz), 及 2.27(dd, 1H, J= 4.15 及 15.38 Hz)。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸氫氯化物。將 3N HCl(100 毫升)中之 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸，第三丁基酯(1.50 克，6.16 毫莫耳)之混合物回流加熱 3 小時、經矽藻土過濾熱並在真空中濃縮成 30 毫升。收集所得之晶體、以額外之 3N HCl 洗滌並乾燥以提供標題混合物，熔點：142.5-143.3°C。可自濾液獲得額外之產物以提供 1.03 克 (70.4%)。C₁₀H₂₁NO₂·HCl 之分析值：C: 53.68、H: 9.91、N: 6.26、Cl: 15.85。實驗值：C: 53.89、H: 10.11、N: 6.13。MS: M+1: 188.1。

醫藥組合物實例

在下列實例中，術語"活性化合物"或"活性成份"係指根據本發明之 α-2-δ 配位體及 DSNRI 或 SSRI 與 SNRI 中之一者或兩者及/或其醫藥上可接受之鹽的適合組合或個別元素。

(i) 錠劑組合物

下列組合物 A 與 B 可藉由以普維酮(povidone)溶液將活性成份(a)至(c)及(a)至(d)濕式造粒、接著添加硬脂酸鎂並壓縮而得以製備。

組合物A

		毫克/錠	毫克/錠
(a)	活性成份	250	250
(b)	乳糖B.P.	210	26
(c)	澱粉乙醇酸鈉	20	12
(d)	普維酮B.P.	15	9
(e)	硬脂酸鎂	<u>5</u>	<u>3</u>
		500	300

組合物B

		毫克/錠	毫克/錠
(a)	活性成份	250	250
(b)	乳糖150	150	-
(c)	微晶纖維素PH 101	60	26
(d)	澱粉乙醇酸鈉	20	12
(e)	普維酮B.P.	15	9
(f)	硬脂酸鎂	<u>5</u>	<u>3</u>
		500	300

組合物C

	毫克/錠
活性成份	100
乳糖	200

澱粉	50
普維酮	5
硬脂酸鎂	4
	359

下列組合物D及E可藉由直接壓縮該等混合活性成份來製備。在調配物E中所用之乳糖為直接壓縮類型之乳糖。

組合物D

	毫克/錠
活性成份	250
硬脂酸鎂	4
預塗膠之澱粉NF15	<u>146</u>
	400

組合物E

	毫克/錠
活性成份	250
硬脂酸鎂	5
乳糖	145
微晶纖維素(Avicel)	<u>100</u>
	500

組合物F(受控釋放型組合物)

	毫克/錠
(a) 活性成份	500

(b)	羥基丙基甲基纖維素(Methocel K4M Premium)	112
(c)	乳糖B.P.	53
(d)	普維酮B.P.C.	28
(e)	硬脂酸鎂	7
		700

該組合物可藉由以普維酮(povidone)溶液將活性成份(a)至(c)濕式造粒、接著添加硬脂酸鎂並壓縮而得以製備。

組合物G(腸溶包衣錠劑)

組合物C之腸溶包衣錠劑可藉由以25毫克/錠之諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸聚乙酸乙烯、鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素或甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯(Eudragit L)之陰離子聚合物的腸溶聚合物來塗覆錠劑而得以製備。除Eudragit L外，此等聚合物亦應包括10%(以所用聚合物之量之重量計)之增塑劑以防止薄膜在應用或儲存時破裂。適合之增塑劑包括鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯及三乙酸甘油酯。

組合物H(腸溶包衣受控釋放型錠劑)

組合物F之腸溶包衣錠劑可藉由以50毫克/錠的諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯、鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素或甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯(Eudragit L)之陰離子聚合物之腸溶聚合物來塗覆錠劑而得以製備。除Eudragit L外，該等聚合物亦應包括10%(以所用聚合物之量之重量計)之增塑劑以防止薄膜在應用或儲存時破裂。適合之增塑劑包括鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三

丁酯及三乙酸甘油酯。

(ii) 膠囊組合物

組合物 A

膠囊可藉由混合上述組合物 D 的成份並以所得混合物填充兩部分硬明膠膠囊而得以製備。下文中之組合物 B 可以類似之方式製備。

組合物 B

	毫克/膠囊
(a) 活性成份	250
(b) 乳糖 B.P.	143
(c) 澱粉乙醇酸鈉	25
(d) 硬脂酸鎂	<u>2</u>
	420

組合物 C

	毫克/膠囊
(a) 活性成份	250
(b) 聚乙二醇 4000 BP	<u>350</u>
	600

膠囊可藉由熔融聚乙二醇 4000 BP、將活性成份分散於熔體中並以其填充入兩部分硬明膠膠囊而得以製備。

組合物 D

	毫克/膠囊
活性成份	250
卵磷脂	100

花生油	<u>100</u>
	450

膠囊可藉由將活性成份分散於卵磷脂及花生油中並以分散液填充軟、彈性明膠膠囊而得以製備。

組合物 E(受控釋放型膠囊)

	毫克/膠囊
(a) 活性成份	250
(b) 微晶纖維素	125
(c) 乳糖BP	125
(d) 乙基纖維素	<u>13</u>
	513

該受控釋放型膠囊調配物可藉由利用擠壓機擠壓混合成份(a)至(c)、接著將擠出物團製成球狀並將其乾燥而得以製備。將該等乾燥顆粒以釋放控制型薄膜(d)塗覆並填充入兩部分的硬明膠膠囊中。

組合物 F(腸溶包衣膠囊)

	毫克/膠囊
(a) 活性成份	250
(b) 微晶纖維素	125
(c) 乳糖BP	125
(d) 鄰苯二甲酸乙酸纖維素	50
(e) 鄰苯二甲酸二乙酯	<u>5</u>
	555

該腸溶膠囊組合物可藉由利用擠壓機擠壓混合成份(a)至

(c)、接著將擠出物團製成球狀並將其乾燥而得以製備。將該等乾燥顆粒以包含增塑劑(e)之腸溶薄膜(d)來塗覆並填充入兩部分硬明膠膠囊中。

組合物G(腸溶包衣受控釋放型膠囊)

組合物E之腸溶膠囊可藉由以50毫克/膠囊的諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯、鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素或甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯(Eudragit L)之陰離子聚合物之腸溶聚合物來塗覆該等受控釋放型顆粒而得以製備。除Eudragit L外，該等聚合物亦應包括10%(以所用聚合物之量之重量計)之增塑劑以防止薄膜在應用或儲存時破裂。適合之增塑劑包括鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯及三乙酸甘油酯。

(iii)靜脈內注射組合物

活性成份	0.200克
------	--------

無菌、無熱原磷酸緩衝液(pH 9.0)	10毫升
---------------------	------

在35-40°C下將活性成份溶解於大多數磷酸緩衝液中、接著按體積處理並經無菌之微孔過濾器過濾入以無菌隔板(closure)及上封(overseal)密封之無菌10毫升玻璃小瓶(類型1)中。

(iv)肌肉內注射組合物

活性成份	0.20克
------	-------

苯甲醇	0.10克
-----	-------

聚乙二醇四氫喃甲基醚(Glycofurol)75	1.45克
--------------------------	-------

適量的注射用水	3.00毫升
---------	--------

將活性成份溶解在聚乙二醇四氫呋喃甲基醚(glycofurol)中。接著添加苯甲醇並將其溶解，並添加水至3毫升。接著將此混合物經無菌微孔過濾器過濾且將其密封在無菌3毫升玻璃小瓶中(類型1)。

(v)糖漿組合物

活性成份	0.25克
山梨醇溶液	1.50克
甘油	1.00克
苯甲酸鈉	0.005克
調味劑	0.0125毫升
適量的純化水	5.0毫升

將苯甲酸鈉溶解在純化水及所添加之山梨醇溶液之一部分中。添加並溶解活性成份。將所得溶液與甘油混合且接著用純化水處理至所需之體積。

(vi)栓劑組合物

	毫克/栓劑
活性成份	250
硬脂，BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	<u>1770</u>
	2020

在45°C的最大值下在蒸汽封套之平盤中熔融五分之一的Witepsol H15。經200lm之篩網篩選活性成份，並利用配有切割頭之混合設備(Silverson)將活性成份混合添加至熔融之基質(molten base)，直至達成勻和分散體。

將混合物維持在45°C，將剩餘之Witepsol H15添加至經攪

拌以確保均質混合之懸浮液中。接著將整個懸浮液通過250lm的不銹鋼絲網，同時繼續攪拌、冷卻至40°C。在38-40°C之溫度下，將2.02克的該混合物之等分試樣填充入適合之塑膠模具中且將栓劑冷卻至室溫。

(vii)陰道栓劑組合物

	毫克/陰道栓劑
活性成份(63lm)	250
無水右旋糖(Dextrose)	380
馬鈴薯澱粉	363
硬脂酸鎂	7
	1000

將上述活性成份直接混合且陰道栓劑可藉由壓縮所得之混合物而得以製備。

(viii)經皮吸收之組合物

活性成份	200毫克
醇USP	0.1毫升
羥基乙基纖維素	

將活性成份及醇USP與羥基乙基纖維素一起膠質化且封裝入表面積為10平方公分之經皮吸收裝置中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種組合，特定言之係關於 α -2- δ 配位體與雙重血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(DSNRI)或選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)及選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)中之一者或兩者之協同組合，及其醫藥上可接受之鹽、其醫藥組合物及其在疼痛、尤其神經痛之治療中的用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種用於治療疼痛之組合，其包括協同量之 α -2- δ 配位體與雙重血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(DSNRI)或選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)及選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)中之一者或兩者，或其醫藥上可接受之鹽。
2. 如請求項1之組合，其中該 α -2- δ 配位體係選自下列各物：加巴噴丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、[(1R,5R,6S)-6-(胺甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸、(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，或其醫藥上可接受之鹽。
3. 如請求項1或2之組合，其中該 α -2- δ 配位體為加巴噴丁。
4. 如請求項1或2之組合，其中該 α -2- δ 配位體為普瑞巴林。
5. 如請求項1或2之組合，其中該 α -2- δ 配位體係與SSRI或其醫藥上可接受之鹽組合。
6. 如請求項1或2之組合，其中該SSRI係選自下列各物：舍曲林(sertraline)、氟西汀(flouxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、西酞普蘭(citalopram)、d,l-苯氟拉明(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、曲唑酮(trazodone)、塞瑞拉明

(cericlamine)、依夫西汀(ifoxetine)、氰基多沙必(cyanodothiepin)及立替西汀(litoxetine),或其醫藥上可接受之鹽。

7. 如請求項1或2之組合,其中該SSRI為舍曲林。
8. 如請求項1或2之組合,其中該 α -2- δ 配位體係與SNRI或其醫藥上可接受之鹽組合。
9. 如請求項1或2之組合,其中該SNRI係選自下列各物:瑞波西汀(reboxetine)、S,S-瑞波西汀、地昔帕明(desipramine)、麥普替林(maprotiline)、洛夫帕明(lofepramine)、米安舍林(mianserin)、米氮平(mirtazepine)、羥丙替林(oxaprotiline)、非左拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)及丁胺苯丙酮(bupropion),或其醫藥上可接受之鹽。
10. 如請求項1或2之組合,其中該SNRI係選自麥普替林、地昔帕明、丁胺苯丙酮、瑞波西汀及S,S-瑞波西汀,或其醫藥上可接受之鹽。
11. 如請求項1或2之組合,其中該SNRI為S,S-瑞波西汀或其醫藥上可接受之鹽。
12. 如請求項1或2之組合,其中該 α -2- δ 配位體係與DSNRI或其醫藥上可接受之鹽組合。
13. 如請求項1或2之組合,其中該DSNRI係選自下列物質:文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀(duloxetine)、米那普侖(milnacipran)、

及丙咪嗪(imipramine)，或其醫藥上可接受之鹽。

14. 如請求項1或2之組合，其中該DSNRI係選自米那普侖、度洛西汀及文拉法辛，或其醫藥上可接受之鹽。
15. 一種用於疼痛之治癒性、預防性或減輕性治療之醫藥組合物，其包括治療有效量之如請求項1或2之組合、或其醫藥上可接受之鹽及一適合之載劑或賦形劑。
16. 一種將協同有效量之 α -2- δ 配位體與DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者、或其醫藥上可接受之鹽用於製造疼痛之治癒性、預防性或減輕性治療的藥物的用途。
17. 如請求項16之用途，其中該疼痛為神經痛。
18. 一種用於疼痛之治癒性、預防性或減輕性治療之組合，其包括治療協同量之 α -2- δ 配位體與DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者、或其醫藥上可接受之鹽，其中將該 α -2- δ 配位體與該DSNRI或SSRI及SNRI中之一者或兩者同時、連續或獨立地投藥。
19. 如請求項18之組合，其中該疼痛為神經痛。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)