200908957

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：** 97122401　　A61K 31/195 (2006.01)

※ **申請日期：** 97.6.13　　**※IPC 分類：** A61K 31/197 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑、與 $GABA_B$ 受體激動劑的前藥於治療痙攣的用途

USE OF PRODRUGS OF GABA ANALOGS, ANTISPASTICITY AGENTS, AND PRODRUGS OF $GABA_B$ RECEPTOR AGONISTS FOR TREATING SPASTICITY

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

桑諾波特公司 / XENOPORT, INC.

代表人：（中文/英文）

D. 拜朗 米勒 / MILLER, D. BYRON

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國 加州 95051 聖塔克拉拉市 中央高速公路 3410 號

3410 Central Expressway, Santa Clara, CA 95051, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國 / U.S.A.

三、發明人：（共 1 人）

姓　名：（中文/英文）

肯尼斯 C. 康迪 / CUNDY, KENNETH C.

國　籍：（中文/英文）

美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，

其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國、2007.06.15、60/944,475

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本申請案根據 35 U.S.C. § 119(e)之規定主張 2007 年 6 月 15 日申請之美國臨時申請案第 60/944,475 號之權利，該案之全文以引用之方式併入本文中。

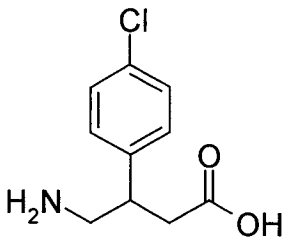
【發明所屬之技術領域】

本發明揭示治療癎攣之方法，其中視情況與抗癎攣劑或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥組合，將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癎攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥投予需要該治療之患者。特定言之，本發明揭示治療癎攣之方法，其中與 R-巴氯芬（R-baclofen）之結腸可吸收前藥組合，將加巴噴丁（gabapentin）之結腸可吸收前藥或普瑞巴林（pregabalin）之結腸可吸收前藥投予需要該治療之患者。

發明背景

【先前技術】

巴氯芬（R,S-巴氯芬），(±)-4-胺基-3-(4-氯苯基)丁酸（1）：



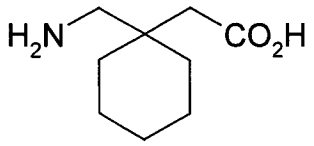
（1）

為自 1977 年以後在美國使用之 $GABA_B$ 受體激動劑，其用於緩解由多發性硬化症或脊髓損傷所引起之痙攣病徵及症狀。巴氯芬在痙攣中之作用機制似乎涉及對脊髓 $GABA_B$ 受體之激動作用（Price 等人，*Nature* 1984, *307(5946)*, 71-4）。據信巴氯芬可能會藉由超極化初級傳入纖維末梢而在脊髓水平抑制單突觸與多突觸反射之傳輸，由此減輕肌肉痙攣。巴氯芬已獲批准以外消旋化合物形式銷售，然而臨床前研究已展示該藥物之抗痙攣活性僅存在於 R-異構體中（Albright 等人，*Neurology*, 1995, *45(11)*, 2110-2111）。亦已在數項臨床試驗中研究活性異構體（R-巴氯芬）用於治療三叉神經痛、情感障礙及腦痙攣。

巴氯芬具有多種重要的藥物動力學侷限性，包括在上段小腸中之較窄吸收窗及快速血液清除。因此，巴氯芬係每天服用 3 至 4 次以維持治療作用。(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸為經設計以克服巴氯芬之藥物動力學缺陷之 R-巴氯芬前藥之一實例（Gallop 等人，美國專利第 7,109,239 及 7,227,028 號，其各者之全文以引用之方式併入本文中）。(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸係經工程化設計以利用整個腸道中所存在之吸收路徑。在臨床前物質中，(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸在小腸及大腸中良好吸收且在吸收之後經歷快速代謝轉化為 R-巴氯芬。(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基

胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸之改良結腸吸收使得可研發具有降低給藥頻率之控釋調配物。降低巴氯芬血液峰含量亦可減少副作用。因此，控釋調配物中之(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸提供具有與巴氯芬相比改良之安全概況及更大患者方便性之藥理學新穎痙攣治療之可能。

γ-胺基丁酸（γ-胺基丁酸在本文中縮寫為 GABA）類似物，加巴噴丁（2）：



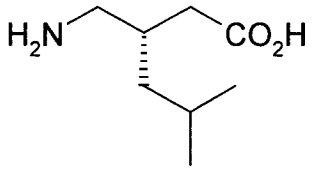
（2）

已在痙攣之安慰劑對照雙盲臨床研究中展示出活性（Priebe 等人，*Spinal Cord* 1997, *35(3)*, 171-175；及 Gurenthal 等人，*Spinal Cord* 1997, *35(10)*, 686-689）。加巴噴丁在治療痙攣中之作用機制未知。然而，加巴噴丁為不與 $GABA_B$ 受體顯著相互作用之 GABA 類似物（Schlicker 等人，*Arzneimittelforschung* 1985, *35(9)*, 1347-9）。最近已展示加巴噴丁在痙攣中之作用機制不同於巴氯芬（Shimizu 等人，*J Pharmacol Sci.* 2004, *96(4)*, 444-449）。此與大鼠腦中加巴噴丁之結合不受巴氯芬抑制之報導相一致（Suman-Chauhan 等人，*Eur J Pharmacol* 1993, *244(3)*, 293-301）。

如同巴氯芬，加巴噴丁具有多種重要的藥物動力學侷限性，包括上段小腸中之較窄吸收窗及快速血液清除。此等侷限性需要加巴噴丁每天投予 3 至 4 次以維持治療作用。1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為經設計以克服加巴噴丁之藥物動力學缺陷之加巴噴丁前藥之一實例(參見 Zerangue，美國公開案第 2003/0158254 號；Gallop 等人，美國申請公開案第 2003/0158089 號，及美國專利第 6,955,888 及 7,053,076 號；及國際公開案第 WO 02/100172、WO 02/100392、WO 02/100347、WO 02/100344、WO 02/42414、WO 02/28881、WO 02/28882、WO 02/44324、WO 02/32376、WO 02/28883 及 WO 02/28411 號；Cundy 等人，*J Pharm Exptl Therapeutics* 2004, *311(1)*, 315-23；Cundy 等人，*J Pharm Exptl Therapeutics* 2004, *311(1)*, 324-33；Canafax 等人，第 58 屆美國神經病學會（AAN）年會（58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology），San Diego, CA，2006 年 4 月 1-8 日；Fenney 等人，第 58 屆美國神經病學會(AAN)年會，San Diego, CA，2006 年 4 月 1-8 日；其各者之全文以引用之方式併入本文中）。1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸係經工程化設計以利用整個腸道中所存在之吸收路徑。在臨床前物質中，1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸在小腸及大腸中良好吸收且在吸收之後經歷快速代謝轉化為加巴噴丁。1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸之改良結腸吸收可能會

允許研發具有降低給藥頻率之加巴噴丁之控釋調配物。降低加巴噴丁血液含量之峰/谷比可減少副作用且使治療持續時間最大化。因此，控釋調配物中所投予之諸如 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸之加巴噴丁之前藥提供具有與加巴噴丁相比改良之安全概況及更大患者方便性之藥理學新穎癌攣治療之可能。

普瑞巴林，(S)-(3-胺基甲基)(3S)-5-甲基己酸（3）：



（3）

係另一種 GABA 類似物，其已在美國獲准用作抗癌攣藥（參見 Bryans 等人，*J Med. Chem.* 1998, *41*, 1838-1845）。如同加巴噴丁，普瑞巴林不能自大腸顯著吸收而是在小腸中經由大型中性胺基酸轉運體吸收（Jezyk 等人，*Pharm Res.* 1999, *16*, 519-526）。普瑞巴林之結腸可吸收前藥策略已有所展示（例如參見 2008 年 1 月 25 日申請之 Gallop 等人，6,818,787 及 Yao 與 Gallop，美國申請案第 61/023,808 及 61/023,813 號，其各者之全文以引用之方式併入本文中）。普瑞巴林以及加巴噴丁可與鈣通道調節劑之 α2δ 次單位相互作用以發揮其各自藥理學作用（Gee 等人，*J Biol Chem* 1996, *2771*, 5768-5776；及 Bryans 等人，*Med Res Rev*, 1999, *19*, 149-177）。

諸如加巴噴丁及普瑞巴林之 GABA 類似物及諸如巴氯芬之 $GABA_B$ 受體激動劑之抗痙攣活性似乎係由不同機制介導。對於其他展現抗痙攣活性之化合物已提出其他及/或組合之作用機制，諸如別位調節 $GABA_B$ 受體及/或作為鈣通道調節劑 α2δ 次單位之調節劑。預期具有經由不同機制起效之抗痙攣活性之化合物的組合具有適用於治療痙攣之協同作用。舉例而言，視情況與抗痙攣劑或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥組合的具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥可提供治療痙攣之增加功效。

【發明內容】

發明概要

在第一方面中，揭示治療患者之痙攣的方法，其包含向需要該治療之患者投予治療有效量之具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥。

在第二方面中，揭示治療患者之痙攣的方法，其包含向需要該治療之患者投予治療有效量之具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥及抗痙攣劑。

在第三方面中，揭示治療患者之痙攣的方法，其包含向需要該治療之患者投予治療有效量之具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸

收前藥及 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥。

【實施方式】

詳細敘述

定義

非處於兩個字母或符號之間的短線（「-」）係用於指示部分或取代基之連接點。舉例而言，$-CONH_2$ 係經由碳原子連接。

單獨或作為另一取代基之部分的「烷基（alkyl）」係指飽和或不飽和的，支鏈或直鏈的，由自母體烷烴、烯烴或炔烴之單一碳原子移除一個氫原子所得到之單價烴基。烷基之實例包括（但不限於）甲基；乙基，諸如乙烷基、乙烯基及乙炔基；丙基，諸如丙烷-1-基、丙烷-2-基、丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基（烯丙基）、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁基，諸如丁烷-1-基、丁烷-2-基、2-甲基-丙烷-1-基、2-甲基-丙烷-2-基、丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等；及其類似基團。

術語「烷基」特定意欲包括具有任何飽和度之基團，亦即僅具有碳-碳單鍵之基團、具有一或多個碳-碳雙鍵之基團、具有一或多個碳-碳參鍵之基團及具有碳-碳單鍵、雙鍵及參鍵之混合物的基團。在預定特定飽和度之情況下，使用術語「烷烴基（alkanyl）」、「烯基（alkenyl）」

及「炔基（alkynyl）」。在某些具體實例中，烷基可具有1至20個碳原子；在某些具體實例中，具有1至10個碳原子；在某些具體實例中，具有1至6個碳原子；且在某些具體實例中，具有1至3個碳原子。

單獨或作為另一取代基之部分的「醯基（acyl）」係指基團-C(O)R^{30}，其中R^{30}係選自氫、如本文中所定義之烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜烷基、雜芳基及雜芳基烷基。醯基之實例包括（但不限於）甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基、苯甲基羰基及其類似基團。

單獨或作為另一取代基之部分的「烷氧基（alkoxy）」係指基團-OR^{31}，其中R^{31}係選如本文中所定義之烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基及芳基烷基。烷氧基之實例包括（但不限於）甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環己氧基及其類似基團。

單獨或作為另一取代基之部分的「烷氧羰基（alkoxycarbonyl）」係指基團-C(O)OR^{32}，其中R^{32}表示如本文中所定義之烷基。烷氧羰基之實例包括（但不限於）甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基及丁氧羰基及其類似基團。

單獨或作為另一取代基之部分的「芳基（aryl）」係指由自母體芳環系統之單一碳原子移除一個氫原子所得到之單價芳烴基團。芳基涵蓋5員及6員碳芳環，例如苯；其中至少一個環為碳環及芳環之雙環系統，例如萘、茚滿及萘滿；及其中至少一個環為碳環及芳環之三環系統，例

如茀。芳基涵蓋具有與至少一個碳芳環、環烷基環或雜環烷基環稠合之至少一個碳芳環的多環系統。舉例而言，芳基包括與含有一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 員至 7 員雜環烷基環稠合的 5 員及 6 員碳芳環。對於該等其中僅一個環為碳芳環之稠合雙環系統而言，連接點可處於碳芳環或雜環烷基環上。芳基之實例包括（但不限於）得自以下各物之基團：乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲、蒽、奠、苯、1,2-苯并菲（chrysene）、蔻（coronene）、1,2-苯并二氫苊（fluoranthene）、茀、并六苯、己芬（hexaphene）、并環己三烯（hexalene）、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茚滿、茚、萘、并八苯、辛芬（octaphene）、并環辛四烯（octalene）、卵苯（ovalene）、戊-2,4-二烯、并五苯、并環戊二烯、2,3,6,7-二苯并菲（pentaphene）、苝、丙烯合萘、菲、芘、七曜烯（pleiadene）、芘、吡蒽（pyranthrene）、玉紅省（rubicene）、聯伸三苯、三萘（trinaphthalene）及其類似物。在某些具體實例中，芳基可具有 6 至 20 個碳原子、6 至 12 個碳原子，且在某些具體實例中，具有 6 至 8 個碳原子。然而，芳基不涵蓋或以任何方式與本文中單獨定義之雜芳基重疊。

單獨或作為另一取代基之部分的「芳基烷基（arylalkyl）」係指鍵結至碳原子（一般為末端或 sp^3 碳原子）之氫原子之一經芳基置換之非環狀烷基。芳基烷基之實例包括（但不限於）苯甲基、2-苯基乙烷-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、

萘并苯甲基、2-萘并苯基乙烷-1-基及其類似基團。在預定特定烷基部分之情況下，使用命名芳基烷烴基、芳基烯基或芳基炔基。在某些具體實例中，芳基烷基為 C_{7-30} 芳基烷基，例如芳基烷基之烷烴基、烯基或炔基部分為 C_{1-10} 且芳基部分為 C_{6-20}；且在某些具體實例中，芳基烷基為 C_{7-20} 芳基烷基，例如芳基烷基之烷烴基、烯基或炔基部分為 C_{1-8} 且芳基部分為 C_{6-12}。

單獨或作為另一取代基之部分的「芳基二烷基矽烷基（aryldialkylsilyl）」係指基團 $-SiR^{32}R^{33}R^{34}$，其中 R^{32}、R^{33} 或 R^{34} 中之一為如本文中所定義之芳基且 R^{32}、R^{33} 或 R^{34} 中之其他兩者為如本文中所定義之烷基。

「AUC」為表示隨將化合物投予患者後之時間而變化的患者生物流體中之化合物或其代謝物之濃度的曲線下之面積。在某些具體實例中，化合物可為前藥且代謝物可為藥物。生物流體之實例包括血漿及血液。AUC 可藉由在以多種時間間隔使用諸如液相層析-聯合質譜分析（LC/MS/MS）之方法量測諸如血漿或血液之生物流體中的化合物或其代謝物之濃度，且計算血漿濃度-對-時間曲線下之面積來測定。適用於自藥物濃度-對-時間曲線計算 AUC 之方法係此項技術中熟知的。關於本發明，GABA 類似物或其代謝物之 AUC 可藉由量測將 GABA 類似物之結腸可吸收前藥投予患者之後患者血漿或血液中之 GABA 類似物或其代謝物之濃度來測定。

「生物可用性（bioavailability）」係指在將藥物或其

前藥投予患者之後藥物到達患者全身循環之速率及量且其可藉由評估（例如）藥物之血漿或血液濃度-對-時間圖來測定。適用於表徵血漿或血液濃度-對-時間曲線之參數包括曲線下面積（AUC）、達到最大濃度之時間（T_{max}）及最大藥物濃度（C_{max}），其中 C_{max} 為在將一劑量藥物或一種形式之藥物投予患者之後患者血漿或血液中之最大藥物濃度，且 T_{max} 為在將一劑量藥物或一種形式之藥物投予患者之後患者血漿或血液中之藥物達到最大濃度（C_{max}）之時間。

「C_{max}」為在將一劑量藥物或其前藥投予患者之後患者血漿或血液中之最大藥物濃度。

「T_{max}」為在將一劑量藥物或其前藥投予患者之後患者血漿或血液中之藥物達到最大（峰）濃度（C_{max}）之時間。

單獨或作為另一取代基之部分的「胺甲醯基（carbamoyl）」係指基團 $-C(O)NR^{39}R^{40}$，其中 R^{39} 及 R^{40} 係獨立地為氫、如本文中所定義之烷基、環烷基或芳基。

「GABA 類似物之結腸可吸收前藥（colonically absorbable prodrug of a GABA analog）」意謂如本文中所定義之 GABA 類似物之前藥，其提供比結腸投予等量 GABA 類似物本身後之 GABA 類似物之 AUC 大至少兩倍的結腸投予前藥後之對應於 GABA 類似物之 AUC。

「$GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥（colonically absorbable prodrug of a $GABA_B$ receptor agonist）」意謂如

本文中所定義之 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥，其提供比結腸投予等量 $GABA_B$ 受體激動劑本身後之 $GABA_B$ 受體激動劑之 AUC 大至少兩倍的結腸投予前藥後之對應於 $GABA_B$ 受體激動劑之 AUC。

如本文中所揭示之式（I）、式（II）、式（III）及式（IV）之「化合物（compound）」包括此等化學式內之任何特定化合物。化合物可由其化學結構及/或化學名稱鑑別。當化學結構與化學名稱矛盾時，化學結構決定化合物之身份。本文中所述之化合物可包含一或多個手性中心及/或雙鍵且因此可以立體異構體，諸如雙鍵異構體（亦即幾何異構體）、對映異構體或非對映異構體之形式存在。相應地，（完全或部分）具有相對構型之所述說明書之範疇內的任何化學結構涵蓋所說明化合物之所有可能的對映異構體及立體異構體，包括立體異構純形式（例如，幾何異構純、對映異構純或非對映異構純）及對映異構及立體異構混合物。對映異構及立體異構混合物可使用熟習此項技術者熟知之分離技術或手性合成技術拆分為其組份對映異構體或立體異構體。

式（I）、式（II）、式（III）及式（IV）之化合物包括（但不限於）式（I）、式（II）、式（III）及式（IV）之化合物的光學異構體、其外消旋體及其其他混合物。在該等具體實例中，單一對映異構體或非對映異構體，亦即光學活性形式可藉由不對稱性合成或藉由拆分外消旋體來獲得。拆分外消旋體可（例如）藉由諸如在拆分劑存在下

結晶或例如使用手性高壓液相層析（HPLC）管柱進行層析之習知方法來完成。另外，式（I）、式（II）、式（III）及式（IV）之化合物包括具有雙鍵之化合物的 Z-及 E-構型（或順式-及反式-構型）。

式（I）、式（II）、式（III）及式（IV）之化合物亦可以數種互變異構形式存在，該等形式包括烯醇形式、酮形式及其混合物。相應地，本文中所述之化學結構涵蓋所說明化合物之所有可能的互變異構形式。式（I）、式（II）、式（III）及式（IV）之化合物亦包括同位素標記化合物，其中一或多個原子具有不同於自然界中習知所見之原子質量的原子質量。可併入本文中所揭示之化合物中的同位素之實例包括（但不限於）^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O 等。化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式（包括水合形式及 N-氧化物）存在。一般而言，化合物可為水合物、溶劑合物或 N-氧化物。某些化合物可以多種晶型或無晶型存在。式（I）、式（II）、式（III）及式（IV）之化合物包括其醫藥學上可接受之鹽，或前述各物中任一者之游離酸形式之醫藥學上可接受之溶劑合物，以及前述各物中任一者之晶型。

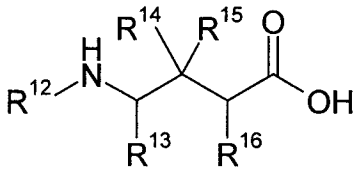
此外，當說明化合物之部分結構時，星號（*）指示部分結構與分子其餘部分之連接點。

單獨或作為另一取代基之部分的「環烷基（cycloalkyl）」係指飽和或部分不飽和之環狀烷基。在預定特定飽和度之情況下，使用命名「環烷烴基

（cycloalkanyl）」或「環烯基（cycloalkenyl）」。環烷基之實例包括（但不限於）得自以下各物之基團：環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷及其類似物。在某些具體實例中，環烷基為 C_{3-15} 環烷基、C_{5-12} 環烷基，且在某些具體實例中，為 C_{3-7} 環烷基。

單獨或作為另一取代基之部分的「環烷基烷基（cycloalkylalkyl）」係指鍵結至碳原子（一般為末端或 sp^3 碳原子）之氫原子之一經環烷基置換之非環狀烷基。在預定特定烷基部分之情況下，使用命名環烷基烷烴基、環烷基烯基或環烷基炔基。在某些具體實例中，環烷基烷基為 C_{7-30} 環烷基烷基，例如環烷基烷之烷烴基、烯基或炔基部分為 C_{1-10} 且環烷基部分為 C_{6-20}；且在某些具體實例中，環烷基烷基為 C_{7-20} 環烷基烷基，例如環烷基烷之烷烴基、烯基或炔基部分為 C_{1-8} 且環烷基部分為 C_{4-20} 或 C_{6-12}。

「GABA 類似物（GABA analog）」意謂具有以下結構之化合物：



其中：

R^{12} 為氫，或 R^{12} 及 R^{16} 與其所鍵結之原子一起形成選自吖丁啶、經取代之吖丁啶、吡咯啶及經取代之吡咯啶環之環；

R^{13} 及 R^{16} 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；且

R^{14} 及 R^{15} 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；或 R^{14} 及 R^{15} 與其所鍵結之碳原子一起形成選自環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基及橋式環烷基環之環。

在 GABA 類似物之某些具體實例中，各取代基係獨立地選自鹵素、-NH_2、-OH、-CN、-COOH、-$C(O)NH_2$、-$C(O)OR^{10}$ 及-$NR^{10}{}_3^+$，其中各 R^{10} 係獨立地為 C_{1-3} 烷基。

在 GABA 類似物之某些具體實例中，R^{12} 為氫。

在 GABA 類似物之某些具體實例中，R^{12} 為氫，R^{13} 為氫，R^{16} 為氫，且 R^{14} 及 R^{15} 與其所鍵結之碳原子一起形成環己基環。

在 GABA 類似物之某些具體實例中，R^{12} 為氫，R^{13} 為氫，R^{16} 為氫，且 R^{14} 為氫，且 R^{15} 為異丁基。

在某些具體實例中，GABA 類似物係選自加巴噴丁及普瑞巴林。此外，此項技術中已合成許多種具有可觀醫藥

活性之 GABA 類似物（例如參見 Satzinger 等人，美國專利第 4,024,175 號；Silverman 等人，美國專利第 5,563,175 號；Horwell 等人，美國專利第 6,020,370 號；Silverman 等人，美國專利第 6,028,214 號；Horwell 等人，美國專利第 6,103,932 號；Silverman 等人，美國專利第 6,117,906 號；Silverman，國際公開案第 WO 92/09560 號；Silverman 等人，國際公開案第 WO 93/23383 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/29101 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/33858 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/33859 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 98/17627 號；Guglietta 等人，國際公開案第 WO 99/08671 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/21824 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/31057 號；Belliotti 等人，國際公開案第 WO 99/31074；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/31075 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/61424 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 00/15611 號；Bryans，國際公開案第 WO 00/31020 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 00/50027 號；及 Bryans 等人，國際公開案第 WO 02/00209 號；國際公開案第 WO 98/23383 號；Bryans 等人，*J. Med. Chem.* 1998, *41*, 1838-1845；Bryans 等人，*Med. Res. Rev.* 1999, *19*, 149-177，美國申請公開案第 2002/0111338 號；國際公開案第 WO 99/08670 號；國際公開案第 WO 99/21824 號；美國專利第 60/160,725 號；英國專利第 GB 2 374 595 號）。醫藥學上重要之 GABA 類似物包括（例如）加巴噴丁、普

瑞巴林、胺己烯酸（vigabatrin）及巴氯芬。

「具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物（GABA analog having antispastic activity that is not directly mediated by the $GABA_B$ receptor）」意謂 GABA 類似物所展現之抗痙攣活性並非與 GABA 類似物結合至 $GABA_B$ 受體相關及/或 GABA 類似物不會影響與激動劑-$GABA_B$ 受體複合物相關的引發抗痙攣活性之生物化學路徑，諸如以活化三磷酸鳥嘌呤置換 GDP，從而允許 G-偶聯蛋白與膜結合效應物位點相互作用，或經由電壓門控鈣通道電流限制進入突觸前端及突觸後結合而引起膜去極化，此會增加受體操縱性鉀通道之電導率（例如參見 Francisco 等人，*Phys Med Rehab Clin NA*, 2001, *12(4)*, 875-888）。介導包括直接激動劑活性、拮抗劑活性及別位調節 $GABA_B$ 受體。GABA 類似物直接與 $GABA_B$ 受體相互作用之能力可使用（例如）實例 1-3 中所述之功能檢定中之任一者來測定。在此等檢定中，不直接與 $GABA_B$ 受體相互作用，例如其作用並非直接由 $GABA_B$ 受體介導之 GABA 類似物係由陰性結果鑑別。抗痙攣活性可基於使用動物模型之功效研究及/或在臨床試驗中來測定。

「$GABA_B$ 受體（$GABA_B$ receptor）」包括包含異源受體以及自身受體之突觸前受體亞型，及受 GABA 抑制且經由 G-蛋白偶聯至 Ca^{2+}或 K^+通道之突觸後受體亞型（參見 Kerr 及 Ong，*Pharmacol Ther* 1995, *67(2)*, 187-246）。$GABA_B$ 受體以具有兩個次單位，$GABA_{B1}$及 $GABA_{B2}$之雜二聚體之

形式存在，該等次單位提供不同功能，但相互依賴（參見 Bowery 等人，*Pharmcol Rev* 2002, *54*, 247-264；及 Bowery 等人，*Current Opin. Pharmacol* 2006, *6*, 37-43）。$GABA_{B1}$ 次單位含有 GABA-結合域且 $GABA_{B2}$ 次單位提供 G-蛋白偶聯機制且亦在其七螺旋結構內併入別位調節位點。已鑑別人類 $GABA_{B1}$ 次單位之 4 種不同的功能同功異型物；然而，對於不同的 $GABA_B$ 受體亞型不存在明確的證據。$GABA_{B1}$ 次單位之變異體未表現出具有關於活化劑或抑制劑結合之顯著藥理學差異。人類 $GABA_{B1}$ 受體變異體蛋白可由如 SEQ ID NO: 1（$GABA_{B1}$, NM_001470）、SEQ ID NO: 2（$GABA_{B2}$, NM_021903）、SEQ ID NO: 3（$GABA_{B3}$, NM_021904）或 SEQ ID NO: 4（$GABA_{B4}$, NM_021905）所述之核苷序列編碼；且人類 $GABA_{B21}$ 受體之胺基酸序列係由 SEQ ID NO: 5（$GABA_{B2}$, NM_005458）所述之核苷酸序列編碼。對 $GABA_B$ 受體之提及包括包含如 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:4 所述之序列的核苷酸中所述或由其編碼之胺基酸序列，具有上文鑑別之 GenBank 參考數字之所述序列及其對偶、同源及誘導變異體及片段保持基本上相同之活性。通常該等變異體展示與例示性 GenBank 核酸或胺基酸序列至少 90%之序列一致性。

「$GABA_B$ 受體激動劑（$GABA_B$ receptor agonist）」意謂巴氯芬及在本文（例如）實例 1-3 中所述之功能檢定之任一者中，或在此項技術中已知之測定 $GABA_B$ 受體激動劑活性之任何其他已接受的功能檢定中引發陽性作用之化

合物。

「鹵素（Halogen）」係指氟、氯、溴或碘基團。

單獨或作為另一取代基之部分的「雜烷基（Heteroalkyl）」係指一或多個碳原子（及任何相關氫原子）獨立地經相同或不同雜原子基團置換之烷基。雜原子基團之實例包括（但不限於）-O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、$-NR^{37}R^{38}-$、=N-N=、-N=N-、$-N=N-NR^{39}R^{40}$、$-PR^{41}-$、$-P(O)_2-$、$-POR^{42}-$、$-O-P(O)_2-$、-SO-、$-SO_2-$、$-SnR^{43}R^{44}-$及其類似基團，其中R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}及R^{44}係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基或經取代之雜芳基烷基。在預定特定飽和度之情況下，使用命名「雜烷烴基（heteroalkanyl）」、「雜烯基（heteroalkenyl）」或「雜炔基（heteroalkynyl）」。在某些具體實例中，R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}及R^{44}係獨立地選自氫、C_{1-5}烷基及經取代之C_{1-5}烷基。在某些具體實例中，雜烷基包含一或多個選自O及N之雜原子。

單獨或作為另一取代基之部分的「雜芳基（heteroaryl）」係指由自母體雜芳環系統之單一原子移除一個氫原子所得到之單價雜芳族基團。雜芳基涵蓋具有與至少一個可為芳環或非芳環之環稠合之至少另一個雜芳環的多環系統。雜芳基涵蓋含有一或多個，例如1至4個，

或在某些具體實例中 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，其餘環原子為碳的 5 員至 7 員芳族單環；及含有一或多個，例如 1 至 4 個，或在某些具體實例中 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，其餘環原子為碳且其中至少一個雜原子係存在於芳環中的雙環雜環烷基環。舉例而言，雜芳基包括與 5 員至 7 員環烷基環稠合之 5 員至 7 員雜芳環。對於該等其中僅一個環含有一或多個雜原子之稠合雙環雜芳基環系統而言，連接點可處於雜芳環或環烷基環上。在某些具體實例中，當雜芳基中之 N、S 及 O 原子之總數超過 1 時，雜原子彼此不相鄰。在某些具體實例中，雜芳基中之 N、S 及 O 原子之總數不大於 2。在某些具體實例中，芳族雜環中之 N、S 及 O 原子之總數不大於 1。雜芳基不涵蓋或與如本文中所定義之芳基重疊。

雜芳基之實例包括（但不限於）得自以下各物之基團：吖啶、砷杂、卟唑、β-卟啉、吲烷、吲烯、咔啉、呋喃、咪唑、吲唑、吲杂、吲杂啉、吲杂嗪（indolizine）、異苯并呋喃、異吲烯、異吲杂、異吲杂啉、異喹啉、異噻唑、異噁唑、嗪啶、噁二唑、噁唑、呸啶、啡啶、啡啉、啡嗪、酞嗪、喋啶、嘌呤、哌喃、吡嗪、吡唑、噠嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咔、喹唑啉、喹啉、喹嗪、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、二苯并哌喃及其類似物。在某些具體實例中，雜芳基為 5 員至 20 員雜芳基；且在某些具體實例中，為 5 員至 10 員雜芳基。在某些具體實例中，雜芳基為得自噻吩、吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃、引

哚、吡啶、喹唑、咪唑、噁唑或吡嗪之雜芳基。

單獨或作為另一取代基之部分的「雜芳基烷基（heteroarylalkyl）」係指鍵結至碳原子之氫原子之一經雜芳基置換之非環狀烷基。一般而言，末端或 sp^3 碳原子為經雜芳基置換之原子。在預定特定烷基部分之情況下，使用命名「雜芳基烷烴基（heteroarylalkanyl）」、「雜芳基烯基（heteroarylalkenyl）」及「雜芳基炔基（heterorylalkynyl）」。在某些具體實例中，雜芳基烷基為 6 員至 30 員雜芳基烷基，例如雜芳基烷基之烷烴基、烯基或炔基部分為 1 員至 10 員且雜芳基部分為 5 員至 20 員雜芳基；且在某些具體實例中，為 6 員至 20 員雜芳基烷基，例如雜芳基烷基之烷烴基、烯基或炔基部分為 1 員至 8 員且雜芳基部分為 5 員至 12 員雜芳基。

單獨或作為另一取代基之部分的「雜環烷基（heterocycloalkyl）」係指一或多個碳原子（及任何相關氫原子）獨立地經相同或不同雜原子置換之飽和、部分不飽和或飽和的環狀烷基。置換碳原子之典型雜原子包括（但不限於）N、P、O、S、Si 等。在預定特定飽和度之情況下，使用命名「雜環烷烴基（heterocycloalkanyl）」或「雜環烯基（heterocycloalkenyl）」。雜環烷基之實例包括（但不限於）得自以各物之基團：環氧化物、氮雜環丙烯、硫雜環丙烷、咪唑啉、嗎啉、哌嗪、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、喹啶及其類似物。

「N-氧化物（N-oxide）」係指三級胺鹼之兩性離子氮

氧化物。

「母體芳環系統（Parent aromatic ring system）」係指具有共軛 π 電子系統之不飽和環狀或多環系統。「母體芳環系統」之定義內包括一或多個環為芳環且一或多個環為飽和或不飽和之稠環系統，諸如茀、茚滿、茚、丙烯合萘等。母體芳環系統之實例包括（但不限於）乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲、蒽、蔥、苯、1,2-苯并菲、薁、螢蒽、茀、并六苯、己芬、并環己三烯、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茚滿、茚、萘、并八苯、辛芬、并環辛四烯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、并環戊二烯、2,3,6,7-二苯并菲、苝、丙烯合萘、菲、芘、七曜烯、苉、吡蒽、玉紅省、聯伸三苯、三萘及其類似物。

「母體雜芳環系統（parent heteroaromatic ring system）」係指一或多個碳原子（及任何相關氫原子）獨立地經相同或不同雜原子置換之芳環系統。置換碳原子之雜原子之實例包括（但不限於）N、P、O、S 及 Si 等。在某些具體實例中，母體雜芳環系統包含一或多個選自 N 及 O 之雜原子。「母體雜芳環系統”之定義內特定包括一或多個環為芳環且一或多個環為飽和或不飽和之稠環系統，諸如砷吲、苯并二噁烷、苯并呋喃、吭烷、吭烯、吲哚、吲哚啉、二苯并哌喃等。母體雜芳環系統之實例包括（但不限於）砷吲、咔唑、β-咔啉、吭烷、吭烯、啐啉、呋喃、咪唑、吲唑、吲哚、吲哚啉、吲哚嗪、異苯并呋喃、異吭烯、異吲哚、異吲哚啉、異喹啉、異噻唑、異噁唑、嗪啶、

噁二唑、噁唑、呸啶、啡啶、啡啉、啡嗪、酞嗪、喋啶、嘌呤、哌喃、吡嗪、吡唑、噠嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咔、喹唑啉、喹啉、喹嗪、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、二苯并哌喃及其類似物。

「患者（patient）」係指哺乳動物，例如人類。

「醫藥學上可接受（pharmaceutically acceptable）」係指由聯邦管理機構或州政府批准或可批准或列於美國藥典（U.S. Pharmacopeia）或其他普遍認可之藥典中可用於動物，且更特定言之用於人類。

「醫藥學上可接受之鹽（pharmaceutically acceptable salt）」係指具有母體化合物之所需藥理學活性的化合物之鹽。該等鹽包括：（1）酸加成鹽，其係與諸如以下之無機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或與諸如以下之有機酸形成：乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、羥基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物；及（2）當母體化合物中所存在之酸性質子由例如以下之金屬離子置換時所形成之鹽：鹼金屬離子、鹼土金屬離子

或鋁離子；或與諸如以下之有機鹼配位時所形成之鹽：乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及其類似物。在某些具體實例中，醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。

「醫藥學上可接受之媒劑（pharmaceutically acceptable vehicle）」係指醫藥學上可接受之稀釋劑、醫藥學上可接受之佐劑、醫藥學上可接受之賦形劑、醫藥學上可接受之載劑或前述各物中任一者之組合，本發明所提供之化合物可與該等物質一起投予患者且該等物質不會破壞其藥理學活性且在以足以提供治療有效量之化合物的劑量下投予時無毒性。

「醫藥組合物（pharmaceutical composition）」係指至少一種具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥，與至少一種醫藥學上可接受之媒劑，該至少一種具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥係與該媒劑一起投予患者。

「前藥（prodrug）」係指需要在體內轉化以釋放活性藥物之藥物分子的衍生物。前藥通常（儘管並非必需）無藥理學活性直至轉化為母體藥物。前藥可藉由一般經由官能基使前部分（本文中所定義）鍵結至藥物來獲得。舉例而言，關於式（I）或式（II）之化合物，前部分係經由 GABA 類似物之胺官能基鍵結至藥物。式（I）及式（II）之化合

物為可在患者體內代謝以釋放相應 GABA 類似物的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥。式（II）化合物為可在患者體內代謝以釋放相應 $GABA_B$ 受體激動劑的 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥。式（IV）化合物為可在患者體內代謝以釋放 R-巴氯芬的 R-巴氯芬之結腸可吸收前藥。

「前部分（promoiety）」係指經由鍵與藥物，一般與藥物之官能基鍵結的基團，該等鍵在指定使用條件下可裂解。藥物與前部分之間的鍵可由酶促或非酶促方式裂解。在使用條件下，例如在投予患者之後，藥物與前部分之間的鍵可裂解以釋放母體藥物。前部分之裂解（諸如）可經由水解反應自發地進行，或其可由另一因子，諸如由酶、光、酸或由改變或暴露至物理或環境參數，諸如改變溫度、pH 值等來催化及誘導。因子可內生於使用條件，諸如前藥所投予之患者全身循環中所存在之酶或胃之酸性條件，或因子可經外源供給。

「溶劑合物（solvate）」係指化合物與一或多種化學計量或非化學計量之量的溶劑分子之分子複合物。該等溶劑分子為醫藥技術中通常所用之已知對患者無毒的溶劑分子，例如水、乙醇及其類似物。化合物或化合物部分與溶劑之分子複合物可由非共價分子內力，諸如靜電力、凡得瓦爾力（van der Waals force）或氫鍵穩定。術語「水合物”係指其中一或多種溶劑分子為水之溶劑合物。

「經取代（substituted）」係指一或多個氫原子獨立地經相同或不同取代基置換之基團。取代基之實例包括（但

不限於）-M、$-R^{60}$、$-O^-$、=O、$-OR^{60}$、$-SR^{60}$、$-S^-$、=S、$-NR^{60}R^{61}$、$=NR^{60}$、$-CF_3$、-CN、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$=N_2$、$-N_3$、$-S(O)_2O^-$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{60}$、$-OS(O_2)O^-$、$-OS(O)_2R^{60}$、$-P(O)(O^-)_2$、$-P(O)(OR^{60})(O^-)$、$-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$、$-C(O)R^{60}$、$-C(S)R^{60}$、$-C(O)OR^{60}$、$-C(O)NR^{60}R^{61}$、$-C(O)O^-$、$-C(S)OR^{60}$、$-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$、$-NR^{62}C(S)NR^{60}R^{61}$、$-NR^{62}C(NR^{63})NR^{60}R^{61}$及$-C(NR^{62})NR^{60}R^{61}$，其中M係獨立地為鹵素；$R^{60}$、$R^{61}$、$R^{62}$及$R^{63}$係獨立地選自氫、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，或R^{60}及R^{61}與其所鍵結之氮原子一起形成選自雜環烷基環之環。在某些具體實例中，R^{60}、R^{61}、R^{62}及R^{63}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}雜環烷基、C_{6-12}芳基及C_{6-12}雜芳基。在某些具體實例中，取代基係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、$-CF_3$、=O、$-NO_2$、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、$-COOR^{64}$（其中R^{64}係選自氫及C_{1-3}烷基）及$-NR^{65}{}_2$（其中各R^{65}係獨立地選自氫及C_{1-3}烷基）。在某些具體實例中，各取代基係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、$-CF_3$、$-C(O)NH_2$、$-COOR^{10}$及$-NR^{10}{}_2$，其中各R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-3}烷基。

「持續釋放（sustained release）」係指在相對於藉由相同投藥途徑投予相同化合物之立即釋放調配物所達成之時期延長的時期內以有效達成患者全身循環中化合物或其活性代謝物之治療或預防濃度的速率自醫藥組合物劑型中釋放化合物。在一些具體實例中，化合物的釋放在至少約

4小時之時期內發生，諸如至少約8小時、至少約12小時、至少約16小時、至少約20小時，且在一些具體實例中為至少約24小時。

「治療（Treating 或 treatment）」疾病或病症係指停止或改善疾病、病症或疾病或病症之至少一種臨床症狀；降低罹患疾病、病症或疾病或病症之至少一種臨床症狀之危險；減緩或延遲疾病、病症或疾病或病症之至少一種臨床症狀之發展；及/或降低發展疾病或病症或疾病或病症之至少一種臨床症狀之危險。「治療」亦係指在身體方面（例如，穩定可辨別症狀）、生理方面（例如，穩定物理參數）或在兩方面抑制疾病或病症，及抑制至少一種對患者而言可辨別或不可辨別之物理參數。在某些具體實例中，「治療」係指延遲可能會暴露於或易感疾病或病症之患者之疾病或病症或其至少一種或多種症狀之發作，即使該患者尚未經歷或展現疾病或病症之症狀。

在某些具體實例中，術語「治療」係指預防、減少或消除患者之痙攣及/或痙攣之伴隨症狀，諸如疼痛屈肌或伸肌抽搐、增加或加重的深腱反射、反射亢進、靈活性喪失、肌無力、加重的腱反射及陣攣。痙攣治療係指成功預防、減少或消除或改善痙攣之任何標記，包括任何客觀或主觀參數，諸如減弱、減輕、削弱症狀，預防或減少痙攣症狀或使病狀對於患者更可耐受，使痙攣較弱，或改良患者之身體或精神健康。

「治療有效量（therapeutically effective amount）」

係指當投予個體以治療疾病或病症，或疾病或病症之至少一種臨床症狀時足以實施該疾病、病症或症狀治療之化合物的量。「治療有效量」可視（例如）化合物，疾病、病症及/或疾病或病症之症狀，病症、病症及/或疾病或病症之症狀之嚴重性，待治療患者之年齡、體重及/或健康情況，及處方醫師之判斷而變化。在任何給定情況下之適當治療有效量可由熟習此項技術者確定或能夠藉由常規實驗來判定。

「治療有效劑量（therapeutically effective dose）」係指提供患者疾病或病症之有效治療的劑量。治療有效劑量可因不同化合物，及因不同患者而變化，且可視諸如患者病狀及傳遞途徑之因素而定。治療有效劑量可根據熟習此項技術者已知之常規藥理學程序來判定。

單獨或作為另一取代基之部分的「三烷基矽烷基（trialkylsilyl）」係指基團-$SiR^{50}R^{51}R^{52}$，其中 R^{50}、R^{51}及 R^{52}係獨立地為如本文中所定義之烷基。

現詳細引述化合物、組合物及方法之某些具體實例。所揭示之具體實例不意欲限制申請專利範圍。相反，申請專利範圍意欲涵蓋所有替代物、修改及等效物。

具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癌掌活性的 GABA 類似物

GABA 類似物及合成 GABA 類似物之方法係此項技術中已知的（例如參見 Satzinger 等人，美國專利第 4,024,175 號；Silverman 等人，美國專利第 5,563,175 號；Horwell

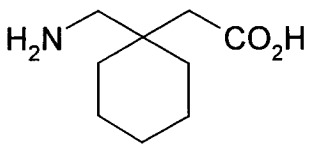
等人，美國專利第 6,020,370 號；Silverman 等人，美國專利第 6,028,214 號；Horwell 等人，美國專利第 6,103,932 號；Silverman 等人，美國專利第 6,117,906 號；Silverman，國際公開案第 WO 92/09560 號；Silverman 等人，國際公開案第 WO 93/23383 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/29101 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/33858 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/33859 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 98/17627 號；Guglietta 等人，國際公開案第 WO 99/08671 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/21824 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/31057 號；Belliotti 等人，國際公開案第 WO 99/31074；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/31075 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/61424 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 00/15611 號；Bryans，國際公開案第 WO 00/31020 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 00/50027 號）。GABA 類似物亦揭示於 Dooley 等人，美國專利第 7,164,034 號及美國申請公開案第 2007/0027212 及 2004/0186177 號；Fraser 等人，美國申請公開案第 2006/0276542 及 2006/0264509 號；及 Graham 等人，美國申請公開案第 2006/0247291 中。

諸如加巴噴丁及普瑞巴林之某些 GABA 類似物已知具有抗驚厥及/或抗痙攣活性（Priebe 等人，*Spinal Cord* 1997, *35(3)*, 171-175；Gurenthal 等人，*Spinal Cord* 1997, *35(10)*, 686-689；及 Bryans 等人，*J Med Chem* 1998, *41*, 1838-1845）。GABA 類似物之抗痙攣活性可使用（例如）以上

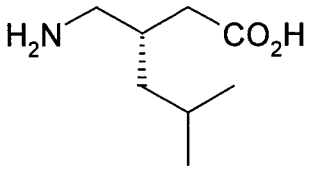
參考案中所揭示之方法基於癌攣動物模型及/或臨床試驗來測定。GABA 類似物之抗癌攣活性是否直接由 $GABA_B$ 受體介導可使用諸如實例 1-3 中所述之功能檢定或此項技術中已知之其他功能檢定來判定。

GABA 類似物之結腸可吸收前藥

諸如加巴噴丁（2）及普瑞巴林（3）之 GABA 類似物之廣泛醫藥活性



（2）



（3）

已激發對製備相對於 GABA 具有優良醫藥特性（例如，穿透血腦障壁之能力）之相關化合物的強烈關注（例如參見 Satzinger 等人，美國專利第 4,024,175 號；Silverman 等人，美國專利第 5,563,175 號；Horwell 等人，美國專利第 6,020,370 號；Silverman 等人，美國專利第 6,028,214 號；Horwell 等人，美國專利第 6,103,932 號；Silverman 等人，美國專利第 6,117,906 號；Silverman，國際公開案第 WO 92/09560 號；Silverman 等人，國際公開案第 WO 93/23383 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/29101 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/33858 號；Horwell 等人，國際公開案第 WO 97/33859 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 98/17627 號；Guglietta 等人，國際公開案第 WO 99/08671 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/21824

號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/31057 號；Belliotti 等人，國際公開案第 WO 99/31074；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/31075 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 99/61424 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 00/15611 號；Belliot 等人，國際公開案第 WO 00/31020 號；Bryans 等人，國際公開案第 WO 00/50027 號；及 Bryans 等人，國際公開案第 WO 02/00209 號）。

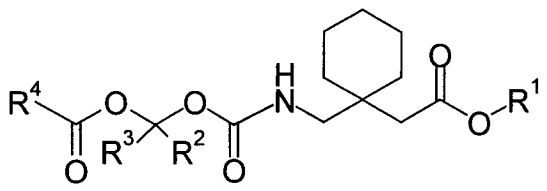
一個與包括加巴噴丁及普瑞巴林之許多 GABA 類似物之臨床使用相關的重要問題係快速全身清除。因此，此等藥物需要頻繁給藥以維持全身循環中之治療或預防濃度（Bryans 等人，*Med. Res. Rev.* 1999, *19*, 149-177）。舉例而言，對於抗驚厥治療一般使用每天 3 次投予之 300-600 mg 劑量之加巴噴丁的給藥方案。對於治療神經痛病況一般使用更高劑量（1800-3600 mg/天，分 3 或 4 劑）。儘管習知使用口服持續釋放調配物來降低展現快速全身清除之藥物的給藥頻率，但加巴噴丁及普瑞巴林之口服持續釋放調配物尚未研發出來，因為此等藥物不經由大腸吸收。更確切言之，此等化合物一般係在小腸中由一或多種諸如大型中性胺基酸轉運體之胺基酸轉運體來吸收（Jezyk 等人，*Pharm. Res.* 1999, *16*, 519-526）。立即釋放與持續釋放口服劑型在胃腸道之近端吸收區中之有限滯留時間使得必需頻繁的每日服用此等藥物之口服劑型，且已阻止將持續釋放技術成功應用於許多 GABA 類似物。

一種克服 GABA 類似物之快速全身清除之方法係投予

含有結腸吸收 GABA 類似物前藥之延長釋放劑量調配物（Gallop 等人，美國專利第 6,818,787、6,972,341、7,026,351 及 7,060,727 號；及美國公開申請案第 2005/0222431 及 2006/0122125 號；及 Estrada 等人，2005/0154057；及國際公開案第 WO 02/100347 及 WO 02/100349 號；其各者之全文以引用之方式併入本文中）。持續釋放調配物使得結腸吸收之 GABA 類似物前藥能夠在比母體藥物寬的胃腸道區域內被吸收，包括跨過持續釋放口服劑型一般在此用去大部分胃腸道通過時間的結腸壁。此等前藥一般在活體內吸收後轉化為母體 GABA 類似物。

在某些具體實例中，具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥係選自加巴噴丁之結腸可吸收前藥及普瑞巴林之結腸可吸收前藥。在某些具體實例中，具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥為加巴噴丁之結腸可吸收前藥。在某些具體實例中，具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥為普瑞巴林之結腸可吸收前藥。

在某些具體實例中，加巴噴丁之結腸可吸收前藥係選自式（I）化合物：



（I）

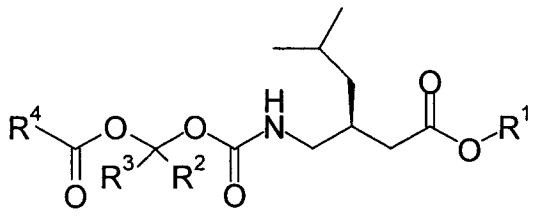
其醫藥學上可接受之鹽，前述各物中任一者之醫藥學上可接受之溶劑合物，及前述各物中任一者之醫藥學上可接受之N-氧化物，其中：

R^1係選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；

R^2及R^3係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、胺甲醯基、經取代之胺甲醯基、環烷基、經取代之環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；或R^2及R^3與其所鍵結之碳原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基及經取代之雜環烷基環之環；且

R^4係選自醯基、經取代之醯基、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基。

在某些具體實例中，普瑞巴林之結腸可吸收前藥係選自式（II）化合物：



（II）

其醫藥學上可接受之鹽，前述各物中任一者之醫藥學上可接受之溶劑合物，及前述各物中任一者之醫藥學上可接受之 N-氧化物，其中：

R^1 係選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；

R^2 及 R^3 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、胺甲醯基、經取代之胺甲醯基、環烷基、經取代之環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；或 R^2 及 R^3 與其所鍵結之碳原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基及經取代之雜環烷基環之環；且

R^4 係選自醯基、經取代之醯基、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、

雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，各取代基係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、$-CF_3$、$-C(O)NH_2$、$-COOR^{10}$及$-NR^{10}{}_2$，其中各R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-3}烷基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^1為氫。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^2及R^3係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^2及R^3中之一者為C_{1-6}烷基且R^2及R^3中之另一者為氫。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^3係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第二丁基；且R^2為氫。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^3係選自甲基、乙基、正丙基及異丙基；且R^2為氫。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^4係選自C_{1-6}烷基及C_{1-6}經取代之烷基。在其中R^4係選自C_{1-6}經取代之烷基之式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，取代基係獨立地選自鹵素、$-NH_2$、-OH、-CN、$-CF_3$、-COOH、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OR^{10}$及$-NR^{10}{}_2$，其中各R^{10}係獨立地為C_{1-3}烷基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^4係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、

第二丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、新戊基及 1,1-二乙氧基乙基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^4係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及異丁基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^1及R^2各自為氫；R^3為C_{1-6}烷基；且R^4係選自C_{1-6}烷基及經取代之C_{1-6}烷基。在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^1及R^2各自為氫；R^3為C_{1-6}烷基；且R^4係選自C_{1-6}烷基及經取代之C_{1-6}烷基，各取代基係獨立地選自鹵素、$-NH_2$、-OH、-CN、$-CF_3$、-COOH、$-C(O)NH_2$、$-C(O)OR^{10}$及$-NR^{10}_2$，其中各R^{10}係獨立地為C_{1-3}烷基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^1及R^2各自為氫；R^3係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第二丁基；且R^4係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、新戊基及1,1-二乙氧基乙基。

在式（I）及式（II）之化合物之某些具體實例中，R^1及R^2各自為氫；R^3係選自甲基、乙基、正丙基及異丙基；且R^4係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及異丁基。

在其中R^4為異丙基，R^2為氫，且R^3為甲基之式（I）化合物之某些具體實例中，式（I）化合物為 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸，其醫藥學上可接受之鹽，前述各物中任一者之醫藥學上可接受之溶劑

合物，或前述各物中任一者之醫藥學上可接受之 N-氧化物。

在其中 R^4 為異丙基，R^2 為氫，且 R^3 為甲基之式（I）化合物之某些具體實例中，式（I）化合物為如 Estrada 等人，美國申請公開案第 2005/015405 號中所揭示之 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸之晶型，該案之全文以引用之方式併入本文中。在某些具體實例中，結晶 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸在 X 射線粉末繞射圖中之 7.0° ± 0.3°、8.2° ± 0.3°、10.5° ± 0.3°、12.8° ± 0.3°、14.9° ± 0.3°、16.4° ± 0.3°、17.9° ± 0.3°、18.1° ± 0.3°、18.9° ± 0.3°、20.9° ± 0.3°、23.3° ± 0.3°、25.3° ± 0.3°及 26.6° ± 0.3°處具有特徵性吸收峰。在某些具體實例中，結晶 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸具有約 63℃至約 64℃之熔點範圍，且在某些具體實例中為約 64℃至約 66℃，且在某些具體實例中為約 63℃至約 66℃。

式（I）化合物之實例包括：

1-{[(α-乙醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丙醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙

酸；

1-{[(α-特戊醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-乙醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丙醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丁醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-異丁醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-特戊醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-乙醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丙醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丁醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-異丁醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-特戊醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-乙醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙

酸；

1-{[(α-丙醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丁醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-異丁醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-特戊醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-乙醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丙醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丁醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-異丁醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-特戊醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；及

前述各物中任一者之醫藥學上可接受之鹽，前述各物中任一者之醫藥學上可接受之溶劑合物，及前述各物中任一者之醫藥學上可接受之N-氧化物。

式（II）化合物之實例包括：

3-{[(α-乙醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己

酸；

3-{[(α-丙醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-特戊醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-乙醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丙醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丁醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-異丁醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-特戊醯氧基甲氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-乙醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丙醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丁醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己

酸；

3-{[(α-異丁醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-特戊醯氧基丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-乙醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丙醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丁醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-異丁醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-特戊醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-乙醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丙醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α-丁醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3-{[(α -異丁醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸；

3{[(α-特戊醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基

己酸；及

前述各物中任一者之醫藥學上可接受之鹽，前述各物中任一者之醫藥學上可接受之溶劑合物，及前述各物中任一者之醫藥學上可接受之 N-氧化物。

在某些具體實例中，式（II）化合物為 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸，其醫藥學上可接受之鹽，前述各物中任一者之醫藥學上可接受之溶劑合物，或前述各物中任一者之醫藥學上可接受之 N-氧化物。

合成 GABA 類似物之結腸可吸收前藥的方法，包括合成式（I）及（II）之化合物的方法揭示於 Gallop 等人，美國專利第 6,818,787 及 6,972,341 號；Gallop 等人，PCT 國際公開案第 WO 02/100347 號；Gallop 等人，美國申請公開案第 2004/0077553、2003/0176398、2003/0171303 及 2004/006132 號；Raillard 等人，美國申請公開案第 2004/0014940；及 Bhat 等人，美國申請公開案第 2005/0070715 中，其各者之全文以引用之方式併入本文中。亦已揭示合成 GABA 類似物之前藥的其他方法（例如參見 Bryans 等人，PCT 國際公開案第 WO 01/90052 號；英國申請案第 GB 2,362,646 號；歐洲申請案第 EP 1,201,240 及 1,178,034 號；Yatvin 等人，美國專利第 6,024,977 號；Gallop 等人，PCT 國際公開案第 WO 02/28881 號；Gallop 等人，PCT 國際公開案第 WO 02/28883 號；Gallop 等人，國際公開案第 WO 02/28411 號；Gallop 等人，PCT 國際公開案第

WO 02/32376 號；及 Gallop 等人，PCT 國際公開案第 WO 02/42414 號）。

抗痙攣劑

抗痙攣劑為展示適用於治療痙攣之化合物。抗痙攣劑藉以發揮其作用之生物化學機制不意欲限制抗痙攣劑之範疇。在某些具體實例中，抗痙攣劑係選自巴氯芬、R-巴氯芬、安定（diazepam）、替紮尼定（tizanidine）、可樂定（clonidine）、丹曲洛林（dantrolene）、4-胺基吡啶、環苯紮林（cyclobenzaprine）、凱他唑侖（ketazolam）、噻加賓（tiagabine）、A 型肉毒桿菌毒素，及前述各物中任一者之前藥。據信具有作為 α2δ 次單位鈣通道調節劑之活性的化合物適用作抗痙攣劑。α2δ-配位體描述於 Dooley 等人，美國專利第 7,164,034 號及美國申請公開案第 2004/0186177 及 2007/0027212 號；及 Artman 等人，美國專利第 6,589,994 號及美國申請公開案第 2004/0072900 號中。

$GABA_B$ 受體激動劑

在某些具體實例中，抗痙攣劑為 $GABA_B$ 受體激動劑。已知具有 $GABA_B$ 受體激動或部分激動活性之化合物的許多實例且其包括某些胺基酸、胺基膦酸、胺基次膦酸、胺基亞膦酸及胺基亞磺酸，諸如：

4-胺基-3-(2-氯苯基)丁酸；

4-胺基-3-(4-氟苯基)丁酸；

4-胺基-3-羥基丁酸；

4-胺基-3-(4-氯苯基)-3-羥基苯基丁酸；

4-胺基-3-(噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(5-氯噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(5-溴噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(5-甲基噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(2-咪唑基)丁酸；

4-胍基-3-(4-氯苯基)丁酸；

(3-胺基丙基)亞膦酸；

(4-胺基丁-2-基)亞膦酸；

(3-胺基-2-甲基丙基)亞膦酸；

(3-胺基丁基)亞膦酸；

(3-胺基-2-(4-氯苯基)丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-(4-氯苯基)-2-羥基丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-(4-氟苯基)丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-苯基丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-羥基丙基)亞膦酸；

(E)-(3-胺基丙烯-1-基)亞膦酸；

(3-胺基-2-環己基丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-苯甲基丙基)亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-甲基苯基)丙基]亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-三氟甲基苯基)丙基]亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙基]亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-氯苯基)-2-羥基丙基]亞膦酸；

(3-胺基丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基-2-羥基丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基丙基)(二氟甲基)次膦酸；

(4-胺基丁-2-基)甲基次膦酸；

(3-胺基-1-羥基丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基-2-羥基丙基)(二氟甲基)次膦酸；

(E)-(3-胺基丙烯-1-基)甲基次膦酸；

(3-胺基-2-側氧基-丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基丙基)羥基甲基次膦酸；

(5-胺基戊-3-基)甲基次膦酸；

(4-胺基-1,1,1-三氟丁-2-基)甲基次膦酸；

3-胺基丙基亞磺酸；

(3-胺基-2-(4-氯苯基)丙基)亞磺酸；

(3-胺基-2-羥基丙基)亞磺酸；

(2S)-(3-胺基-2-羥基丙基)亞磺酸；

(2R)-(3-胺基-2-羥基丙基)亞磺酸；

(3-胺基-2-氟丙基)亞磺酸；

(2S)-(3-胺基-2-氟丙基)亞磺酸；

(2R)-(3-胺基-2-氟丙基)亞磺酸；

(3-胺基-2-側氧基丙基)亞磺酸；

4-胺基丁酸（GABA）；

3-(胺基丙基)甲基次膦酸；

4-胺基-3-苯基丁酸；

4-胺基-3-羥基丁酸；

4-胺基-3-(4-氯苯基)-3-羥基苯基丁酸；

4-胺基-3-(噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(5-氯噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(5-溴噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(5-甲基噻吩-2-基)丁酸；

4-胺基-3-(2-咪唑基)丁酸；

4-脒基-3-(4-氯苯基)丁酸；

3-胺基-2-(4-氯苯基)-1-硝基丙烷；

(3-胺基丙基)亞膦酸；

(4-胺基丁-2-基)亞膦酸；

(3-胺基-2-甲基丙基)亞膦酸；

(3-胺基丁基)亞膦酸；

(3-胺基-2-(4-氯苯基)丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-(4-氯苯基)-2-羥基丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-(4-氟苯基)丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-苯基丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-羥基丙基)亞膦酸；

(E)-(3-胺基丙烯-1-基)亞膦酸；

(3-胺基-2-環己基丙基)亞膦酸；

(3-胺基-2-苯甲基丙基)亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-甲基苯基)丙基]亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-三氟甲基苯基)丙基]亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-甲氧基苯基)丙基]亞膦酸；

[3-胺基-2-(4-氯苯基)-2-羥基丙基]亞膦酸；

(3-胺基丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基-2-羥基丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基丙基)(二氟甲基)次膦酸；

(4-胺基丁-2-基)甲基次膦酸；

(3-胺基-1-羥基丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基-2-羥基丙基)(二氟甲基)次膦酸；

(E)-(3-胺基丙烯-1-基)甲基次膦酸；

(3-胺基-2-側氧基-丙基)甲基次膦酸；

(3-胺基丙基)羥基甲基次膦酸；

(5-胺基戊-3-基)甲基次膦酸；

(4-胺基-1,1,1-三氟丁-2-基)甲基次膦酸；

(3-胺基-2-(4-氯苯基)丙基)亞磺酸；

3-胺基丙基亞磺酸；及

1-(胺基甲基)環己烷乙酸。

其他 $GABA_B$ 受體激動劑包括：

3-胺基丙基次膦酸；

3-胺基丙基-(P-甲基)-次膦酸；

β-苯基-GABA；

巴氯芬；

3-羥基-巴氯芬；

4-胺基-5-甲氧基苯并呋喃-2-基)-丁酸；

4-胺基-β-(5-氯-噻吩-2-基)-丁酸；

2-胺基乙烷磺酸；

4-(3-羥基-吡啶-2-基)-丁內醯胺，γ-羥基丁酸鹽；

4'-乙基-2-甲基-3-吡咯啶并苯丙酮；

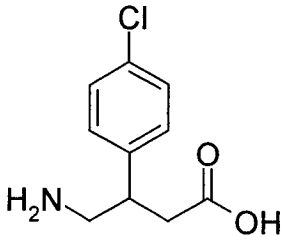
1-(4-氯苯基)-4-(3,5-二甲氧基苯甲醯基)-哌嗪；

4-{[α-(4-氯苯基)-5-5-氟-2-羥基苯亞甲基]胺基}丁醯胺；及

2-(7-氯-1,8-㗁啶-2-基)-3-[(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4,5]癸-8-基)羰基甲基]-異吲哚啉-1-酮（例如參見 Kerr 及 Ong，*Pharmac. Ther.* 1995, 67(2), 187-246）。

具有 $GABA_B$ 受體激動劑活性之化合物亦揭示於 Andrews 及 Lehmann，美國專利第 6,664,069 號；Kaufman 及 Tian，美國專利第 6,350,769 號；Kaplan 等人，4,094,992（普羅加比（progabide）：4-[[4-氯苯基)-(5-氟-2-羥基苯基)亞甲基]胺基]丁醯胺）；Gallop 等人，美國專利第 7,109,239 號；Meythaler 及 Peduzzi，美國申請公開案第 2006/0142396 號；Kitzpatrick 等人，美國申請公開案第 2004/0152775 號；Lehmann 等人，美國申請公開案第 2006/0172979 及 2007/0021393 號；及 Elebring 等人，美國申請公開案第 2002/0156053、2003/0220303 及 2005/0137414 號中。

在某些具體實例中，$GABA_B$ 受體激動劑為巴氯芬。



$GABA_B$ 受體激動劑，(±)-4-胺基-3-(4-氯苯基)丁酸（巴

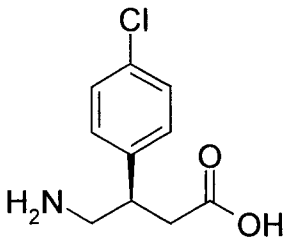
氯芬）為選擇性活化 $GABA_B$ 受體而引起神經元超極化之 γ-胺基丁酸（亦即 GABA）的類似物。$GABA_B$ 受體係位於初級感覺纖維終端之處的脊髓之 I-IV 層。此等 G 蛋白偶聯受體在某些神經元中活化 K^+選擇性離子通道之電導率且可降低由 Ca^{2+}通道介導之電流。巴氯芬對興奮性神經傳遞素之釋放具有突觸前抑制作用且亦在突觸後發揮作用以減少運動神經元活化（motor neuron firing）（參見 Bowery，*Trends Pharmacol. Sci.* 1989, *10*, 401-407；及 Misgeld 等人，*Prog. Neurobiol.* 1995, *46*, 423-462）。巴氯芬在哺乳動物中之主要藥理學作用係降低肌肉張力且該藥物常用於治療痙攣。

巴氯芬可口服或藉由經外科植入之可程式化泵向鞘內傳遞來投予。由胃腸道快速吸收該藥物且展現約 3-4 小時之清除半衰期。巴氯芬在肝內部分代謝，但基本上未經改變地由腎排泄。巴氯芬之較短半衰期使得必需頻繁投藥，典型口服給藥方案在每日分 3 或 4 劑之約 10 至約 80 mg 之範圍內。此等治療有效劑量在患者體內產生約 80 至約 400 ng/mL 之血漿巴氯芬濃度（Katz，*Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1988, *2*, 108-116；及 Krach，*J. Child Neurol.* 2001, *16*, 31-36）。當口服給予巴氯芬時，尤其在高劑量下副作用為鎮靜。其他常遇到的巴氯芬副作用為認識功能障礙、意識錯亂、記憶喪失、暈眩、虛弱、共濟失調及直立性高血壓。

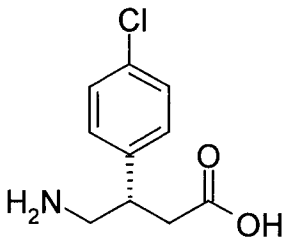
對於出現不耐受口服巴氯芬之不良影響之患者常推薦鞘內投藥。因為直接投藥至脊髓蛛網膜下腔中使得可立即進入脊髓背角中之 $GABA_B$ 受體位點，所以鞘內使用巴氯

芬允許在低於口服所需劑量 1/100 的劑量下有效治療痙攣。然而，外科植入泵係不便的且可能引起多種機械性及醫學併發症，例如導管移位、扭曲或阻塞、泵衰竭（pump failure）、敗血症及深靜脈血栓。諸如由機械故障所導致的巴氯芬治療之急性中止可能會引起嚴重的停藥症狀，諸如幻覺、意識錯亂、興奮及發作(Sampathkumar 等人，*Anesth. Analg.* 1998, *87*, 562-563）。

儘管臨床處方巴氯芬產品（Lioresal™）僅可以外消旋體形式獲得，但 $GABA_B$ 受體激動劑活性完全存在於 R-對映異構體，R-(-)-巴氯芬（4）（亦稱為 L-巴氯芬）中。



（4）



（5）

另一異構體，S-巴氯芬（5）在大鼠脊髓中拮抗 R-巴氯芬對 $GABA_B$ 受體之作用及其鎮痛活性（Terrence 等人，*Pharmacology* 1983, *27*, 85-94；及 Sawynok 等人，*Pharmacology* 1985, *31*, 248-259）。據報導口服投予 R-巴氯芬之效力比口服投予外消旋巴氯芬約大 5 倍，每日三次 2 mg 之 R-巴氯芬方案與每日三次 10 mg 之外消旋巴氯芬等效（Fromm 等人，*Neurology* 1987, *37*, 1725-1728）。此外，投予 R-巴氯芬後之副作用概況已展示相對於相等有效

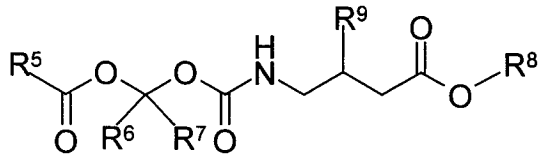
劑量之外消旋巴氯芬顯著減少。

結腸可吸收之 $GABA_B$ 受體激動劑

巴氯芬係一種兩性離子胺基酸，其缺少跨細胞膜有效被動滲透性之必需物理化學特徵。該藥物橫跨胃腸道及血腦障壁（BBB）主要係由主動轉運過程而非被動擴散介導。相應地，巴氯芬為由中性 α-胺基酸（諸如白胺酸）及 β-胺基酸（諸如 β-丙胺酸及牛磺酸）所共有之主動轉運機制之受質（van Bree 等人，*Pharm. Res.* 1988, *5*, 369-371；Cercos-Fortea 等人，*Biopharm. Drug. Disp.* 1995, *16*, 563-577；Deguchi 等人，*Pharm. Res.* 1995, *12*, 1838-1844；及 Moll-Navarro 等人，*J. Pharm. Sci.* 1996, *85*, 1248-1254）。跨 BBB 之轉運為具有立體選擇性，據報導優先吸收活性 R-對映異構體（4）（van Bree 等人，*Pharm. Res.* 1991, *8*, 259-262）。另外，位於血腦障壁毛細管內皮細胞中之有機陰離子轉運體與巴氯芬自腦中流出相關（Deguchi 等人，*Pharm Res* 1995, *12*, 1838-44；及 Ohtsuki 等人，*J. Neurochem.* 2002, *83*, 57-66）。3-(對氯苯基)吡咯啶已被描述為可滲透 CNS 之巴氯芬前藥（Wall 等人，*J. Med. Chem.* 1989, *32*, 1340-1348）。$GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥描述於 Gallop 等人，美國專利第 7,109,239 及 6,972,341 號，及美國申請公開案第 2003/0176398 及 2005/022243 號中，其各者之全文以引用之方式併入本文中。

在某些具體實例中，$GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥為 R-巴氯芬之結腸可吸收前藥。

在某些具體實例中，$GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥係選自式（III）化合物：



（III）

其醫藥學上可接受之鹽，前述各物中任一者之醫藥學上可接受之溶劑合物，及前述各者中任一者之醫藥學上可接受之 N-氧化物，其中：

R^5 係選自醯基、經取代之醯基、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；

R^6 及 R^7 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基及經取代之雜芳基烷基；或 R^6 及 R^7 與其所鍵結之碳原子一起形成選自環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基或經取代之雜環烷基環之環；

R^8 係選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、芳基二烷基矽烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、

雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基、經取代之雜芳基烷基及三烷基矽烷基；且

R^9係選自經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^8為氫。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^6及R^7係選自氫及C_{1-6}烷基。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^6及R^7中之一者為C_{1-6}烷基且R^6及R^7中之另一者為氫。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^5係選自C_{1-6}烷基及經取代之C_{1-6}烷基。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^5為C_{1-6}烷基；R^6為C_{1-6}烷基；R^7為氫；且R^8為氫。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^5係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、新戊基、1,1-二乙氧基乙基、苯基、環己基、2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基；R^6係選自氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、苯基及環己基；R^7為氫；且R^8為氫。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^5為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、苯基、環己基及3-吡啶基；R^6為氫；R^7為氫；且R^8為氫。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^5係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第

三丁基、苯基及環己基；R^6係選自甲基、正丙基及異丙基；R^7為氫；且R^8為氫。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^5係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、苯基及環己基；R^6為異丙基；R^7為氫；且R^8為氫。

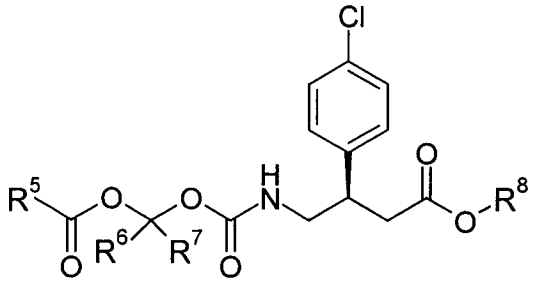
在式（III）化合物之某些具體實例中，R^5為異丙基；R^6為異丙基；R^7為氫；且R^8為氫。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^9係選自4-氯苯基、(R)-4-氯苯基、2-氯苯基、4-氟苯基、噻吩-2-基、5-氯噻吩-2-基、5-溴噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基及2-咪唑基。

在式（III）化合物之某些具體實例中，R^9為4-氯苯基且R^9鍵結之碳係具有R-構型，亦即(R)-4-氯苯基。

在式（III）化合物之某些具體實例中，各取代基係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、$-CF_3$、$-C(O)NH_2$、$-COOR^{10}$及$-NR^{10}{}_2$，其中各R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-3}烷基。

在式（III）化合物之某些具體實例中，該化合物為式（IV）之R-巴氯芬之結腸可吸收前藥：



（IV）

其中 R^5、R^6、R^7 及 R^8 係如關於式（III）化合物所定義。

在式（IV）化合物之某些具體實例中，該化合物為(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸。

合成 R-巴氯芬之結腸可吸收前藥的方法揭示於（例如）Gallop 等人，美國專利第 6,933,140、7,109,239、7,186,855、7,227,028 及 7,300,956 號；美國申請公開案第 2004/0198820 及 2007/0010453 號中，其各者之全文以引用之方式併入本文中。

使用方法

可視情況與抗癎攣劑或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥組合，將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癎攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥投予患者用於治療癎攣。

據估計癎攣在美國影響著約 500,000 人且在全世界範圍內影響著超過 1200 萬人。癎攣係非自主的速度依賴性增強牽伸抵抗。癎攣之特徵為肌肉張力過強且以加速牽伸對外加運動展現出增強抵抗（Lance 等人，*Trans Am. Neurol. Assoc.* 1970, *95*, 272-274；及 Sanger 等人，*Pediatrics* 2003, *111*, e89-e97）。癎攣可由出生之前、期間或之後的腦缺氧（腦性麻痺）；物理創傷（腦或脊髓損傷）；腦血管阻塞或出血（中風）；某些代謝疾病；腎上腺腦白質營養不良；苯丙酮尿症；神經退化性疾病，諸如帕金森氏病（Parkinson's

disease）及肌萎縮性側索硬化；及神經病症，諸如多發性硬化症所致。痙攣與皮質脊髓束損傷相關且係神經疾病之常見併發症。痙攣可能為突出症狀之疾病及病狀包括腦性麻痺、多發性硬化症、中風、頭部及脊髓損傷、創傷性腦損傷、缺氧症及神經退化性疾病。患有痙攣之患者主訴強直、非自主抽搐及疼痛。此等疼痛性抽搐可為自發的或由輕微感覺刺激，諸如觸摸患者觸發。

痙攣之症狀可包括張力過強（肌肉張力增加）、陣攣（一系列快速肌肉收縮）、加重的深腱反射、肌肉抽搐、剪刀步態（非自主腿交叉）、具有不動關節之畸形、強直及/或因努力促使四肢正常運動所致的疲勞。其他併發症包括尿道感染、慢性便秘、發熱或其他全身性疾病及/或壓瘡。痙攣程度自輕度肌肉強直至嚴重的疼痛性及不可控制的肌肉抽搐變化。痙攣可與其他病狀共存，但不同於僵直（非自主的雙向非速度依賴性運動抵抗）、陣攣（繼發於張力過強的自持性顫振動作）、肌張力障礙（非自主的持續性收縮而引起扭曲異常姿勢）、指痙動作（非自主的無規則融合扭動動作）、舞蹈症（非自主的突然快速的無規則及非持續性動作）、投擲症（四肢或身體非自主的投擲動作）及震顫（非自主的節律性重複顫振，非自持性）。痙攣可導致整形外科畸形（orthopedic deformity），諸如髖脫位、攣縮或脊柱側彎；日常生活活動（諸如穿衣、洗浴及如廁）障礙；活動性障礙，諸如不能行走、翻身或坐下；繼發於定位困難及剪壓力的皮膚破損；疼痛或異常感覺反饋；繼

發於高度熱量消耗之體重不增；睡眠障礙；及/或繼發於缺少功能獨立性的抑鬱。

痙攣可使用此項技術中已知之方法及程序來評估，諸如臨床檢查之組合；使用評定量表，諸如艾許沃斯量表（Ashworth Scale）、改良的艾許沃斯量表、抽搐頻率量表及反射計分；生物機械學研究，諸如鐘擺測試；電生理學研究，包括肌電圖；及功能量測，諸如感覺運動障礙量表之傅格-梅爾評估（Fugl-Meyer Assessment）。已研發其他痙攣量表來評估特異性病因之痙攣，諸如多發性硬化症痙攣量表（MSS-88）（Hobart 等人，*Brain* 2006, *129(1)*, 224-234）。

痙攣治療包括物理及職業治療，諸如基於功能的治療、康復、促進，諸如神經發育治療、本體感受神經肌肉促進及感覺統合；生物反饋；電刺激；及矯形器。適用於治療痙攣之口服藥物包括巴氯芬；苯并二氮呯，諸如安定、丹曲洛林鈉；咪唑啉，諸如可樂定及替紮尼定；及普瑞巴林。適用於治療痙攣之鞘內藥物包括巴氯芬。使用局部麻醉劑，如利多卡因（lidocaine）及賽羅卡因（xylocaine）；A 型肉毒桿菌毒素及 B 型肉毒桿菌毒素；酚及醇注射進行化學性去神經化（chemodenervation）亦適用於治療痙攣。適用於治療痙攣之外科治療包括神經外科手術，諸如選擇性脊神經後根切除術；及整形外科手術，諸如攣縮松解術、肌腱或肌肉延長術、肌腱轉移術、截骨術及關節固定術。

在某些具體實例中，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體

介導之抗癎攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥或其醫藥組合物投予罹患癎攣之患者。GABA 類似物之結腸可吸收前藥或其醫藥組合物對於治療癎攣之適用性可藉由熟習此項技術者已知之方法來判定。

當用於本發明之治療方法中時，GABA 類似物之結腸可吸收前藥在活體內釋放後，包含具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癎攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥或其醫藥組合物之劑型將在患者之全身循環中提供相應 GABA 類似物（例如，在某些具體實例中為加巴噴丁或普瑞巴林）。前藥之前部分可以化學方式及/或酶方式裂解。一或多種存在於腸腔、腸組織、血液、肝、腦或哺乳動物之任何其他合適組織中的酶可裂解前藥之前部分。裂解機制對於本發明之方法並不重要。在某些具體實例中，藉由自相應 GABA 類似物前藥裂解前部分所形成之 GABA 類似物因 Augart 等人，美國專利第 6,054,482 號中所述之原因而不含有實質量的內醯胺污染物（諸如，低於約 0.5 重量%，例如低於約 0.2 重量%，且在某些具體實例中低於約 0.1 重量%）。內醯胺污染物自 GABA 類似物前藥中釋放之程度可使用標準活體外分析方法來評估。

具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癎攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥，例如加巴噴丁前藥 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸可比母體藥物分子（例如，加巴噴丁或其他 GABA 類似物）在治療癎攣方面更有效，因為 GABA 類似物之結腸可吸收前藥在口服

時促進維持治療有效窗內之血漿濃度歷時延長時期之能力。據信 GABA 類似物之結腸可吸收前藥，例如加巴噴丁前藥 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸係藉由不同於加巴噴丁及其他已知 GABA 類似物吸收之機制自胃腸腔吸收至血液中。舉例而言，據信加巴噴丁係由位於人類小腸中之載體轉運體跨腸壁主動轉運。加巴噴丁轉運體易於飽和，此意謂吸收至血液中之加巴噴丁之量不可能與口服投予之加巴噴丁之量成比例，因為轉運體飽和後，即不再發生任何顯著程度的加巴噴丁之進一步吸收。與加巴噴丁相比，據信 GABA 類似物之結腸可吸收前藥，例如加巴噴丁前藥 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸係沿更大部分的胃腸道（包括結腸）跨腸壁吸收。由於 GABA 類似物之結腸可吸收前藥可有效調配於持續釋放調配物中，該等調配物在數小時之時期內提供 GABA 類似物前藥持續釋放至胃腸道中（例如結腸內），因此諸如加巴噴丁前藥 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸之化合物可比其各自母體藥物（例如，加巴噴丁或其他 GABA 類似物）在治療痙攣方面更有效。GABA 類似物之結腸可吸收前藥能夠用於持續釋放口服劑型中可降低為維持全身循環中之治療有效藥物濃度所必需的給藥頻率。

包含具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥的劑型可單獨或與另一 GABA 類似物之結腸可吸收前藥或與其他醫藥劑組合投予

或施用。劑型亦可將 GABA 類似物之結腸可吸收前藥與另一醫藥活性劑（包括另一 GABA 類似物之結腸可吸收前藥及/或另一已知或據信能夠治療癲癇之活性劑）組合傳遞給患者。

在某些具體實例中，具有非直接收 $GABA_B$ 受體介導之抗癲癇活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥適用於口服投藥，其中在口服投予相應結腸可吸收之 GABA 類似物前藥後在胃腸道吸收 GABA 類似物前藥之後（例如，在腸組織、血液、肝或患者之其他合適組織中）前部分被裂解。前部分可使前藥成為一或多種表現於大腸（亦即，結腸）中之轉運體的受質；及/或對於跨胃腸黏膜不良吸收之 GABA 類似物（例如，加巴噴丁及普瑞巴林）而言，可促進前藥跨胃腸黏膜被動吸收之能力。

結腸可吸收之 GABA 類似物前藥及抗癲癇劑

在某些具體實例中，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癲癇活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥與抗癲癇劑之組合，或其醫藥組合物投予罹患癲癇之患者。GABA 類似物之結腸可吸收前藥及抗癲癇劑，或其醫藥組合物對於治療癲癇之適用性可藉由熟習此項技術者已知之方法來判定。

在某些具體實例中，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癲癇活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥與選自巴氯芬、R-巴氯芬、安定、替紮尼定、可樂定、丹曲洛林、4-胺基吡啶、環苯紮林、凱他唑侖、噻加賓、A 型肉

毒桿菌毒素及前述各物中任一者之前藥之抗痙攣劑的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將GABA類似物之結腸可吸收前藥與R-巴氯芬之組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，可將加巴噴丁之結腸可吸收前藥及/或普瑞巴林之結腸可吸收前藥與抗痙攣劑之組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將加巴噴丁之結腸可吸收前藥及/或普瑞巴林之結腸可吸收前藥與選自巴氯芬、R-巴氯芬、安定、替紮尼定、可樂定、丹曲洛林、4-胺基吡啶、環苯紮林、凱他唑侖、噻加賓、A型肉毒桿菌毒素及前述各物中任一者之前藥之抗痙攣劑的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將加巴噴丁之結腸可吸收前藥及/或普瑞巴林之結腸可吸收前藥與R-巴氯芬之組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，可將式（I）及/或式（II）之化合物與抗痙攣劑之組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將式（I）及/或式（II）之化合物與選自巴氯芬、R-巴氯芬、安定、替紮尼定、可樂定、丹曲洛林、4-胺基吡啶、環苯紮林、凱他唑侖、噻加賓、A型肉毒桿菌毒素及前述各物中任一者之前藥之抗痙攣劑的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將式（I）及/或式（II）之化合物與R-巴氯芬之組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與抗痙攣劑之組合，或其醫藥組合物投予罹患痙攣之患者。在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與選自巴氯芬、R-巴氯芬、安定、替紮尼定、可樂定、丹曲洛林、4-胺基吡啶、環苯紮林、凱他唑命、噻加賓、A 型肉毒桿菌毒素及前述各物中任一者之前藥之抗痙攣劑的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與 R-巴氯芬之組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

GABA 類似物之結腸可吸收前藥及 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥

在某些具體實例中，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥與 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予罹患痙攣之患者。GABA 類似物之前藥及 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥，或其醫藥組合物對於治療痙攣之適用性可藉由熟習此項技術者已知之方法來判定。

在某些具體實例中，可將加巴噴丁之結腸可吸收前藥及/或普瑞巴林之結腸可吸收前藥與 $GABA_B$ 受體激動劑之

結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將式（I）及/或式（II）之化合物與 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥與 R-巴氯芬之結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予罹患痙攣之患者。在某些具體實例中，可將加巴噴丁之結腸可吸收前藥及/或普瑞巴林之結腸可吸收前藥與 R-巴氯芬之結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將式（I）及/或式（II）之化合物與 R-巴氯芬之結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與 R-巴氯芬之結腸可吸收前藥的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥與式（III）化合物的組合，或其醫藥組合物投予罹患痙攣之患

者。在某些具體實例中，可將加巴噴丁之結腸可吸收前藥及/或普瑞巴林之結腸可吸收前藥與式(III)化合物的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將式（I）及/或式（II）之化合物與式（III）化合物的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與式（III）化合物的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

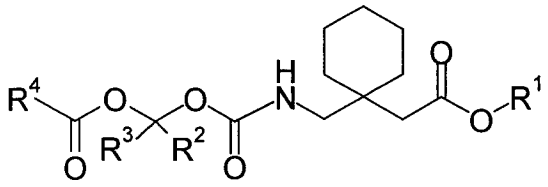
在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與式（IV）化合物的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥與(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸的組合，或其醫藥組合物投予罹患痙攣之患者。在某些具體實例中，可將加巴噴丁之結腸可吸收前藥及/或普瑞巴林之結腸可吸收前藥與(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。在某些具體實例中，可將式（I）及/或式（II）之化合物與(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸的組合，或其醫藥組合物投予患者用

於治療痙攣。

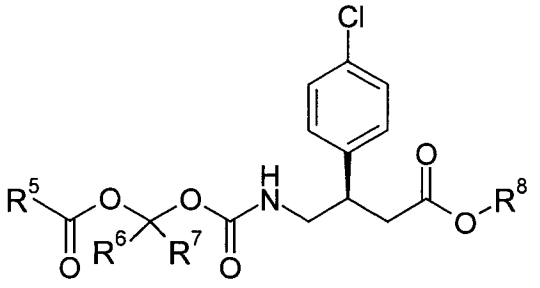
在某些具體實例中，可將 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸及/或 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸與(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸的組合，或其醫藥組合物投予患者用於治療痙攣。

在某些具體實例中，治療患者痙攣之方法包含向需要該治療之患者投予式（I）之加巴噴丁之結腸可吸收前藥：



（I）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 及 R^2 各自為氫；R^3 為 C_{1-6} 烷基；且 R^4 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；及式（IV）之 $GABA_B$ 激動劑之結腸可吸收前藥：

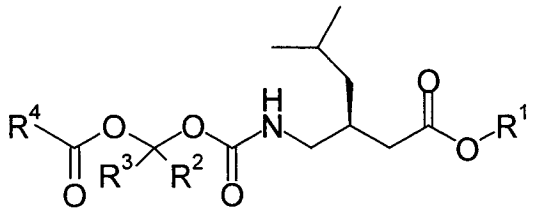


（IV）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自為氫；R^6

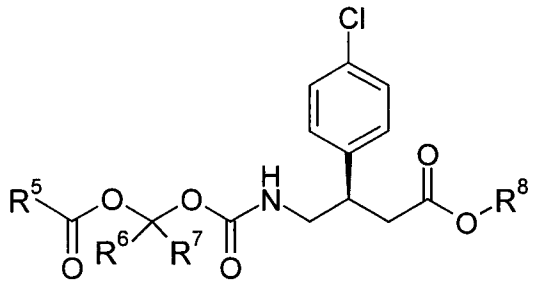
為 C_{1-6} 烷基；且 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

在某些具體實例中，治療患者癌攣之方法包含向需要該治療之患者投予式（II）之普瑞巴林之結腸可吸收前藥：



（II）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 及 R^2 各自為氫；R^3 為 C_{1-6} 烷基；且 R^4 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；及式（IV）之 $GABA_B$ 激動劑之結腸可吸收前藥：



（IV）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自為氫；R^6 為 C_{1-6} 烷基；且 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

醫藥組合物

具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癌攣活性的結腸可吸收之 GABA 類似物前藥；具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癌攣活性的結腸可吸收之 GABA 類似物前藥與抗

痙攣劑；及結腸可吸收之 GABA 類似物前藥與 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥可以醫藥組合物之形式提供。本發明所提供之醫藥組合物包含至少一種結腸可吸收之 GABA 類似物前藥及至少一種醫藥學上可接受之媒劑；至少一種結腸可吸收之 GABA 類似物前藥及至少一種抗痙攣劑及至少一種醫藥學上可接受之媒劑；或至少一種結腸可吸收之 GABA 類似物前藥及至少一種 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥及至少一種醫藥學上可接受之媒劑。醫藥組合物可包含單獨或組合的治療有效量之至少一種結腸可吸收之 GABA 類似物前藥；治療有效量之至少一種結腸可吸收之 GABA 類似物前藥及至少一種抗痙攣劑；或治療有效量之至少一種結腸可吸收之 GABA 類似物前藥及至少一種 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥；及至少一種醫藥學上可接受之媒劑。治療有效量係指各化合物單獨之量或兩種化合物共同之量。在某些具體實例中，醫藥組合物可包含一種以上結腸可吸收之 GABA 類似物前藥、一種以上抗痙攣劑及/或一種以上 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥。醫藥學上可接受之媒劑包括稀釋劑、佐劑、賦形劑及載劑。

醫藥組合物可使用標準程序（例如參見“Remington's The Science and Practice of Pharmacy”，第 21 版，Lippincott, Williams & Wilcox, 2005）來製備。醫藥組合物可藉助於習知混合、溶解、粒化、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、包埋或凍乾方法來製造。醫藥組合物可以習知方式使

用一或多種可促進將本文中所揭示之化合物加工為製劑且可在醫藥學上使用的生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑來調配。適當調配物可部分視投藥途徑而定。

本發明所提供之醫藥組合物在投予患者後可提供治療含量的具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥之結腸可吸收前藥。GABA 類似物前藥或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之前部分可在活體內以化學方式及/或酶方式裂解以釋放相應 GABA 類似物或 $GABA_B$ 受體激動劑。在某些具體實例中，GABA 類似物前藥或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥在腸細胞（enterocytes）內基本上未經代謝而釋放相應的 GABA 類似物或 $GABA_B$ 受體激動劑，而是在全身循環內代謝為母體藥物。GABA 類似物前藥或 $GABA_B$ 受體激動劑在由胃腸道吸收後之前部分的裂解可使得相應前藥藉由主動轉運、被動擴散或藉由主動與被動過程之組合吸收至全身循環中。

具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物前藥及 $GABA_B$ 受體激動劑前藥可保持完整直至前藥穿過生物障壁，諸如血腦障壁之後。在某些具體實例中，在穿過生物障壁之前或在由細胞、組織或器官吸收之前，本發明所提供之前藥可部分裂解，例如一或多個，但並非所有前部分可裂解。GABA 類似物前藥及 $GABA_B$ 受體激動劑前藥可在全身循環中保持完整且由器官細胞被動地或藉由主動轉運機制吸收。在某些具體實例中，GABA 類似物

前藥或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥將為親脂性的且可被動轉移穿過細胞膜。在細胞吸收之後，GABA 類似物前藥或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥可以化學方式及/或酶方式裂解以將相應 GABA 類似物或相應 $GABA_B$ 受體激動劑釋放至細胞質中，從而使 GABA 類似物或 $GABA_B$ 受體激動劑之細胞內濃度增加。

在某些具體實例中，醫藥組合物可包括促進具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥穿過胃腸上皮而吸收之佐劑。該等增強劑可（例如）打開胃腸道中之緊密連接或改變細胞組份，諸如 p-醣蛋白（glycoprotein）及其類似物之作用。合適增強劑包括水楊酸之鹼金屬鹽（諸如水楊酸鈉）、辛酸或癸酸之鹼金屬鹽（諸如辛酸鈉或癸酸鈉）及其類似物。增強劑可包括（例如）膽汁鹽，諸如去氧膽酸鈉。Fukazawa 等人，美國專利第 5,112,817 號及 Pfister 等人，美國專利第 5,643,909 號中描述了多種 p-醣蛋白調節劑。Burnside 等人，美國專利第 5,824,638 及 Meezam 等人，美國申請公開案第 2006/0046962 中描述了多種吸收增強化合物及物質。其他增強細胞膜滲透性之佐劑包括間苯二酚、界面活性劑、聚乙二醇及膽汁酸。

在某些具體實例中，醫藥組合物可包括降低具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之酶降解的佐

劑。使用類蛋白質微球體、脂質體或多醣微囊封亦可有效降低所投化合物之酶降解。

醫藥組合物亦可包括一或多種醫藥學上可接受之媒劑，包括賦形劑、佐劑、載劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、穩定劑、界面活性劑、填充劑、緩衝劑、增稠劑、乳化劑、濕潤劑及其類似物。可選擇媒劑以改變醫藥組合物之孔隙率及滲透性，改變水合及崩解特性，控制水合，增強可製造性等。

在某些具體實例中，醫藥組合物可經調配用於口服投藥。經調配用於口服投藥之醫藥組合物可提供具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥在整個胃腸道內，或在胃腸道特定區域中的吸收。在某些具體實例中，醫藥組合物可經調配以增強由下胃腸道，且在某些具體實例中由大腸（包括結腸）對 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之吸收。該等組合物可以醫藥技術中已知之方式製備且可除 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之外，另外包含一或多種醫藥學上可接受之媒劑、滲透性增強劑及/或第二治療劑。

在某些具體實例中，醫藥組合物可另外包含用於增強、調節及/或控制釋放、生物可用性、治療功效、治療效能、穩定性及其類似特性之物質。舉例而言，為增強治療功效，可將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥與

一或多種用於增加 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥中之至少一種化合物自胃腸道之吸收或擴散，或用於抑制藥物在全身循環中降解的活性劑共投予。在某些具體實例中，可將 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥與具有增強 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之治療功效之藥理學作用的活性劑共投予。

醫藥組合物可採取溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、小丸劑、膠囊、含液體之膠囊、散劑、持續釋放調配物、栓劑、乳液、氣溶膠、噴霧劑、氣霧劑、懸浮液之形式或任何其他適於使用之適當形式。

包含具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥的醫藥組合物可經調配用於口服投藥。用於口服傳遞之醫藥組合物可為（例如）錠劑、口含劑、水性或油性懸浮液、顆粒劑、散劑、乳液、膠囊、糖漿或酏劑之形式。口服投予之組合物可含有一或多種視情況可選試劑，例如甜味劑，諸如果糖、阿斯巴甜糖及/或糖精；調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油、櫻桃或其他合適調味劑；著色劑及防腐劑以提供醫藥適口製劑。此外，當呈錠劑或丸劑形式時，組合物可經包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，藉此提供在延長時期內的持續作用。口服組合物可包括標準媒劑，諸如甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。該等媒劑可為醫藥級的。

當具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥呈酸性時，其可以游離酸、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之形式提供。醫藥學上可接受之鹽實質上保留游離酸之活性，可藉由與鹼反應來製備，且傾向於在水性及其他質子性溶劑中比相應游離酸形式更可溶。在一些具體實例中，可在調配物中使用 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之鹽。在某些具體實例中，鹽可為鹼金屬鹽，諸如氫鹽或鈉鹽；且在某些具體實例中，鹽可為鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽。

本發明所提供之醫藥組合物可藉由使用此項技術中已知之程序來調配以在投予患者之後提供具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之化合物的立即、持續或延遲釋放（例如參見 Allen 等人，“Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems”，第 8 版，Lippincott, Williams & Wilkins, August 2004）。在某些具體實例中，包含 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之醫藥組合物可經調配為持續釋放調配物。

劑型

可將本發明所提供之醫藥組合物調配為單位劑型。單位劑型係指適用作用於經歷治療之患者之單一劑量的實體離散單位，其中各單位含有經計算以產生目標治療作用之

預定量的具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥。單位劑型可用於每日單次給藥，每日 1 至 2 次，或每日多次給藥（例如，每日 2 至 4 次）中的一種。當使用每日多次給藥時，每次給藥之單位劑量可相同或不同。一或多種劑型可構成一劑，其可在單一時間點或在一段時間間隔期間投予患者。

本發明所提供之醫藥組合物可以提供具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥中至少一種化合物之立即釋放及/或受控釋放的劑型使用。適當類型之劑型可視所治療之痙攣的病因及/或嚴重性及投藥方法而定。在某些具體實例中，劑型可適於每日投予患者不多於兩次，且在某些具體實例中為每日僅一次。給藥可單獨或與其他藥物組合來提供且只要為有效治療疾病、病症或病狀所需即可持續。

包含具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之醫藥組合物可經調配用於口服投藥，或藉由任何其他適當投藥途徑來立即釋放。

在某些具體實例中，本發明所提供之口服劑型可為受控釋放劑型。受控傳遞技術可改良藥物在胃腸道特定區域中之吸收。受控藥物傳遞系統可經設計用於以一定方式傳遞藥物，使得只要系統持續以特定速率傳遞藥物，藥物含

量將維持在治療有效血液濃度範圍內且維持有效及安全的血液含量歷時一段時期。受控藥物傳遞可產生與對於藉由相同投藥途徑投予之立即釋放劑型所觀察到的波動相比，實質上恆定的藥物血液含量。對於一些藥物，在整個療程內維持恆定的血液及組織濃度係最理想的治療模式。此等藥物之立即釋放可使血液含量達到引發想要反應所需含量以上的峰值，此浪費藥物且可能會引起或加重毒性副作用。受控藥物傳遞可產生最佳治療，且不僅可降低給藥頻率，而且亦可降低副作用的嚴重性。受控釋放劑型之實例包括溶解受控系統、擴散受控系統、離子交換樹脂、滲透受控系統、可溶蝕基質系統、pH 值依賴性調配物、胃滯留系統及其類似物。

適用於本發明所提供之特定醫藥組合物之口服劑型可至少部分視具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之化合物之胃腸吸收特性，GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥在胃腸道中之穩定性，GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之化合物的藥物動力學及目標治療概況而定。適當受控釋放口服劑型可針對 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之特定化合物來選擇。舉例而言，胃滯留口服劑型可適用於主要由上胃腸道吸收之化合物，而持續釋放口服劑型可適用於主要由下胃腸道吸收之化合物。

本發明所提供之醫藥組合物可以多種不同劑型來實施，該等劑型可適於提供具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥中之至少一種化合物在口服投藥後之持續釋放。持續釋放口服劑型包括任何維持藥物在生物流體（諸如血漿、血液、腦脊液）中或在組織或器官中之治療濃度歷時延長時期的口服劑型。持續釋放口服劑型可用於在延長時期內釋放藥物且在需要藥物或藥物形式傳遞至下胃腸道中時適用。持續釋放口服劑型包括擴散受控系統（諸如儲集裝置及基質裝置）、溶解受控系統、滲透系統及溶蝕受控系統。持續釋放口服劑型及其製備方法係此項技術中熟知的（例如參見“Remington's Pharmaceutical Sciences”，Lippincott, Williams & Wilkins，第 21 版，2005，第 46 及 47 章；Langer, *Science* 1990, *249*, 1527-1533；及 Rosoff, “Controlled Release of Drugs,” 1989，第 2 章）。

持續釋放口服劑型可為任何適於口服投藥之形式，諸如為錠劑、丸劑或顆粒劑之形式。顆粒劑可填充至膠囊中，壓縮為錠劑，或包括於液體懸浮液中。持續釋放口服劑型可另外包括外包衣以提供（例如）酸保護、易於吞服、調味、鑑別及其類似目的。

在某些具體實例中，持續釋放口服劑型可包含治療有效量之具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥及醫藥學上可接受之媒劑。

在某些具體實例中，持續釋放口服劑型可包含低於治療有效量之 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥及醫藥學上可接受之媒劑。可一次性或在一段時單間內投予多種持續釋放口服劑型，其中各劑型包含低於治療有效量之 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥來提供治療有效劑量或方案用於治療痙攣。

本發明所提供之持續釋放口服劑型可自劑型釋放具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥以促進 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥由胃腸道之適當區域（例如，在結腸中）吸收之能力。在某些具體實例中，持續釋放口服劑型在至少約 4 小時，至少約 8 小時，至少約 12 小時，至少約 16 小時，至少約 20 小時，且在某些具體實例中至少約 24 小之期間內自劑型釋放 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 激動劑前藥。在某些具體實例中，持續釋放口服劑型以在約 0 至約 4 小時中約 0wt%至約 20wt%，在約 0 至約 8 小時中約 20wt%至約 50wt%，在約 0 至約 14 小時中約 55wt%至約 85wt%，及在約 0 至約 24 小時中約 80wt%至約 100wt%之傳遞模式自劑型釋放 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥。在某些具體實例中，持續釋放口服劑型以在約 0 至約 4 小時中約 0wt%至約 20wt%，在約 0 至約 8 小時中約 20wt%至約 50wt%，

在約 0 至約 14 小時中約 55wt%至約 85wt%，及在約 0 至約 20 小時中約 80wt%至約 100wt%之傳遞模式自劑型釋放 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥。在某些具體實例中，持續釋放口服劑型以在約 0 至約 2 小時中約 0wt%至約 20wt%，在約 0 至約 4 小時中約 20wt%至約 50wt%，在約 0 至約 7 小時中約 55wt%至約 85wt%，及在約 0 至約 8 小時中約 80wt%至約 100wt%之傳遞模式自劑型釋放 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 激動劑前藥。

包含至少一種具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的持續釋放口服劑型可在口服投予患者之後隨著時間的流逝在患者之血漿、血液或組織中提供一定濃度的相應 GABA 類似物、抗痙攣劑及/或相應 $GABA_B$ 受體激動劑。GABA 類似物、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之濃度概況可展現與相應 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或相應 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之劑量成比例的 AUC。

與所用受控釋放口服劑型之特定類型無關，具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣劑的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥可在足夠的時期內自口服投予之劑型釋放以提供有效治療痙攣的 GABA 類似物、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑在患者血漿及/或血液中之延長治療濃度。在口服

投藥之後，包含 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥的口服劑型可在患者之血漿及/或血液中提供相應 GABA 類似物、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之治療有效濃度歷時將劑型口服投予患者後至少約 4 小時，至少約 8 小時，至少約 12 小時，至少約 16 小時，且在某些具體實例中至少約 20 小時之持續時期。期間維持 GABA 類似物、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之治療有效濃度的持續時期可相同或不同。期間維持 GABA 類似物、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之治療有效血漿濃度的持續時期可在口服投藥之後立即開始或在一段時間間隔之後開始。

在某些具體實例中，劑型可在約 0 至約 2 小時中釋放約 0 至約 30%的具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥，在約 2 至約 12 小時中釋放約 20%至約 50%之前藥，在約 3 至約 20 小時中釋放約 50%至約 85%之前藥，及在約 5 至約 18 小時中釋放大於約 75%之前藥。在某些具體實例中，持續釋放口服劑型可隨著時間流逝在患者之血液及/或血漿中提供一定的 GABA 類似物、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之濃度概況，其具有與所投予之相應 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑前藥之劑量成比例的曲線下面積（AUC）及最大濃度 C_{max}。在某些具體實例中，C_{max} 可低於由自立即釋放口服劑型投予等劑量化合物所獲得之

C_{max} 的約 75%，且在某些具體實例中可低於該 C_{max} 的約 60%，且 AUC 與由自立即釋放口服劑型投予等劑量前藥所獲得之 AUC 實質上相同。

在某些具體實例中，劑型可每天投予兩次，且在某些具體實例中每天一次以在患者之全身循環中提供 GABA 類似物，（例如，加巴噴丁或普瑞巴林）、抗癎攣劑（例如，巴氯芬、R-巴氯芬、安定、替紮尼定、可樂定、丹曲洛林、4-胺基吡啶、環苯紮林、凱他唑侖、噻加賓、A 型肉毒桿菌毒素或前述各物中任一者之前藥）及/或 $GABA_B$ 受體激動劑（例如，R-巴氯芬）之治療有效濃度。

在某些具體實例中，口服投予包含具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癎攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗癎攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的口服持續釋放劑型可在患者之血漿中提供相應 GABA 類似物、抗癎攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之治療有效濃度歷時投予劑型後至少約 4 小時之時期，在某些具體實例中歷時至少約 8 小時之時期，且在某些具體實例中歷時至少約 12 小時之時期，且在某些具體實例中歷時至少約 24 小時之時期。

GABA 類似物之結腸可吸收前藥的持續釋放口服劑型之實例揭示於（例如）Cundy 等人，美國專利第 6,833,140 號、美國申請公開案第 2004/0198820 及 2006/0141034 號及 *J Pharm Exptl Ther*, 2004, *311*, 324-333 中，且包含 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的持續釋放口服劑型揭示於

2008 年 1 月 10 日申請之 Kidney 等人，美國申請案第 11/972,575 號及 2008 年 2 月 1 日申請之 Sastry 等人，美國申請案第 12/024,830 號中，其各者之全文以引用之方式併入本文中。

在某些具體實例中，可經由持續釋放劑型，例如經由口服持續釋放劑型將具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥，或前述各物中任一者之醫藥組合物傳遞給患者。當用於治療痙攣時，治療有效量之一或多種 GABA 類似物之前藥之 GABA 類似物前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥可單獨或與其他藥劑組合投予或施用。治療有效量之 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥亦可與另一醫藥活性劑組合來傳遞 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥。舉例而言，在治療罹患痙攣之患者時，包含 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥的劑型可與已知或據信能夠治療痙攣，至少一種痙攣症狀，或至少一種與痙攣相關之病狀的治療劑一起投予。

有效治療痙攣的具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或結腸可吸收之 $GABA_B$ 激動劑之前藥之量將部分視病狀性質而定且可藉由此項技術中已知之標準臨床技術來判定。另外，可使用活體外或活體內檢定來幫助鑑別最佳劑

量範圍。待投予之 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥的治療有效量亦尤其視以下因素而定：所治療之個體、個體之體重、痙攣嚴重性、痙攣病因、投藥方式及處方醫師之判斷。

治療有效劑量可最初自活體外檢定來估計。初始劑量亦可使用此項技術中已知之技術自活體內資料（例如，動物模型）來估計。舉例而言，可在動物模型中制定劑量以達成有益循環組合物濃度範圍。可使用該資訊更精確地判定在人類中的適用劑量。一般熟習此項技術者可基於動物資料來使人類投藥最優化。

適用於口服投藥之劑量範圍可視（自前部分裂解後）特定 GABA 類似物、抗痙攣劑或 $GABA_B$ 受體激動劑之效能而定，但可為每天每公斤體重約 0.1 mg 至約 200 mg 藥物，例如每天每公斤體重約 1 至約 100 mg。在某些具體實例中，式（I）化合物可以每天約 10 mg 當量至約 3600 mg 當量之加巴噴丁之量，在某些具體實例中，每天約 200 mg 當量至約 2400 mg 當量之加巴噴丁之量，且在某些具體實例中，每天約 400 mg 當量至約 1600 mg 當量之加巴噴丁之量投予患者以治療痙攣。在某些具體實例中，式（II）化合物可以每天約 10 mg 當量至約 1200 mg 當量之普瑞巴林之量，在某些具體實例中，每天約 50 mg 當量至約 800 mg 當量之普瑞巴林之量，且在某些具體實例中，每天約 100 mg 當量至約 600 mg 當量之普瑞巴林之量投予患者以治療痙攣。劑量範圍可藉由熟習此項技術者已知之方法來判定。

在某些具體實例中，式（IV）化合物可以每天約 1 mg 當量至約 200 mg 當量之 R-巴氯芬之量，且在某些具體實例中，每天約 5 mg 當量至約 100 mg 當量之 R-巴氯芬之量投予患者以治療癌攣。

劑量可以單劑型或以多劑型投予。當使用多劑型時，各劑型內所含之化合物量可相同或不同。一劑中所含之 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗癌攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥之量可視投藥途徑及患者癌攣是藉由急性投藥、慢性投藥還是急性與慢性投藥之組合有效治療而定。

口服投藥包含口服投予至少一種包含具有非由 $GABA_B$ 受體介導之抗癌攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥及抗癌攣劑之持續釋放口服劑型，及投予至少一種包含具有非由 $GABA_B$ 受體介導之抗癌攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥之第一持續釋放口服劑型及至少一種包含抗癌攣劑之第二持續釋放劑型。

在某些具體實例中，投予劑量低於毒性劑量。本文中所述之組合物之毒性可在細胞培養物或實驗動物中藉由標準醫藥程序，例如藉由測定 LD_{50}（50%群體致死劑量）或 LD_{100}（100%群體致死劑量）來測定。毒性與治療作用之間的劑量比為治療指數。在某些具體實例中，醫藥組合物可展現出高治療指數。由此等細胞培養檢定及動物研究所獲得之資料可用於制定用於人類無毒性之劑量範圍。本發明所提供之醫藥組合物之劑量可在包括有效劑量且展現極

小或無毒性的（例如）血液、血漿或中樞神經系統中之循環濃度之範圍內。劑量可視所用劑型及所用投藥途徑在此範圍內變化。在某些具體實例中，可投予逐漸增加的劑量。

功效評估

投予具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥治療痙攣之功效可使用痙攣動物模型及在不同病因之痙攣的臨床相關研究中評估。可在無需判定特異性作用機制之情況下測定治療活性。痙攣動物模型係已知的（例如參見，Eaton, *J Rehab Res Dev* 2003, *40(4)*, 41-54；Kakinohana 等人，*Neuroscience* 2006, *141*, 1569-1583；Ligresti 等人，*British J Pharm* 2006, *147*, 83-91；Zhang 等人，*Chinese J Clin Rehab*, 2006, *10(38)*, 150-151；Hefferan 等人，*Neuroscience Letters* 2006, *403*, 195-200；及 Li 等人，*J Neurophysiol* 2004, *92*, 2694-2703）。舉例而言，痙攣動物模型包括（a）突變體痙攣小鼠；（b）急性/慢性脊髓橫斷大鼠及急性除腦大鼠；（c）大鼠之初步觀察歐文測試（primary observation Irwin Test）；及（d）大鼠及小鼠之轉棒測試（Rotarod Test）。

突變體痙攣小鼠為具有特徵在於整個中樞神經系統中甘胺酸受體不足之遺傳性痙攣之體染色體隱性特質的純合小鼠（Chai 等人，*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1962, *109*, 491）。小鼠在出生時正常且隨後在 2 至 3 週齡時發展出慢震顫、異常步態、骨骼肌僵直及異常翻正反射。在突變

體痙攣小鼠中評估痙攣可使用電生理學量測或藉由量測翻正反射（任何超過 1 秒鐘的翻正反射均視為異常）、震顫（抓住小鼠尾巴且主觀評定震顫）及靈活性來執行。

存在包括急性除腦大鼠之急性痙攣模型、急性或慢性骨髓橫斷大鼠模型及慢性脊髓損傷大鼠模型（例如參見 Wright 及 Rang，*Clin Orthop Relat Res* 1990, *253*, 12-19；Shimizu 等人，*J Pharmacol Sci* 2004, *96*, 444-449；及 Li 等人，*J Neurophysiol* 2004, *92*, 2694-2703）。急性模型儘管在說明痙攣發病所涉及之機制方面有價值，但因其為急性之事實而受到批評。動物通常會死亡或痙攣完全康復。痙攣在介入後立即發病，此不同於在人類痙攣病狀中逐漸發展之痙攣，其最常最初表現為弛緩性麻痺。僅數週及數月後痙攣在人類體內發病。更多的慢性損傷或脊髓橫斷痙攣模型中的一些展示出術後弛緩性麻痺。在損傷/橫斷後約 4 週，麻痺轉變為各種嚴重性的痙攣。儘管所有此等模型具有特定缺點且可能未真實再現人類痙攣病狀，但其展示適用於瞭解痙攣。此等模型亦提供測試已產生在人類中接受測試之類似治療之各種治療範例的方法。許多此等模型亦可使用不同物種，諸如貓、犬及靈長類動物。在人類中有效之抗痙攣劑巴氯芬、安定及替紮尼定對此等模型中肌肉張力之不同電生理學評估參數有效。

使用歐文測試來偵測測試物質之生理學、行為及毒性作用，且指示可用於隨後實驗之劑量範圍（Irwin，*Psychopharmacologia* 1968, *13*, 222-57）。一般而言，向

大鼠（每組 3 隻）投予測試化合物且接著與給予媒劑之對照組相比較進行觀察。根據標準化觀察網格記錄行為改變、神經毒性症狀、瞳孔直徑及直腸溫度。網格含有以下項目：死亡率、鎮靜、興奮、攻擊性、尾巴豎立、扭動、驚厥、震顫、突眼、流涎、流淚、豎毛、排便、恐懼、牽引、接觸敏感性（reactivity to touch）、翻正反射消失、睡眠、運動失調、肌肉張力、定型行為、搖頭、強直性昏厥、抓握、眼瞼下垂、呼吸、角膜反射、痛覺缺失、異常步態、踏前爪、平衡喪失、頭部抽動、直腸溫度及瞳孔直徑。在投予測試物質之後（例如）15、30、60、120 及 180 分鐘以及隨後 24 小時執行觀察。測試物質可腹膜內、皮下或口服投予。

在轉棒測試（Dunham 等人，*J. Am. Pharm. Assoc.* 1957, *46*, 208-09）中，將大鼠或小鼠置於以每分鐘 8 圈之速度旋轉的棒上。計數 3 分鐘之前掉下棒的動物數且記錄掉落時間（最大值：180 秒鐘）。作為參考物質，可以 8 mg/kg 腹膜內投予安定（一種苯并二氮呯）。

其他動物模型包括在大鼠中在短暫脊髓缺血之後誘導的痙攣（Kakinohana 等人，*Neuroscience* 2006, *141*, 1569-1583；及 Hefferan 等人，*Neuroscience Letters* 2006, *403*, 195-200），小鼠多發性硬化症模型中之痙攣（Ligresti 等人，*British J Pharmacol* 2006, *147*, 83-91），及大鼠腦性麻痺模型中之痙攣（Zhang 等人，*Chinese J Clin Rehabilitation* 2006, *10(38)*, 150-151）。

具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥在治療痙攣中之功效亦可使用隨機雙盲安慰劑對照臨床試驗在人類中評估（例如參見 Priebe 等人，*Spinal Cord* 1997, *35(3)*, 171-5；Gruenthal 等人，*Spinal Cord* 1997, *35(10)*, 686-9；及 Tuszynski 等人，*Spinal Cord* 2007, *45*, 222-231 及 Steeves 等人，*Spinal Cord* 2007, *45*, 206-221，例如進行及評估由脊髓損傷所引起之痙攣的臨床試驗）。痙攣之臨床試驗結果量測包括艾許沃斯量表、改良的艾許沃斯量表、肌肉牽張反射、存在陣攣及對於有害刺激之反射性反應。可使用其他量測來評估與特定病症相關之痙攣，諸如多發性硬化症痙攣量表（Hobart 等人，*Brain* 2006, *129(1)*, 224-234）。

組合治療

在某些具體實例中，具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的結腸可吸收之 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥，或前述各物中任一者之醫藥組合物可與至少另一種包括 GABA 類似物之不同結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的治療劑一起用於組合治療。GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥，或前述各物中任一者之醫藥組合物與另一治療劑可相加起作用，或在某些具體實例中協同作用，使得治療劑組合在一起可（例如）更有效、

安全及/或產生更少或更低嚴重性之副作用。在某些具體實例中，GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥，或前述各物中任一者之醫藥組合物可與投予另一治療劑同時投予。在某些具體實例中，GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥，或前述各物中任一者之醫藥組合物可在投予另一治療劑之前或之後投予且因此可獲得具有重疊時程之方案。另一治療劑可有效治療痙攣，可有效治療至少一種痙攣症狀，可有效治療為治療痙攣而投予 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥所產生之副作用，或可有效治療痙攣以外的疾病、病症或病狀。在某些具體實例中，在 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥係與另一治療劑一起投予用於治療痙攣時，各活性劑可以低於其單獨使用時之劑量來使用。

在某些具體實例中，具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥可與投予另一治療劑同時投予，該另一治療劑可為相同醫藥組合物或劑型之部分，或在與含有本發明所提供之化合物之組合物或劑型不同的組合物或劑型中。在某些具體實例中，GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥可在投予另一治療劑之前或之後投予。在組合治療之某些

具體實例中，組合治療包含交替投予GABA類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥與包含另一治療劑之組合物，（例如）以最小化與特定藥物相關之不良副作用。當 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥係與潛在地可能會產生不良副作用（包括，但不限於毒性）之另一治療劑同時投予時，該治療劑可有利地以低於引發不良副作用之臨限值之劑量投予。

具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣劑的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥與另一治療劑之重量比可變化且可視各藥劑之有效劑量而定。將使用各化合物之治療有效劑量。因此，舉例而言，當 GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥與另一治療劑組合時，GABA 類似物之前藥、抗痙攣劑及/或 $GABA_B$ 受體激動劑之前藥與另一治療劑之重量比可為約 1000:1 至約 1:1000，且在某些具體實例中為約 200:1 至約 1:200。

實施例

參考以下實施例進一步定義本發明，該等實施例描述測定 $GABA_B$ 受體激動劑活性之檢定，具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥及 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥的藥物動力學，及具有不涉及與 $GABA_B$ 受體之直接作用之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥及具有不涉及與 $GABA_B$ 受體之直接作用之抗痙攣活性的 GABA 類似物之前藥與抗痙攣劑或

$GABA_B$ 受體激動劑之組合於治療癌癥之用途。

實施例 1

測定 $GABA_B$ 受體激動劑活性之電生理學檢定

$GABA_B$ 受體激動劑活性係使用電生理學方法使用在表現 $GABA_B$ 受體（$GABA_BR$ 1a/2）之爪蟾（*Xenopus laevis*）卵母細胞中向內整流 G-蛋白偶聯 K^+ 通道（GIRK1/4）來測定。

$GABA_BR$/GIRK 在爪蟾卵母細胞中之表現係使用以下程序來完成。自麻醉的注射 HCG 之成體雌性爪蟾移除卵母細胞且在 0 mM $CaCl_2$ ND96 緩衝液（90 mM NaCl, 10 mM HEPES 半鈉, 2 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$）中洗滌。接著在室溫下將卵母細胞在膠原酶溶液中搖動 1 h。接著徹底洗滌卵母細胞且根據所需成熟度及形態儲存。將編碼 hGBBR1a+2 及 rGIRK1+4 之 cRNA 之混合物注入所選卵母細胞。GIRK1/4 與 GBBR1a/2 RNA 之最終體積比分別為約 1:10 及約 1:5。每個卵母細胞注射 46 nL RNA 混合物。亦使用未經注射之卵母細胞作為對照。將卵母細胞在 16-18 ℃下在含有 Pen/Strep（SV30010, Hyclone）之 0.9 mM $CaCl_2$ ND96 緩衝液 pH 7.4（90 mM $NaCl_2$, 10 mM HEPES 半鈉, 2 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 0.9 mM $CaCl_2$）中培育 1-2 天。

使用雙電極電壓鉗記錄儀（GeneClamp 500B 放大器/Clampex8.2/Clampfit8, Axon Instruments, Union City, CA）及標準分析軟體（Chart4 , ADInstruments, Mountain View, CA）進行電生理學量測。

測試化合物 $GABA_B$ 激動劑活性之劑量反應曲線及 pEC_{50} 值如下測定。稱重測試化合物且將其溶解於適當溶劑中。在 100 mM KCl ND96 緩衝液（90 mM $NaCl_2$, 10 mM HEPES 半鈉, 1 mM $MgCl_2$, 1.8 mM $CaCl_2$, 100 mM KCl）中產生連續稀釋曲線。測試化合物之最高濃度通常為 1 mM，使用 1:5 或 1:4 之連續稀釋以提供至 0.01 μM 之濃度範圍內的 5 點或 6 點曲線。以夾持在-15 至-40 mV 之間的鉗制電位（holding potential）下的卵母細胞量測電流，鉗制電位視個別卵母細胞之健康情況及/或受體表現含量而定。在化合物添加及記錄之前使得此鉗制電位下的基線電流達到穩態。

在每個系列的測試化合物稀釋之前及之間，使用次最大濃度的已知激動劑（4 μM GABA）作為對照。藉由向保存室中之經夾持卵母細胞手動添加 650 μL 經稀釋之測試化合物來量測電流。允許電流達到飽和，之後啟動系統真空/浴灌注以洗去測試化合物。若測試化合物表現出具有激動劑活性，則亦在已知 $GABA_BR$ 抑制劑（CGP55845）存在下進行測試。在含有 10 μM CGP55845 之 100 mM KCl ND96 緩衝液中進行測試化合物之連續稀釋。作為另一對照，亦在未經注射之卵母細胞中以 100 μM 之單一濃度測試測試化合物。

對於劑量反應曲線分析，將自各測試稀釋所產生之電流計算為關於由對照化合物所產生之電流之百分比形式。接著使用 GraphPad（Prism, San Diego, CA）繪製曲線圖且

產生 pEC_{50} 值。

實施例 2

測定 $GABA_B$ 受體激動劑活性之 Ca^{2+} 檢定

使用以下程序來測定如由 Ca^{2+} 信號轉導活化所反映的化合物之 $GABA_B$ 受體激動劑活性。在實驗中使用表現 $GABA_B$ R1a2（在四環素誘導控制下）及 Gqi 嵌合蛋白（原構性表現），從而允許 $GABA_B$ R 偶聯至 Ca^{2+} 信號轉導路徑之 HEK TREx 細胞。

在黑色透明底 96 孔培養盤中，將細胞以 100,000 個細胞/孔接種於含有四環素之培養基中隔夜。第二天早晨，將細胞用每孔 100 μL HBSS 緩衝液洗滌兩次。使用 F362056 Fluo-4 NW 鈣檢定套組（Invitrogen, Carlsbad, CA）中所述之材料及程序製備螢光性 Ca^{2+} 指示劑染料。將 10 mL 套組緩衝液及 100 μL 套組丙磺舒（Probenecid）添加至個別套組染料小瓶中，且來回搖晃數次以允許染料溶解。接著將細胞以每孔 50 μL 裝載至染料溶液中。將細胞及染料在 37 ℃下培育 30 min，且接著在室溫下在黑暗中再培育 30 min。將測試化合物以兩倍最終濃度溶解於 HBSS 緩衝液中。對於各獨特條件使用雙重複孔。使用 FLEXStation II（Molecular Devices, Sunnyvale, CA）將含有測試化合物之溶液添加至孔中。以動力學模式使用該儀器，其中在總計 50 秒種之收集時間內每 2 秒鐘讀取各孔，使用激發波長 494 nm 及偵測波長 516 nm 來量測螢光性。使用以下程序計算各孔之正規化螢光值。計算 35 秒鐘時（通常表現

最大反應）與 15 秒鐘時（添加測試化合物之前的時間點）之螢光性差異，除以 15 秒鐘時之螢光性，且將結果乘以 100。終值表示相對於 15 秒鐘時螢光性的螢光性之增加百分比。使用標準程序分析資料。

實施例 3

測定 $GABA_B$ 受體激動劑活性之 cAMP 檢定

使用以下程序測定細胞內 cAMP 含量。在實驗中使用表現 $GABA_B$ R1a2 受體之重組 HEK 細胞。使用 cAMP XS^+ HitHunter™化學發光檢定套組（90-0075-02, GE Healthcare Biosciences Corp）量測 cAMP 含量。在黑色透明底 96 孔培養盤中以每孔 5,000 個細胞接種細胞隔夜。第二天早晨，將細胞用每孔 100 μL PBS 洗滌兩次。稱出弗斯可林（Forskolin）且將其溶解於 DMSO 中至最終濃度 100 mM。在 PBS 中製備 100 μM 弗斯可林溶液，含有及不含 1 倍最終濃度之測試化合物。將 30 μL 測試溶液添加至孔中且在室溫下培育 1 h。1 h 之後，按照 cAMP 檢定套組中所述之方案，將培養盤保持在室溫下及黑暗中。添加最終套組試劑後兩小時，將培養盤底部用黑帶覆蓋，且使用 1450 MicroBeta Trilux 微盤閃爍及發光計數器（PerkinElmer, Waltham, MA）讀取培養盤。各孔讀取 6 秒鐘。接著分析未經轉換之資料。

實施例 4

1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸之持續釋放口服劑型之製備

根據 Cundy，美國申請公開案第 2006/0141034 號（其全文以引用之方式併入本文中）中所揭示之程序製備含有加巴噴丁前藥，1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸（化合物（7））之持續釋放口服劑型。製備具有表 1 中所示之成份的含有化合物（7）之口服持續釋放錠劑。

表 1. 口服持續釋放錠劑之成份

成份	製造商	量/錠劑（mg/錠劑）	組成（重量%）	成份類別
化合物（7）	XenoPort (Santa Clara, CA)	600.00	45.80	前藥
磷酸氫鈣，USP	Rhodia (Chicago, IL)	518.26	39.56	稀釋劑
蘿酸甘油酯，NF	Gattefosse (Saint Pirest, Cedex, France)	60.05	4.58	潤滑劑/釋放控制劑
滑石，USP	Barrett Minerals (Mount Vernon, IN)	80.02	6.11	防黏劑
膠體二氧化矽，NF	Cabot (Tuscola, IL)	5.43	0.41	助流劑
月桂基硫酸鈉，NF	Fisher (Fairlawn, NJ)	24.00	1.84	界面活性劑
硬脂酸鎂，NF	Mallinckrodt (Phillipsburg, NJ)	22.22	1.69	潤滑劑
總計		1310.00	100	

根據以下步驟製備錠劑。稱出化合物（7）、磷酸氫鈣、蘿酸甘油酯、滑石及膠體二氧化矽，經 20 號網篩篩選且

在 V-摻合器中混合 15 分鐘。稱重月桂基硫酸鈉之結塊部分且使其穿過 30 號網篩。稱重硬脂酸鎂之結塊部分且使其穿過 40 號網篩。將經篩選之月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂添加至 V 型摻合器中且摻合 5 min。排出摻合物且將其在壓錠機上壓縮為約 400 mg 重之小塊。接著使小塊穿過 Comil 194 Ultra 研磨機（Quadro Engineering, Inc., Millburn, NJ）以獲得經研磨之材料用於進一步壓縮。稱重月桂基硫酸鈉之製錠部分且使其穿過 30 號網篩。稱重硬脂酸鎂之製錠部分且使其穿過 40 號網篩。將經研磨之材料與月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂之製錠部分添加至 V 型摻合器中且摻合 3 min。排出經摻合材料且壓縮以形成具有約 1310 mg 之總重量及約 600 mg（45.8 wt%）之化合物（7）裝載量的錠劑。錠劑具有 16.1 至 22.2 kp（158 至 218 牛頓）之平均最終硬度。應瞭解持續釋放口服劑型可視情況經包衣。舉例而言，錠劑可經 Opadry II（39.3 mg/錠劑）包衣。

實施例 5

口服投予之 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸之藥物動力學

進行在健康成年個體中口服投予 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸（7）之安全性、耐受性及藥物動力學的隨機、交叉、飲食/禁食單劑量研究。在此研究中使用實施例 4 之口服持續釋放劑型。設計研究以評估此調配物與商業加巴噴丁膠囊調配物（Neurontin®, Pfizer）相比在人類中之效能。12 名健康成年志願者（7

名男性及5名女性）參與研究。平均體重為75.6 kg。所有個體以隨機順序接受兩種不同治療，治療之間具有1週洗除期。兩種治療為：隔夜禁食後之單一口服劑量之實施例4錠劑（2×600 mg）；高脂肪早餐後之單一劑量之實施例4錠劑（2×600 mg）。

在給藥之前，及在給藥之後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、18、24及36小時自所有個體收集血液及血漿樣品。在給藥之前自所有個體收集尿液樣品，且在給藥之後以0-4 h、4-8 h、8-12 h、12-18 h、18-24 h及24-36 h之時間間隔獲得全部尿液排出量。將血液樣品立即用甲醇驟冷且在≤70℃下冷凍儲存。製備樣品等分試樣以使用敏感及特異性LC/MS/MS方法來分析加巴噴丁及化合物（7）。

口服給藥錠劑（禁食）之後血液中加巴噴丁之平均值± SD C_{max}為4.21 ± 1.15 μg/mL。在高脂肪早餐後投予錠劑之後，血液中加巴噴丁之C_{max}進一步增加至6.24 ± 1.55 μg/mL。口服給藥錠劑（禁食）之後血液中加巴噴丁之平均值± SD AUC為54.5 ± 12.2 μg·h/mL。在高脂肪早餐後投予錠劑之後，血液中加巴噴丁之AUC進一步增加至83.0 ± 21.8 μg·h/mL。在食物存在下，與禁食個體相比口服投予錠劑之後的加巴噴丁暴露另外增加52%。

加巴噴丁達到血液峰含量之時間（T_{max}）在口服投予錠劑之後顯著延遲。在禁食個體中，口服投予錠劑產生5.08 ± 1.62 h之加巴噴丁T_{max}。此與約2-4 h之立即釋放加巴噴下之典型T_{max}形成對比。在食物存在下，口服投予錠劑後

之加巴噴丁 T_{max} 進一步延遲至 8.40 ± 2.07 h。所有治療的血液中加巴噴丁之表觀終末清除半衰期相似：禁食個體中之錠劑為 6.47 ± 0.77 h，且飲食個體中之錠劑為 5.38 ± 0.80 h。

在口服投予錠劑之後，尿液中回收之加巴噴丁劑量之百分比對於禁食個體為 46.5 ± 15.8%且對於飲食個體為 73.7 ± 7.2%。

口服投予錠劑後血液中之完整前藥暴露較低。在禁食個體中口服給藥錠劑之後，血液中完整化合物（7）之濃度達到 0.040 μg/mL 之最大值，其為相應加巴噴丁峰濃度之約 1.0%。類似地，此等個體血液中化合物（7）之 AUC 為血液中相應加巴噴丁 AUC 之 0.3%。在飲食個體中口服給藥錠劑之後，血液中完整化合物（7）之濃度達到 0.018 μg/mL 之最大值，其為相應加巴噴丁峰濃度之約 0.3%。類似地，此等個體血液中化合物（7）之 AUC 小於血液中相應加巴噴丁 AUC 之 0.1%。

實施例 6

在大鼠中結腸內投予加巴噴丁或加巴噴丁前藥後加巴噴丁之吸收

在 6-24 小時之時期內緩慢釋放藥物之持續釋放口服劑型通常在結腸內釋放大部分劑量。因此，適用於該等劑型中之藥物較佳展現良好結腸吸收。進行此實驗以評估加巴噴丁前藥用於口服持續釋放劑型之適用性。

步驟 A：投藥方案

商業購得大鼠且在上行結腸與頸靜脈中預裝插管。在實驗時動物係清醒的。所有動物均禁食隔夜且直至給藥後4小時。將加巴噴丁或加巴噴丁前藥：

1-{[(α-苯甲醯氧基苯甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-苯甲醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-苯甲醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-丙醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-乙醯氧基異丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

1-{[(α-乙醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；及

1-{[((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜戊-4-烯-4-基)甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸；

經由插管以相當於每公斤 25 mg 加巴噴丁之劑量以溶液（水溶液或 PEG 400 溶液）形式直接投予結腸中。在 8 小時內每隔一段時間自頸靜脈插管獲得血液樣品（0.5 mL）且將其立即藉由添加乙腈/甲醇來驟冷以防止前藥進一步轉化。如下所述分析血液樣品。

步驟 B：結腸吸收藥物之樣品製備

在空白 1.5 mL Eppendorf 管中，添加 300 μL 50/50 乙腈/甲醇及 20 μL 對氯苯丙胺酸作為內標。在不同時間點收集大鼠血液且立即將 100 μL 血液添加至 Eppendorf 管中且渦旋以混合。將 10 μL 加巴噴丁標準溶液（0.04、0.2、1、5、25、100 μg/mL）添加至 90 μL 空白大鼠血液中以構成最終校正標準（0.004、0.02、0.1、0.5、2.5、10 μg/mL）。接著將 300 μL 50/50 乙腈/甲醇添加至各管中，隨後添加 20 μL 對氯苯丙胺酸。將樣品在 14,000 rpm 下渦旋及離心 10 min。提取上清液進行 LC/MS/MS 分析。

步驟 C：LC/MS/MS 分析

在分析中使用裝備有 Shidmadzu 10ADVp 二元泵之 API 2000 LC/MS/MS 光譜儀及 CTC HTS-PAL 自動取樣器。在分析期間將 Zorbax XDB C8 4.6×150 mm 管柱加熱至 45℃。流動相為 0.1%甲酸（A）及含 0.1%甲酸之乙腈（B）。梯度條件為：5% B 歷時 1 min，接著 3 min 內達到 98% B，接著維持 98% B 歷時 2.5 min。流動相返回至 5% B 歷時 2 min。在 API 2000.上使用電噴霧離子源（TurboIonSpray source）。分析係以陽離子模式進行且在加巴噴丁分析中使用 172/137 之 MRM 躍遷（所用 MRM 躍遷：

對於 1-{[(α-苯甲醯氧基苯甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 426/198；

對於 1-{[(α-苯甲醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 364/198；

對於 1-{[(α-苯甲醯氧基丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 392/198；

對於 1-{[(α-丙醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 316/198；

對於 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 330/198；

對於 1-{[(α-乙醯氧基異丁氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 330/198；

對於 1-{[(α-乙醯氧基異丙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 316/198；且

對於 1-{[((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜戊-4-烯-4-基)甲氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸為 *m/z* 327.7/153.8）。

注射 20 μL 樣品。使用 Analyst 1.1 定量軟體積分峰值。在結腸投予此等藥物之各者之後，加巴噴丁之最大血漿濃度（C_{max}）以及加巴噴丁血漿濃度對時間曲線下面積（AUC）顯著大於（大於 2 倍）自結腸投予加巴噴丁本身所產生之 C_{max} 及 AUC。舉例而言，前藥 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸提供大於比加巴噴丁本身高 10 倍之加巴噴丁 C_{max} 與 AUC 值。此資料展示本發明之化合物可調配為適用於 GABA 類似物之增強吸收及/或有效持續釋放以最小化由於此等 GABA 類似物之快速全身清除所產生之給藥頻率的組合物。

實施例 7

在大鼠中結腸內投予普瑞巴林或普瑞巴林前藥後普瑞巴林之吸收

使用普瑞巴林及普瑞巴林前藥 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基](3S)-5-甲基己酸及 3-{[(α-異丁醯氧基異丁氧基)羰基]胺基甲基](3S)-5-甲基-己酸重複實施例 5 之方案。在結腸投予此等前藥之各者之後，普瑞巴林之最大血漿濃度（C_{max}）以及普瑞巴林血漿濃度對時間曲線下面積（AUC）顯著大於（大於 2 倍）自結腸投予普瑞巴林本身所產生之 C_{max} 及 AUC。

實施例 8

在大鼠中結腸內投予 R-巴氯芬或 R-巴氯芬前藥後 R-巴氯芬之吸收

在 6-24 小時之時期內緩慢釋放藥物之持續釋放口服劑型通常在結腸內釋放大部分劑量。因此，適用於該等劑型中之藥物較佳展現良好結腸吸收。進行此實驗以評估巴氯芬前藥用於口服持續釋放劑型之適用性。

步驟 A：投藥方案

商業購得大鼠且在上行結腸與頸靜脈中預裝插管。在實驗時動物係清醒的。所有動物均禁食隔夜且直至給藥後 4 小時。將 R-巴氯芬或-巴氯芬前藥：

4-[(乙醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(苯甲醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-乙醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-異丁醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-丁醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-丁醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-異丁醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-苯甲醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(2,2-二乙氧基丙醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-{[(1R)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；及

(4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸；

經由插管以相當於每公斤體重 10 mg 巴氯芬等效物之劑量以溶液（水溶液或 PEG 400 溶液）形式直接投予結腸中。在 8 小時內每隔一段時間自頸靜脈插管獲得血液樣品（0.5 mL）且將其立即藉由添加甲醇來驟冷以防止前藥進

一步轉化。如下所述分析血液樣品。

步驟 B：結腸吸收藥物之樣品製備

在不同時間點收集大鼠血液且立即將 100 μL 血液添加至含有 300 μL 甲醇之 Eppendorf 管中且渦旋以混合。添加 20 μL 對氯苯丙胺酸作為內標。將 300 μL 甲醇添加至各管中，隨後添加 20 μL 對氯苯丙胺酸。將 90 μL 空白大鼠血液添加至管中且混合。接著添加 10 μL 巴氯芬標準溶液（0.04、0.2、1、5、25、100 μg/mL）以構成最終校正標準（0.004、0.02、0.1、0.5、2.5、10 μg/mL）。將樣品在 14,000 rpm 下渦旋及離心 10 min。提取上清液進行 LC/MS/MS 分析。

步驟 C：LC/MS/MS 分析

在分析中使用裝備有 Shidmadzu 10ADVp 二元泵之 API 2000 LC/MS/MS 光譜儀及 CTC HTS-PAL 自動取樣器。在分析期間使用 Phenomenex hydro-RP 4.6×50 mm 管柱。流動相為含 0.1%甲酸之水（A）及含 0.1%甲酸之乙腈（B）。梯度條件為：10% B 歷時 0.5 min，接著 2.5 min 內達到 95% B，接著維持 95% B 歷時 1.5 min。流動相返回至 10% B 歷時 2 min。在 API 2000.上使用電噴霧離子源。分析係以陽離子模式進行且在巴氯芬分析中使用 *m/z* 214/151 之 MRM 躍遷且使用以下 MRM 躍遷：

對於 4-[(乙醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 330/240；

對於 4-[(苯甲醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯

基)-丁酸鈉為 *m/z* 392/240；

對於 4-[(1-乙醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 372/240；

對於 4-[(1-異丁醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 400/240；

對於 4-[(1-丁醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 400/240；

對於 4-[(1-丁醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 372/240；

對於 4-[(1-異丁醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 372/240；

對於 4-[(1-苯甲醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 406/240；

對於 4-[(2,2-二乙氧基丙醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 454/61；

對於 4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 400/240；

對於 4-{[(1R)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉為 *m/z* 400/240；且

對於(4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸為 *m/z* 400/240。

注射 10 μL 樣品。使用 Analyst 1.2 定量軟體積分峰值。在結腸投予以下前藥之後：

4-[(苯甲醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁

酸鈉；

4-[(1-乙醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-異丁醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-丁醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-丁醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-異丁醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-苯甲醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(2,2-二乙氧基丙醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-{[(1R)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；及

(4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸；

R-巴氯芬之最大血漿濃度（C_{max}）以及巴氯芬血漿濃度對時間曲線下面積（AUC）顯著大於（大於 2 倍）自結腸投予 R-巴氯芬本身所產生之 C_{max} 及 AUC。此資料展示

此等化合物可調配為適用於巴氯芬類似物之增強吸收及/或有效持續釋放以最小化由於此等巴氯芬類似物之快速全身清除所產生之給藥頻率的組合物。

實施例 9

在獼猴中結腸內投予 R-巴氯芬或 R-巴氯芬前藥後 R-巴氯芬之吸收

將 R-巴氯芬鹽酸鹽及 R-巴氯芬前藥（5 mg 巴氯芬當量/kg）以水溶液或存於 0.5%甲基纖維素/0.1% Tween-80 中之懸浮液之形式藉由經留置插管直接快速注射至結腸中來投予每組 4 隻雄性獼猴之群組中。對於結腸傳遞，使用螢光透視法（fluoroscopy）將可撓性 French 導管插入各獼猴之直腸中且延伸至近端結腸（約 16 吋）。在給藥期間藉由投予泰拉德（Telazol）/氯胺酮（ketamine）來使獼猴略微鎮靜。在治療之間允許至少 5 至 7 天之洗除期。在給藥之後，在 24 小時內每隔一段時間獲得血液樣品且將其立即在 4℃下驟冷且加工為血漿。隨後使用上述 LC/MS/MS 檢定對所有血漿樣品分析 R-巴氯芬及完整前藥。在結腸投予以下前藥之後：

4-[(苯甲醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-乙醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸苯甲酯；

4-[(1-異丁醯氧基異丁氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-[(1-苯甲醯氧基乙氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；及

4-[(2,2-二乙氧基丙醯氧基甲氧基)羰基胺基]-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

巴氯芬之最大血漿濃度（C_{max}）以及巴氯芬血漿濃度對時間曲線下面積（AUC）顯著大於（大於 2 倍）自結腸投予 R-巴氯芬本身所產生之 C_{max} 及 AUC；而結腸投予以下前藥：

4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；

4-{[(1R)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；及

(4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸；

產生大於自結腸投予 R-巴氯芬本身所產生之 R-巴氯芬暴露 10 倍的 R-巴氯芬暴露。此資料展示此等化合物可調配為適用於巴氯芬類似物之增強吸收及/或有效持續釋放以最小化由於此等巴氯芬類似物之快速全身清除所產生之給藥頻率的組合物。

實施例 10

將 R-巴氯芬前藥口服投予獼猴後 R-巴氯芬之吸收

將以下 R-巴氯芬前藥：

4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；及

4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸；

（5 mg 巴氯芬當量/kg）分別以水溶液或存於 0.5%甲基纖維素/0.1% Tween-80 中之懸浮液之形式藉由經口飼管投予每組 4 隻雄性獼猴之群組。在給藥之後，在 24 小時內每隔一段時間獲得血液樣品且將其立即在 4℃下驟冷且加工為血漿。隨後使用上述 LC/MS/MS 檢定對所有血漿樣品分析 R-巴氯芬及完整前藥。以下兩種前藥：

4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸鈉；及

4-{[(1S)-異丁醯氧基異丁氧基]羰基胺基}-(3R)-(4-氯苯基)-丁酸；

作為 R-巴氯芬之口服生物可用性經測定大於 80%。

最後，應注意本文中所揭示之具體實施例存在替代實施方法。相應地，本發明之具體實施例應視為說明性而非限制性的。此外，申請專利範圍不意欲侷限於本文中所給出之細節，且有權限定其全部範疇及其等效物。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

序列表

<110> 桑諾波特公司

<120> GABA類似物之前藥、抗痙攣劑、與GABAB受體激動劑的前藥於治療痙攣的用途

<130> 189332/US/2

<140> TW 097122401
<141> 2008-06-13

<150> 60/944475
<151> 2007-06-15

<160> 5

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 4445
<212> DNA
<213> 智慧人

<400> 1
cgctccccgc tcccgtggct gccgccgccc cggggaagaa gagacagggg tggggtttgg 60

gggaagcgag agaggagggg agagaccctg gccaggctgg agcctggatt cgaggggagg 120

agggacggga ggaggagaaa ggtggaggag aagggagggg ggagcgggga ggagcggccg 180

ggcctggggc cttgaggccc ggggagagcc ggggagccgg gcccgcgcgc cgagatgttg 240

ctgctgctgt tactggcgcc actcttcctc cgccccccgg gcgcgggcgg ggcgcagacc 300

cccaacgcca cctcagaagg ttgccagatc atacacccgc cctgggaagg gggcatcagg 360

taccggggcc tgactcggga ccaggtgaag gctatcaact tcctgccagt ggactatgag 420

attgagtatg tgtgccgggg ggagcgcgag gtggtggggc ccaaggtccg caagtgcctg 480

gccaacggct cctggacaga tatggacaca cccagccgct gtgtccgaat ctgctccaag 540

tcttatttga ccctggaaaa tgggaaggtt ttcctgacgg gtggggacct cccagctctg 600

gacggagccc gggtggattt ccggtgtgac cccgacttcc atctggtggg cagctcccgg 660

agcatctgta gtcagggcca gtggagcacc cccaagcccc actgccaggt gaatcgaacg 720

ccacactcag aacggcgcgc agtgtacatc ggggcactgt ttcccatgag cgggggctgg 780

ccaggggggcc aggcctgcca gcccgcggtg gagatggcgc tggaggacgt gaatagccgc 840

agggacatcc tgccggacta tgagctcaag ctcatccacc acgacagcaa gtgtgatcca 900

ggccaagcca ccaagtacct atatgagctg ctctacaacg accctatcaa gatcatcctt 960

atgcctggct gcagctctgt ctccacgctg gtggctgagg ctgctaggat gtggaacctc 1020

attgtgcttt cctatggctc cagctcacca gccctgtcaa accggcagcg tttccccact 1080

ttcttccgaa cgcacccatc agccacactc cacaacccta cccgcgtgaa actctttgaa 1140

aagtggggct ggaagaagat tgctaccatc cagcagacca ctgaggtctt cacttcgact 1200

ctggacgacc tggaggaacg agtgaaggag gctggaattg agattacttt ccgccagagt 1260

ttcttctcag atccagctgt gcccgtcaaa aacctgaagc gccaggatgc ccgaatcatc 1320

gtgggacttt tctatgagac tgaagcccgg aaagtttttt gtgaggtgta caaggagcgt 1380

ctctttggga agaagtacgt ctggttcctc attgggtggt atgctgacaa ttggttcaag 1440

atctacgacc cttctatcaa ctgcacagtg gatgagatga ctgaggcggt ggagggccac 1500

atcacaactg agattgtcat gctgaatcct gccaataccc gcagcatttc caacatgaca 1560

tcccaggaat ttgtggagaa actaaccaag cgactgaaaa gacaccctga ggagacagga 1620

ggcttccagg aggcaccgct ggcctatgat gccatctggg ccttggcact ggccctgaac 1680

aagacatctg gaggaggcgg ccgttctggt gtgcgcctgg aggacttcaa ctacaacaac 1740

cagaccatta ccgaccaaat ctaccgggca atgaactctt cgtcctttga gggtgtctct 1800

ggccatgtgg tgtttgatgc cagcggctct cggatggcat ggacgcttat cgagcagctt 1860

cagggtggca gctacaagaa gattggctac tatgacagca ccaaggatga tctttcctgg 1920

tccaaaacag ataaatggat tggagggtcc cccccagctg accagaccct ggtcatcaag 1980

acattccgct tcctgtcaca gaaactcttt atctccgtct cagttctctc cagcctgggc 2040

attgtcctag ctgttgtctg tctgtccttt aacatctaca actcacatgt ccgttatatc 2100

cagaactcac agcccaacct gaacaacctg actgctgtgg gctgctcact ggctttagct 2160

gctgtcttcc ccctggggct cgatggttac cacattggga ggaaccagtt tcctttcgtc 2220

tgccaggccc gcctctggct cctgggcctg ggctttagtc tgggctacgg ttccatgttc 2280

accaagattt ggtgggtcca cacggtcttc acaaagaagg aagaaaagaa ggagtggagg 2340

aagactctgg aaccctggaa gctgtatgcc acagtgggcc tgctggtggg catggatgtc 2400

ctcactctcg ccatctggca gatcgtggac cctctgcacc ggaccattga gacatttgcc 2460

aaggaggaac ctaaggaaga tattgacgtc tctattctgc cccagctgga gcattgcagc 2520

tccaggaaga tgaatacatg gcttggcatt ttctatggtt acaaggggct gctgctgctg 2580

ctgggaatct tccttgctta tgagaccaag agtgtgtcca ctgagaagat caatgatcac 2640

cgggctgtgg gcatggctat ctacaatgtg gcagtcctgt gcctcatcac tgctcctgtc 2700

accatgattc tgtccagcca gcaggatgca gcctttgcct ttgcctctct tgccatagtt 2760

ttctcctcct atatcactct tgttgtgctc tttgtgccca agatgcgcag gctgatcacc 2820

cgaggggaat ggcagtcgga ggcgcaggac accatgaaga cagggtcatc gaccaacaac 2880

aacgaggagg agaagtcccg gctgttggag aaggagaacc gtgaactgga aaagatcatt 2940

gctgagaaag aggagcgtgt ctctgaactg cgccatcaac tccagtctcg gcagcagctc 3000

cgctcccggc gccacccacc gacaccccca gaaccctctg ggggcctgcc caggggaccc 3060

cctgagcccc ccgaccggct tagctgtgat gggagtcgag tgcatttgct ttataagtga 3120

gggtagggtg agggaggaca ggccagtagg gggagggaaa gggagagggg aagggcaggg 3180

gactcaggaa gcaggggtc cccatcccca gctgggaaga acatgctatc caatctcatc 3240

tcttgtaaat acatgtcccc ctgtgagttc tgggctgatt tgggtctctc atacctctgg 3300

gaaacagacc tttttctctc ttactgcttc atgtaatttt gtatcacctc ttcacaattt 3360

agttcgtacc tggcttgaag ctgctcactg ctcacacgct gcctcctcag cagcctcact 3420

gcatctttct cttcccatgc aacaccctct tctagttacc acggcaaccc ctgcagctcc 3480

tctgcctttg tgctctgttc ctgtccagca ggggtctccc aacaagtgct ctttccaccc 3540

caaaggggcc tctccttttc tccactgtca taatctcttt ccatcttact tgcccttcta 3600

tactttctca catgtggctc cccctgaatt ttgcttcctt tgggagctca ttcttttcgc 3660

caaggctcac atgctccttg cctctgctct gtgcactcac gctcagcaca catgcatcct 3720

cccctctcct gcgtgtgccc actgaacatg ctcatgtgta cacacgcttt tcccgtatgc 3780

tttcttcatg ttcagtcaca tgtgctctcg ggtgccctgc attcacagct acgtgtgccc 3840

ctctcatggt catgggtctg cccttgagcg tgtttgggta ggcatgtgca atttgtctag 3900

catgctgagt catgtctttc ctatttgcac acgtccatgt ttatccatgt actttccctg 3960

tgtaccctcc atgtaccttg tgtactttct tcccttaaat catggtattc ttctgacaga 4020

gccatatgta ccctaccctg cacattgtta tgcacttttc cccaattcat gtttggtggg 4080

gccatccaca ccctctcctt gtcacagaat ctccatttct gctcagattc cccccatctc 4140

cattgcattc atgtactacc ctcagtctac actcacaatc atcttctccc aagactgctc 4200

ccttttgttt tgtgtttttt tgaggggaat taaggaaaaa taagtggggg caggtttgga 4260

gagctgcttc cagtggatag ttgatgagaa tcctgaccaa aggaaggcac ccttgactgt 4320

tgggatagac agatggacct atggggtggg aggtggtgtc cctttcacac tgtggtgtct 4380

cttggggaag gatctccccg aatctcaata aaccagtgaa cagtgtgact cggcaaaaaa 4440

aaaaa 4445

<210> 2
<211> 4039
<212> DNA
<213> 智慧人

<400> 2
agagccgcgg gggccgtagg aagccaacct tccctgcttc tccggggccc tcgccccctc 60

ctccccacaa aatcagggat ggaggcgcct ccccggcacc ctcttagcag ccctccccag 120

gaaaagtgtc ccccctgagc tcctaacgct ccccaacagc taccctgcc ccccacgcca 180

tggggcccgg ggcccctttt gcccgggtgg ggtggccact gccgcttctg gttgtgatgg 240

cggcaggggt ggctccggtg tgggcctccc actcccccca tctcccgcgg cctcactcgc 300

gggtcccccc gcacccctcc tcagaacggc gcgcagtgta catcggggca ctgtttccca 360

tgagcggggg ctggccaggg ggccaggcct gccagcccgc ggtggagatg gcgctggagg 420

acgtgaatag ccgcagggac atcctgccgg actatgagct caagctcatc caccacgaca 480

gcaagtgtga tccaggccaa gccaccaagt acctatatga gctgctctac aacgacccta 540

tcaagatcat ccttatgcct ggctgcagct ctgtctccac gctggtggct gaggctgcta 600

ggatgtggaa cctcattgtg ctttcctatg gctccagctc accagccctg tcaaaccggc 660

agcgtttccc cactttcttc cgaacgcacc catcagccac actccacaac cctacccgcg 720

tgaaactctt tgaaaagtgg ggctggaaga agattgctac catccagcag accactgagg 780

tcttcacttc gactctggac gacctggagg aacgagtgaa ggaggctgga attgagatta 840

ctttccgcca gagtttcttc tcagatccag ctgtgcccgt caaaaacctg aagcgccagg 900

atgcccgaat catcgtggga cttttctatg agactgaagc ccggaaagtt ttttgtgagg 960

tgtacaagga gcgtctcttt gggaagaagt acgtctggtt cctcattggg tggtatgctg 1020

acaattggtt caagatctac gacccttcta tcaactgcac agtggatgag atgactgagg 1080

cggtggaggg ccacatcaca actgagattg tcatgctgaa tcctgccaat acccgcagca 1140

tttccaacat gacatcccag gaatttgtgg agaaactaac caagcgactg aaaagacacc 1200

ctgaggagac aggaggcttc caggaggcac cgctggccta tgatgccatc tgggccttgg 1260

cactggccct gaacaagaca tctggaggag gcggccgttc tggtgtgcgc ctggaggact 1320

tcaactacaa caaccagacc attaccgacc aaatctaccg ggcaatgaac tcttcgtcct 1380

ttgagggtgt ctctggccat gtggtgtttg atgccagcgg ctctcggatg gcatggacgc 1440

ttatcgagca gcttcagggt ggcagctaca agaagattgg ctactatgac agcaccaagg 1500

atgatctttc ctggtccaaa acagataaat ggattggagg gtccccccca gctgaccaga 1560

ccctggtcat caagacattc cgcttcctgt cacagaaact ctttatctcc gtctcagttc 1620

tctccagcct gggcattgtc ctagctgttg tctgtctgtc ctttaacatc tacaactcac 1680

atgtccgtta tatccagaac tcacagccca acctgaacaa cctgactgct gtgggctgct 1740

cactggcttt agctgctgtc ttccccctgg ggctcgatgg ttaccacatt gggaggaacc 1800

agtttccttt cgtctgccag gcccgcctct ggctcctggg cctgggcttt agtctgggct 1860

acggttccat gttcaccaag atttggtggg tccacacggt cttcacaaag aaggaagaaa 1920

agaaggagtg gaggaagact ctggaaccct ggaagctgta tgccacagtg ggcctgctgg 1980

tgggcatgga tgtcctcact ctcgccatct ggcagatcgt ggaccctctg caccggacca 2040

ttgagacatt tgccaaggag gaacctaagg aagatattga cgtctctatt ctgccccagc 2100

tggagcattg cagctccagg aagatgaata catggcttgg cattttctat ggttacaagg 2160

ggctgctgct gctgctggga atcttccttg cttatgagac caagagtgtg tccactgaga 2220

agatcaatga tcaccgggct gtgggcatgg ctatctacaa tgtggcagtc ctgtgcctca 2280

tcactgctcc tgtcaccatg attctgtcca gccagcagga tgcagccttt gcctttgcct 2340

ctcttgccat agttttctcc tcctatatca ctcttgttgt gctctttgtg cccaagatgc 2400

gcaggctgat cacccgaggg gaatggcagt cggaggcgca ggacaccatg aagacagggt 2460

catcgaccaa caacaacgag gaggagaagt cccggctgtt ggagaaggag aaccgtgaac 2520

tggaaaagat cattgctgag aaagaggagc gtgtctctga actgcgccat caactccagt 2580

ctcggcagca gctccgctcc cggcgccacc caccgacacc cccagaaccc tctgggggcc 2640

tgcccagggg acccccctgag ccccccgacc ggcttagctg tgatgggagt cgagtgcatt 2700

tgctttataa gtgagggtag ggtgagggag gacaggccag tagggggagg gaaagggaga 2760

ggggaagggc aggggactca ggaagcaggg ggtccccatc cccagctggg aagaacatgc 2820

tatccaatct catctcttgt aaatacatgt ccccctgtga gttctgggct gatttgggtc 2880

tctcatacct ctgggaaaca gacctttttc tctcttactg cttcatgtaa ttttgtatca 2940

cctcttcaca atttagttcg tacctggctt gaagctgctc actgctcaca cgctgcctcc 3000

tcagcagcct cactgcatct ttctcttccc atgcaacacc ctcttctagt taccacggca 3060

acccctgcag ctcctctgcc tttgtgctct gttcctgtcc agcaggggtc tcccaacaag 3120

tgctctttcc accccaaagg ggcctctcct tttctccact gtcataatct ctttccatct 3180

tacttgccct tctatacttt ctcacatgtg gctccccctg aattttgctt cctttgggag 3240

ctcattcttt tcgccaaggc tcacatgctc cttgcctctg ctctgtgcac tcacgctcag 3300

cacacatgca tcctcccctc tcctgcgtgt gcccactgaa catgctcatg tgtacacacg 3360

cttttcccgt atgctttctt catgttcagt cacatgtgct ctcgggtgcc ctgcattcac 3420

agctacgtgt gcccctctca tggtcatggg tctgcccttg agcgtgtttg ggtaggcatg 3480

tgcaatttgt ctagcatgct gagtcatgtc tttcctattt gcacacgtcc atgtttatcc 3540

atgtactttc cctgtgtacc ctccatgtac cttgtgtact ttcttccctt aaatcatggt 3600

attcttctga cagagccata tgtaccctac cctgcacatt gttatgcact tttccccaat 3660

tcatgtttgg tggggccatc cacaccctct ccttgtcaca gaatctccat ttctgctcag 3720

attccccccа tctccattgc attcatgtac taccctcagt ctacactcac aatcatcttc 3780

tcccaagact gctccctttt gttttgtgtt tttttgaggg gaattaagga aaaataagtg 3840

ggggcaggtt tggagagctg cttccagtgg atagttgatg agaatcctga ccaaaggaag 3900

gcacccttga ctgttgggat agacagatgg acctatgggg tgggaggtgg tgtccctttc 3960

acactgtggt gtctcttggg gaaggatctc cccgaatctc aataaaccag tgaacagtgt 4020

gactcggcaa aaaaaaaaa 4039

<210> 3
<211> 4260
<212> DNA
<213> 智慧人

<400> 3
cgctccccgc tcccgtggct gccgccgccc cggggaagaa gagacagggg tggggtttgg 60

gggaagcgag agaggagggg agagaccctg gccaggctgg agcctggatt cgaggggagg 120

agggacggga ggaggagaaa ggtggaggag aagggagggg ggagcgggga ggagcggccg 180

ggcctggggc cttgaggccc ggggagagcc ggggagccgg gcccgcgcgc cgagatgttg 240

ctgctgctgc tactggcgcc actcttcctc cgccccccgg gcgcgggcgg ggcgcatacc 300

cccaacgcca cctcagaagg ttgccagatc atacacccgc cctgggaagg gggcatcagg 360

taccggggcc tgactcggga ccaggtgaag gctatcaact tcctgccagt ggactatgag 420

attgagtatg tgtgccgggg ggagcgcgag gtggtggggc ccaaggtccg caagtgcctg 480

gccaacggct cctggacaga tatggacaca cccagccgct gtgtgaatcg aacgccacac 540

tcagaacggc gcgcagtgta catcggggca ctgtttccca tgagcggggg ctggccaggg 600

ggccaggcct gccagcccgc ggtggagatg gcgctggagg acgtgaatag ccgcagggac 660

atcctgccgg actatgagct caagctcatc caccacgaca gcaagtgtga tccaggccaa 720

gccaccaagt acctatatga gctgctctac aacgacccta tcaagatcat ccttatgcct 780

ggctgcagct ctgtctccac gctggtggct gaggctgcta ggatgtggaa cctcattgtg 840

ctttcctatg gctccagctc accagccctg tcaaaccggc agcgtttccc cactttcttc 900

cgaacgcacc catcagccac actccacaac cctacccgcg tgaaactctt tgaaaagtgg 960

ggctggaaga agattgctac catccagcag accactgagg tcttcacttc gactctggac 1020

gacctggagg aacgagtgaa ggaggctgga attgagatta ctttccgcca gagtttcttc 1080

tcagatccag ctgtgcccgt caaaaacctg aagcgccagg atgcccgaat catcgtggga 1140

cttttctatg agactgaagc ccggaaagtt ttttgtgagg tgtacaagga gcgtctcttt 1200

gggaagaagt acgtctggtt cctcattggg tggtatgctg acaattggtt caagatctac 1260

gacccttcta tcaactgcac agtggatgag atgactgagg cggtggaggg ccacatcaca 1320

actgagattg tcatgctgaa tcctgccaat acccgcagca tttccaacat gacatcccag 1380

gaatttgtgg agaaactaac caagcgactg aaaagacacc ctgaggagac aggaggcttc 1440

caggaggcac cgctggccta tgatgccatc tgggccttgg cactggccct gaacaagaca 1500

tctggaggag gcggccgttc tggtgtgcgc ctggaggact tcaactacaa caaccagacc 1560

attaccgacc aaatctaccg ggcaatgaac tcttcgtcct ttgagggtgt ctctggccat 1620

gtggtgtttg atgccagcgg ctctcggatg gcatggacgc ttatcgagca gcttcagggt 1680

ggcagctaca agaagattgg ctactatgac agcaccaagg atgatctttc ctggtccaaa 1740

acagataaat ggattggagg gtccccccca gctgaccaga ccctggtcat caagacattc 1800

cgcttcctgt cacagaaact ctttatctcc gtctcagttc tctccagcct gggcattgtc 1860

ctagctgttg tctgtctgtc ctttaacatc tacaactcac atgtccgtta tatccagaac 1920

tcacagccca acctgaacaa cctgactgct gtgggctgct cactggcttt agctgctgtc 1980

ttccccctgg ggctcgatgg ttaccacatt gggaggaacc agtttccttt cgtctgccag 2040

gcccgcctct ggctcctggg cctgggcttt agtctgggct acggttccat gttcaccaag 2100

atttggtggg tccacacggt cttcacaaag aaggaagaaa agaaggagtg gaggaagact 2160

ctggaaccct ggaagctgta tgccacagtg ggcctgctgg tgggcatgga tgtcctcact 2220

ctcgccatct ggcagatcgt ggaccctctg caccggacca ttgagacatt tgccaaggag 2280

gaacctaagg aagatattga cgtctctatt ctgccccagc tggagcattg cagctccagg 2340

aagatgaata catggcttgg cattttctat ggttacaagg ggctgctgct gctgctggga 2400

atcttccttg cttatgagac caagagtgtg tccactgaga agatcaatga tcaccgggct 2460

gtgggcatgg ctatctacaa tgtggcagtc ctgtgcctca tcactgctcc tgtcaccatg 2520

attctgtcca gccagcagga tgcagccttt gcctttgcct ctcttgccat agttttctcc 2580

tcctatatca ctcttgttgt gctctttgtg cccaagatgc gcaggctgat cacccgaggg 2640

gaatggcagt cggaggcgca ggacaccatg aagacagggt catcgaccaa caacaacgag 2700

gaggagaagt cccggctgtt ggagaaggag aaccgtgaac tggaaaagat cattgctgag 2760

aaagaggagc gtgtctctga actgcgccat caactccagt ctcggcagca gctccgctcc 2820

cggcgccacc caccgacacc cccagaaccc tctgggggcc tgcccagggg acccccctgag 2880

ccccccgacc ggcttagctg tgatgggagt cgagtgcatt tgctttataa gtgagggtag 2940

ggtgagggag gacaggccag tagggggagg gaaagggaga ggggaagggc aggggactca 3000

ggaagcaggg ggtccccatc cccagctggg aagaacatgc tatccaatct catctcttgt 3060

aaatacatgt ccccctgtga gttctgggct gatttgggtc tctcatacct ctgggaaaca 3120

gacctttttc tctcttactg cttcatgtaa ttttgtatca cctcttcaca atttagttcg 3180

tacctggctt gaagctgctc actgctcaca cgctgcctcc tcagcagcct cactgcatct 3240

ttctcttccc atgcaacacc ctcttctagt taccacggca acccctgcag ctcctctgcc 3300

tttgtgctct gttcctgtcc agcaggggtc tcccaacaag tgctctttcc accccaaagg 3360

ggcctctcct tttctccact gtcataatct ctttccatct tacttgccct tctatacttt 3420

ctcacatgtg gctccccctg aattttgctt cctttgggag ctcattcttt tcgccaaggc 3480

tcacatgctc cttgcctctg ctctgtgcac tcacgctcag cacacatgca tcctcccctc 3540

tcctgcgtgt gcccactgaa catgctcatg tgtacacacg cttttcccgt atgctttctt 3600

catgttcagt cacatgtgct ctcgggtgcc ctgcattcac agctacgtgt gcccctctca 3660

tggtcatggg tctgcccttg agcgtgtttg ggtaggcatg tgcaatttgt ctagcatgct 3720

gagtcatgtc tttcctattt gcacacgtcc atgtttatcc atgtactttc cctgtgtacc 3780

ctccatgtac cttgtgtact ttcttccctt aaatcatggt attcttctga cagagccata 3840

tgtaccctac cctgcacatt gttatgcact tttccccaat tcatgtttgg tggggccatc 3900

cacaccctct ccttgtcaca gaatctccat ttctgctcag attccccccа tctccattgc 3960

attcatgtac taccctcagt ctacactcac aatcatcttc tcccaagact gctccctttt 4020

gttttgtgtt tttttgaggg gaattaagga aaaataagtg ggggcaggtt tggagagctg 4080

cttccagtgg atagttgatg agaatcctga ccaaaggaag gcacccttga ctgttgggat 4140

agacagatgg acctatgggg tgggaggtgg tgtccctttc acactgtggt gtctcttggg 4200

gaaggatctc cccgaatctc aataaaccag tgaacagtgt gactcggcaa aaaaaaaaaa 4260

<210> 4
<211> 4294
<212> DNA
<213> 智慧人

<400> 4
cgctccccgc tcccgtggct gccgccgccc cggggaagaa gagacagggg tggggtttgg 60

gggaagcgag agaggagggg agagaccctg gccaggctgg agcctggatt cgaggggagg 120

agggacggga ggaggagaaa ggtggaggag aagggagggg ggagcgggga ggagcggccg 180

ggcctggggc cttgaggccc ggggagagcc ggggagccgg gcccgcgcgc cgagatgttg 240

ctgctgctgc tactggcgcc actcttcctc cgcccccccgg gcgcgggcgg ggcgcagacc 300

cccaacgcca cctcagaagg ttgccagatc atacacccgc cctgggaagg gggcatcagg 360

taccggggcc tgactcggga ccaggtgaag gctatcaact tcctgccagt ggactatgag 420

attgagtatg tgtgccgggg ggagcgcgag gtggtggggc ccaaggtccg caagtgcctg 480

gccaacggct cctggacaga tatggacaca cccagccgct gtgtccgaat ctgctccaag 540

tcttatttga ccctggaaaa tgggaaggtt ttcctgacgg gtggggacct cccagctctg 600

gacggagccc gggtggattt ccggtgtgac cccgacttcc atctggtggg cagctcccgg 660

agcatctgta gtcagggcca gtggagcacc cccaagcccc actgccaggt gaatcgaacg 720

ccacactcag aacggcgcgc agtgtacatc ggggcactgt ttcccatgag cgggggctgg 780

ccaggggggcc aggcctgcca gcccgcggtg gagatggcgc tggaggacgt gaatagccgc 840

agggacatcc tgccggacta tgagctcaag ctcatccacc acgacagcaa gtgtgatcca 900

ggccaagcca ccaagtacct atatgagctg ctctacaacg accctatcaa gatcatcctt 960

atgcctggct gcagctctgt ctccacgctg gtggctgagg ctgctaggat gtggaacctc 1020

attgtgcttt cctatggctc cagctcacca gccctgtcaa accggcagcg tttccccact 1080

ttcttccgaa cgcacccatc agccacactc cacaacccta cccgcgtgaa actctttgaa 1140

aagtggggct ggaagaagat tgctaccatc cagcagacca ctgaggtctt cacttcgact 1200

ctggacgacc tggaggaacg agtgaaggag gctggaattg agattacttt ccgccagagt 1260

ttcttctcag atccagctgt gcccgtcaaa aacctgaagc gccaggatgc ccgaatcatc 1320

gtgggacttt tctatgagac tgaagcccgg aaagtttttt gtgaggtgta caaggagcgt 1380

ctctttggga agaagtacgt ctggttcctc attgggtggt atgctgacaa ttggttcaag 1440

atctacgacc cttctatcaa ctgcacagtg gatgagatga ctgaggcggt ggagggccac 1500

atcacaactg agatcgtcat gctgaatcct gccaataccc gcagcatttc caacatgaca 1560

tcccaggaat ttgtggagaa actaaccaag cgactgaaaa gacaccctga ggagacagga 1620

ggcttccagg aggcaccgct ggcctatgat gccatctggg ccttggcact ggccctgaac 1680

aagacatctg gaggaggcag ccgttccggc gtgcgcctgg aggacttcaa ctacaacaac 1740

cagaccatta ccgaccaaat ctaccgggca atgaactcct cgtcctttga gggtgtctct 1800

ggccatgtgg tgtttgatgc cagcggctct cggatggcat ggacgcttat cgagcagctt 1860

cagggtggca gctacaagaa gattggctac tatgacagca ccaaggatga tctttcctgg 1920

tccaaaacag ataaatggat tgttatatcc agaactcaca gcccaacctg acaacctgac 1980

tgctgtgggc tgctcactgg ctttagctgc tgtcttcccc ctggggctcg atggttacca 2040

cattgggagg aaccagtttc ctttcgtctg ccaggcccgc ctctggctcc tgggcctggg 2100

ctttagtctg ggctacggtt ccatgttcac caagatttgg tgggtccaca cggtcttcac 2160

aaagaaggaa gaaaagaagg agtggaggaa gactctggaa ccctggaagc tgtatgccac 2220

agtgggcctg ctggtgggca tggatgtcct cactctcgcc atctggcaga tcgtggaccc 2280

tctgcaccgg accattgaga catttgccaa ggaggaacct aaggaagata ttgacgtctc 2340

tattctgccc cagctggagc attgcagctc caggaagatg aatacatggc ttggcatttt 2400

ctatggttac aaggggctgc tgctgctgct gggaatcttc cttgcttatg agaccaagag 2460

tgtgtccact gagaagatca atgatcaccg ggctgtgggc atggctatct acaatgtggc 2520

agtcctgtgc ctcatcactg ctcctgtcac catgattctg tccagccagc aggatgcagc 2580

ctttgccttt gcctctcttg ccatagtttt ctcctcctat atcactcttg ttgtgctctt 2640

tgtgcccaag atgcgcaggc tgatcacccg aggggaatgg cagtcggagg cgcaggacac 2700

catgaagaca gggtcatcga ccaacaacaa cgaggaggag aagtcccggc tgttggagaa 2760

ggagaaccgt gaactggaaa agatcattgc tgagaaagag gagcgtgtct ctgaactgcg 2820

ccatcaactc cagtctcggc agcagctccg ctcccggcgc cacccaccga cacccccaga 2880

accctctggg ggcctgccca ggggacccccc tgagcccccc gaccggctta gctgtgatgg 2940

gagtcgagtg catttgcttt ataagtgagg gtagggtgag ggaggacagg ccagtagggg 3000

gagggaaagg gagaggggaa gggcagggga ctcaggaagc agggggtccc catccccagc 3060

tgggaagaac atgctatcca atctcatctc ttgtaaatac atgtcccccc gtgagttctg 3120

ggctgatttg ggtctctcat acctctggga aacagacctt tttctctctt actgcttcat 3180

gtaattttgt atcacctctt cacaatttag ttcgtacctg gcttgaagct gctcactgct 3240

cacacgctgc ctcctcagca gcctcactgc atctttctct tcccatgcaa caccctcttc 3300

tagttaccac ggcaacccct gcagctcctc tgcctttgtg ctctgttcct gtccagcagg 3360

ggtctcccaa caagtgctct ttccacccca aaggggcctc tccttttctc cactgtcata 3420

atctctttcc atcttacttg cccttctata ctttctcaca tgtggctccc cctgaatttt 3480

gcttcctttg ggagctcatt cttttcgcca aggctcacat gctccttgcc tctgctctgt 3540

gcactcacgc tcagcacaca tgcatcctcc cctctcctgc gtgtgcccac tgaacatgct 3600

catgtgtaca cacgcttttc ccgtatgctt tcttcatgtt cagtcacatg tgctctcggg 3660

tgccctgcat tcacagctac gtgtgcccct ctcatggtca tgggtctgcc cttgagcgtg 3720

tttgggtagg catgtgcaat ttgtctagca tgctgagtca tgtctttcct atttgcacac 3780

gtccatgttt atccatgtac tttccctgtg taccctccat gtaccttgtg tactttcttc 3840

ccttaaatca tggtattctt ctgacagagc catatgtacc ctaccctgca cattgttatg 3900

cacttttccc caattcatgt ttggtggggc catccacacc ctctccttgt cacagaatct 3960

ccatttctgc tcagattccc cccatctcca ttgcattcat gtactaccct cagtctacac 4020

tcacaatcat cttctcccaa gactgctccc ttttgttttg tgttttttg aggggaatta 4080

aggaaaaata agtgggggca ggtttggaga gctgcttcca gtggatagtt gatgagaatc 4140

ctgaccaaag gaaggcaccc ttgactgttg ggatagacag atggacctat ggggtgggag 4200

gtggtgtccc tttcacactg tggtgtctct tggggaagga tctccccgaa tctcaataaa 4260

ccagtgaaca gtgtgactcg gcaaaaaaaa aaaa 4294

<210> 5
<211> 5786
<212> DNA

<213> 智慧人

<400> 5
gccgcccctg agcagcctcg ccttcgcctc ccgcgtttcc tgccgtccgc cctcccccgg 60

ccgagctcca ggggctgccg cctagcagct cccggcggga gagcggttca gagcgcgcac 120

gggggcgggc ggaggcggcc cggtgcgggg cggccgcgct ggagagaggc gcgcgcggag 180

acgccggccc ccctctccgc gtttgctcgc ttgctccccg cctcccgcac tccgctcgct 240

cccacccctt cccggcgtga ttgatccgtc acgggcgccg ccgctgccgc cgccgccgcg 300

gccgttctga gccgagccgg aaccctagcc cgagacggag ccggggcccg ggccggcgcc 360

attgcgcggg cgccgcggga agaccttggc gcggggcggc gggccgggcc aggccatgcg 420

ggccgagtga gccggcgccc gcagcccgcg gcgcggcatg gcttccccgc ggagctccgg 480

gcagcccggg ccgccgccgc cgccgccacc gccgcccgcg cgcctgctac tgctactgct 540

gctgccgctg ctgctgcctc tggcgcccgg ggcctggggc tgggcgcggg gcgccccccg 600

gccgccgccc agcagcccgc cgctctccat catgggcctc atgccgctca ccaaggaggt 660

ggccaagggc agcatcgggc gcggtgtgct ccccgccgtg gaactggcca tcgagcagat 720

ccgcaacgag tcactcctgc gcccctactt cctcgacctg cggctctatg acacggagtg 780

cgacaacgca aaagggttga aagccttcta cgatgcaata aaatacgggc cgaaccactt 840

gatggtgttt ggaggcgtct gtccatccgt cacatccatc attgcagagt ccctccaagg 900

ctggaatctg gtgcagcttt cttttgctgc aaccacgcct gttctagccg ataagaaaaa 960

ataccttat ttctttcgga ccgtcccatc agacaatgcg gtgaatccag ccattctgaa 1020

gttgctcaag cactaccagt ggaagcgcgt gggcacgctg acgcaagacg ttcagaggtt 1080

ctctgaggtg cggaatgacc tgactggagt tctgtatggc gaggacattg agatttcaga 1140

caccgagagc ttctccaacg atccctgtac cagtgtcaaa aagctgaagg ggaatgatgt 1200

gcggatcatc cttggccagt ttgaccagaa tatggcagca aaagtgttct gttgtgcata 1260

cgaggagaac atgtatggta gtaaatatca gtggatcatt ccgggctggt acgagccttc 1320

ttggtgggag caggtgcaca cggaagccaa ctcatcccgc tgcctccgga agaatctgct 1380

tgctgccatg gagggctaca ttggcgtgga tttcgagccc ctgagctcca agcagatcaa 1440

gaccatctca ggaaagactc cacagcagta tgagagagag tacaacaaca agcggtcagg 1500

cgtggggccc agcaagttcc acgggtacgc ctacgatggc atctgggtca tcgccaagac 1560

actgcagagg gccatggaga cactgcatgc cagcagccgg caccagcgga tccaggactt 1620

caactacacg gaccacacgc tgggcaggat catcctcaat gccatgaacg agaccaactt 1680

cttcggggtc acgggtcaag ttgtattccg gaatggggag agaatgggga ccattaaatt 1740

tactcaattt caagacagca gggaggtgaa ggtgggagag tacaacgctg tggccgacac 1800

actggagatc atcaatgaca ccatcaggtt ccaaggatcc gaaccaccaa aagacaagac 1860

catcatcctg gagcagctgc ggaagatctc cctacctctc tacagcatcc tctctgccct 1920

caccatcctc gggatgatca tggccagtgc ttttctcttc ttcaacatca agaaccggaa 1980

tcagaagctc ataaagatgt cgagtccata catgaacaac cttatcatcc ttggagggat 2040

gctctcctat gcttccatat ttctctttgg ccttgatgga tcctttgtct ctgaaaagac 2100

ctttgaaaca ctttgcaccg tcaggacctg gattctcacc gtgggctaca cgaccgcttt 2160

tggggccatg tttgcaaaga cctggagagt ccacgccatc ttcaaaaatg tgaaaatgaa 2220

gaagaagatc atcaaggacc agaaactgct tgtgatcgtg gggggcatgc tgctgatcga 2280

cctgtgtatc ctgatctgct ggcaggctgt ggacccccctg cgaaggacag tggagaagta 2340

cagcatggag ccggacccag caggacggga tatctccatc cgccctctcc tggagcactg 2400

tgagaacacc catatgacca tctggcttgg catcgtctat gcctacaagg gacttctcat 2460

gttgttcggt tgtttcttag cttgggagac ccgcaacgtc agcatccccg cactcaacga 2520

cagcaagtac atcgggatga gtgtctacaa cgtggggatc atgtgcatca tcggggccgc 2580

tgtctccttc ctgacccggg accagcccaa tgtgcagttc tgcatcgtgg ctctggtcat 2640

catcttctgc agcaccatca ccctctgcct ggtattcgtg ccgaagctca tcaccctgag 2700

aacaaaccca gatgcagcaa cgcagaacag gcgattccag ttcactcaga atcagaagaa 2760

agaagattct aaaacgtcca cctcggtcac cagtgtgaac caagccagca catcccgcct 2820

ggagggccta cagtcagaaa accatcgcct gcgaatgaag atcacagagc tggataaaga 2880

cttggaagag gtcaccatgc agctgcagga cacaccagaa aagaccacct acattaaaca 2940

gaaccactac caagagctca atgacatcct caacctggga aacttcactg agagcacaga 3000

tggaggaaag gccattttaa aaaatcacct cgatcaaaat ccccagctac agtggaacac 3060

aacagagccc tctcgaacat gcaaagatcc tatagaagat ataaactctc cagaacacat 3120

ccagcgtcgg ctgtccctcc agctccccat cctccaccac gcctacctcc catccatcgg 3180

aggcgtggac gccagctgtg tcagcccctg cgtcagcccc accgccagcc cccgccacag 3240

acatgtgcca ccctccttcc gagtcatggt ctcgggcctg taagggtggg aggcctgggc 3300

ccggggcctc ccccgtgaca gaaccacact gggcagaggg gtctgctgca gaaacactgt 3360

cggctctggc tgcggagaag ctgggcacca tggctggcct ctcaggacca ctcggatggc 3420

actcaggtgg acaggacggg gcaggggggag acttggcacc tgacctcgag ccttatttgt 3480

gaagtcctta tttcttcaca aagaagagga acggaaatgg gacgtcttcc ttaacatctg 3540

caaacaagga ggcgctggga tatcaaactt gcaaaaaaaa aaaaaaaaca aaacaaaaaa 3600

aaaaactaga caaggagaga ggcactagaa ctccagctgg aagtcacgga gtggctcgag 3660

cagccttggg aagaggcaag gagcttctga agaaactgcc tctgcacaca catcactggc 3720

tgtgacccct caggctagcc cttctccact ctgggggagg aggtgggaag ggccaccagg 3780

cccccagctg ccaggccagc tgaccccagc cttcctggaa cagggagtct gcaggagcgc 3840

agacaggcac agccctggag caggcaggcc gagggctgcg gcactggagc aggctgactt 3900

acatgctcca catgggacct gtgtcaccca atgagatgtt tgttactctg gtaaatgcca 3960

cacgttaaca caataacacc cattcctggg accgtgggga tttagggcac gtcactgcag 4020

acacgctctg cagcattcac cgacagtctg tcatgcaccc accacgttgg ccacgtcctt 4080

gtgttcctat cggatgctcc cagtaaccag ggggaccacc cgagctaatc atggaatgtc 4140

tgttcccagc aaacacgata aagaaagatt gtgcacttta acctctctca tcagggccca 4200

agggctggct gggatttttt ttttttttt ttcccactaa ctttgtttct gaccaaagtg 4260

aattggaggc attctgctaa aagacatccc cgtagacata ggggagagag ttgctggctg 4320

agggcttccc ttggcttcca gaaggcagcc ttccatccag acaagccagt gagctctccc 4380

cttgggatca ctggggtgat cagtcagcag attgattctc attcataaga tcattcctcc 4440

ctttaaattg agcccctaag agcactggcc tgggagtcag acagacctgg gttcaagtcc 4500

tcagtcccct gcccactccc tacgtgactt tgatcaggtc actagtgtct ctctgagcct 4560

cagtttcccc tctgtaactt ggggttgaac taaaacacct gtcctgccta cctcacaagg 4620

tcactctgag gattgaaact tgatcttgtc caggaaagct ttgtaccaaa cagtgaagcc 4680

gccctgatcc gtgaggtatg agtatgactc tgaccttcag ccctccctac agccgggggt 4740

gtggcccaga gaagcttcca gcacagccct ctacccagaa catccgggct ggagggaggc 4800

tcccagtgac ttttctgaca ttcctagaca ggttcattct ttgctcaaga aaggcctgaa 4860

tgacaatgtc caggatgtct gcacaactga gcagctcgct cactccctaa agaaacctat 4920

tggcagcttc aacaggcagg caataatctc ttcccagaac cactgcagtc aggaataaac 4980

tgttttctcc accaggcttt gacaaaaggg cccacaggaa tcttaccaat gccaacattt 5040

caaagcaccc tatttcacgt agcatagctt tctgctcccc ttccccaaag agaggttatg 5100

gaggtactgt agcttttagg gaaaaaaaaa atgttaacac atcacaggtc aagttgaagt 5160

cattctctgt ttaggcacta aaaatcggtg ttgtcactca ctgtgtatta ccagtattta 5220

cttgctttct tgatttcacc aaaaccaaat ttaatttaaa ggaccacatt aatttttcaa 5280

agggaaagag acaattaatt gtacataatg tatacacaca caaaaaaaaa aatacctgta 5340

gaaatattat tccagcatag caggaaaaca aacaaaagta ttggactgtc ggaggtgagc 5400

ctgtgcgtct gtaacccttt gtgactcctg agcgtgcgct gtcttctagg ttaactcacg 5460

aagtacattc tctgtcttac tgatactgta ggttcaccca ttttttttta atttcctcgc 5520

aaataacaag acccacagaa gtgactctag ctacttaatg gttctgttct tttatatgca 5580

gcaaacacac cgtccatttc tgaagaggct tcggcctgaa ggcattttcc aatgatgtta 5640

gtgcacaaaa cgctttaaat tagactggaa ctgccagaat caaatgtaaa tgaggaattt 5700

ctcgtacccc tactgcatgg tatcgatttt taataaattg ttgcaaattt gtttttatga 5760

ataaaaggaa aaaacctgtc gtcttt 5786

五、中文發明摘要：

本發明揭示藉由視情況與抗痙攣劑或 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥組合，投予具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥來治療痙攣之方法。特定言之，本發明揭示藉由與 R-巴氯芬（baclofen）之結腸可吸收前藥組合，投予加巴噴丁（gabapentin）之結腸可吸收前藥或普瑞巴林（pregabalin）之結腸可吸收前藥來治療痙攣之方法。

六、英文發明摘要：

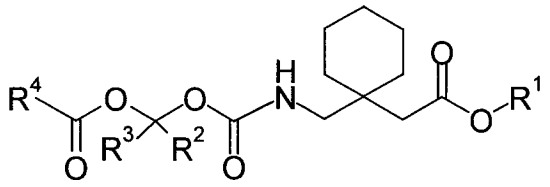
Methods of treating spasticity by administering a colonically absorbable prodrug of a GABA analog having antispastic activity that is not directly mediated by the $GABA_B$ receptor, optionally in combination with an antispasticity agent or a colonically absorbable prodrug of a $GABA_B$ receptor agonist are disclosed. In particular, methods of treating spasticity by administering a colonically absorbable prodrug of gabapentin or a colonically absorbable prodrug of pregabalin, in combination with a colonically absorbable prodrug of R-baclofen are disclosed.

十、申請專利範圍：

1.一種具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗痙攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥及抗痙攣劑之組合的用途，其係用於製造治療患者痙攣之醫藥品，其中該 GABA 類似物之前藥及抗痙攣劑之組合量係治療上有效的。

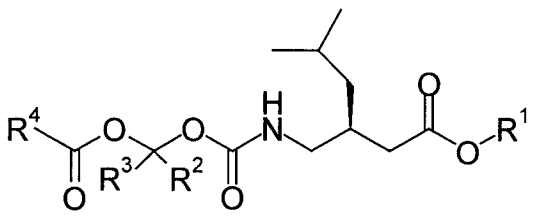
2.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 GABA 類似物之結腸可吸收前藥係選自加巴噴丁（gabapentin）之結腸可吸收前藥及普瑞巴林（pregabalin）之結腸可吸收前藥。

3.如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該加巴噴丁之結腸可吸收前藥係選自式（I）化合物：



（I）

且該普瑞巴林之結腸可吸收前藥係選自式（II）化合物：



（II）

及前述各物中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基、及經取代之雜芳基烷基；

R^2 及 R^3 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、胺甲醯基、經取代之胺甲醯基、環烷基、經取代之環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基、及經取代之雜芳基烷基；或 R^2 及 R^3 與其所鍵結之碳原子一起形成選自環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、及經取代之雜環烷基環之環；且

R^4 係選自醯基、經取代之醯基、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基、及經取代之雜芳基烷基。

4.如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R^1 為氫。

5.如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R^2 及 R^3 係獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基。

6.如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R^2 及 R^3 中之一者為 C_{1-6} 烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為氫。

7.如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R^4 係選自 C_{1-6}

烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

8.如申請專利範圍第 3 項之用途，其中 R^1 及 R^2 各自為氫；R^3 為 C_{1-6} 烷基；且 R^4 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

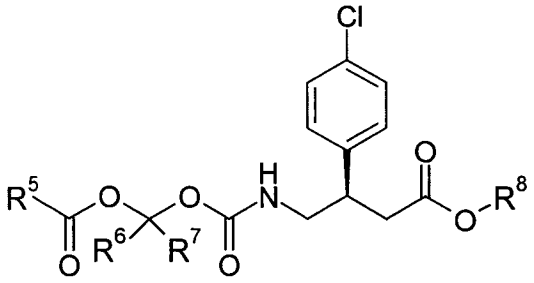
9.如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該式（I）化合物為 1-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}-1-環己烷乙酸且該式（II）化合物為 3-{[(α-異丁醯氧基乙氧基)羰基]胺基甲基}(3S)-5-甲基己酸。

10.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該抗痙攣劑係選自巴氯芬（baclofen）、R-巴氯芬、安定（diazepam）、替紮尼定（tizanidine）、可樂定（clonidine）、丹曲洛林（dantrolene）、4-胺基吡啶、環苯紮林（cyclobenzaprine）、凱他唑侖（ketazolam）、噻加賓（tiagabine）、A 型肉毒桿菌毒素，及前述各物中任一者之前藥。

11.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該抗痙攣劑為 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥。

12.如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該 $GABA_B$ 受體激動劑為 R-巴氯芬。

13.如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該 $GABA_B$ 受體激動劑之結腸可吸收前藥係選自式（IV）化合物：



（IV）

及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^5係選自醯基、經取代之醯基、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基、及經取代之雜芳基烷基；

R^6及R^7係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基、及經取代之雜芳基烷基；或R^6及R^7與其所鍵結之碳原子一起形成選自環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、及經取代之雜環烷基環之環；且

R^8係選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、芳基二烷基矽烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基烷基、經取代之雜芳基烷基、及三烷基矽烷基。

14.如申請專利範圍第 13 項之用途，其中 R^8 為氫。

15.如申請專利範圍第 13 項之用途，其中 R^6 及 R^7 係獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基。

16.如申請專利範圍第 13 項之用途，其中 R^6 及 R^7 中之一者為 C_{1-6} 烷基且 R^6 及 R^7 中之另一者為氫。

17.如申請專利範圍第 13 項之用途，其中 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

18.如申請專利範圍第 13 項之用途，其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基；R^6 為 C_{1-6} 烷基；R^7 為氫；且 R^8 為氫。

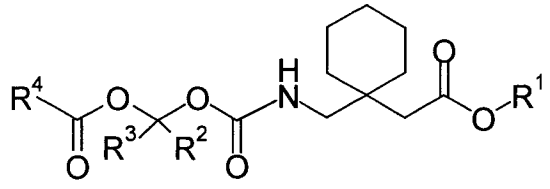
19.如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該式（IV）化合物為(3R)-4-{[(1S)-2-甲基-1-(2-甲基丙醯氧基)丙氧基]羰基胺基}-3-(4-氯苯基)丁酸或其醫藥學上可接受之鹽。

20.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 GABA 類似物之結腸可吸收前藥係口服投予。

21.如申請專利範圍第 20 項之用途，其中該 GABA 類似物之結腸可吸收前藥係以持續釋放口服劑型投予。

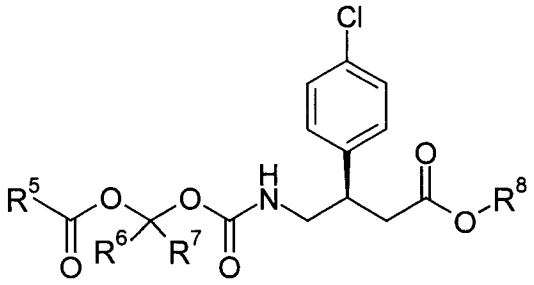
22.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中在投予該 GABA 類似物之結腸可吸收前藥及該抗痙攣劑之後該 GABA 類似物之治療有效量及該抗痙攣劑之治療有效量在該患者血漿中維持至少約 4 小時之時期。

23.一種式（I）之加巴噴丁之結腸可吸收前藥



（I）

或其醫藥學上可接受之鹽及式（IV）之 $GABA_B$ 激動劑之結腸可吸收前藥

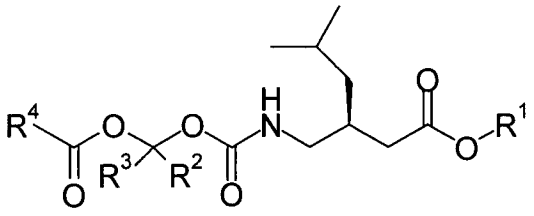


（IV）

或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造治療患者癎攣之醫藥品，

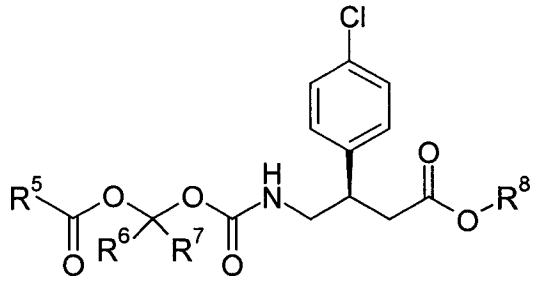
其中 R^1 及 R^2 各自為氫；R^3 為 C_{1-6} 烷基；且 R^4 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；其中 R^7 及 R^8 各自為氫；R^6 為 C_{1-6} 烷基；且 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

24.一種用途式（II）之普瑞巴林之結腸可吸收前藥：



（II）

或其醫藥學上可接受之鹽及式（IV）之 $GABA_B$ 激動劑之結腸可吸收前藥：



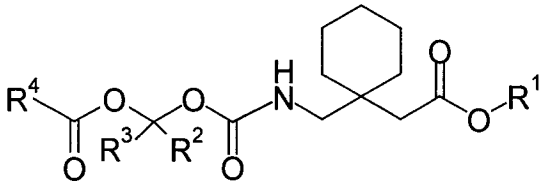
（IV）

或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造治療患者癌攣之醫藥品，

其中 R^1 及 R^2 各自為氫；R^3 為 C_{1-6} 烷基；且 R^4 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；其中 R^7 及 R^8 各自為氫；R^6 為 C_{1-6} 烷基；且 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

25.一種治療患者癌攣之醫藥組合物，其包含具有非直接由 $GABA_B$ 受體介導之抗癌攣活性的 GABA 類似物之結腸可吸收前藥及抗癌攣劑，其中該 GABA 類似物之前藥及抗癌攣劑之組合量係治療上有效的。

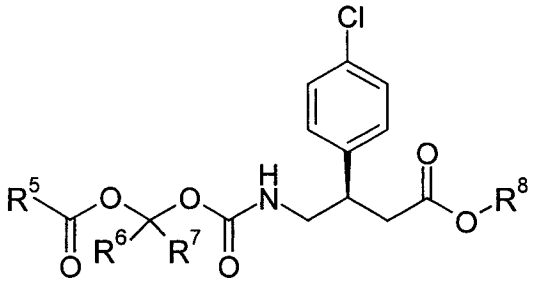
26.一種治療患者癌攣之醫藥組合物，其包含式（I）之加巴噴丁之結腸可吸收前藥：



（I）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 及 R^2 各自為氫；R^3 為 C_{1-6} 烷基；且 R^4 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；

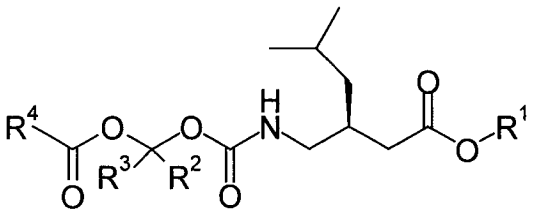
及式（IV）之 $GABA_B$ 激動劑之結腸可吸收前藥：



（IV）

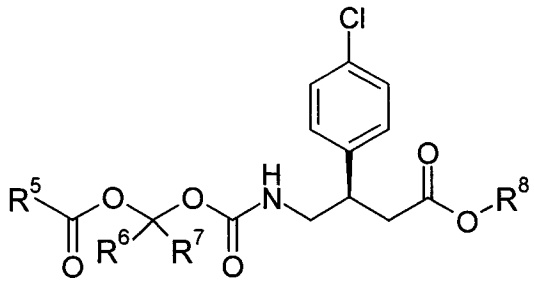
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自為氫；R^6 為 C_{1-6} 烷基；且 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

27.一種治療患者痙攣之醫藥組合物，其包含式（II）之普瑞巴林之結腸可吸收前藥：



（II）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 及 R^2 各自為氫；R^3 為 C_{1-6} 烷基；且 R^4 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基；及式（IV）之 $GABA_B$ 激動劑之結腸可吸收前藥：

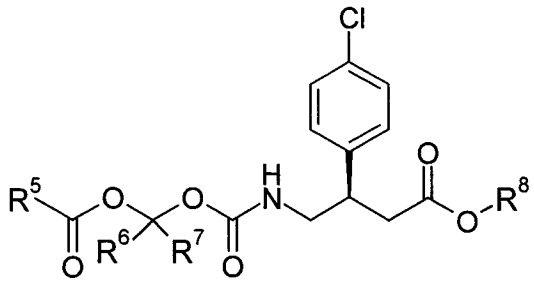


（IV）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自為氫；R^6 為 C_{1-6} 烷基；且 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

十一、圖式：

無



（IV）

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自為氫；R^6 為 C_{1-6} 烷基；且 R^5 係選自 C_{1-6} 烷基及經取代之 C_{1-6} 烷基。

十一、圖式：

無

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

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