

公 告 本

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：93127030

※ 申請日期：93. 9. 7

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

AbIK³¹/₄₁, AbIK³¹/₄₉₈,
AbIP²⁵/₀

用於鑑定經改良非鎮靜性 α -2 激動劑之新穎方法

NOVEL METHODS FOR IDENTIFYING IMPROVED,
NON-SEDATING α -2 AGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐樂根公司

ALLERGAN, INC.

代表人：(中文/英文)

馬丁 阿 福耶特

VOET, MARTIN A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州歐文鎮杜邦道 2525 號

2525 DUPONT DRIVE, IRVINE, CA 92612, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1.丹尼爾 W 吉爾

GIL, DANIEL W.

2.約翰 E 當尼羅

DONELLO, JOHN E.

國 籍：(中文/英文)

1.-2.均美國 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：

1. 美國；2003年09月12日；60/502,840

2. 美國；2004年07月15日；10/891,740

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體而言係關於分子醫學，且更特定言之，係關於相較於對 α -1腎上腺素受體，而對 α -2腎上腺素受體具有高度選擇性的 α -2腎上腺素激動劑。

【先前技術】

多種病症可至少部分地由交感神經系統調節，包括多種與壓力相關之病症。該等交感神經性病症包括(不限於)：感覺超敏性，例如與肌纖維痛或諸如偏頭痛之頭痛相關的感覺超敏性；諸如大腸急躁症及消化不良之胃腸道疾病；諸如牛皮癬之皮膚病症；心血管失調；心動過速；諸如雷諾氏(Raynaud's)綜合症及硬皮病之周邊血管收縮失調；恐慌發作；諸如II型糖尿病、抗胰島素及肥胖之代謝失調；肌肉收縮失調，包括骨骼肌收縮失調、平滑肌收縮失調、強直、及與緊張型頭痛相關之肌肉收縮失調；諸如過度進食及藥物依賴之行為失調；及性功能障礙。

不幸地，由於會同時發生鎮靜效果，所以用 α -2激動劑治療交感神經性病症並不令人滿意。此同一問題限制了有效 α -2腎上腺素激動劑治療包括神經病症、眼睛病症及慢性疼痛之其它病症。因此，需要用於預防或減輕交感神經性病症、神經病症、眼睛病症及慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用之新穎方法及用於鑑定用作治療之有效非鎮靜性 α -2激動劑之方便篩選方法。本發明滿足了此等需要，且亦提供了相關優勢。

【發明內容】

本發明提供一種預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊投與有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。

本文進一步提供一種預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊方式投與有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。

本發明另外提供一種預防或減輕神經病徵而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊方式投與有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕神經病徵而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。

本文亦提供一種預防或減輕眼睛病徵而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊方式投與有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕眼睛病徵而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。

本發明進一步提供一種用於篩選 α -2A/ α -1A選擇性激動劑的方法，該激動劑一經周邊方式投與即可預防或減輕交

感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用。該種篩選方法係藉由確定相較於對 α -1A受體試劑活化 α -2A受體之功能選擇性來實踐，其中相較於對 α -1A受體對活化 α -2A受體具有高度選擇性的試劑係一經周邊投與即預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。

【實施方式】

腎上腺素受體會調節對兒茶酚胺、降腎上腺素及腎上腺素之生理反應，且其係具有七個穿膜之G蛋白偶合受體總科中的組員。此等受體在藥理學上分為 α -1、 α -2及 β -腎上腺素受體類型，其涉及不同的生理功能，包括心血管及中樞神經系統之功能。 α -腎上腺素受體調節刺激性及抑制性功能： α -1腎上腺素受體通常為刺激性後突觸受體，其通常調節效應器官中之反應，而 α -2腎上腺素受體位於突觸後以及突觸前，其中其抑制神經傳遞素的釋放。目前， α -2腎上腺素受體之激動劑在臨床上用於治療高血壓、青光眼、痙攣及注意力缺失症，用於壓制鴉片戒斷，作為全身麻醉之輔助劑及用於治療癌症疼痛。

目前， α -2腎上腺素受體基於其藥理學及分子特徵分為三種亞型： α -2A/D（在人類中為 α -2A且在大鼠中為 α -2D）； α -2B；及 α -2C（Bylund等人，Pharmacol. Rev. 46：121-136（1994）；及Hein與Kobilka，Neuropharmacol. 34：357-366（1995））。 α -2A及 α -2B亞型可調控一些血管床中之動脈收縮，且 α -2A及 α -2C亞型調節來自交感神經末梢之降腎上腺素釋放的反饋抑制。 α -2A亞型亦調節 α -2腎上腺素激動劑的

許多中心效應 (Calzada及ArtiZano, Pharmacol. Res. 44 : 195-208 (2001); Hein等人, Ann. NY Acad. Science 881 : 265-271 (1999); 及Ruffolo (編著), α -Adrenoreceptors : Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology S. Karger Publisher's Inc. Farmington, CT (1991))。

先前研究已顯示，降腎上腺素對 α -2C受體的親和力 ($K_i=650$ nM)高於對 α -2A受體的親和力 ($K_i=5800$ nM; Link等人, Mol. Pharm. 42 : 16-27 (1992))。因此，對降腎上腺素釋放之自動抑制作用在低降腎上腺素濃度下係藉由 α -2C受體調節，且在高降腎上腺素濃度下係藉由 α -2A受體調節 (Altman等人, Mol. Pharm. 56 : 154-161 (1999))。因此，基礎降腎上腺素釋放之反饋抑制係藉由 α -2C受體來調節，而 α -2A受體則在高頻率刺激條件下調節釋放之反饋抑制 (Hein等人, Ann. N.Y. Acad. Sci. 881 : 265-271 (1999))。如本文實例I中所揭示，在基礎(或低頻率刺激)條件下具有減小的交感流出之突觸前抑制的 α -2C剔除小鼠藉由苯腎上腺素治療而對 α -1受體活性的增加更敏感(參看圖2)。此外，如本文圖3所示， α -2A剔除小鼠對硫前列酮誘導之觸覺超敏性更敏感，而在 α -2C剔除小鼠中，硫前列酮敏感性與野生型小鼠之硫前列酮敏感性相同。此等結果證明硫前列酮治療導致高頻率交感神經刺激，此係由以下事實證明，即僅缺乏高頻率交感流出之突觸前抑制的 α -2A剔除小鼠展現了降低的硫前列酮誘導之觸覺超敏性之臨限值。

如本文實例II所揭示，溴莫尼定在具有硫前列酮誘導之

觸覺超敏性的野生型及 α -2C剔除小鼠中均具止痛作用。相比之下，氯壓定(clonidine)在野生型小鼠中具止痛作用，但在 α -2C剔除小鼠中卻不具止痛作用(比較圖5b與d)。正如吾人所預期，氯壓定與溴莫尼定在缺乏調節止痛活性之脊髓 α -2A腎上腺素受體的 α -2A剔除小鼠中均不具止痛作用。因此，在充當交感神經性病徵之模型的經硫前列酮處理的 α -2C剔除小鼠中，全激動劑(pan-agonist)溴莫尼定及氯壓定具有顯著不同的活性。本文中所揭示之額外結果證明：在野生型小鼠中，溴莫尼定具有止痛活性而不會同時發生鎮靜作用，但諸如替紫尼定(tizanidine)或氯壓定之其它全激動劑並非如此(參看圖6)。此外，在功能檢定中，與展現低於10倍選擇性之諸如氯壓定及替紫尼定的其它全激動劑相比，溴莫尼定對 α -2腎上腺素受體(相對於 α -1受體)更具選擇性(高於1000倍)(參看圖7及表3)。此等結果證明了全激動劑溴莫尼定與氯壓定之差異功能活性，並表明 α -2相對於 α -1之功能選擇性可有利於治療交感神經性病徵及其它病徵而不會同時發生鎮靜作用。

如本文實例V中進一步揭示，在基於細胞之活體外檢定中檢定若干 α -2激動劑之 α -2A/ α -1A功能選擇性。如表4所示，化合物2為具有高度 α -2/ α -1選擇性之試劑，且其比溴莫尼定更具選擇性，此係由其更高之 α -1A/ α -2A效力比指示。此外，另一 α -2激動劑化合物1亦具有高度 α -2/ α -1選擇性，此係藉由在基於細胞之功能檢定中對此化合物所觀測之不可偵測的 α -1A活性等級來證明。此等結果表示：相較於對 α -1A

受體，化合物1及2對 α -2A受體的活化具有高度選擇性。此外，雖然底克思密底特米定(dexmedetomidine)對 α -2A受體比溴莫尼定更有效，但是底克思密底特米定具有低於溴莫尼定之 α -2A/ α -1A選擇性(參看表3及4)。

如本文之實例V所另外揭示，在基於細胞之檢定中所展現的 α -2/ α -1功能選擇性在治療劑量下與活體內鎮靜活性成逆關係。如圖8所揭示，對 α -2/ α -1活體外功能最具選擇性的 α -2激動劑係減輕硫前列酮誘導之觸覺敏感性而不會同時發生鎮靜作用的相同激動劑。詳言之，經口投與1 μ g/kg劑量的化合物1使敏感化減小50% (實線，左軸)，且在高於1 μ g/kg有效劑量之100倍、甚至1000倍的劑量下具有低於30%鎮靜(空菱形，右軸)(參看圖8，左下面)。經腹膜內給藥獲得類似結果。此外，經腹膜內投與10 μ g/kg化合物2亦使敏感化減小高於50% (實線，左軸)，且在10倍大劑量下具有低於30%鎮靜。總而言之，此等結果表示：在基於細胞之活體外功能檢定中， α -2激動劑之 α -2A/ α -1A腎上腺素受體選擇性在全身性或其它周邊投與治療劑量下與活體內鎮靜活性成逆關係。此等結果進一步表示，尤其有用之 α -2激動劑係彼等展現類似於或優於溴莫尼定的 α -2A/ α -1A腎上腺素受體功能選擇性的 α -2激動劑。

基於此等發現，本發明提供用於篩選 α -2A/ α -1A選擇性激動劑的方法，該激動劑一經周邊投與即預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用。該等篩選方法係藉由確定相較於對 α -1A受體試劑活化 α -2A受體的功能選擇性來

實踐，其中相較於對 α -1A受體對活化 α -2A受體具有高度選擇性的試劑係一經周邊投與即預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。如本文中進一步討論，該等 α -2A/ α -1A選擇性激動劑亦可用於預防或減輕神經病徵、眼睛病徵、慢性疼痛及其它病徵而不會同時發生鎮靜作用。

在一實施例中，本發明提供一種用於篩選 α -2A/ α -1A選擇性激動劑的方法，該激動劑一經周邊投與即預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用，該方法係藉由：

(a)確定試劑對 α -2A受體的效力、活性或 EC_{50} ；及(b)確定試劑對 α -1A受體的效力、活性或 EC_{50} ，其中具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比的試劑係預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。在本發明之方法中，所鑒別之選擇性激動劑可具有(不限於)：低於溴莫尼定之 α -1A功效，或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率大至少30%、比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率大兩倍、比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率大五倍或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率大十倍的 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率。在其它實施例中，適用於本發明之選擇性激動劑具有比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率大至少二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、六十倍、七十倍、八十倍、九十倍或100倍的 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率。

多種檢定法中的任一種均適用於本發明之篩選方法。在一實施例中，試劑對 α -2A受體的效力、活性或 EC_{50} 係藉由

檢定腺苷酸環化酶活性之抑制來確定。作為非限制實例，腺苷酸環化酶活性之抑制可在(例如)穩定地表現諸如人類 α -2A受體之 α -2A受體的PC12細胞中得以檢定。在另一實施例中，試劑對 α -1A受體的效力、活性或EC₅₀係藉由檢定胞內鈣來確定。作為非限制實例，胞內鈣可在穩定地表現諸如牛 α -1A受體之 α -1A受體的HEK293細胞中得以檢定。

激動劑選擇性可使用多種常用功能檢定法的任一種來表徵，例如量測最親近受體活化之試劑之反應的基於細胞之活體外檢定法。有用檢定法包括(不限於)用於分析最親近 α -2受體活化之功能的活體外檢定法，諸如環狀AMP檢定法或GTP γ S結合檢定法(Shimizu等人，J. Neurochem. 16：1609-1619 (1969)；Jasper等人，Biochem. Pharmacol. 55：1035-1043 (1998))；及用於分析最親近 α -1受體活化之功能的胞內鈣檢定法，諸如FLIPR檢定法及藉由氟-3之鈣脈衝偵測(Sullivan等人，Methods Mol. Biol. 114：125-133 (1999)；Kao等人，J. Biol. Chem. 264：8179-8184 (1989))。本文以下實例II揭示了 α -2A選擇性檢定法，該等檢定法係基於在穩定地表現 α -2A受體之PC12細胞中佛司可林(forskolin)誘導之cAMP積聚的抑制及在穩定地表現 α -1A受體之HEK293細胞中胞內鈣的增加。額外的有用檢定法包括(不限於)：諸如閃爍親近檢定法之肌醇磷酸檢定法(Brandish等人，Anal. Biochem. 313：311-318(2003))；用於 β -抑制蛋白(β -arrestin)GPCR封存之檢定法，諸如生物螢光共振能量轉移檢定法(Bertrand等人，J. Receptor Signal Transduc. Res. 22：

533-541 (2002))；及細胞感受器微生理機能測驗檢定法 (Neve等人, J. Biol. Chem. 267: 25748-25753 (1992))。用於最親近 α -2及 α -1受體功能之此等及額外檢定法係常用的，且在此項技術中熟知。

作為非限制實例，GTP γ S檢定法係在本發明之方法中適用於確定相較於對 α -1A受體試劑活化 α -2A受體之功能選擇性的檢定法。 α -2腎上腺素受體經由將 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S受體催化換為GDP來調節將鳥嘌呤核苷5'-O-(γ -硫)三磷酸($[^{35}\text{S}]$ GTP γ S)併入單離膜中的G蛋白中。基於 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S併入之檢定法可基本上按照Jasper等人(上述，1998)中所述來執行。簡而言之，經待測試之試劑處理之匯合細胞係自磷酸鹽緩衝生理鹽水中之組織培養皿收集，接著在4°C、300 x g下離心5分鐘。使用Polytron Disrupter(設定為#6，5秒鐘)，將細胞離心塊重新懸浮於冷溶離緩衝液(5 mM Tris/HCl、5 mM EDTA、5 mM EGTA、0.1 mM PMSF，pH值為7.5)中，且在4°C、34,000 x g下離心15分鐘，接著重新懸浮於冷溶離緩衝液中，並如上再次離心。在第二洗滌步驟之後，將膜製劑之等分試樣置於膜緩衝液(50 mM Tris/HCl、1 mM EDTA、5mM MgCl₂、及0.1 mM PMSF，pH值為7.4)中，並在-70°C下冰凍直至用於結合檢定。

在1250 Ci/mmol之比活性下使用 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S來檢定GTP γ S 併入。將冰凍之膜等分試樣解凍，在培育緩衝液(50 mM Tris/HCl、5 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM DTT、1 mM普萘洛爾(propranolol)、2 mM GDP，pH

值為7.4)中稀釋，並在0.3 nM最終濃度、25°C下用放射性配位體培育60分鐘。培育後，藉由玻璃纖維過濾器(Whatman GF/B，經0.5%牛血清白蛋白預處理)將樣品過濾在96孔細胞收集器中，並用4 ml冰冷的洗滌緩衝液(50 mM Tris/HCl、5 mM MgCl₂、100 mM NaCl，pH值為7.5)洗滌4次。烘乾後，將濾液轉移至含有5 ml Beckman's Ready Protein[®]閃爍雞尾酒的用於計數之閃爍管中。接著，為 α -2A受體確定待測試之試劑的EC₅₀及最大效果(功效)。

應瞭解，有用的檢定法通常係使用僅天然表現顯著量的單一 α -腎上腺素受體亞型的細胞或使用僅表現顯著量的單一重組 α -腎上腺素受體亞型的轉染細胞來執行。作為非限制實例，腎上腺素受體可為人類受體或其具有類似藥理性的同源物。如本文所揭示，本發明之篩選方法較佳係藉由受體最親近檢定法來實踐，即其中受體反應未被放大或僅最低限度地放大之檢定法或其中檢定快速訊號之檢定法。因此，熟悉此項技術者將優選使用除受體選擇及放大技術(Receptor Selection and Amplification Technology, RSAT)檢定法之外的檢定法及其中部分及全部激動作用(agonism)未經良好區分的類似檢定法。

本文所揭示之治療方法依靠" α -2A/ α -1A選擇性激動劑"，本文中所用之術語" α -2A/ α -1A選擇性激動劑"意指具有下列特性之化合物：(1)相對於溴莫尼定，對包括 α -2A腎上腺素受體在內之一或多種 α -2腎上腺素受體具有高於25%功效；及(2)進一步具有低於溴莫尼定之 α -1A功效或高於溴莫尼定

之 α -1A/ α -2A效力比。該種化合物可對 α -2A腎上腺素受體具有選擇性，或可為非選擇性。因此，術語 α -2A/ α -1A選擇性激動劑涵蓋(不限於)：全 α -2激動劑； α -2A選擇性激動劑；及專用於 α -2A腎上腺素受體之激動劑。在特定實施例中，本發明之方法利用相對於溴莫尼定對 α -2A受體具有高於30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%功效的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。在另一實施例中，本發明之方法係藉由 α -2A/ α -1A選擇性激動劑來實踐，在用於量測穩定表現牛 α -1A受體之HEK293細胞中胞內鈣含量的受體最親近檢定法(諸如，FLIPR檢定法)中，該 α -2A/ α -1A選擇性激動劑缺乏可偵測的對 α -1A之功效。

功效亦稱為固有活性，其係試劑所達成之最大受體活化的量度。基於本發明之篩選方法的目的，功效較佳使用不會顯著放大受體反應之任一功能檢定法來確定。功效可表示為試劑之最大效果與每一受體亞型之標準激動劑的最大效果之比率或百分比。溴莫尼定(UK14304)通常係用作 α -2A、 α -2B及 α -2C受體之標準激動劑，且本文中用作界定 α -2受體之相對功效之標準。苯腎上腺素係 α -1A、 α -1B及 α -1D受體之公認標準激動劑，且在本文中用作界定 α -1受體之相對功效的標準。

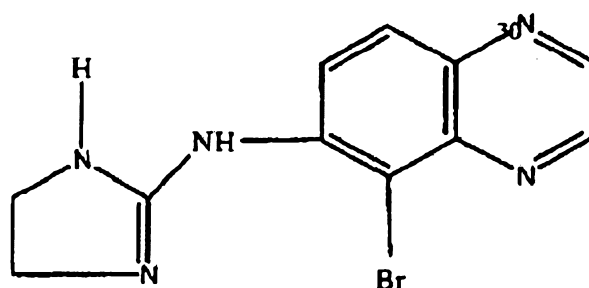
如本文所揭示，相較於對其它 α -2腎上腺素受體，適用於本發明之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可對 α -2A受體具有選擇性或為非選擇性。因此， α -2A/ α -1A選擇性激動劑可為全 α -2激動劑或對 α -2A受體具有選擇性或專用於 α -2A受體之激動

劑，其限制條件為如上所述該激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。在特定實施例中，本發明之方法利用相對於溴莫尼定對 α -2A腎上腺素受體具有高於30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%功效的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。適用於本發明之治療方法的例示性 α -2A/ α -1A選擇性激動劑包括本文所揭示之化合物1及2。化合物1或化合物2之醫藥上可接受之鹽、酯、鹽胺、立體異構體及外消旋混合物亦適用於本發明。應瞭解，除 α -2A激動劑活性之外，適用於本發明之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可視情況具有對一或多種額外腎上腺素受體或其它受體之激動劑或拮抗劑活性，其限制條件為該選擇性激動劑滿足上文關於 α -1A受體所述之準則。

適用於本發明之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可為全 α -2激動劑，本文所使用之術語全 α -2激動劑意指相對於溴莫尼定對每一 α -2A、 α -2B及 α -2C腎上腺素受體均具有高於25%功效的試劑。在特定實施例中，本發明之方法係藉由 α -2A/ α -1A選擇性激動劑來實踐，該 α -2A/ α -1A選擇性激動劑係相對於溴莫尼定對 α -2A、 α -2B及 α -2C腎上腺素受體具有高於30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%功效的全 α -2激動劑。應瞭解，全 α -2激動劑對各種 α -2受體之功效可不相同；作為非限制實例，全 α -2激動劑對 α -2A受體可具有高於80%的功效，對 α -2B受體可具有高於25%的功效，且對 α -2C受體下具有高於25%功效。

在本發明之篩選方法中，將試劑之 α -1A功效或 α -1A/ α -2A

效力比或兩者與溴莫尼定進行比較。本文中所使用之術語"溴莫尼定"意指具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受之衍生物。術語溴莫尼定涵蓋(不限於)：5-溴-6-(2-咪唑啉-2-基胺基)喹啉D酒石酸(1:1)、AlphaganTM及UK14304。溴莫尼定及其醫藥上可接受之衍生物可自商業來源購買或藉由(例如)美國專利第6,323,204號中所述之常用方法來製備。

本文亦提供基於 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之治療方法。例如，本發明提供用於預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊投與有效量的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。在本發明之方法中，選擇性激動劑可具有(不限於)低於溴莫尼定之 α -1A功效，或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大至少30%、比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大兩倍或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大十倍的 α -1A/ α -2A EC₅₀比率。根據本發明之方法可不會同時發生鎮靜作用地預防或減輕多種交感神經性病徵的任一病徵，包括(不限於)：感官

超敏性，例如與肌纖維痛或諸如偏頭痛之頭痛相關的感官超敏性；諸如大腸急躁症及消化不良之胃腸道疾病；諸如牛皮癬之皮膚病症；心血管失調；心動過速；諸如雷諾氏綜合症及硬皮病之周邊血管收縮失調；恐慌發作；諸如II型糖尿病、抗胰島素及肥胖之代謝失調；肌肉收縮失調，包括骨骼肌收縮失調、平滑肌收縮失調、強直、及與緊張型頭痛相關之肌肉收縮失調；行為失調；及性功能障礙。在一實施例中，交感神經性病徵係除交感維持性疼痛之外的病徵，該交感維持性疼痛係任何可藉由交感阻斷來減輕之疼痛。作為非限制實例， α -2A/ α -1A選擇性激動劑可使用經口投與或使用諸如經由貼片之局部投與來經周邊投與。在一實施例中，將有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑全身性投與患者以預防或減輕交感神經性病徵而不會同時發生鎮靜作用。

在一實施例中，本發明之方法適用於預防或減輕與頭痛相關之感覺超敏性而不會同時發生鎮靜作用。在另一實施例中，本發明之方法適用於預防或減輕與偏頭痛相關之感覺超敏性而不會同時發生鎮靜作用。偏頭痛是折磨多於10%人口的頭痛，且其與血管組分相關。在一實施例中，本發明之方法預防或減輕與偏頭痛相關之眼睛超敏性(例如，畏光)而不會同時發生鎮靜作用。應瞭解，本發明之方法適用於預防或減輕與多種形式之偏頭痛中之任一種相關的感覺超敏性，該等形式之偏頭痛包括(但不限於)無先兆之偏頭痛("MO")、有先兆之偏頭痛("MA")、偏頭痛失調，且

作為非限制實例包括腹性偏頭痛、急性混亂偏頭痛、基底(基底動脈)偏頭痛、偏癱型或家族性偏癱型偏頭痛、突然劇烈發作的偏頭痛、眼睛(眼科)偏頭痛、眼肌麻痺偏頭痛或視網膜偏頭痛。此外，本發明之方法可用於預防或減輕與偏頭痛等位發作相關之感覺超敏性，其中存在無頭痛之偏頭痛先兆。偏頭痛先兆為視覺異常、運動異常、精神異常、感覺異常或其它伴隨偏頭痛之神經異常。參看Elrington, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 72 Suppl. II: i110-i115 (2002); Anderson, 上述, 1994; Bennett及Plum, 上述, 1996。

應瞭解，本發明之方法適用於預防或減輕與偏頭痛或其它頭痛相關之各種類型的感覺超敏性中的一或多種。感覺超敏性之類型包括(但不限於)噁心；嘔吐；腹瀉；畏光(不能容忍光)；及畏聲(不能容忍噪音)。感覺超敏性之類型進一步包括(不限於)：視覺異常，諸如明亮閃光(閃爍或閃光暗點(fortification scotomata))或單眼(視網膜)視覺異常或視力偏盲喪失；感覺異常(異常觸碰感)，諸如單側感覺異常；失語症(喪失言語或理解力)；偏癱(身體一側肌肉虛弱或不完全癱瘓)；半感覺缺陷；及眩暈、共濟失調(肌肉協調喪失)或複視。應瞭解，本發明之方法可用於預防或減輕在偏頭痛或其它頭痛之前、期間或之後發生或在無頭痛時(例如)作為偏頭痛等位發作之部分發生的此等或其它類型之感覺超敏性中的一種。

本發明之方法亦可用於預防或減輕與除頭痛外之失調

(例如，亦稱為纖維組織炎之肌纖維痛)相關之多種類型的感覺超敏性中的任一種。肌纖維痛係涉及多個部位之慢性、廣泛的肌與骨骼疼痛及觸痛而無結締組織或其它肌與骨骼疾病徵兆的失調。詳言之，肌纖維痛界定為由 American College of Rheumatology 指定之 11/18 或更多部位的疼痛或觸痛。肌纖維痛常常與干擾睡眠、慢性疲勞、頭痛及大腸急躁症相關 (Bennett 及 Plum，上述，1996)。

多種類型之感覺超敏性可與肌纖維痛相關，且可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用，且其包括(不限於)：對光、噪音、觸碰或氣味的超敏性；不能容忍冷或熱；噁心或類似過敏之症狀，諸如鼻炎、瘙癢或無真實過敏之皮疹。熟悉此項技術者瞭解，本發明之方法可用於預防或減輕與肌纖維痛相關之此等或其它類型之感覺超敏性的任一種而不會同時發生鎮靜作用。

欲根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的交感神經性病症亦可為胃腸道疾病。炎性腸疾病 (IBD) 及大腸急躁症 (IBS) 係影響一半美國人一生的胃腸道疾病，用於炎性腸疾病之費用高於 26 億美元，且用於大腸急躁症之費用高於 80 億美元。與此等及其它胃腸道疾病相關之內臟超敏性的頻率或嚴重性受壓力影響而加重。如本文所揭示，本發明之方法可用於預防或減輕胃腸道疾病而不會同時發生鎮靜作用，包括諸如(不限於)潰瘍性結腸炎 (UC)、克羅恩氏疾病 (Crohn's disease, CD)、大腸急躁症及消化不良的胃腸道疾病。

經常將胃腸道疾病消化不良歸類為生物社會心理失調，且其特徵通常至少部分為進餐後腹上部不適。除餐後上腹部不適或疼痛之外，消化不良之特徵可為：無器官疾病的早飽、噁心、嘔吐、腹脹、氣脹或厭食(Thumshirn, Gut 51 Suppl. 1: i63-66 (2002); Anderson, Dorland's Illustrated Medical Dictionary 第 28 版, W.B. Saunder's Company, Philadelphia (1994)。本文中所使用之術語"消化不良"意指任何形式之受損消化。多種類型之消化不良的任一種均可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用，包括(不限於)與胃的過量酸度相關之酸性消化不良；闌尾性消化不良，亦稱為闌尾消化不良，其中消化不良症狀伴隨慢性闌尾炎；伴隨有胃炎症之卡他性消化不良；奇奇可(chichiko)消化不良，其係在營養不良嬰兒中發現之一種穀粉營養不良病症；涉及與膽囊干擾相關之突然消化不良發作的膽石消化不良；涉及大腸功能失調的結腸消化不良；特徵為攝取食物發酵的發酵性消化不良；胃積氣性消化不良，其與胃中氣體形成相關，且經常涉及伴隨頻繁打嗝之上腹部不適；源於胃中的胃消化不良；及源於腸的腸消化不良。應瞭解，此等及其它輕微或急性症狀形式的病症亦包括在本文所使用之"消化不良"的定義中。在一實施例中，本發明之方法係用於預防或減輕除與胃炎症相關之消化不良之外的消化不良。

本發明進一步提供一種用於預防或減輕皮膚病症而不會同時發生鎮靜作用的方法。多種炎性及非炎性皮膚病症中

之任一種均可藉由本發明之方法來預防或減輕，諸如(不限於)包括下列多種形式中之任一種的炎性皮膚病症：諸如牛皮癬之急性或慢性皮炎、諸如過敏性接觸皮炎之過敏性皮炎、特異性皮炎、皮炎發熱、接觸皮炎、化妝品皮炎、濕疹、剝脫性皮炎、人為性皮炎、刺激性皮炎、慢性單純性苔蘚、海水皮炎、神經性皮炎、口周皮炎、光毒性皮炎、脂溢性皮炎、鬱滯性皮炎及增殖性皮炎(dermatitis vegetans)。欲根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之皮膚病症進一步包括非炎性皮膚病症，其係並非由炎症所引起或伴隨有炎症之任何皮膚病或其它皮膚疾病或病症。作為非限制實例，可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之非炎性皮膚病症涵蓋非炎性皮膚病，包括：諸如大泡性表皮松解及卟啉症之非炎性起疱疾病；魚鱗癬；毛髮角化病；青少年的足底皮膚病(JPD)；扁平苔蘚皮膚病；及乾燥病。熟悉此項技術者瞭解，此項技術中已知之此等及其它炎性及非炎性皮膚病症可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。

在一實施例中，本發明之方法預防或減輕牛皮癬而不會同時發生鎮靜作用。牛皮癬係一種具有波動過程之常見慢性、有鱗片的皮膚病。主要的組織學發現包括Munro膿腫及海綿狀膿胞。在(諸如)伸肌表面、指甲、頭皮、生殖器及腰骶區域上亦可能出現被灰白色或銀白色臍狀的層狀鱗片覆蓋的圓形侷限的紅斑狀乾燥起鱗斑塊。可藉由本發明之方

法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之牛皮癬形式包括(但不限於)環形牛皮癬；關節炎牛皮癬；巴伯氏(Barber's)牛皮癬；口頰牛皮癬、環狀牛皮癬、盤狀牛皮癬、紅皮性牛皮癬、剝脫性牛皮癬、圖案狀牛皮癬、曲面牛皮癬(flexural psoriasis/inverse psoriasis/seborrheic psoriasis/volar psoriasis)、毛囊性牛皮癬、滴狀牛皮癬、頑固性牛皮癬、舌部牛皮癬、蠣殼狀牛皮癬(ostraceous psoriasis/psoriasis rupioides)、手掌牛皮癬及局部性與全身性膿皰性牛皮癬。

根據本發明方法所預防或減輕之交感神經性病徵亦可為周邊血管收縮失調，諸如(不限於)亦稱為雷諾氏現象或雷諾氏疾病之雷諾氏綜合症。雷諾氏綜合症之特徵在於：手指或腳趾(且有時為耳朵或鼻子)之缺血的間歇性雙側發作，其通常伴隨有嚴重蒼白且時常伴隨有感覺異常或疼痛。雷諾氏綜合症及其它周邊血管收縮疾病為(例如)情緒刺激或寒冷觸發之交感神經性疾病。輕微雷諾氏很常見，且通常不是臨床上重要傷殘的預兆。然而，較嚴重形式之雷諾氏會成為健康不佳的主要原因，或與諸如全身性風濕病症或全身性硬化症之潛在失調相關(Block及Sequeira, Lancet 357: 2042-2048 (2001); Wigley, N. Eng. J. Med. 347: 1001-1018 (2002); 及Pope, Cochrane Database Syst. Rev. CD000956 (2000))。輕微及嚴重形式之雷諾氏綜合症以及包括(不限於)硬皮病(WO 00/76502)在內之其它周邊血管收縮失調亦可使用本文所揭示之 α -2/ α -1選擇性激動劑加以預防或減輕。

本發明方法亦可用於預防或減輕心動過速而不會同時發生鎮靜作用。本文中所使用之術語"心動過速"意指心跳速率過度快速，且包括快速型心律不整。在成人中，術語心動過速通常係指每分鐘高於100次跳動的心跳速率。術語心動過速涵蓋次於多種失調的心動過速，包括(不限於)：陣發性心動過速(其中心動過速為突然發病及停止，且為心室性或上心室性)；及非陣發性心動過速(其中心動過速緩慢發病，其通常具有每分鐘70至130次跳動之心跳速率)。在一個實施例中，本發明提供一種預防或減輕心肌缺血相關性心動過速除外之心動過速而不會同時發生鎮靜作用之方法。在另一實施例中，本發明提供一種用於預防或減輕心肌缺血相關性心動過速除外之自動心動過速而不會同時發生鎮靜作用之方法。在又一實施例中，本發明方法預防或減輕成人患者之心動過速或兒童之心動過速而不會同時發生鎮靜作用之方法。

欲根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的心動過速包括彼等源自心臟任一部分的心動過速，諸如室性心動過速及室上性心動過速，後者可分為(例如)房性及接合性(結節性)心動過速。因此，本發明之方法可用於預防或減輕(不限於)室性心動過速，該等室性心動過速係在心室中產生且有時與房室分離一起發生之具有異常心室興奮之異常快速心律，其時常超過每分鐘150次跳動。本發明之方法可進一步用於預防或減輕室上性心動過速(SVT)，其為其中刺激點位於束支上方(諸如在竇房結、心

房或房室接合處中)之規則心動過速或由包括心房及心室部位之大折返迴路所引起之規則心動過速。在一實施例中，本發明之方法係用於預防或減輕心房心動過速，其特徵在於通常介於每分鐘160與190次跳動之間的快速心搏率，且其源自心方位點；該等心動過速包括(但不限於)陣發性心房心動過速。在另一實施例中，本發明之方法係用於預防或減輕接合性心動過速，其為響應源自房室接合處之脈衝而引起的心動過速，且其大體特徵在於每分鐘高於75次跳動的心跳速率。接合性心動過速包括非陣發性及陣發性接合性心動過速，諸如由折返或增強自律性所引起的接合性心動過速。應瞭解，本發明之方法亦可用於預防或減輕多種其它心動過速，包括(不限於)：其中涉及兩種類型之異位性心動過速之雙重心動過速；源自竇房結之竇性心動過速，其可與休克、低血壓、充血性心力衰竭或發燒相關；直立性心動過速，其特徵在於由斜倚至站立位置所引起的不成比例之心跳速率快速性；及混亂型心房心動過速，其特徵在於每分鐘100至130次跳動之心房速率、顯著可變之P波形態及不規則的P-P間隔(Anderson, 上述, 1994)。

熟悉此項技術者瞭解，欲根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之心動過速可與諸如肺病、糖尿病或手術外傷之失調相關，且可在(例如)老年人中發生。作為非限制實例，混亂型心房心動過速(多焦點心房心動過速)可出現在患有慢性阻塞性肺病的病患、患有糖尿病的病患及老年人中。作為另一非限制實例，非陣發性接合性心

動過速可與手術外傷相關。熟悉此項技術者瞭解，此等及其它自動及其它心動過速可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。

本發明之方法亦可用於預防或減輕恐慌發作而不會同時發生鎮靜作用。恐慌發作係在總人口中具有約3%流行率的常見失調(Potokar及Nutt, Int. J. Clin. Pract. 54: 110-114 (2000)。涉及復發性恐慌發作之恐慌失調通常在年輕成人中觀測到，其平均發病年齡為24歲，且其在女性中比男性更為常見。本文中所使用之術語"恐慌發作"意指伴隨有一或多種下列症狀的不連續時期之強烈害怕或不適：心跳速率加快或心悸；胸腔疼痛；寒冷或熱潮；現實感喪失或自我感喪失；害怕死亡；害怕失去控制或發瘋；頭暈或昏厥；窒息感；噁心或腹部窘迫；感覺異常；感覺呼吸短促或憋悶；發汗；或戰慄或發抖。恐慌發作通常由強烈憂慮或害怕的突然發作開始，且通常具有約5至20分鐘的持續時間。術語恐慌發作涵蓋全面及有限症狀發作；全面發作涉及以上症狀中的四種或四種以上症狀，而有限症狀發作涉及少於四種症狀。本發明之方法可預防或減輕上述伴隨症狀中之一種或任何組合症狀的嚴重度而不會同時發生鎮靜作用。在一實施例中，本發明之方法完全預防了恐慌發作。

一些患有恐慌發作的病患會發展"恐慌失調"，其亦可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。本文中所用之術語恐慌發作涵蓋恐慌失調，其定義為復發性恐慌發作連同在一或多次恐慌發作後經歷至少一個月的

持續擔憂額外事件或發作後果或行為顯著改變。在一些情況下，恐慌失調與諸如抑鬱之其它精神病病症相關。

中樞交感神經系統可在表徵II型糖尿病之代謝失調(例如，抗胰島素及高血壓)之發展中起關鍵性作用(Rocchini等人，Hypertension 33 [II部分]：548-553 (1999))。因此，本文進一步提供一種預防或減輕代謝失調而不會同時發生鎮靜作用的方法。代謝失調可為(不限於)II型糖尿病、抗胰島素、肥胖或特徵為高血壓、高脂血及抗胰島素之失調。

本發明之方法亦可用於預防或減輕多種肌肉收縮失調中的任一種而不會同時發生鎮靜作用。肌肉收縮失調係至少部分地由不適當肌肉收縮所引起之病症，且包括(不限於)骨骼肌收縮失調、平滑肌收縮失調、與腺相關之肌肉收縮失調及諸如充血性心力衰竭之心肌收縮失調；欲根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之此等及其它肌肉收縮失調包括其中肌細胞受神經支配之肌肉收縮失調以及其中肌細胞不受神經支配之肌肉收縮失調。作為非限制實例，本發明之方法可用於預防或減輕：諸如背或其它肌肉痙攣之肌肉收縮失調；與膀胱炎相關之肌肉收縮失調；與非細菌性前列腺炎相關之肌肉收縮失調；與磨牙相關之肌肉收縮失調；與緊張型頭痛相關之肌肉收縮失調；及與充血性心力衰竭相關之肌肉收縮失調。

在一實施例中，肌肉收縮失調為肌肉痙攣。本文中所用之術語"痙攣"意指一塊肌肉或一組肌肉發生突然的無意識收縮，同時伴隨有疼痛及功能干擾。痙攣可產生(例如)無意

識的移動或扭曲。在一實施例中，本發明之方法預防或減輕背部痙攣而不會同時發生鎮靜作用。

與膀胱炎相關之肌肉收縮亦為可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的肌肉收縮失調。本文中所用之術語"膀胱炎"意指膀胱發炎。術語膀胱炎涵蓋(但不限於)過敏性膀胱炎、細菌性膀胱炎、急性卡他性膀胱炎、囊性膀胱炎、白喉性(格魯布性)膀胱炎、嗜曙紅性膀胱炎、剝脫性膀胱炎、濾泡性膀胱炎、腺性膀胱炎、結痂性膀胱炎、慢性間質性(全壁(panmural)、黏膜下)膀胱炎、機械性膀胱炎、乳頭狀瘤性膀胱炎及老年女性膀胱炎。例如，參看 Anderson (上述，1994)。膀胱炎可伴隨有一或多種下列臨床症狀：尿頻、排尿灼燒感、恥骨上不適、疲乏、渾濁或帶血尿液及有時有低度發燒(Bennett及Plum編著，Cecil Textbook of Medicine第6版，W.B. Saunders Company，Philadelphia 1996)。熟悉此項技術者瞭解，與此等及其它形式之輕微型、嚴重型、急性或慢性膀胱炎中之任一種相關的肌肉收縮均可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。

與非細菌性前列腺炎相關之肌肉收縮亦係可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的肌肉收縮失調。成年男性中約有50%經歷前列腺炎之症狀；其中，約95%係由細菌感染之外的因素造成。本文中所用之術語"非細菌性前列腺炎"與"無細菌性前列腺炎"同義，且其意指不是由細菌感染所引起的前列腺炎症。非細菌性前列腺炎

涵蓋(但不限於)慢性非細菌性前列腺炎、過敏性或嗜曙紅性前列腺炎及非特異性肉芽腫性前列腺炎。應瞭解，術語非細菌性前列腺炎包括(不限於)特徵為異常表現之前列腺分泌(EPS)及正常細菌培養之未知病因的前列腺炎。應瞭解，與此等及其它形式之輕微型、嚴重型、急性或慢性非細菌性前列腺炎相關之肌肉收縮可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。

與緊張型頭痛(TTH)相關之肌肉收縮亦可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。緊張型頭痛係影響多達90%成年美國人之常見頭痛形式。本文中所用之術語"緊張型頭痛"意指至少部分地由肌肉收縮所引起的頭痛，其中肌肉收縮可由(例如)壓力或施力觸發。術語"緊張型頭痛"涵蓋階段性及慢性頭痛，且包括(但不限於)常見的緊張頭痛。緊張型頭痛通常涉及頭與頸的後部，但其亦可在頭骨的上部或前部出現。此外，緊張型頭痛之特徵一般為對稱性及非致殘嚴重度。雖然不全存在，但緊張型頭痛之診斷特性包括：兩側疼痛；輕到中度嚴重度；具有穩定概況之類似擠壓的特徵；隨著時間過去而加強；可能的高頻率，諸如每日或連續；及相對少的諸如噁心、光敏性、聲敏性之偏頭性特性及藉由諸如頭部移動之身體活動而加重。

緊張型頭痛係由於(例如)壓力、工作過度、眼睛疲勞或不良姿勢而由面部、頸部及頭皮肌肉繃緊引起。此種頭痛可持續數天或數週，且可引起不同強度的疼痛。在諸如數

週或數月之延長時期內所發生的緊張型頭痛表現為慢性緊張頭痛，且涵蓋於本文所使用之術語緊張型頭痛中。

可藉由缺少血管特性及諸如噁心、嘔吐、對光敏感之症狀及缺少先兆將緊張型頭痛與偏頭痛相區別(Spira, Austr. Family Phys. 27: 597-599 (1998)。用於指無顯著血管組分之頭痛的術語緊張型頭痛在本文中用於與緊張血管頭痛、叢集性頭痛、偏頭痛性頭痛及其它具有嚴重血管組分之頭痛對比。然而，本發明之方法亦可用於預防或減輕与其它頭痛相關之感覺超敏性，該等頭痛包括(但不限於)頸椎性頭痛、外傷後頭痛、叢集性頭痛及顫下頷關節失調(TMJ)。

本發明之方法可進一步用於預防或減輕行為失調而不會同時發生鎮靜作用。在一實施例中，該失調為與壓力相關之行為失調，其係由壓力誘導或加劇之任何行為失調。作為非限制實例，與壓力相關之行為失調可為由壓力誘導或加劇之強迫性或重複性有害行為，諸如過度進食或肥胖、強迫性失調(OCD)、抽搐、圖雷特綜合症(Tourette syndrome, TS)、酒精使用、藥品使用、賭博、諸如擦傷或拉發之自虐傷害行為、或性無能或喚醒。在一實施例中，與壓力相關之行為失調係除藥物使用之外的失調。在另一實施例中，與壓力相關之行為失調係除藥品或酒精使用之外的失調。

本發明之方法可進一步用於預防或減輕精神病失調而不會同時發生鎮靜作用。在一實施例中，該精神病失調為由壓力誘導或加劇之失調。作為非限制實例，本發明之方法可用於預防或減輕精神分裂症而不會同時發生鎮靜作用。

本發明之方法適用於預防或減輕多種交感神經性病徵、神經病徵、眼睛病徵、多種類型之慢性疼痛及本文中所揭示之其它病徵而不會同時發生鎮靜作用。本文中所用之術語"減輕"意指使接受治療之特定病徵或慢性疼痛類型的至少一種症狀減小至少約50%。

術語鎮靜意指運動活性的減小。本文中關於激動劑所用之短語"不會同時發生鎮靜作用"意指一經周邊投與激動劑即在比使接受治療之特定病徵或慢性疼痛類型的一或多種症狀產生50%減小所需的激動劑劑量大10倍的劑量下產生低於約30%的鎮靜。例如，如圖8所示(左下面)，經口投與1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 劑量之化合物1使敏感化分數產生50%減小(實線，左軸)，且在比1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 有效劑量大100倍、甚至1000倍的劑量下產生低於30%的鎮靜(空菱形，右軸)。此外，如圖8E所示，經腹膜內投與10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 化合物2使敏感化分數產生多於50%的減小(實線，左軸)，且在比此有效劑量大10倍(100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的劑量下產生低於30%的鎮靜。因此，化合物1及2具有有效治療活性而"不會同時發生鎮靜作用"。相比之下，底克思密底特米定在比使敏感化分數產生50%減小所需之劑量大10倍的劑量下為完全鎮靜性。

作為非限制實例，產生約30%鎮靜(運動活性減小)所需之劑量可比使接受治療之特定病徵或慢性疼痛類型的一或多種症狀產生50%減小所需的劑量大至少25倍、大50倍、大100倍、大250倍、大500倍、大1000倍、大2500倍、大5000倍或大10,000倍。本文描述了用於確定症狀減少程度以及

鎮靜程度之方法，且此外該等方法在此技術中已衆所周知。

本文進一步提供一種預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊投與有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。在本發明之用於預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用的方法中，選擇性激動劑可具有(不限於)：低於溴莫尼定之 α -1A功效，或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大至少30%、比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大兩倍或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大十倍的 α -1A/ α -2A EC₅₀。

根據本發明之方法可預防或減輕多種類型慢性疼痛中的任一種而不會同時發生鎮靜作用，包括(但不限於)：神經性疼痛，諸如與糖尿病神經病變或疱疹後神經痛相關之神經性疼痛；與癌症相關之慢性疼痛；手術後疼痛；諸如肌纖維痛性疼痛之異常性疼痛；與複雜區域疼痛綜合症(CRPS)相關之慢性疼痛；諸如與大腸急躁症或痛經相關之慢性內臟疼痛；諸如偏頭痛疼痛、非血管性頭痛疼痛、叢集性頭痛疼痛或每日緊張頭痛疼痛之慢性頭痛疼痛；及諸如與背部痙攣相關之慢性肌肉疼痛。本發明之用於預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用的方法可使用包括(但不限於)經口投與及經局部投與(例如，經由貼片)在內之多種經周邊投與途徑中的任一種來實踐。在一實施例中，有效量的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑係全身性投與患者以預防或

減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用。

本文中所用之術語"慢性疼痛"意指除急性疼痛之外的疼痛，且包括(不限於)神經性疼痛、內臟疼痛、炎性疼痛、頭痛疼痛、肌肉疼痛及牽涉性疼痛。應瞭解，慢性疼痛可具有相對較長的持續時間，例如若干年，且可為連續性或間歇性。慢性疼痛有別於急性疼痛，急性疼痛為通常具有高臨限值的立即型疼痛，其係由諸如割傷、壓傷、燒傷之損傷或諸如在曝露於辣椒素(紅辣椒中之活性成分)後所經歷之化學刺激引起。

在一實施例中，本發明之用於預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用的方法係用於治療"神經性疼痛"，本文中所用之術語"神經性疼痛"意指由神經受傷所引起的疼痛。神經性疼痛有別於傷害性疼痛，傷害性疼痛係由涉及小皮膚神經或肌肉或結締組織中之小神經之急性組織損傷所引起的疼痛。與神經性疼痛相比，涉及傷害性機制之疼痛的持續時間通常限於組織修復時期，且通常藉由可用之止痛劑或鴉片樣物質來緩解(Myers, Regional Anesthesia 20: 173-184 (1995))。慢性神經性疼痛可在最初急性組織損傷後發展數天或數月，且可涉及：持久的自發性疼痛；以及異常性疼痛，此係對通常不會引起疼痛之刺激作出的疼痛反應；或痛覺過敏，此係對通常微不足道之疼痛刺激(諸如針刺)作出的加強反應。

多種類型之神經性疼痛中的任一種均可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。作為非限制實

例，神經性疼痛可由外傷、周邊神經損傷或疾病、背根神經節、脊髓、腦幹、丘腦或皮層引起或與其相關。可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的神經性疼痛包括(不限於)：神經痛，例如疱疹後神經痛及三叉神經痛；去傳入神經疼痛；糖尿病性神經病；缺血性神經病；及諸如伴隨紫杉酚治療之藥物誘導的疼痛。應瞭解，本發明之方法適用於預防或減輕神經性疼痛且不會同時發生鎮靜作用而不管疼痛病因為何，且可(不限於)用於預防或減輕由下列病因所引起的神經性疼痛：諸如神經瘤、神經壓迫、神經粉碎或拉伸或不完全神經橫切之周邊神經失調；或單神經病或多神經病。作為其它非限制實例，本發明之方法適用於預防或減輕由下列病因所引起的神經性疼痛：諸如背根神經節壓迫之失調；脊髓炎症；脊髓之挫傷、腫瘤或對切；及腦幹、丘腦或皮層之腫瘤或外傷。

如上所示，本發明之方法可用於預防或減輕由單神經病或多神經病引起之神經性疼痛而不會同時發生鎮靜作用。神經病係周邊神經系統中之功能紊亂或病理性改變，且其臨床特徵為感覺或運動神經元異常。單神經病係其中單一周邊神經受到影響的神經病，而多神經病係其中若干周邊神經受到影響的神經病。欲根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之神經病的病因可已知或未知。已知病因包括(但不限於)：諸如糖尿病之疾病或中毒狀態的併發症，其中糖尿病係引起神經病之最常見的代謝失調；或輻照、局部缺血或血管炎。可根據本發明之方法來

預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之多神經病包括(不限於)彼等由下列病因引起之多神經病：小兒麻痺症後綜合症、糖尿病、酒精、澱粉樣蛋白、毒素、HIV、甲狀腺功能減退、尿毒癥、維生素缺乏、化學療法、ddC或法布瑞氏症(Fabry's disease)。應瞭解，本發明之方法可用於預防或減輕已知或未知病因之此等及其它類型的慢性神經性疼痛。

作為額外的非限制實例，本發明之方法可用於預防或減輕：與癌症相關之慢性疼痛，其係由癌症引起之慢性疼痛或伴隨癌症治療之慢性疼痛，例如伴隨化學療法或放射療法之慢性疼痛；手術後疼痛；諸如肌纖維痛疼痛之異常性疼痛；與複雜區域疼痛綜合症(CRPS)相關之慢性疼痛；諸如與大腸急躁症或痛經相關之慢性內臟疼痛；由(例如)脊椎炎或諸如風濕性關節炎、痛風性關節炎或骨關節炎之關節炎所引起的慢性炎性疼痛；由諸如克羅恩氏疾病、潰瘍性結腸炎、胃炎或大腸急躁症之慢性胃腸道炎症所引起的慢性炎性疼痛；或其它類型之慢性炎性疼痛，諸如角膜疼痛或由諸如紅斑狼瘡之自身免疫性疾病所引起的疼痛。本發明之方法可進一步用於(不限於)治療：慢性頭痛疼痛，諸如與偏頭痛、非血管性頭痛、叢集性頭痛、緊張頭痛或慢性每日頭痛相關之疼痛；肌肉疼痛，包括(但不限於)與背部或其它痙攣相關之肌肉疼痛；及與藥品濫用或停藥相關之疼痛以及已知或未知病因之其它類型的慢性疼痛。

本發明進一步提供一種預防或減輕神經病症而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊投與有效量

之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕神經病症而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。在本發明之用於預防或減輕神經病症而不會同時發生鎮靜作用的方法中，選擇性激動劑可具有(不限於)低於溴莫尼定之 α -1A功效，或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大至少30%、比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大兩倍或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大十倍的 α -1A/ α -2A EC₅₀。根據本發明之方法可預防或減輕多種神經病症中的任一種而不會同時發生鎮靜作用，包括急性與慢性神經病症。作為非限制實例，可預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之急性神經病症包括：中風；頭部或脊髓外傷；及癲癇發作。可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的慢性神經病症包括(但不限於)：諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、肌肉萎縮性側索硬化及多發性硬化之神經退化性疾病；與HIV相關之癡呆及神經病；諸如青光眼、糖尿病性神經病及年齡相關之黃斑退化之眼睛疾病；及精神分裂症、藥物成癮、停藥、藥物依賴、抑鬱症及焦慮。在本發明之方法中，急性及慢性神經病症可藉由多種經周邊投與途徑中的任一種來預防或減輕，包括(但不限於)經口投與及經局部投與(例如，經由貼片)。在一實施例中，有效量的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑係全身性投與患者以預防或減輕神經病症而不會同時發生鎮靜作用。

本文中所用之術語"神經病症"涵蓋至少部分地影響神經元之所有急性及慢性失調。因此，術語神經病症涵蓋(不限於)缺氧-局部缺血(中風)；頭部及脊髓損傷；癲癇症；諸如帕金森氏症、亨廷頓氏症、阿茲海默氏症、肌肉萎縮性側索硬化或多發性硬化之神經退化性失調；諸如青光眼、諸如光接受器退化之光誘導的視網膜退化、及黃斑退化的視神經病；諸如色素性視網膜炎之光接受器退化失調；諸如腦炎之代謝性、線粒體及傳染性腦異常；及神經性疼痛(Lipton及Rosenberg, New Engl. J. Med. 330: 613 (1994))。

慢性神經病症包括(但不限於)：諸如阿茲海默氏症、帕金森氏症、帕金森氏綜合症、亨廷頓氏症、肌肉萎縮性側索硬化或多發性硬化之神經退化性疾病；諸如色素性視網膜炎及光誘導的視網膜退化的光接受器退化失調；視網膜之黃斑退化及諸如青光眼及糖尿病性視網膜病之其它眼睛失調；與HIV相關之癡呆(獲得性免疫缺乏綜合症癡呆複合症)及與HIV相關之神經病；諸如灼痛或疼痛性周邊神經病之神經性疼痛綜合症；橄欖腦橋小腦萎縮；線粒體異常及其它生物化學失調，諸如MELAS綜合症、MERRF、萊伯氏症(Leber's disease)、韋尼克氏腦病(Wernicke's encephalopathy)、蕾特氏症(Rett Syndrome)、同型胱胺酸尿、高同型胱胺酸尿、高脯胺酸血症、非酮性高甘胺酸血症、羥基丁酸胺基酸尿症、亞硫酸鹽氧化酶缺乏症、組合系統疾病、鉛腦病；肝性腦病、圖雷特綜合症；藥物成癮及藥物依賴；諸如戒斷酒精或鴉片之停藥；及抑鬱或焦慮綜合症。

急性神經病症係具有短且相對嚴重進程之任何神經病症。作為非限制實例，可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用之急性神經病症可為：與中風相關之腦缺血；低氧症；缺氧症；一氧化碳、錳或氰化物中毒；低血糖症；週產期腦缺氧；接近溺死；諸如頭部或脊髓外傷之神經系統機械外傷；癲癇或其它癲癇發作；心搏停止；或與(例如)冠狀雙通手術相關之腦缺氧。急性神經病症通常有別於慢性神經病症，慢性神經病症中之神經病症具有相對較長的持續時間，例如數月或數年。

本文進一步提供一種預防或減輕眼睛病症而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊投與有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，從而預防或減輕眼睛病症而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定的 α -1A功效或高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比。在本發明之用於預防或減輕眼睛病症而不會同時發生鎮靜作用的方法中，選擇性激動劑可具有(不限於)低於溴莫尼定之 α -1A功效，或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大至少30%、比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大兩倍或比溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率大十倍的 α -1A/ α -2A EC₅₀。欲根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的眼睛病症包括(不限於)：青光眼；黃斑退化性；及諸如糖尿病性視網膜病的視網膜病。作為非限制實例，適用於本發明之周邊投與途徑包括：滴眼、眼內植入、經口投與及諸如經由貼片之經局部投與。在另一實施例中，有效量的 α -2A/ α -1A

選擇性激動劑係全身性投與患者以預防或減輕眼睛病症而不會同時發生鎮靜作用。

多種眼睛病症可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。該等病症包括(不限於): 糖尿病性視網膜病; 諸如與糖尿病相關之黃斑浮腫; 視網膜退化病症, 諸如青光眼、諸如年齡相關之黃斑退化(ARMD)之黃斑退化及色素性視網膜炎; 視網膜營養不良; 視網膜之炎性失調; 諸如視網膜靜脈閉塞或分支或中心視網膜動脈閉塞之視網膜血管閉塞性病症; 早熟性視網膜病; 與諸如鐮刀型細胞貧血症之血液失調相關的視網膜病; 眼內壓提高; 眼睛發癢; 視網膜脫離後的損害; 由於玻璃體切除、視網膜或其它手術所引起之損害或傷害; 及其它視網膜損害, 包括治療損害, 諸如由視網膜之雷射治療(例如, 糖尿病性視網膜病之全視網膜光凝法或(例如)年齡相關之黃斑退化之視網膜的光動力性療法)所引起之治療損害。可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用的眼睛病症進一步包括(不限於): 遺傳性及獲得性視神經病, 諸如特徵主要為中心視力喪失之視神經病, 例如萊伯氏遺傳性視神經病(LHON)、常染色體顯性視神經萎縮(Kjer疾病)及其它視神經病, 諸如彼等涉及線粒體缺陷、反常動力相關蛋白質或不當凋亡之視神經病; 及視神經炎, 諸如與多發性硬化、視網膜靜脈閉塞或光動力學或雷射療法相關之視神經炎。例如, 參看 Carelli 等人, Neurochem. Intl. 40: 573-584 (2002); 及 Olichon 等人, J. Biol. Chem. 278: 7743-7746 (2003)。應瞭

解，此等及其它眼睛異常，尤其是彼等感覺神經視網膜異常，可根據本發明之方法來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。

除預防或減輕交感神經性病徵、神經病徵、眼睛病徵及慢性疼痛之外， α -2A/ α -1A選擇性激動劑可用於預防或減輕其它失調而不會同時發生鎮靜作用。例如，該種失調可為注意力缺失失調(ADHD/ADD)，其係主要特徵為在七歲之前開始不注意、注意力渙散及衝動性的失調。症候群可包括(不限於)：坐立不安及蠢動、難以保持坐姿、容易分心、難以等待一個人歸來、難以忍住脫口說出答案、不能遵守指示、談話過多及其它破壞性行為(Anderson, 上述, 1994)。此外，雖然最初係在孩子中得以瞭解，但ADHD/ADD會延續至許多個人的成人期(例如，參看Block, Pediatr. Clin. North Am. 45: 1053-1083 (1998)；及Pary等人, Ann. Clin. Psychiatry 14: 105-111 (2002))。熟悉此項技術者瞭解，本發明之方法可用於預防或減輕患有輕微型以及嚴重型失調之孩子及成人的ADHD/ADD。欲根據本發明之方法來預防或減輕之額外失調包括(不限於)：鼻充血；腹瀉；泌尿失調，諸如排尿過度及膀胱過動症；充血性心力衰竭；或諸如過躁症之精神病。 α -2A/ α -1A選擇性激動劑亦可用於預防或減輕一或多種與麻醉相關之症狀，諸如噁心、嘔吐、顫抖或恐慌；或可用於增強記憶力及認知過程而不會同時發生鎮靜作用。

應瞭解，含有有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之醫藥組

合物可用於本發明之預防或減輕交感神經性病徵、神經病徵、眼睛病徵或慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用的方法中。該種醫藥組合物包括 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，且視情況包括諸如醫藥上可接受之載劑或稀釋劑的賦形劑，該載劑或稀釋劑係在投與患者時大體上不具有長期或持久有害效果的任何載劑或稀釋劑。通常將賦形劑與活性 α -2A/ α -1A選擇性激動劑混合在一起，或允許其稀釋或包封該選擇性激動劑。載劑可為充當活性選擇性激動劑之賦形劑或媒劑的固體、半固體或液體試劑。固體載劑之實例包括(不限於)醫藥級的甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、聚烷二醇類、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖及碳酸鎂。栓劑調配物可包括(例如)作為載劑之丙二醇。醫藥上可接受之載劑及稀釋劑之實例包括(不限於)：水，諸如蒸餾水或去離子水；生理鹽水；含水右旋糖、丙三醇、乙醇及其類似物。應瞭解，活性成分可溶於所要載劑或稀釋劑中或可作為其中之懸浮液來傳遞。

醫藥組合物亦可視情況包括一或多種試劑，諸如(不限於)乳化劑、潤濕劑、甜味劑或調味劑、緊張力調整劑、防腐劑、緩衝液或抗氧化劑。適用於醫藥組合物中之緊張力調整劑包括(但不限於)：鹽，諸如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀；甘露醇或丙三醇；及其它醫藥上可接受之緊張力調整劑。適用於醫藥組合物之防腐劑包括(但不限於)苯紫氯銨、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞及硝酸苯汞。用於調整pH值之各種緩衝液及方法可用於製備醫藥組合物，包括(但不限於)乙酸

鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液及硼酸鹽緩衝液。類似地，適用於醫藥組合物之抗氧化劑在此項技術中已衆所周知，且包括(例如)焦亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、乙醯基半胱胺酸、丁基化羥基苯甲醚及丁基化羥基甲苯。應瞭解，醫藥技術中已知之此等及其它物質可包括在適用於本發明之方法的醫藥組合物中。例如，參看 Remington 之 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1980 年第 16 版。此外，含有 α -2A/ α -1A 選擇性激動劑之醫藥組合物可視情況連同一或多種其它治療物質在相同或不同醫藥組合物中藉由相同或不同投與途徑一起投與。

向患者經周邊投與有效量之 α -2A/ α -1A 選擇性激動劑。該有效量通常係達成交感神經性病徵、神經病徵、眼睛病徵或慢性疼痛之一或多種症狀之所要預防或減輕所需的最小劑量，例如大約為使由交感神經性病徵、神經病徵、眼睛病徵或慢性疼痛所引起之不適減小至可容許水平所需的量。該劑量通常在 0.1-1000 mg/天之範圍內，例如，可在 0.1-500 mg/天、0.5-500 mg/天、0.5-100 mg/天、0.5-50 mg/天、0.5-20 mg/天、0.5-10 mg/天或 0.5-5 mg/天的範圍內，其中待投與之實際量由醫生考慮相關情形來確定，包括交感神經性病徵、神經病徵、眼睛病徵或慢性疼痛之嚴重度及類型；病患的年齡及體重；病患之總的身體狀況；及醫藥調配物及投與途徑。如下文進一步討論，栓劑及延長釋放之調配物亦可用於本發明之方法，包括(不限於)皮膚貼

片、用於沈積於皮膚上或皮膚下之調配物及用於肌肉內注射之調配物。

眼科組合物可用於本發明之預防或減輕眼睛病症而不會同時發生鎮靜作用的方法中。眼科組合物含有眼科學上可接受之載劑，其為任何大體上對其所投與之眼睛無長期或持久有害影響的載劑。眼科學上可接受之載劑之實例包括(不限於)：水，諸如蒸餾水或去離子水；生理鹽水；及其它含水媒體。適用於本發明之眼科組合物可包括(例如)可溶性 α -2A/ α -1A選擇性激動劑或作為合適載劑中之懸浮液的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。

適用於預防或減輕眼睛病症之局部眼科組合物包括(不限於)滴眼劑、眼軟膏、眼凝膠及眼乳膏。該等眼科組合物易於施用且有效地傳遞活性激動劑。非限制的例示性局部眼科組合物之組分展示於下表1中。

表 1

成分	用量(% W/V)
α -2A/ α -1A選擇性激動劑	約0.0001至約0.1
防腐劑	0-0.10
媒劑	0-40
緊張力調整劑	1-10
緩衝液	0.01-10
pH值調整劑	適量，使pH值為4.5-7.5
抗氧化劑	視需要
純淨水	按需要使總量達100%

若需要，防腐劑可包括在適用於本發明之方法的眼科組合物中。該防腐劑可為(不限於)苯紫氣銨、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞或硝酸苯汞。適用於局部眼科組合物之媒劑包括(但不限於)聚乙烯醇、聚烯吡酮、羥丙基甲基纖維素、聚羥亞烴類、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素及純淨水。

若需要，緊張力調整劑亦可包括在為了根據本發明之方法來預防或減輕眼睛病症而不會同時發生鎮靜作用所投與的眼科組合物中。該緊張力調整劑可包括(不限於)：鹽，諸如氯化鈉、氯化鉀；甘露醇或丙三醇；或另一醫藥上或眼科學上可接受之緊張力調整劑。

用於調整pH值之各種緩衝液及方法可用於製備適用於本發明之眼科組合物，其限制條件為所得製劑係眼科學上可接受的。該等緩衝液包括(但不限於)乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液及硼酸鹽緩衝液。應瞭解，可視需要使用酸或鹼來調整該組合物之pH值。適用於製備眼科組合物之眼科學上可接受的抗氧化劑包括(但不限於)焦亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、乙醯基半胱胺酸、丁基化羥基苯甲醚及丁基化羥基甲苯。

本發明之方法係藉由向患者經周邊投與有效量的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑來實踐。本文中關於 α -2A/ α -1A選擇性激動劑所用之術語"經周邊投與"或"周邊投與"意指在中樞神經系統外部將 α -2A/ α -1A選擇性激動劑引入患者中。因此，周邊投與涵蓋除直接投與至脊柱或腦之外的任何投與途徑。

有效量的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可藉由多種方法中的任一種經周邊投與至患者，其視(例如)待預防或減輕之病症或慢性疼痛的類型、醫藥調配物及患者之病史、風險因素及症狀而定。適用於本發明之方法的周邊投與途徑包括全身性及局部性投與。作為非限制實例，有效量的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可藉由以下方式投與：經口；非經腸；藉由皮下泵；藉由皮膚貼片；藉由靜脈內、關節內、皮下或肌肉內注射；藉由局部滴劑、乳膏、凝膠或軟膏；作為植入或注射之延長釋放的調配物；或藉由皮下小型泵或其它植入裝置。

熟悉此項技術者瞭解，周邊投與可為局部性或全身性。局部性投與導致傳遞至局部性投與部位及其周圍之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑顯著多於傳遞至遠離投與部位之區域的 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。全身性投與導致 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之傳遞基本上至少遍及患者之整個周邊系統。

適用於本發明之方法的周邊投與途徑涵蓋(不限於)經口投與、局部投與、靜脈內或其它注射及植入小型泵或其它延長釋放之裝置或調配物。 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可採用(不限於)以下形式藉由以下方式來經周邊投與：以諸如錠劑、藥丸、膠囊、粉劑、液體、懸浮液、乳液及其類似物之任何可接受之形式經口投與；作為氣溶膠；作為栓劑；藉由靜脈內、腹膜內、肌肉內、皮下或非經腸注射；藉由經皮擴散或電泳；以諸如滴劑、乳膏、凝膠或軟膏之任何

可接受的形式局部投與；及藉由小型泵或其它植入的延長釋放之裝置或調配物。 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可視情況包裝成適合單一投與精確劑量之單位劑型或用於連續控制投與之持續釋放之劑型。

慢性疼痛及諸如(不限於)慢性神經病症之其它慢性病症可視需要使用多種形式之重複或連續投與中之任一種來預防或減輕而不會同時發生鎮靜作用。在本發明之用於預防或減輕慢性疼痛或另一慢性病症而不會同時發生鎮靜作用的方法中，用於重複或連續周邊投與的方法包括(不限於)重複經口或局部投與及經由皮下小型泵投與。作為非限制實例，本發明之方法可藉由經由植入灌輸小型泵之連續靜脈內投與或使用延長釋放之調配物來實踐。

應瞭解，緩慢釋放之調配物可用於本發明之預防或減輕慢性疼痛或諸如(不限於)慢性神經退化性病症之其它慢性病症的方法中。應進一步瞭解：給藥之頻率及持續時間將部分地視所要的預防或減輕程度及選擇性激動劑之半衰期而定，且如上文詳述，多種投與途徑適用於傳遞緩慢釋放之調配物。

α -2A/ α -1A選擇性激動劑可以多種方法中之任一種經周邊方式投與患者以預防或減輕眼睛病症，其部分地視待投與之選擇性激動劑的特徵及患者之病史、風險因素及症狀而定。在本發明方法中適用於預防或減輕眼睛病症的周邊方式投藥途徑包括全身性及局部性投與。在特定實施例中，含有 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之醫藥組合物係經局部投

與或藉由局部注射，或其係自眼睛內或眼周植入物釋放出。

適用於根據本發明方法以預防或減輕眼睛病症之全身性及局部性投與途徑涵蓋(不限於)：經口管餵；靜脈內注射；腹膜內注射；肌肉內注射；皮下注射；經皮擴散及電泳；局部滴眼劑及軟膏；包括結膜下注射在內之眼周及眼睛內注射；諸如局部植入之延長釋放裝置的延長釋放傳遞裝置；及眼睛內及眼周植入物，包括可生物溶蝕釋放及以貯藏為主之植入物。

在一個實施例中，本發明之用於預防或減輕眼睛病症的方法係藉由向眼睛局部投與含有 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之眼科組合物來實踐。 α -2A/ α -1A選擇性激動劑可(例如)以眼科溶液(眼滴劑)形式來投與。在另一實施例中，含有 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之眼科組合物係直接注射入眼睛中。在另一實施例中，含有 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之眼科組合物係自諸如可生物侵蝕或以貯藏為主之植入物的眼睛內或眼周植入物釋放。

如上文所示，含有 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之眼科組合物可經由眼睛內或眼周植入物來局部投與，該植入物可為(不限於)可生物侵蝕或以貯藏為主的植入物。本文所用之術語"植入物"係指在植入後不會顯著自插入部位遷移的任何材料。植入物可為可生物降解材料、非可生物降解材料或包含可生物降解及非可生物降解材料；若需要，非可生物降解之植入物可包括可再填充之貯藏器。適用於本發明之用於預防或減輕眼睛病症之方法的植入物包括(例如)：貼片、

顆粒、薄片、斑塊、微膠囊及其類似物，且可為可與經選擇之插入部位相容的任何形狀及大小，其中插入部位可為(不限於)眼睛之後腔室、前腔室、脈絡膜上或結膜下。應瞭解，適用於本發明之植入物通常會在延長的時間段內將有效劑量之植入醫藥組合物釋放至患者眼睛。適用於眼睛釋放之多種眼睛植入物及延長釋放之調配物在此項技術中眾所周知，如(例如)美國專利第5,869,079號及第5,443,505號中所述。

下列實例意欲說明而非限制本發明。

實例 I

具有不同感覺敏感化機制之小鼠模型

此實例證明 α -2A及 α -2C剔除小鼠中增大的交感緊張度會增強 α -1受體活化誘導觸覺超敏性。

A. 疏前列酮-苯腎上腺素誘導之觸覺超敏性的不同機制

為了剖析交感神經系統對感覺敏感化的貢獻，研製了具有不同感覺敏感化機制的小鼠模型。在經鞘內或經腹膜內注射誘導劑後，藉由計分小鼠肋部對畫筆輕敲的反應來量測小鼠之觸覺超敏性。為模擬增大的交感緊張度，注射苯腎上腺素，其為一種 α -1腎上腺素受體激動劑。如圖1a及1b所示，經鞘內(i.t.)或經腹膜內(i.p.)給予苯腎上腺素引起了觸覺超敏性，其中在3 ng i.t.及3 ng/kg i.p.之劑量下開始觀測到顯著反應。觸覺超敏性之誘導視 α -1受體而定，如 α -1受體拮抗劑5-甲基哌胺甲尿酸(5-MU)在經腹膜內注射時阻斷超敏性反應的能力所證明。

亦檢定合成性EP₁/EP₃受體選擇性前列腺素激動劑疏前列酮的活性。如圖1c所示，鞘內疏前列酮之增大劑量引起視劑量而定之觸覺超敏性；100及200 ng之劑量引起顯著的超敏性反應。共投與特殊EP₁受體拮抗劑完全阻斷了疏前列酮誘導之觸覺超敏性，此證明疏前列酮藉由活化EP₁受體調節觸覺超敏性。

在第三小鼠模型中，藉由注射增大的鞘內劑量之NMDA來誘導化學敏感化，此可活化在後突觸背角質神經元上之NMDA通道(Woolf等人，Science 288：1765-1769 2000))。鞘內NMDA導致視劑量而定之觸覺超敏性，其在100 ng劑量下達最大效果。如圖1d中所示，超敏性係藉由NMDA拮抗劑美金剛胺(memantine)來阻斷。

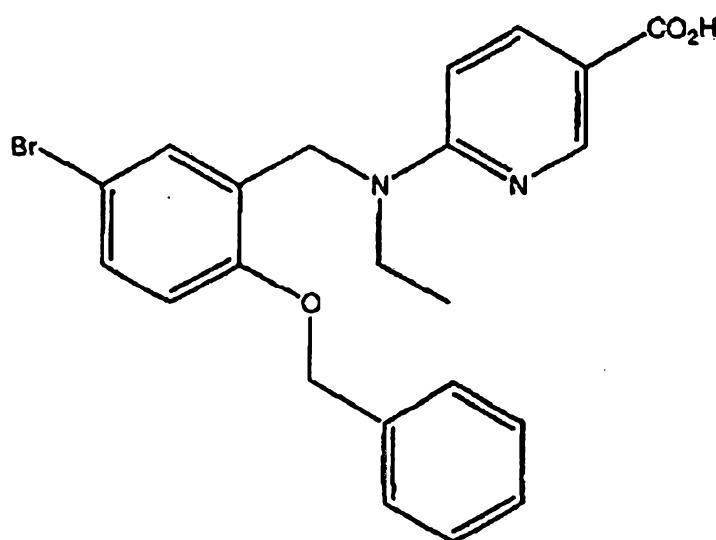
為了評定三種刺激是否是藉由不同機制來敏感化感覺路徑，檢定一組藥理試劑預防或改善觸覺超敏性之能力。如表2所示，每一受體拮抗劑(5-MU、EP₁受體拮抗劑或美金剛胺)僅阻斷由相應受體激動劑(分別為苯腎上腺素、疏前列酮或NMDA)所引起之觸覺超敏性。亦檢定臨床上用於藉由減小脊髓敏感化來減輕神經性疼痛的加巴潘汀(Gabapentin)阻斷觸覺超敏性的能力。加巴潘汀抑制藉由疏前列酮及NMDA而非苯腎上腺素所引起之觸覺超敏性，此進一步證明不同刺激所涉及之感覺路徑之間的差異。

表 2

受體拮抗劑及臨床上使用之止痛劑抑制

化學誘導之機械超敏性					
	媒劑	5-MU	EP ₁ 拮抗劑	美金剛胺	加巴潘汀
苯腎上腺素(100 ng/kg I.P.)	14.3 ±0.7**	5.0 ± 1.0	9.8 ± 0.7**	11.0 ± 0.7**	13.0 (±0.6)**
硫前列酮(200 ng IT)	13.2 ±0.8**	12.0 ± 1.0**	4.0 ± 1.2	14.3 ± 0.8**	3.2 ±0.5
NMDA(100 ng IT)	14.2 ±1.0**	13.3 ± 0.8**	11.4 ±1.53*	4.2 ± 0.9	3.7 ± 0.8
*表示P<0.01					
**表示P<0.001					

α -2 剔除小鼠係由 Dr. Brian Kobilka (Stanford University; Link等人, Mol. Pharmacol. 48: 48-55 1995); Altman等人, Mol. Pharmacol. 56: 154-161 (1999))提供。該等 α -2剔除小鼠具有C57BL/6背景, 且自純合剔除小鼠育種對繁殖。使用年齡及性別相匹配之C57BL/6野生型小鼠作為對照組。將硫前列酮(Cayman Chemical; Ann Arbor, Michigan)及NMDA (Sigma; St Louis, MO)溶於二甲亞砜(DMSO)中。將基本上如美國專利第5,843,942號中所述來合成的EP₁受體拮抗劑



及加巴潘汀(Victor Medical ; Irvine, CA)溶於50% DMSO、50%生理鹽水中。美金剛胺(1-胺基-3,5-二甲基金剛烷鹽酸鹽)係熟知的抗病毒試劑金剛胺(1-金剛烷胺鹽酸鹽)之類似物，其合成基本上如美國專利第5,061,703號所述(亦參看Schneider等人，Dtsch Med. Wochenschr. 109: 987 (1984))。自Sigma獲得5-甲基哌胺甲尿啶、溴莫尼定、苯腎上腺素、氣壓定及胍乙啶，並將其溶於生理鹽水中。將哌唑嗪(prazosin)(Sigma)及替紫尼定(Biomol ; Plymouth Meeting, PA)溶於蒸餾水中。

如下所述執行脊髓藥物注射。如Hylden及Wilcox, Eur. J. Pharmacol. 67: 313-316 (1980)中所述經鞘內注射小鼠(20-30 g)。簡而言之，將附著至微型注射器之30規格¹/₂英吋的消毒針插入於L5及L6椎骨之間。藉由骨盆帶將小鼠緊緊抓在一隻手中，同時以脊柱上方約20°的角度將注射器抓在另一隻手中。將針插入於組織中至L6棘突一側，進入棘突與橫突之間的凹槽中。將針角減小至約10°，並將針緩慢向前推進椎間空隙中直至感覺到上拖(pop)且存在可見的蛇形尾移動。將5 µl體積的每一化合物緩慢地注射於蛛網膜下隙中，並測試多種劑量。最小的有效劑量用於所有的隨後實驗。

藉由計分小鼠對小畫筆輕敲其肋部的反應來量化對輕觸碰的敏感性，該輕敲擊通常不會疼痛。在注射後15與50分鐘之間的每5分鐘按照下列等級來評價小鼠：對顯示出積極逃跑反應連同尖叫並咬刷子的動物給予"2"分；對展示出溫

和尖叫且試圖逃跑的動物給予"1"分；且若動物對畫筆的輕敲擊不顯示反應，則給予"0"分。將分數相加以產生0至16的累積分數，如Minami等人，Pain 57: 217-223 (1994)所述。使用雙尾學生t測試來進行活體內研究之顯著性統計計算。

B. α -2A及 α -2C剔除小鼠之增大的交感緊張度增強其對藉由 α -1受體活化誘導觸覺超敏性的敏感性

為了評定交感緊張度是否可影響對感覺敏感化的易感性，將 α -2A及 α -2C剔除小鼠對化學誘導觸覺超敏性之敏感性與野生型小鼠之敏感性進行比較。當與野生型對照組比較時， α -2A及 α -2C剔除小鼠未展示出基線觸覺超敏性。首先，比較剔除小鼠與野生型小鼠中引起觸覺超敏性之苯腎上腺素的濃度。如圖2所示， α -2A及 α -2C剔除小鼠中之苯腎上腺素劑量反應中均存在顯著的向左位移。此等結果證明：苯腎上腺素引起觸覺超敏性的能力在 α -2剔除小鼠線中得以增強，其中在 α -2C剔除小鼠中具有更大的增強。詳言之，與野生型線中之30 ng/kg苯腎上腺素的強觸覺超敏性誘導劑量相比，0.1及0.3 ng/kg苯腎上腺素分別導致 α -2C及 α -2A剔除小鼠中之最大超敏性。如圖2中進一步證明，野生型小鼠中之逐步兩相劑量反應成為兩條剔除小鼠線中的陡峭劑量反應。

全身投與胍乙啶藉由耗盡來自交感末端的去甲腎上腺素而導致功能性交感切除。為了測試苯腎上腺素劑量反應曲線中之位移是否是由於 α -2剔除小鼠中增大的交感緊張度引起，藉由胍乙啶處理(50 mg/kg i.p.)來對 α -2A剔除小鼠進

行化學交感切除，並在24-30小時後檢定苯腎上腺素誘導之敏感性。在經胍乙啶處理之 α -2A小鼠中，部分除去對苯腎上腺素增大的敏感性以使得劑量反應與野生型小鼠中觀測到之兩相劑量反應類似(參看圖2)。此等結果證實，增大的交感緊張度增強了 α -2A剔除小鼠中之感覺敏感化。

基本上如下所述執行胍乙啶交感切除。用50 mg/kg胍乙啶(Malmberg及Basbaum, Pain 76: 215-222 (1998))經腹膜內注射動物，24小時後評定基線觸覺敏感性。檢定展示正常觸覺敏感性之動物對化學誘導觸覺超敏性的敏感性。六至八天後，小鼠自交感切除康復，此係藉由回復至交感切除前的反應來證明。

C.交感神經系統增強硫前列酮誘導之觸覺超敏性

將增大濃度的硫前列酮經鞘內注射至野生型及 α -2剔除小鼠中，以確定剔除小鼠是否對初級傳入敏感化更具敏感性。如圖3所示，硫前列酮之劑量反應在野生型及 α -2C剔除小鼠中等同，但在 α -2A剔除小鼠中向左移動。詳言之，與野生型小鼠中之100 ng部分超敏性誘導劑量及 α -2C剔除小鼠中之200 ng最大劑量相比，30 ng劑量在 α -2A剔除小鼠中最有效。胍乙啶(50 mg/kg i.p.)化學交感切除降低了 α -2A剔除小鼠對硫前列酮的敏感性。如圖3所示，在經胍乙啶處理之 α -2A剔除小鼠中，硫前列酮誘導之觸覺超敏性的劑量反應大約向右移動10倍。此等結果證明交感神經系統增強了硫前列酮敏感化。

D.交感神經系統不會促進NMDA誘導之觸覺超敏性

為了評定 α -2剔除小鼠是否對藉由NMDA之背角敏感化更具敏感性，用不同濃度之NMDA注射野生型及 α -2剔除小鼠。如圖4所示， α -2A及 α -2C剔除小鼠並不比野生型小鼠對NMDA更具敏感性。此等結果表明交感神經系統好像不會促進NMDA誘導之觸覺超敏性。

總而言之，此等結果證明 α -2剔除小鼠展現出提昇的交感神經活性等級，且進一步表明此等小鼠展現出對刺激部位及模式具專一性之增強的敏感化。

實例 II

比較 α -2激動劑溴莫尼定及氯壓定之活性

此實例證明 α -腎上腺素激動劑在其減輕藉由交感神經系統增強之感覺超敏性的能力上有所不同。

A. 溴莫尼定而非氯壓定減輕交感神經性觸覺超敏性

經脊髓投與之 α -2腎上腺素激動劑藉由脊髓 α -2A受體減輕神經性疼痛。為了確定 α -2剔除小鼠中之增大的交感活性是否會改變 α -2激動劑之止痛活性，檢定若干激動劑之活性。首先，在敏感化不受剔除小鼠之基礎交感緊張度影響的NMDA模型中測試 α -2激動劑溴莫尼定及氯壓定。與氯壓定或溴莫尼定一起經鞘內共投與NMDA導致野生型及 α -2C(分別為圖5a與5c)剔除小鼠中之觸覺超敏性的完全抑制。正如預期，氯壓定或溴莫尼定均不會抑制 α -2A剔除小鼠(圖5c)中之NMDA誘導的觸覺超敏性，此與顯示脊髓 α -2A腎上腺素受體亞型調節 α -2腎上腺素激動劑之止痛作用的先前研究一致(Lakhlani等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94：

9950-9955 (1997) ; Stone 等人 , J. Neurosci. 17 : 7157-1765 (1997) ; Hunter 等人 , Br. J. Pharmacol. 122 : 1339-1344 (1997))。在對交感神經緊張度敏感的硫前列酮誘導的觸覺超敏性模型中亦觀察到溴莫尼定之止痛活性的相同圖案(參看圖 5b 及 5d)。相比之下, 氣壓定獲得之結果卻顯著不同: 氣壓定在野生型小鼠中具止痛作用, 但在 α -2A 或 α -2C 剔除小鼠中則不具止痛作用(比較圖 5b 及 5d)。此等結果證明 α -2 全激動劑在交感神經性病徵中可具有差動活性, 其中溴莫尼定展現出活性, 而氣壓定則為非活性。

B. 溴莫尼定而非氣壓定或替紫尼定減輕硫前列酮誘導之超敏性而無鎮靜

鎮靜限制了許多醫藥品(包括 α -2 激動劑)的效用。因此, 比較該等 α -2 激動劑以測試是否存在導致感覺超敏性減輕之劑量相對於導致鎮靜之劑量的差值。

對三種 α -2 激動劑(替紫尼定、氣壓定及溴莫尼定), 分別比較各種劑量下在運動活性及硫前列酮誘導之觸覺超敏性模型中的鎮靜效果及阻斷觸覺超敏性之能力。在經腹膜給藥後的 15 與 50 分鐘之間的每 5 分鐘計分每組 5-6 只小鼠的觸覺超敏性。經媒劑處理之動物通常具有約 4 分。此外, 在經腹膜內給藥後的 30 分鐘每 5 分鐘週期量測每組 5-6 只小鼠的運動活性。以百分比表示相對於經媒劑處理之動物的運動活性; 鎮靜百分比按照 100% 減去運動活性百分比來計算。如圖 6 所示, 在經檢定的三種 α -腎上腺素激動劑中, 僅溴莫尼定產生可與鎮靜區分之止痛效果。此等結果證明溴莫尼

定在減輕諸如硫前列酮誘導之觸覺超敏性的交感神經性失調而不會同時發生鎮靜作用的能力上與諸如氣壓定及替紫尼定之其它 α -2全激動劑截然不同。

C. α -腎上腺素全激動劑之 α -2相對於 α -1之可變功能性選擇性

在使用穩定地表現 α -2A、 α -2C、 α -1A及 α -1B受體之細胞株的檢定中分析溴莫尼定及氣壓定之 α -腎上腺素受體藥理概況。

與先前研究一致，抑制在穩定地表現 α -2A或 α -2C受體之PC12細胞中佛可司林誘導之cAMP積聚的效力次序(圖7a、7b；表3)為：底克思密底特米定高於或等於溴莫尼定，溴莫尼定高於氣壓定，氣壓定高於替紫尼定，替紫尼定高於或等於苯腎上腺素(Jasper等人，Biochem. Pharmacol. 55：1035-1043 (1998)；Pihlavisto等人，Eur. J. Pharmacol. 385：247-253 (1999))。溴莫尼定、氣壓定及替紫尼定對 α -2A受體比對 α -2C受體多約十倍效力。

在功能上測試相同化合物刺激在穩定地表現 α -1A及 α -1B受體之HEK293細胞中之胞內鈣經 α -1調節之增大的能力(圖7c、7d；表3)。對 α -1A及 α -1B受體的效力次序為：苯腎上腺素高於氣壓定，氣壓定高於替紫尼定，替紫尼定等於底克思密底特米定，底克思密底特米定高於溴莫尼定。 α -2激動劑氣壓定、替紫尼定及底克思密底特米定為部分激動劑，而溴莫尼定對 α -1A受體展現出弱活性，且對 α -1B受體無活性。因此，雖然氣壓定及替紫尼定先前在結合檢定中

被表徵為" α -2選擇性"激動劑，但此等化合物在功能檢定中於 α -2及 α -1受體活化之間顯示出少於10倍的選擇性。相比之下，底克思密底特米定在功能檢定中具有約300倍的選擇性，且在功能檢定中具有最高選擇性的化合物為溴莫尼定，相對於對 α -1受體，其對 α -2受體展現出高於1000倍的選擇性(參看表3)。此等結果證明：溴莫尼定係具有高度的 α -2相對於 α -1選擇性之激動劑，且溴莫尼定之差異 α -2/ α -1選擇性與諸如氯壓定之其它全激動劑的選擇性形成對比。

氯壓定與溴莫尼定之間的 α -2/ α -1選擇性的差異表明：在硫前列酮模型中，氯壓定之 α -1激動劑活性可增大 α -2C剔除小鼠之增大的交感緊張度，且可掩蓋氯壓定之止痛活性。此等結果藉由共投與 α -1拮抗劑哌唑嗪與氯壓定以恢復在 α -2C剔除小鼠中氯壓定之止痛活性的能力來支持(圖7e)。在野生型或 α -2C剔除小鼠中，哌唑嗪本身並不具有止痛活性。

總而言之，此等結果表明：在 α -2C剔除小鼠中氯壓定而非溴莫尼定之止痛活性的損耗可為氯壓定之 α -1激動劑活性的結果，且許多" α -2激動劑"之 α -1激動劑活性可限制其治療與壓力相關之交感神經性失調及其它交感神經性失調的能力。

表現腎上腺素受體之穩定細胞株之形成如下所述。將牛 α -1A、倉鼠 α -1B、人類 α -2A及人類 α -2C受體cDNA鈍圓末端亞選殖於逆轉錄酶病毒載體pCL BABE Puro中之NheI-EcoRI位置。藉由雙股DNA序列核對逆轉錄酶病毒構造。藉由用適當的逆轉錄酶病毒載體及pMD.G(其為疱疹性

口腔炎病毒包膜蛋白 VSV-G 之表現載體)來共轉染 HEK293GP (其為穩定表現 Maloney 白血病毒之 Gag-Pol 的 HEK293 細胞株)，從而產生高滴定度之偽型逆轉錄酶病毒顆粒。轉染 16 小時後，改變媒體 (DMEM, 10%FCS)；接著，四十八小時後收集高滴定度(約 1×10^6 pfu/mL)媒體。藉由 0.4 μ M 過濾器過濾上清液。

將不同量的人類 α -2A 及 α -2C 受體上清液添加至未實驗的 (naive) PC12 細胞中，接著將該等細胞培育 48 小時。以較低密度重塗轉導細胞群體，並在含有 100 μ g/ml 嘌呤黴素之培養基中生長。非轉導細胞在三天內被殺死，且單一病竈 (foci) 在兩個月內生長。挑選病竈，將其擴展，並藉由溴莫尼定放射性配位體結合法檢定其受體密度。藉由抑制佛可司林誘導之 cAMP 積聚來證實功能性 α -2 受體活性。

將不同量的牛 α -1A 及倉鼠 α -1B 受體上清液添加至未實驗的 HEK293 細胞中，接著將該等細胞培育 48 小時。以較低密度重塗轉導細胞群體，並在含有 0.25 μ g/ml 嘌呤黴素之培養基中生長。三天內顯然有顯著的細胞死亡，同時兩周內出現單一病竈。在挑選病竈並將其擴展後，藉由量測苯腎上腺素誘導之胞內 Ca^{+2} 積聚來功能上檢定擴展後之亞純系之 α -1 受體表現。以哌唑嗪放射性配位體結合檢定法量測受體密度。

如下所述在穩定地表現牛 α -1A 或倉鼠 α -1B 腎上腺素受體之 HEK293 細胞中量測胞內 Ca^{+2} 反應。在使用前一天，於含有 10% 熱滅活胎牛血清、1% 抗生素-抗黴菌素及 0.25 μ g/ml

嘌呤徵素之0.2 ml DMEM中，將每孔介於40,000至50,000個之間的細胞塗於經聚-D-離胺酸塗佈之96孔板中。用補充有10 mM HEPES、2.0 mM CaCl_2 及2.5 mM羧苯磺胺之HBSS洗滌細胞兩次，隨後在37°C下用4 μM Fluo-4 (Molecular Probes; Eugene, Oregon)培育60分鐘。自該等板洗滌胞外染料兩次，然後將該等板置於螢光成像板閱讀器(FLIPR; Molecular Devices; Sunnyvale, California)中。將配位體稀釋於HBSS中，並等分於96孔微板中。在0.64 nM至10,000 nM濃度範圍內測試藥物。在任意螢光單元中獲得 Ca^{+2} 反應數據。

如下所述執行胞內cAMP量測。在補充有10%馬血清、5%熱滅活胎牛血清、1%抗生素-抗黴菌素及100 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤徵素之100 μl DMEM中，將穩定地表現人類 α -2A或人類 α -2C腎上腺素受體之PC12細胞以每孔30,000個細胞的密度塗於經多聚-D-離胺酸塗佈之96孔板中。細胞在37°C及5% CO_2 下生長一夜。藉由添加含有IBMX (至1 mM的最終濃度)、佛可司林(至10 μM 的最終濃度)及適當的藥物稀釋劑(至介於 10^{-5} M與 10^{-12} M之間的最終濃度)之等體積培養基來為細胞投料(dose)。培育10分鐘後，抽吸培養基，並用200 μl 溶離緩衝液(Amersham Biosciences; Piscataway, New Jersey)溶離細胞。將板儲存於-20 °C高達24小時，然後進行檢定。根據製造商說明，使用Biotrak cAMP酶免疫檢定系統(Amersham Biosciences)來測定胞內cAMP。在450 nm下於板閱讀器上閱讀板。

使用 KaleidaGraph (Synergy Software ; Reading , PA) , 藉由最小乘方擬合等式反應 = 最大反應 + ((最小反應 - 最大反應)/(1 + (配位體濃度/EC₅₀))), 產生活體外檢定之劑量反應曲線。藉由將化合物之最大效果與標準全激動劑(對於α-1受體而言係苯腎上腺素, 且對於α-2受體而言係溴莫尼定)的效果進行比較來確定功效百分比。

表 3

α-腎上腺素激動劑之α-2相對於α-1之功能選擇性

化合物	人類 α-2A		人類 α-2C		牛 α-1A		倉鼠 α-1B		α-1A/ α-2A
	EC ₅₀	%E	EC ₅₀	%E	EC ₅₀	%E	EC ₅₀	%E	
溴莫尼定	0.86±0.1	91	8±3	93	1132±281	15	943±247	12	1316
底克思密底特米定	0.8±0.1	93	0.48±.2	90	376±97	59	364±72	62	289
氯壓定	10±1	94	56±28	84	89±16	62	83±10	63	8.9
替紫尼定	86±35	93	1231±376	85	264±37	63	322±31	61	3.1
苯腎上腺素	306±19	94	340±131	87	9±1	110	10±1	110	.03

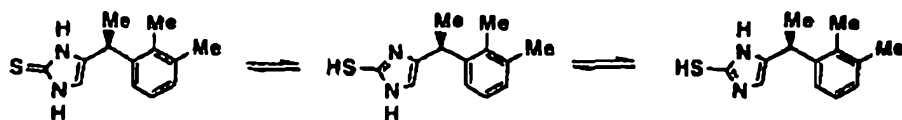
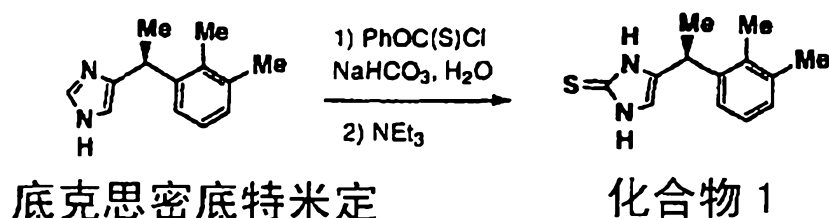
藉由將每一激動劑之最大效果與標準全激動劑(對於α-1受體而言係苯腎上腺素, 且對於α-2受體而言係溴莫尼定)之最大效果進行比較來確定功效百分比(%E)。該等值代表3-15個獨立實驗的平均值與SEM。相對於對α-1受體激動劑對α-2受體的選擇性倍數係自其活化α-1A及α-2A受體之平均EC₅₀之比率來計算。

實例 IV

製備化合物

此實例描述若干 α -2激動劑的製備。

A. 製備化合物 1((+)-(S)-4-[1-(2,3-二甲基-苯基)-乙基]-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮)

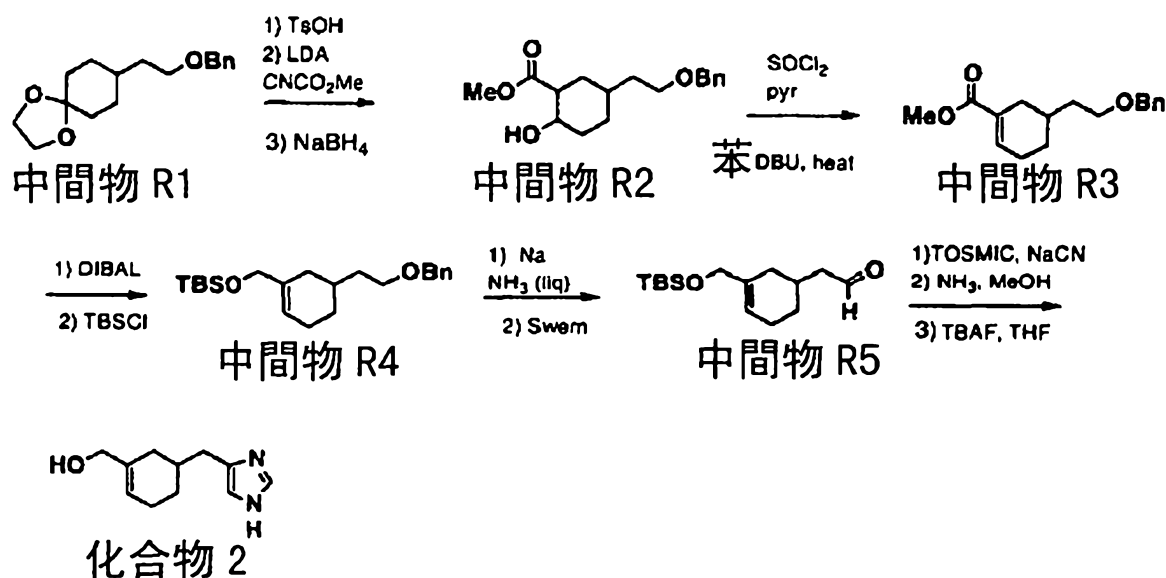


使如 Cordi 等人，Synth. Comm. 26：1585 (1996) 中所述製備之(+)-(S)-4-[1-(2,3-二甲基-苯基)-乙基]-1H-咪唑(底克思密底特米定；2.00 g，10.0 mmol)於 THF (45 mL) 及水 (40 mL) 中之混合物經 NaHCO_3 (8.4 g，100 mmol) 及氯硫逐甲酸苯酯 (3.7 mL，27.4 mmol) 處理。在室溫下攪拌 4 小時後，用水 (30 mL) 與醚 (75 mL) 稀釋混合物。移除有機層，並用醚 (2 x 50 mL) 萃取水層。在 MgSO_4 上乾燥有機層，並過濾。在真空下濃縮殘餘物，用 MeOH (54 mL) 稀釋，並與 NEt_3 (6.5 mL) 在室溫下反應 16 小時。在真空下移除溶劑，並用 30% CH_2Cl_2 ：己烷替代。再次移除溶劑，且形成固體。在進一步重新懸浮於 30% CH_2Cl_2 ：己烷中後，在過濾器上收集固體，用

CH₂Cl₂：己烷洗滌，並在真空下乾燥，產生 1.23 g (53%) 化合物 1((+)-(S)-4-[1-(2,3-二甲基-苯基)-乙基]-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮)。

產物之特徵化如下。旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14^{\circ}$ (在 MeOH 中為 c 1.25)。¹H NMR：(300 MHz, DMSO) δ 11.8 (s, 1H), 11.6 (s, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

B. 製備化合物 2([5-(1H-咪唑-4-基甲基)-環己-1-烯基]-甲醇) 的程序



如 Ciufolini 等人，J. Amer. Chem. Soc. 113：8016 (1991) 中所述製備 8-(2-苄氧基-乙基)-1,4-二氧-螺環[4.5]癸烷(中間物 R1；1.02 g，3.70 mmol)。將此化合物溶於丙酮(100 mL)：H₂O (5 mL)中，並在 45 °C 下與 TsOH (140 mg，0.74 mmol)反應 5 小時。在標準水處理後，藉由在 SiO₂上層析來

純化該物質，產生無色油狀4-(2-苄氧基-乙基)-環己酮(97%)。

用4-(2-苄氧基-乙基)-環己酮(9.5 g, 40.2 mmol)處理在-78 EC下LDA (33 ml, 1.5 M, Et₂O中)於THF (50 mL)中之溶液。經30分鐘將混合物溫至0 EC，然後重新冷卻至-78 EC，並添加HMPA (7 mL)。添加氰基甲酸甲酯(4.1 mL, 85 mmol)，並將混合物攪拌15分鐘，然後進行水中止及處理。藉由在SiO₂上用10% EtOAc : Hx層析來純化產物。單離獲得5.8 g (49%)5-(2-苄氧基-乙基)-2-氧-環己烷羧酸甲酯，並在-10 EC下於MeOH中用等量NaBH₄還原。藉由在SiO₂上用30至50% EtOAc : Hx層析來純化醇(上文之中間物R2)(約90%產率)。

在-20 EC下，用SOCl₂ (0.73 mL, 12.4 mmol)處理5-(2-苄氧基-乙基)-2-羥基-環己烷羧酸甲酯(中間物R2; 0.72 g, 2.48 mmol)於吡啶(10 mL)中之溶液。使混合物反應15分鐘，接著溫至55 EC歷時16小時。在真空下移除溶劑，並在0 EC下將殘餘物稀釋於醚中。用水中止溶液，用1M HCl、5% NaOH及鹽水洗滌。在MgSO₄上乾燥有機物質，過濾，並除去溶劑。用苯稀釋混合物，並在真空下藉由共沸蒸餾移除水。將殘餘物溶於苯(15 mL)中，並添加DBU (0.76 mL, 5 mmol)。在室溫下，使混合物反應30分鐘。在處理及在SiO₂上用20%EtOAc : Hx層析後，單離5-(2-苄氧基-乙基)-環己-1-烯羧酸甲酯(中間物R3)(0.56 g (82%))。

將中間物R3溶於THF (100 mL)中，並在-35 EC下經35分

鐘添加至DIBAL (70 mL, 1M, 己烷中)於THF (160 mL)中之溶液中。用羅謝爾鹽(Rochelle's salt)溶液中止混合物，並用醚萃取。藉由在SiO₂上用30%EtOAc:Hx層析來純化經乾燥之殘餘物，產生4.6 g (80%)[5-(2-苄氧基-乙基)-環己-1-烯基]-甲醇。使該醇(4.0 g, 18.7 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液在室溫下經三乙胺(3 mL)處理接著經TBSCl (3.0 g, 22.4 mmol)處理歷時20分鐘。自水處理單離殘餘物，並藉由層析來純化，產生3.6 g (63%)[5-(2-苄氧基-乙基)-環己-1-烯基甲氧基]-第三丁基-二甲基-矽烷(中間物R4)。

將THF (20 mL)中之該經苄基保護的醇(中間物R4)(2.0 g, 5.55 mmol)冷卻至-70 EC，並將NH₃冷凝在此燒瓶(-20 mL)中。添加Na塊，並使混合物在-70 EC下攪拌15分鐘。將混合物溫至-30 EC歷時20分鐘，用NH₄Cl中止，並藉由萃取來單離。藉由在SiO₂上用25% EtOAc:Hx層析來純化殘餘物(99%)。根據標準"Swern"協定來氧化該醇。在-78 EC下，將醇2-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-環己-3-烯基]-乙醇(1.3 g, 4.8 mmol)添加至乙二醯氯(3.55 mL, 7.1 mmol)於CH₂Cl₂ (30 mL)中之具有DMSO (0.63 mL, 8.9 mmol)的溶液中。40分鐘後，添加NEt₃ (2.51 mL)，並將混合物溫至室溫。在標準水處理及純化後，單離[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-環己-3-烯基]-乙醛(中間物R5)(約95%)。

下列製備遵照Horne等人，Heterocycles 39: 139 (1994)之程序。用甲苯磺醯基甲肼(TosMIC; Aldrich; 0.25 g; 1.3

mmol)及NaCN (約15 mg, 觸媒)處理乙醛(中間物R5; 0.34 g, 1.3 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液, 並使其在室溫下攪拌20分鐘。在真空中移除溶劑; 將殘餘物溶於MeOH中之約7 M NH₃中, 並轉移至可重新密封的管中, 然後在100 EC下加熱歷時15小時。濃縮混合物, 並藉由在SiO₂上用5% MeOH (飽和w/NH₃): CH₂Cl₂層析來純化。水處理後, 在室溫下攪拌產物於THF中之具有TBAF (1.5當量)的溶液。將粗產物層析(CH₂Cl₂中5-7% NH₃/MeOH), 並指定為化合物2。

化合物2之表徵如下。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.52 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.54 (brs, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.46 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.5-2.1 (m, 6H), 1.0-1.55 (m, 1H)。

實例 V

比溴莫尼定具有更大的 α -2/ α -1功能選擇性的 α -2激動劑的表徵

此實例證明受體最親近功能檢定中 α -2/ α -1選擇性與活體內活性中的非鎮靜性相關聯。

A. 若干 α -2激動劑的 α -2A/ α -1A功能選擇性

比較溴莫尼定、底克思密底特米定、化合物1及化合物2對 α -1A及 α -2A腎上腺素受體的最親近功能活性。自Sigma獲得溴莫尼定; 如Cordi等人(上述, 1996)所述製備底克思密底特米定; 且如以上實例IV中所述來合成化合物1與2。為了評定 α -1A活性, 在功能上測試化合物刺激上述穩定地表現牛 α -1A受體的HEK293細胞中胞內鈣增大的能力。如實例III中所述, 測定全激動劑苯腎上腺素之 α -1A相對功效。

如表4中所概括，底克思密底特米定及化合物2具有高於溴莫尼定的 α -1A相對功效，而化合物1的 α -1A相對功效太低以致於在此檢定中無法偵測。

表 4		
若干 α -2激動劑之 α -1a相對功效及 α -1a/ α -2a效力比		
化合物	α -1A相對功效*	α -1A/ α -2A效力比
溴莫尼定	0.2	744
底克思密底特米定	0.5	539
化合物1	NA	---
化合物2	0.8	980
*相對於參考全激動劑苯腎上腺素的功效。		
NA=非活性		

藉由檢定在穩定地表現人類 α -2A受體之PC12細胞中佛司可林誘導之cAMP積聚的抑制，同樣在功能上檢定相同化合物的最親近 α -2A功能。使用實例III中所述之Biotrak cAMP酶免疫檢定系統來測定胞內cAMP含量。 α -2A cAMP抑制之 EC_{50} 表示為與 α -1A EC_{50} 的比率，從而給定 α -1A/ α -2A效力比。如表4所示，化合物2具有高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比，此表示該化合物比溴莫尼定對 α -2A受體(相對於 α -1A受體)更具選擇性。由於 α -1A活性等級無法偵測，所以無法確定化合物1之比率。此等結果表示化合物1及2相較於對 α -1A對活化 α -2A具有高度選擇性。此外，雖然底克思密底特米定比溴莫尼定具有更高的 α -2A效力(參看上表3)，但底克思密底特米定比溴莫尼定具有更小的

α -2A/ α -1A選擇性(表4, 最後一欄)。所測試之化合物的 α -2A/ α -1A功能選擇性的次序為化合物2>溴莫尼定>底克思密底特米定。如上文所示, 由於 α -1A活性等級無法偵測, 所以無法確定化合物1之 α -1A/ α -2A EC₅₀比率。

B. 活體內功效及鎮靜效果

除上述基於細胞的檢定外, 檢定各種劑量的各種 α -2激動劑減輕硫前列酮誘導之觸覺超敏性及鎮靜活性的能力。檢定硫前列酮誘導之觸覺超敏性, 並如上所述計算平均的總敏感性分數。檢定運動活性, 並將其表示為相對於經媒劑處理之動物的百分比; 鎮靜百分比按照100%減去運動活性百分比來計算。

如圖8(左上面)所示, 溴莫尼定在比減小50%硫前列酮敏感化的100 μ g/kg劑量大10倍的劑量下具有60%鎮靜性。此外, 面8(右上面)所示, 底克思密底特米定在比產生50%的敏感化分數減小所需的劑量大10倍的劑量下為完全鎮靜性。相比之下, 經口投與1 μ g/kg劑量之化合物1使敏感化分數產生50%減小(實線, 左軸), 且在比1 μ g/kg劑量大100倍、甚至1000倍的劑量(參看圖8, 左下面)下具有少於30%的鎮靜(空菱形, 右軸), 且藉由經腹膜內投與化合物1獲得類似結果。經腹膜內投與化合物2在10 μ g/kg下亦產生高於50%的敏感化分數減小(實線, 左軸), 且在10倍大劑量下具有低於30%的鎮靜。因此, 具有極低(無法偵測) α -1A相對功效的化合物1一經周邊投與即減輕觸覺超敏性而不會同時發生鎮靜作用。類似地, 具有高於溴莫尼定的 α -1A/ α -2A效力比

的化合物2一經周邊投與亦減輕觸覺超敏性而不會同時發生鎮靜作用。

總而言之，此等結果表示：在全身性或其它周邊給予治療劑量下，在基於細胞之活體外功能檢定中 α -2激動劑的 α -2A/ α -1A腎上腺素受體功能選擇性與缺乏鎮靜活性相關。此等結果進一步表示：尤其有用之 α -2激動劑係彼等展現出類似於或優於溴莫尼定之選擇性的 α -2A/ α -1A腎上腺素受體功能選擇性的激動劑。

以括號或其它形式提供於上文之所有期刊文章、參考文獻及專利引用之全文不論先前有無陳述均以引用的方式併入本文中。

雖然已關於以上所提供之實例描述了本發明，但應瞭解在不脫離本發明之精神下可做出各種修正。因此，本發明僅受申請專利範圍的限制。

【圖式簡單說明】

圖1展示由若干獨特化學模型所觀察之觸覺超敏性。每一實驗組均包括5-6只野生型小鼠。觸覺超敏性之評定如下所述：將35分鐘量測期間內每5分鐘所測定之敏感化分數相加，並計算其平均值 $\pm$ SEM。使用非配對雙尾t-測試，將每一組與媒劑對照組進行比較(* $p < .01$, ** $p < .001$)。(a)脊髓注射 α -1激動劑苯腎上腺素以依劑量而定之方式誘導觸覺超敏性。經鞘內注射各種劑量之苯腎上腺素(實心圓)。在經鞘內投與30 ng苯腎上腺素之前15分鐘投與 α -1拮抗劑5-MU (30 μ g/kg, i.p.; 實心正方形)。(b)全身性苯腎上腺素以依劑

量而定之方式誘導觸覺超敏性。經腹膜內注射各種劑量之苯腎上腺素(實心圓)。在投與30 ng/kg苯腎上腺素之前15分鐘投與 α -1拮抗劑5-MU (30 μ g/kg, i.p.; 實心正方形)。(c)脊髓硫前列酮(選擇性EP₁/EP₃激動劑)以劑量反應之方式誘導化學觸覺超敏性。經鞘內注射增大劑量之硫前列酮(實心圓)。在投與200 ng硫前列酮之前15分鐘注射EP₁拮抗劑(100 ng, i.t.; 實心正方形)。(d)脊髓投與NMDA以劑量反應之方式誘導觸覺超敏性。經鞘內注射各種劑量之NMDA(實心圓)。在投與100 ng NMDA之前15分鐘注射NMDA拮抗劑美金剛胺(1 μ g, i. t.; 實心正方形)。

圖2展示 α -2A及 α -2C剔除小鼠之增大的交感緊張度藉由 α -1受體活化增強了觸覺超敏性的誘導。用增大劑量之苯腎上腺素經腹膜內注射野生型(實心圓)、 α -2A剔除(實心正方形)及 α -2C剔除(實心三角形)小鼠，並檢定觸覺超敏性。在i.p.注射苯腎上腺素(空正方形)之前24-30小時，用50 mg/kg i.p.胍乙啶預處理 α -2A剔除小鼠，以引起臨時化學交感神經切除。每一組小鼠均由5-6只動物組成。計算平均敏感化分數及SEM，並使用非配對雙尾t-測試將其與媒劑對照組比較(* p <.01, ** p <.001)。

圖3展示交感神經系統增強硫前列酮誘導之觸覺超敏性。用增大劑量之硫前列酮經鞘內注射野生型(實心圓)、 α -2A(實心正方形)及 α -2C(實心三角形)剔除小鼠，並檢定觸覺超敏性。在鞘內硫前列酮注射(空正方形)之前24小時，用胍乙啶(50 mg/kg, i.p.)預處理 α -2A剔除小鼠，以引起臨時化

學交感神經切除。每一組小鼠均由5-6只動物組成。計算平均敏感化分數及SEM，並使用非配對雙尾t-測試將其與媒劑對照組進行比較(* $p < .01$, ** $p < .001$)。

圖4展示 α -2剔除小鼠未展現改變的NMDA誘導之觸覺超敏性。用增大劑量之NMDA經鞘內注射野生型(實心圓)、 α -2A(實心正方形)及 α -2C(實心三角形)剔除小鼠。為每一組5-6只小鼠之觸覺超敏性計分。計算平均反應及SEM，並使用非配對雙尾t-測試將其與媒劑對照組進行比較(* $p < .01$, ** $p < .001$)。

圖5展示各 α -腎上腺素激動劑在交感神經性感覺超敏性減輕上有所不同。為每組5-6只小鼠的反應計分；如上文所述計算平均反應及SEM。使用非配對雙尾t-測試將經藥物處理的各組與媒劑對照組進行比較(* $p < .01$, ** $p < .001$)。(a)脊髓溴莫尼定及氯壓定減輕了野生型小鼠中NMDA誘導的觸覺超敏性。用DMSO媒劑經鞘內注射小鼠，或用100 ng NMDA與生理鹽水、0.4 μ g溴莫尼定(UK14304)或1 μ g氯壓定經鞘內共注射小鼠。(b)脊髓溴莫尼定及氯壓定減輕了野生型小鼠中硫前列酮誘導的觸覺超敏性。用DMSO媒劑經鞘內注射小鼠，或用200 ng硫前列酮與生理鹽水、0.4 μ g溴莫尼定(UK14304)或0.4 μ g氯壓定經鞘內共注射小鼠。(c)脊髓溴莫尼定及氯壓定減輕了 α -2C剔除小鼠中NMDA誘導的觸覺超敏性，但未減輕 α -2A剔除小鼠中NMDA誘導的觸覺超敏性。用DMSO媒劑經鞘內注射小鼠，或用100 ng NMDA與生理鹽水、0.4 μ g溴莫尼定(UK14304)或1 μ g氯壓定經鞘

內共注射小鼠。(d)脊髓溴莫尼定及氯壓定在其減輕 α -2C剔除小鼠中硫前列酮誘導的觸覺超敏性的能力上有所不同。用DMSO媒劑注射小鼠，或用200 ng (α -2C剔除小鼠)或30 ng (α -2A剔除小鼠)硫前列酮與生理鹽水、0.4 μ g 溴莫尼定(UK14304)或0.4 μ g 氯壓定經鞘內共注射小鼠。 α -2A剔除小鼠中無 α -2激動劑止痛作用； α -2C剔除小鼠中亦喪失氯壓定止痛作用。

圖6展示溴莫尼定而非氯壓定或替紫尼定減輕硫前列酮誘導之觸覺超敏性而無鎮靜。分別比較在硫前列酮誘導之觸覺超敏性及運動活性之模型中三種 α -2激動劑(替紫尼定，三角形；氯壓定，正方形；溴莫尼定，圓)之劑量反應抗超敏性及鎮靜效果。計算平均的總敏感性分數及平均值之標準誤差，並用實線表示(左軸)。以百分比表示相對於經媒劑處理之動物的運動活性，且鎮靜百分比按照100%減去運動活性百分比來計算，且用陰影線表示(右軸)。

圖7展示 α -腎上腺素激動劑氯壓定及溴莫尼定中可變的 α -2相對 α -1之激動劑選擇性。使用基於細胞之活體外功能檢定，測試增大濃度之苯腎上腺素(實心正方形)、氯壓定(實心菱形)、替紫尼定(實心圓)、底克思密底特米定(實心三角形)及溴莫尼定(實心反三角形)之 α -1及 α -2激動劑活性。(a, b) α -腎上腺素激動劑之 α -1A及 α -1B激動劑活性。藉由量測鈣敏感染料的螢光變化，來測定在添加各種濃度之 α -腎上腺素激動劑後於穩定地表現牛 α -1A受體(a)或倉鼠 α -1B受體(b)之HEK細胞中胞內鈣的增加。一式三份測試激動劑6-15

次，並計算每一濃度下的平均螢光及SEM。展示典型實驗之結果。(c, d) α -腎上腺素激動劑之 α -2A及 α -2C激動劑活性。在添加各種濃度之 α -腎上腺素激動劑後於穩定地表現人類 α -2A受體(c)或人類 α -2C受體(d)之PC12細胞中佛司可林誘導之cAMP積聚的抑制。一式三份測試激動劑3-5次，並計算每一濃度下的平均抑制%及SEM。展示典型實驗之結果。(e)共投與哌唑嗪與氯壓定恢復了 α -2C剔除小鼠之氯壓定調節的止痛作用。用媒劑、哌唑嗪(100 ng/kg, i.p.)、硫前列酮(200 ng, i.t.)、氯壓定(400 ng, i.t.)或如上所述之各種組合注射野生型(空條)及 α -2C剔除(陰影條)小鼠。為每一組5-6只小鼠之觸覺超敏性計分，並計算平均反應及SEM。使用非配對雙尾t-測試將經藥物處理之各組與媒劑對照組進行比較(* $p < .01$, ** $p < .001$)。

圖8展示化合物1在其減輕硫前列酮誘導之觸覺超敏性而無鎮靜的能力上優於溴莫尼定。比較在硫前列酮誘導之觸覺超敏性及運動活性之模型中四種 α -2激動劑之劑量反應抗超敏性及鎮靜效果。左上面：I.P.溴莫尼定。右上面：I.P.底克思密底特米定。左下面：口服化合物1。右下面：I.P.化合物2。計算平均的總敏感性分數及平均值之標準誤差(參看實線及實心符號，左軸)。以百分比表示相對於經媒劑處理之動物的運動活性，且鎮靜百分比按照100%減去運動活性百分比來計算(參看陰影線及空符號，右軸)。

五、中文發明摘要：

本發明提供用於預防或減輕交感神經性增強病症、神經病症、眼睛病症及慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用之方法，其係藉由向患者經周邊性方式投與有效量之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑，藉此預防或減輕該病症或慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定(brimonidine)之 α -1A功效，或高於溴莫尼定之 α -1A/ α -2A效力比。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

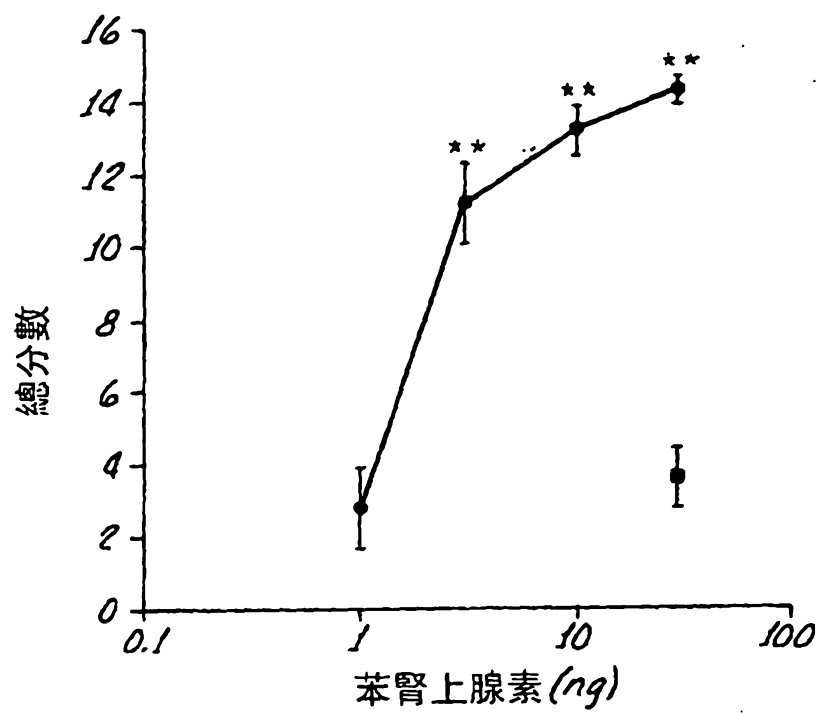


圖 1a

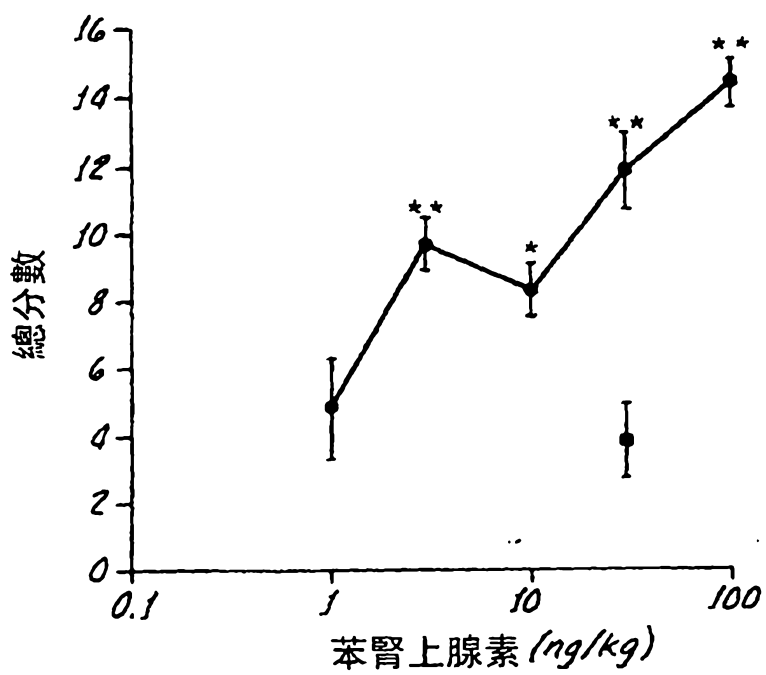


圖 1b

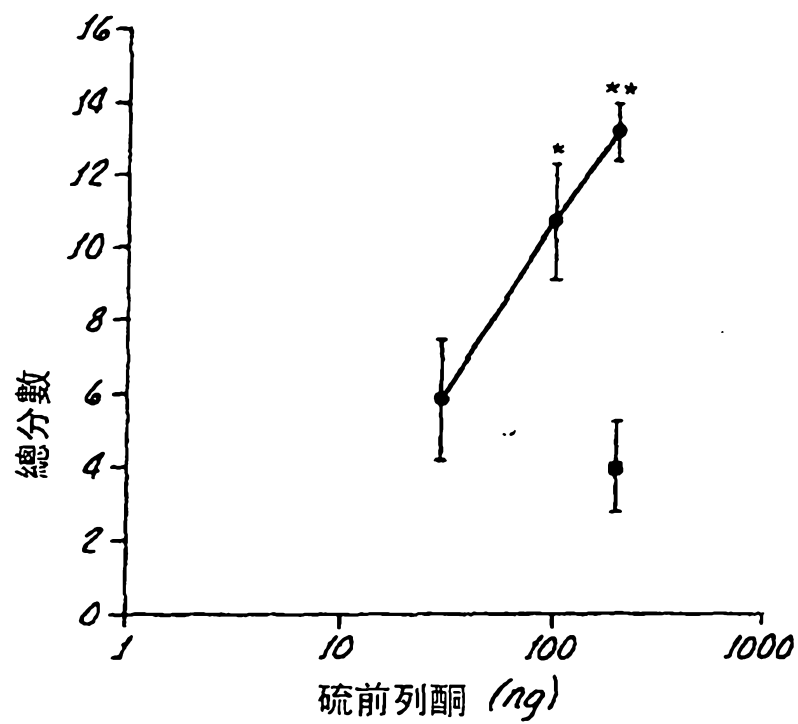


圖 1c

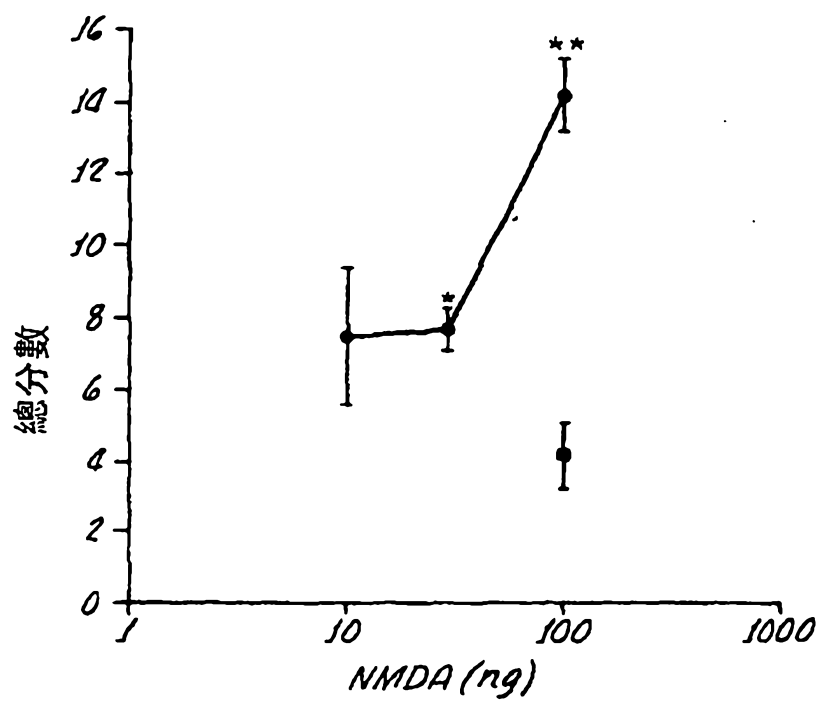


圖 1d

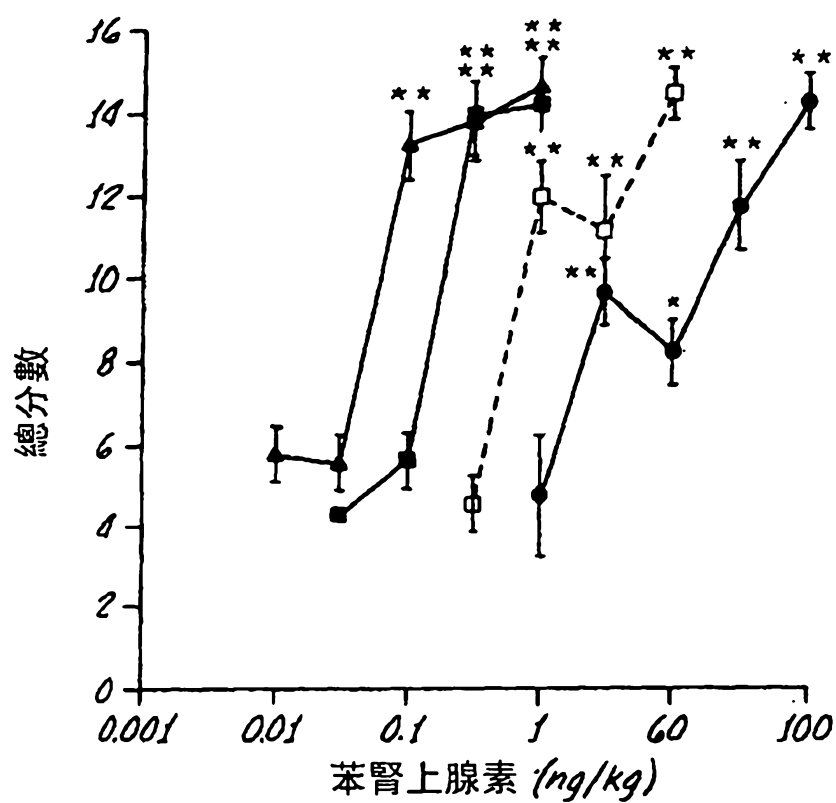


圖 2

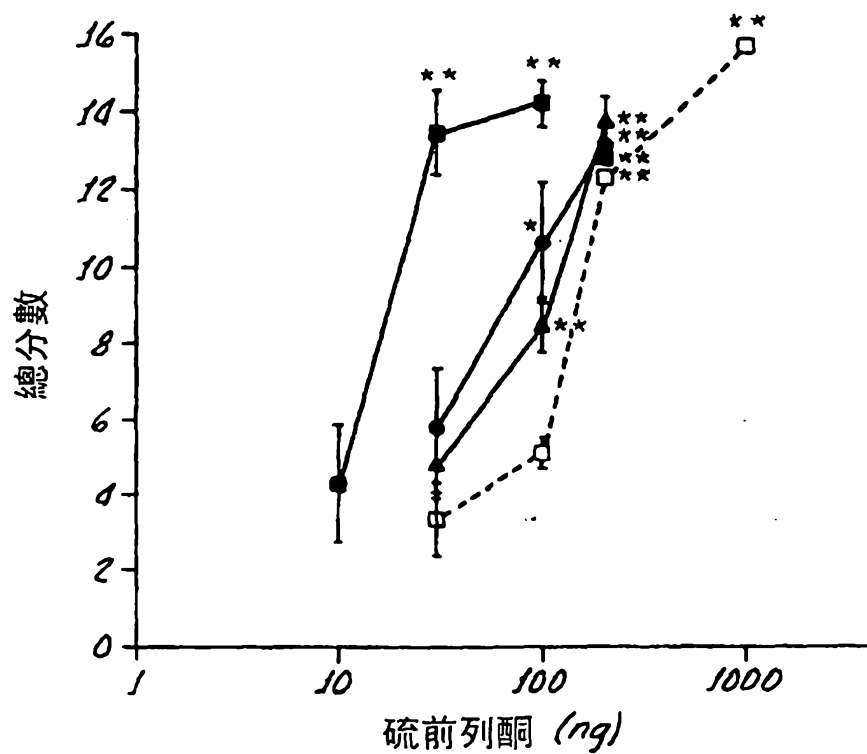


圖 3

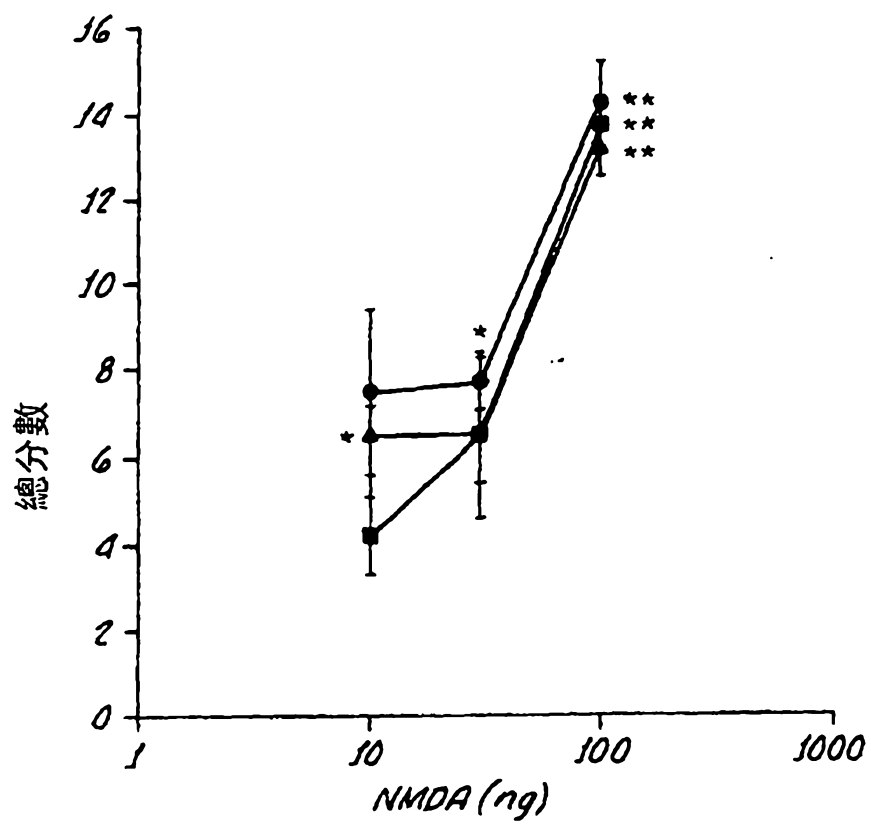


圖 4

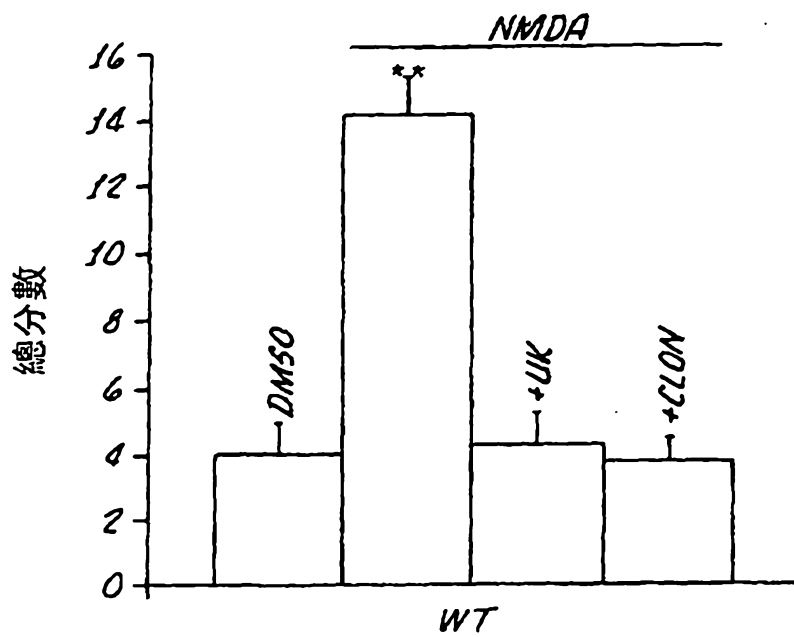


圖 5a

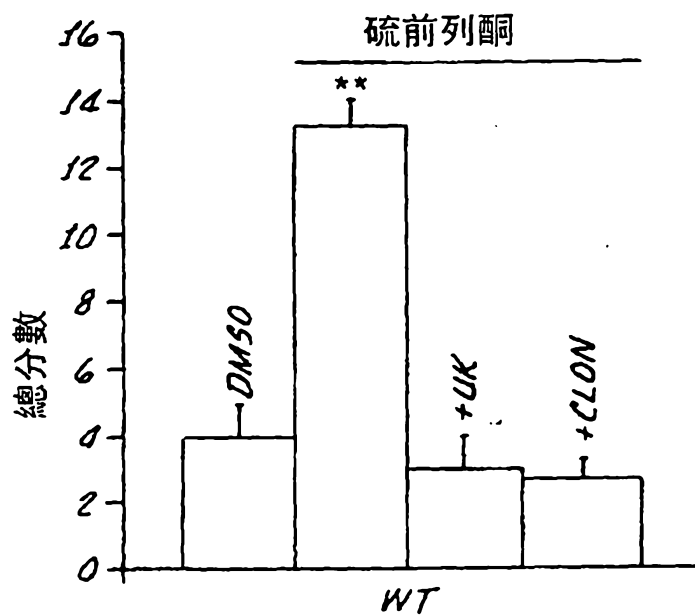


圖 5b

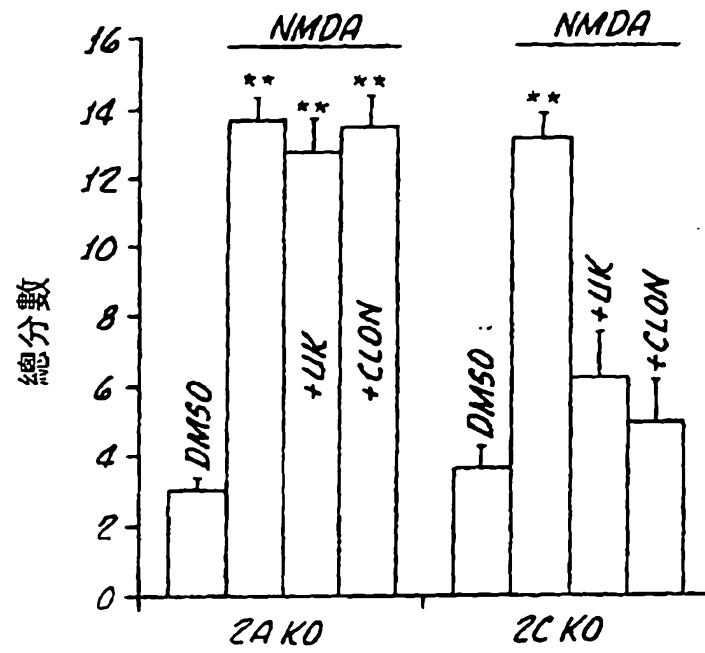


圖 5c

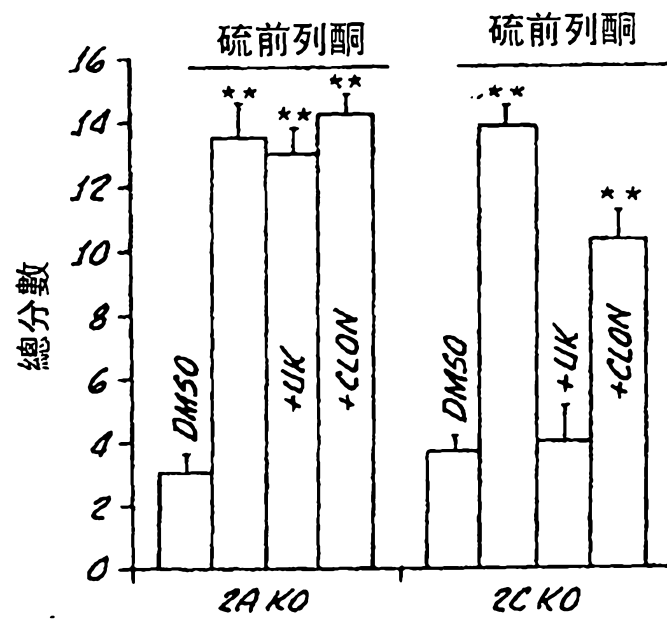


圖 5d

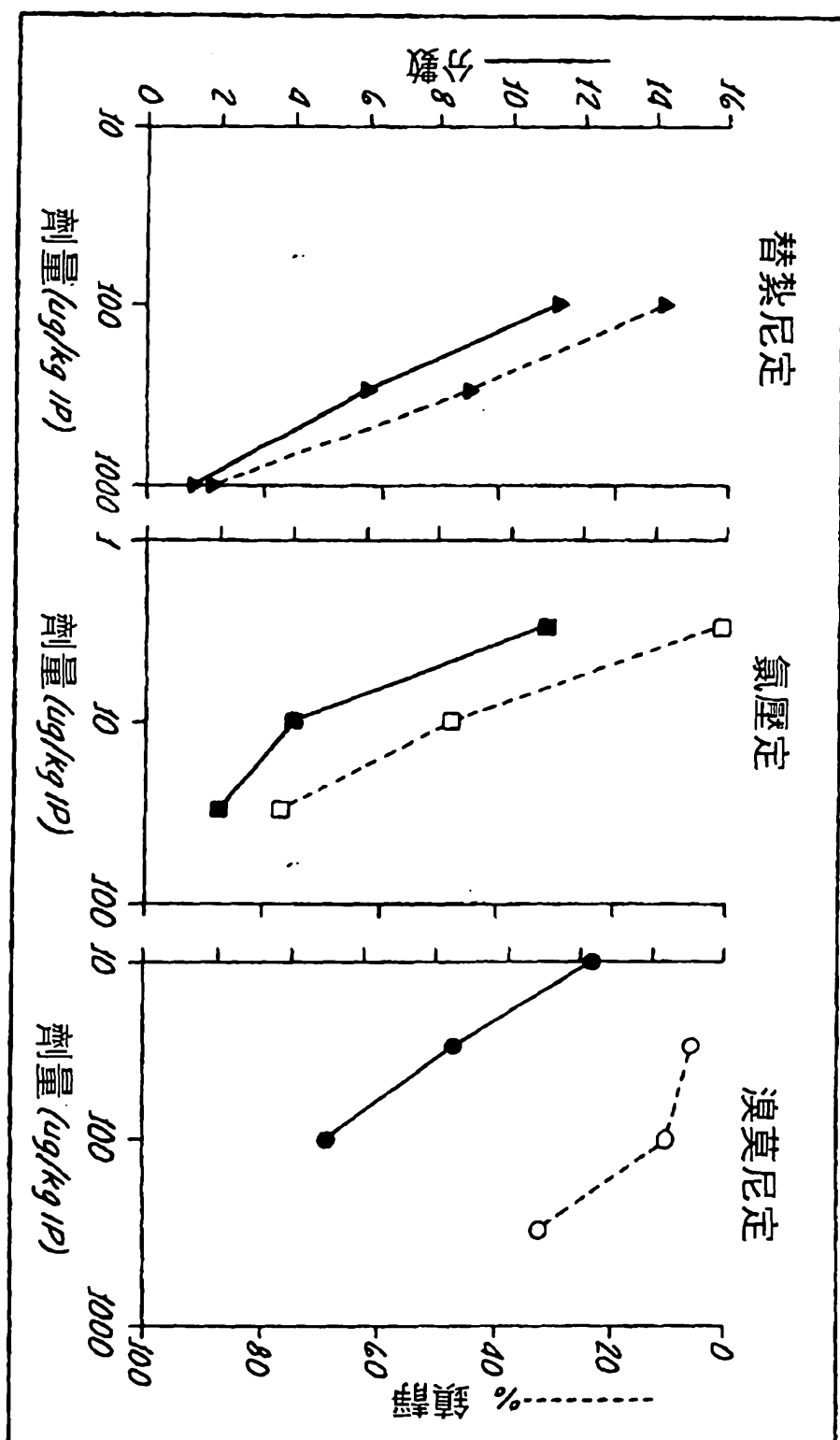


圖 6

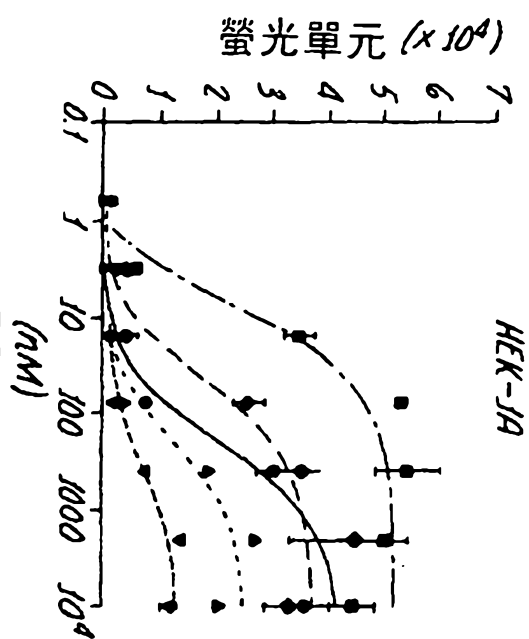


圖 7a

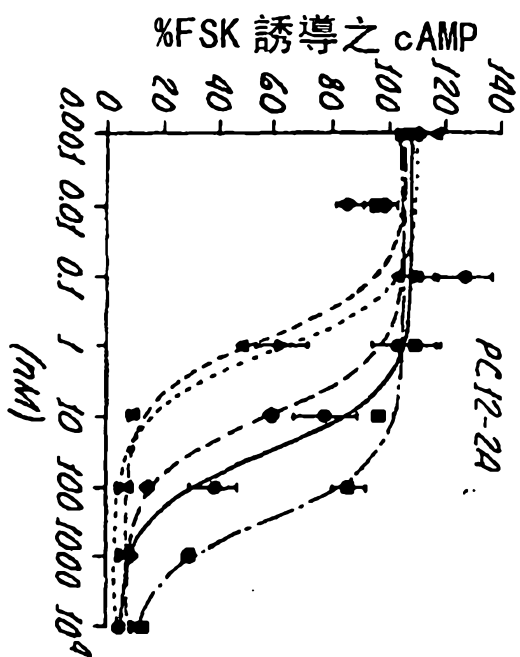


圖 7c

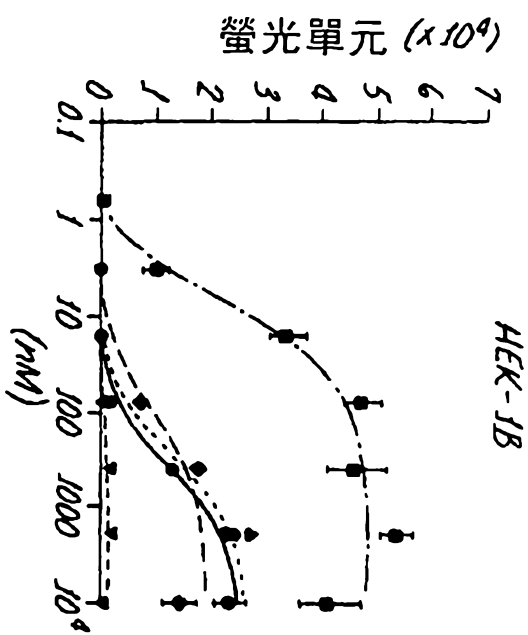


圖 7b

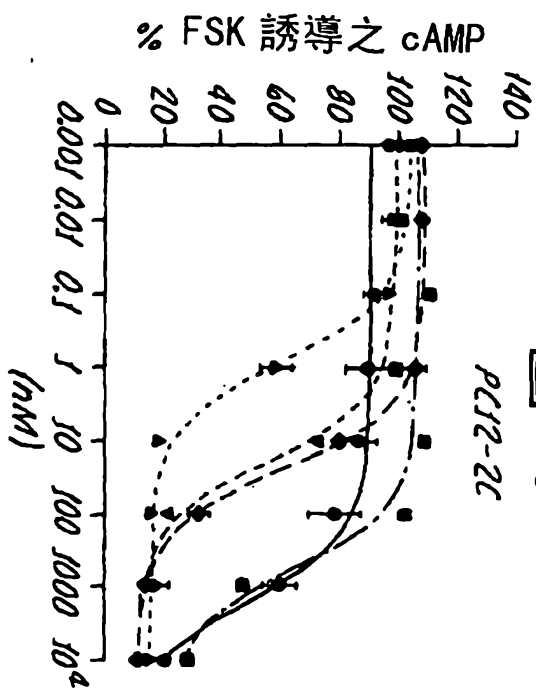


圖 7d

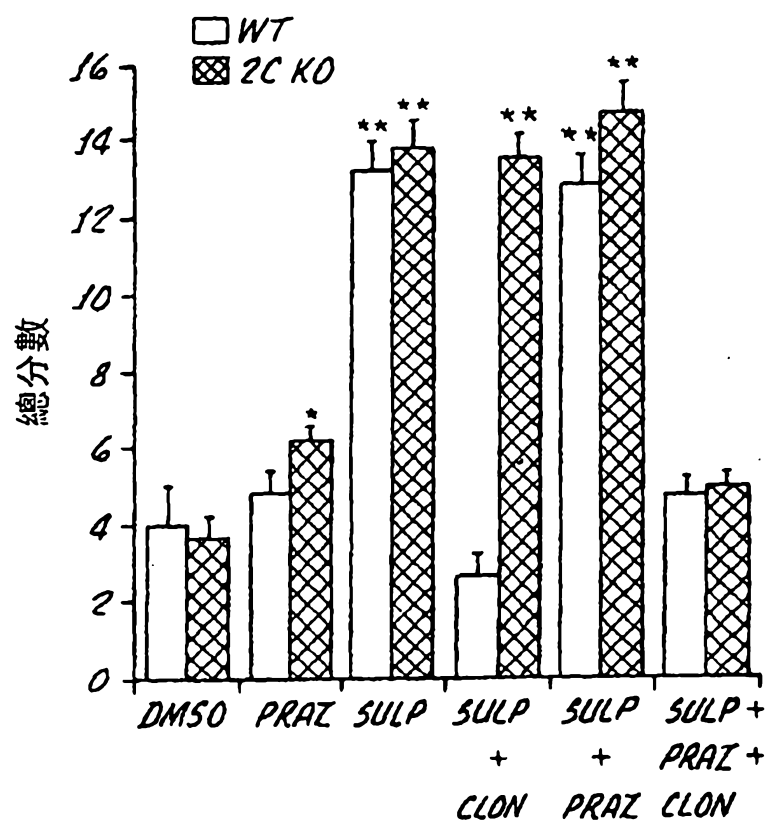


圖 7e

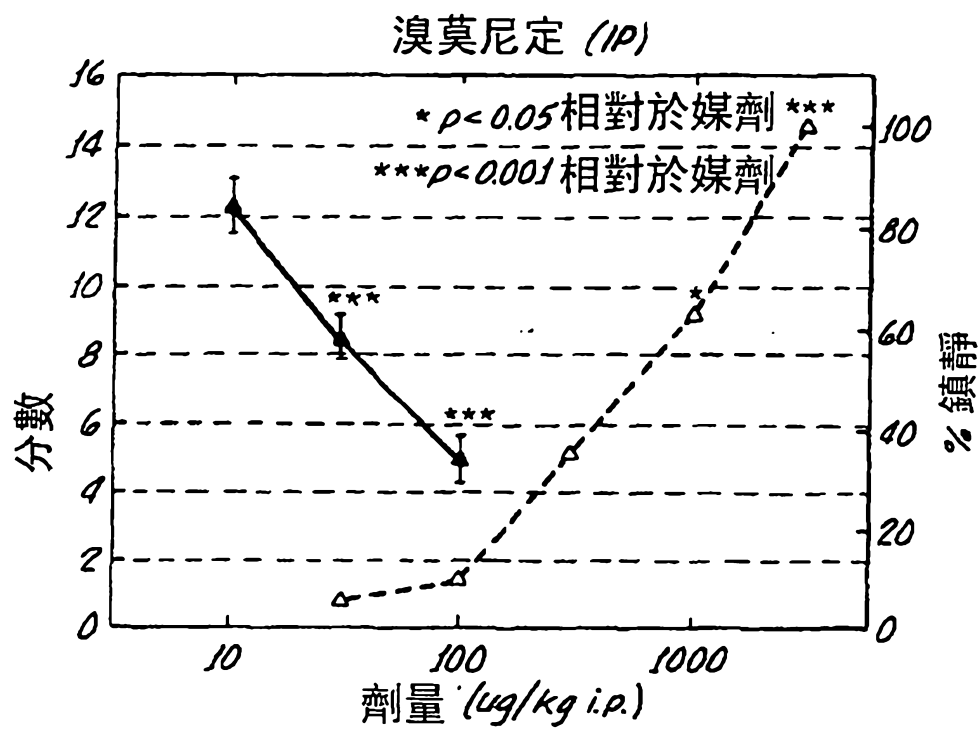


圖 8a

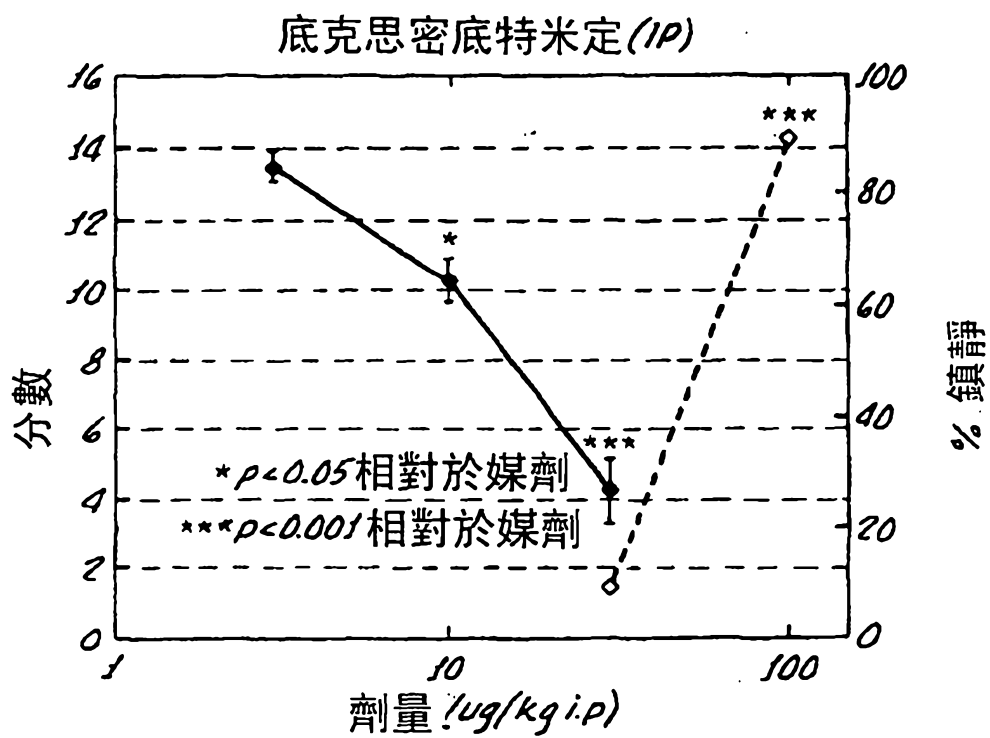


圖 8b

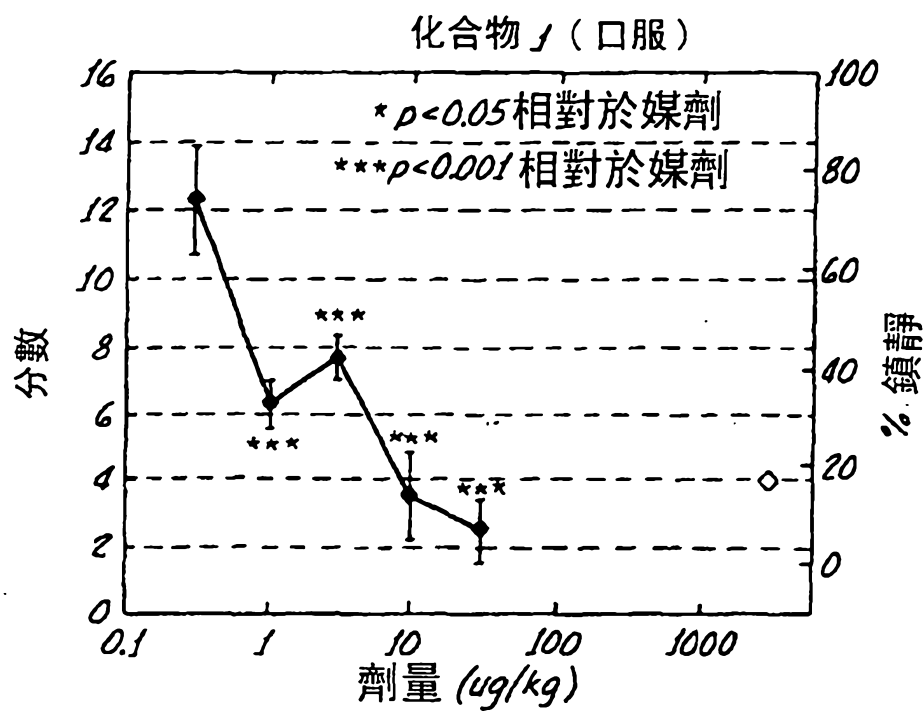


圖 8 c

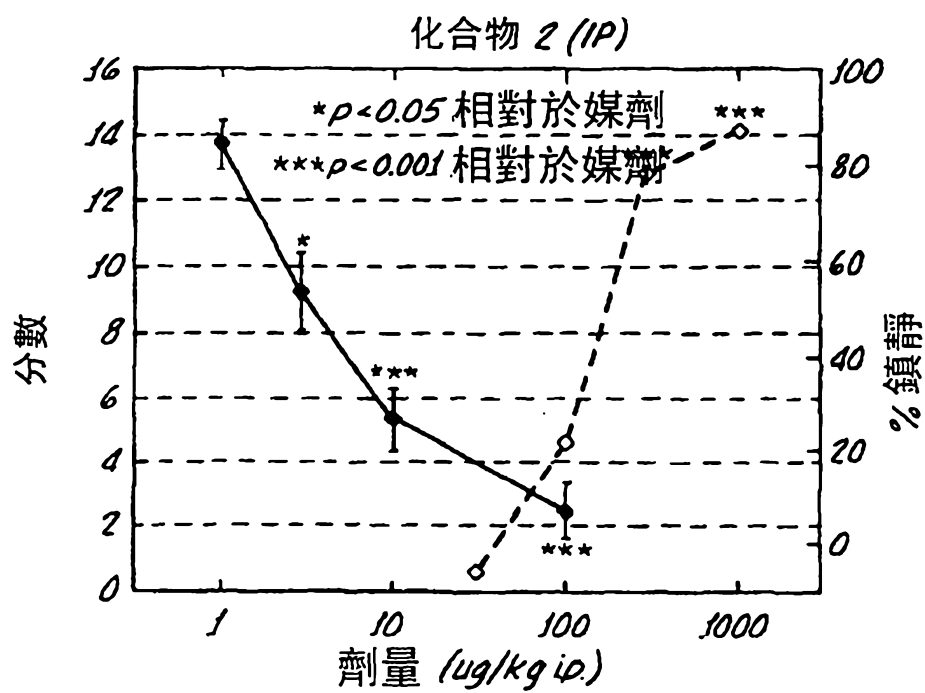


圖 8 d

七、指定代表圖：

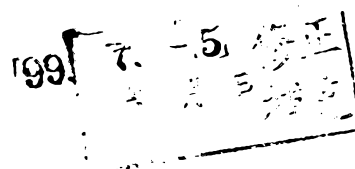
(一)本案指定代表圖為：第(1a-1d)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

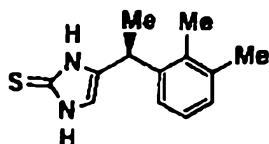
(無)



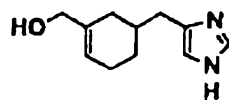
十、申請專利範圍：

1. 一種 α -2A/ α -1A 選擇性激動劑之用途，其係用以製造預防或減輕交感神經性增強病症而不會同時發生鎮靜作用之藥物，

其中該選擇性激動劑具有化合物 1 或化合物 2 之結構：



化合物 1

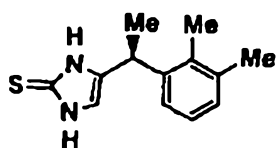


化合物 2

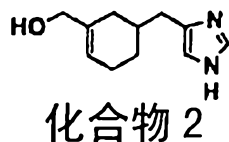
2. 如請求項 1 之用途，其中該病症係感覺性過敏症。
3. 如請求項 2 之用途，其中該病症係與頭痛相關的感覺性過敏症。
4. 如請求項 3 之用途，其中該病症係與偏頭痛相關的感覺性過敏症。
5. 如請求項 1 之用途，其中該病症係腸胃道疾病。
6. 如請求項 5 之用途，其中該腸胃道疾病係大腸急躁症。
7. 如請求項 5 之用途，其中該腸胃道疾病係消化不良。
8. 如請求項 1 之用途，其中該病症係皮膚病症。
9. 如請求項 8 之用途，其中該皮膚病症係牛皮癬。
10. 如請求項 1 之用途，其中該病症係心血管失調。
11. 如請求項 10 之用途，其中該病症係心動過速。
12. 如請求項 1 之用途，其中該病症係周邊血管收縮失調。

13. 如請求項1之用途，其中該病症係恐慌發作。
14. 如請求項1之用途，其中該病症係代謝失調。
15. 如請求項14之用途，其中該代謝失調係II型糖尿病。
16. 如請求項14之用途，其中該代謝失調係具有胰島素抗性。
17. 如請求項14之用途，其中該代謝失調係肥胖。
18. 如請求項1之用途，其中該病症係肌肉收縮失調。
19. 如請求項18之用途，其中該肌肉收縮失調係骨骼肌收縮失調。
20. 如請求項18之用途，其中該肌肉收縮失調係平滑肌收縮失調。
21. 如請求項18之用途，其中該肌肉收縮失調係痙攣。
22. 如請求項18之用途，其中該肌肉收縮失調與緊張型頭痛相關。
23. 如請求項1之用途，其中該病症係行為失調。
24. 如請求項1之用途，其中該藥物係經口投與。
25. 如請求項1之用途，其中該藥物係局部投與。
26. 如請求項1之用途，其中該藥物係經由貼片投與。
27. 一種 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之用途，其係用以製造預防或減輕慢性疼痛而不會同時發生鎮靜作用之藥物，

其中該選擇性激動劑具有化合物1或化合物2之結構：



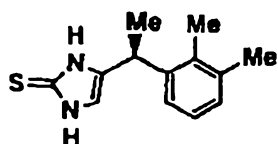
化合物 1



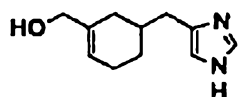
28. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛係神經性疼痛。
29. 如請求項 28 之用途，其中該神經性疼痛與糖尿病性神經病相關。
30. 如請求項 28 之用途，其中該神經性疼痛與疱疹後神經痛相關。
31. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛與癌症相關。
32. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛係術後疼痛。
33. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛係異常性疼痛。
34. 如請求項 33 之用途，其中該異常性疼痛係肌纖維痛疼痛。
35. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛與複雜區域疼痛綜合症 (CRPS) 相關。
36. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛係內臟疼痛。
37. 如請求項 36 之用途，其中該內臟疼痛與大腸急躁症相關。
38. 如請求項 36 之用途，其中該內臟疼痛與痛經相關。
39. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛與頭痛相關。
40. 如請求項 39 之用途，其中該頭痛係偏頭痛。
41. 如請求項 39 之用途，其中該頭痛為非血管性。
42. 如請求項 39 之用途，其中該頭痛係叢集性頭痛或每日緊張頭痛。
43. 如請求項 27 之用途，其中該慢性疼痛係肌肉疼痛。
44. 如請求項 43 之用途，其中該肌肉疼痛與背部痙攣相關。

45. 如請求項 27 之用途，其中該藥物係經口投與。
46. 如請求項 27 之用途，其中該藥物係局部投與。
47. 如請求項 27 之用途，其中該藥物係經由貼片投與。
48. 一種 α -2A/ α -1A 選擇性激動劑之用途，其係用製造預防或減輕一神經病症而不會同時發生鎮靜作用之藥物，

其中該選擇性激動劑具有化合物 1 或化合物 2 之結構：



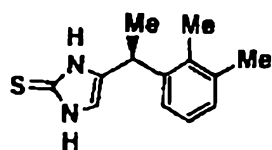
化合物 1



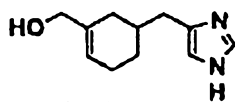
化合物 2

49. 如請求項 48 之用途，其中該神經病症係急性神經性病症。
50. 如請求項 49 之用途，其中該急性神經病症係中風。
51. 如請求項 49 之用途，其中該急性神經病症係頭部或脊髓外傷。
52. 如請求項 49 之用途，其中該急性神經病症係癲癇發作。
53. 如請求項 48 之用途，其中該神經病症係慢性神經性病症。
54. 如請求項 48 之用途，其中該慢性神經病症係神經退化性疾病。
55. 如請求項 54 之用途，其中該神經退化性疾病係阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)。
56. 如請求項 54 之用途，其中該神經退化性疾病係帕金森氏症 (Parkinson's disease)。

57. 如請求項54之用途，其中該神經退化性疾病係亨廷頓氏症(Huntington's disease)。
58. 如請求項54之用途，其中該神經退化性疾病係肌肉萎縮性側索硬化或多發性硬化。
59. 如請求項54之用途，其中該神經退化性疾病係與HIV相關的癡呆或與HIV相關的神經性病。
60. 如請求項54之用途，其中該神經退化性疾病係眼睛疾病。
61. 如請求項60之用途，其中該眼睛疾病係青光眼。
62. 如請求項60之用途，其中該眼睛疾病係糖尿病性神經病。
63. 如請求項60之用途，其中該眼睛疾病係年齡相關之黃斑退化。
64. 如請求項53之用途，其中該慢性神經病症係選自：精神分裂症、藥物成癮、停藥、藥物依賴、抑鬱症及焦慮。
65. 如請求項48之用途，其中該藥物係經口投與。
66. 如請求項48之用途，其中該藥物係局部投與。
67. 如請求項48之用途，其中該藥物係經由貼片投與。
68. 一種 α -2A/ α -1A選擇性激動劑之用途，其係用以製造預防或減輕一眼睛病症而不會同時發生鎮靜作用之藥物，
其中該選擇性激動劑具有化合物1或化合物2之結構：



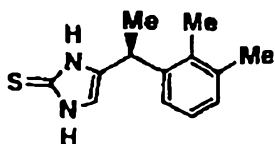
化合物 1



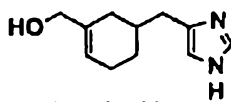
化合物 2

69. 如請求項 68 之用途，其中該眼睛病症係青光眼。
70. 如請求項 68 之用途，其中該眼睛病症係黃斑退化。
71. 如請求項 68 之用途，其中該眼睛病症係視網膜病。
72. 如請求項 71 之用途，其中該視網膜病係糖尿病性視網膜病。
73. 如請求項 68 之用途，其中該藥物係經口投與。
74. 如請求項 68 之用途，其中該藥物係局部投與。
75. 如請求項 68 之用途，其中該藥物係經由貼片投與。
76. 一種方法，其係用以篩選經周邊投藥可預防或減輕交感神經性增強病症而不會同時發生鎮靜作用之 α -2A/ α -1A 選擇性激動劑，該方法包含測定一藥劑對活化 α -2A 受體相較 α -1A 受體之功能選擇性，

其中相較於 α -1A 受體而對活化 α -2A 受體具有高度選擇性，且具有化合物 1 或化合物 2 之結構：



化合物 1



化合物 2

之藥劑係為經周邊投藥可預防或減輕交感神經性增強病

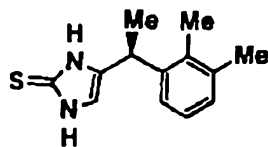
症而不會同時發生鎮靜作用之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。

77. 如請求項76之方法，其包含：

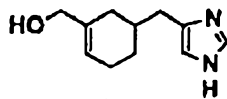
(a)測定該藥劑對 α -2A受體之效力、活性或 EC_{50} ；及

(b)測定該藥劑對 α -1A受體之效力、活性或 EC_{50} ；

其中具有低於溴莫尼定之 α -1A功效或高於溴莫尼定之 α -1A/ α -2A效力比，且具有化合物1或化合物2之結構：



化合物 1



化合物 2

之藥劑係為可預防或減輕交感神經性增強病症而不會同時發生鎮靜作用之 α -2A/ α -1A選擇性激動劑。

78. 如請求項76之方法，其中該選擇性激動劑具有低於溴莫尼定之 α -1A功效。

79. 如請求項76之方法，其中該選擇性激動劑具有至少高於30%溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率者。

80. 如請求項76之方法，其中該選擇性激動劑具有至少高於兩倍溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率者。

81. 如請求項76之方法，其中該選擇性激動劑具有至少高於十倍溴莫尼定之 α -1A/ α -2A EC_{50} 比率者。

82. 如請求項77之方法，其中步驟(a)包含檢定腺苷酸環化酶活性之抑制作用。

83. 如請求項82之方法，其中針對腺苷酸環化酶活性之抑制作用之檢定係在穩定地表現 α -2A之PC12細胞中進行。

84. 如請求項83之方法，該等PC12細胞穩定地表現人類 α -2A。

85. 如請求項77之方法，其中步驟(b)包含檢定胞內鈣。

86. 如請求項85之方法，其中胞內鈣係在穩定地表現 α -1A之HEK293細胞中進行檢定。

87. 如請求項86之方法，該等HEK293細胞穩定地表現牛 α -1A。