



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1950101 B

(45) 授权公告日 2011.03.30

(21) 申请号 200580014652.X

A61K 31/165 (2006.01)

(22) 申请日 2005.04.15

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/562,681 2004.04.16 US

W0 0215922 A2, 2002.02.28, 权利要求 1-9、
14、15、34, 说明书第 27 页.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.11.07

审查员 张艳霞

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2005/004047 2005.04.15

(87) PCT 申请的公布数据

W02005/099740 EN 2005.10.27

(73) 专利权人 舒沃茨药物股份公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 D·舍勒 T·施特尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 吴亦华

(51) Int. Cl.

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 1 页

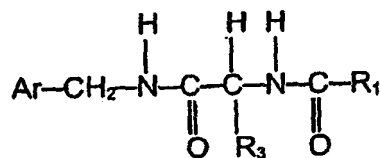
(54) 发明名称

肽化合物用于预防和治疗慢性头痛的用途

(57) 摘要

本发明涉及一类肽化合物用于预防和治疗慢性头痛、尤其是偏头痛的用途。

1. 式 (IIb) 化合物或其药学可接受的盐的用途,



式 (IIb)

其中

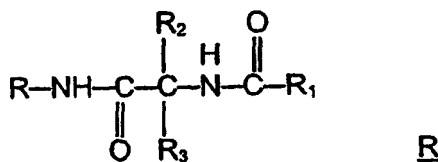
Ar 为苯基, 其未被取代或被至少一个卤素基团取代,

R₃ 为 CH₂-Q, 其中 Q 为含 1-6 个碳原子的烷氧基, 且

R₁ 为含 1-6 个碳原子的烷基,

用于制备用于预防头痛或 / 和与皮层传播抑制 CSD 相关的或 / 和由皮层传播抑制所引起的疼痛病状的药物组合物。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中头痛或 / 和疼痛为慢性头痛。
3. 根据权利要求 1 的用途, 其中头痛或 / 和疼痛为偏头痛。
4. 根据权利要求 3 的用途, 其中偏头痛为急性偏头痛。
5. 根据权利要求 1 的用途, 其中 Ar 为未经取代的苯基。
6. 根据权利要求 1 的用途, 其中卤素为氟。
7. 根据权利要求 1 的用途, 其中 R₃ 为 CH₂-Q, 其中 Q 为含 1-3 个碳原子的烷氧基。
8. 根据权利要求 1 的用途, 其中化合物为 R 构型的式 (III) 化合物



式 (III)

其中

R 为苄基, 其未被取代或被至少一个卤素基团取代;

R₂ 是氢;

R₃ 为 CH₂-Q, 其中 Q 为含 1-6 个碳原子的烷氧基; 且

R₁ 为含 1-6 个碳原子的烷基。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其是对映体纯的。
10. 根据权利要求 8 的用途, 其中 R 为未取代的苄基。
11. 根据权利要求 8 的用途, 其中卤素为氟。
12. 根据权利要求 8 的用途, 其中 R₃ 为 CH₂-Q, 其中 Q 为含 1-3 个碳原子的烷氧基。
13. 根据权利要求 1 的用途, 其中式 (IIb) 化合物选自 (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺、O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-间-氟苯甲酰胺、O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-对-氟苯甲酰胺和它们的药学可接受的盐。
14. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述化合物是对映体纯的。
15. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述式 (IIb) 化合物是 (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺。

16. 根据权利要求 3 的用途,其中所述式 (IIb) 化合物是 (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺。

17. 根据权利要求 4 的用途,其中所述式 (IIb) 化合物是 (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺。

18. 根据权利要求 15 的用途,其中所述化合物是对映体纯的。

19. 根据权利要求 16 的用途,其中所述化合物是对映体纯的。

20. 根据权利要求 17 的用途,其中所述化合物是对映体纯的。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中制备药物组合物用于所述化合物以至少 100mg/天或至少 200mg/天或至少 300mg/天的剂量进行治疗。

22. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中制备药物组合物用于所述化合物以最高 1g/天或最高 400mg/天进行治疗。

23. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中制备药物组合物用于以增加的日剂量进行治疗直到达到预定的日剂量,在进一步的治疗期间维持该预定的日剂量。

24. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中制备药物组合物用于以每天三次剂量、每天两次剂量、或每天单剂量进行治疗。

25. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中制备药物组合物用于给药以产生 7-8 $\mu\text{g/ml}$ 的谷值和 9-12 $\mu\text{g/ml}$ 的峰值的血浆浓度,以多个治疗对象的平均值计算。

26. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中制备药物组合物用于治疗至少一周、至少两周、至少四周或至少八周。

27. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中制备药物组合物用于口服给药。

28. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途,其中药物组合物包含用于预防头痛或 / 和与 CSD 相关病症的另外的活性剂。

29. 根据权利要求 28 的用途,其中药物组合物包括单一剂量形式或包括分开的剂量形式,其中分开的剂量形式包括含权利要求 1 和 5-20 任一项中定义的化合物的第一组合物和用于预防头痛或 / 和与 CSD 相关病症的第二组合物。

30. 根据权利要求 1-20 任一项的用途,其中制备药物组合物用于在哺乳动物中给药。

31. 根据权利要求 35 的用途,其中制备药物组合物用于人的给药。

32. 用于预防头痛或 / 和与皮层传播抑制 CSD 相关的或 / 和由皮层传播抑制所引起的疼痛病状的药物组合物,其包含

(a) 权利要求 1 或 5-20 任一项中定义的化合物,和

(b) 用于预防头痛或 / 和与 CSD 相关病症的另外的活性剂。

33. 根据权利要求 32 的药物组合物,其为单一剂量形式或包括分开的剂量形式,其中分开的剂量形式包括含权利要求 1 或 5-20 任一项中定义的化合物的第一组合物和用于预防头痛或 / 和与 CSD 相关病症的第二组合物。

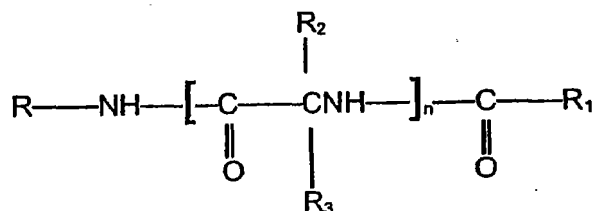
肽化合物用于预防和治疗慢性头痛的用途

[0001] 发明描述

[0002] 本发明涉及一类肽化合物用于预防和治疗慢性头痛、尤其是偏头痛的用途。

[0003] 已知某些肽具有中枢神经系统 (CNS) 活性, 用于治疗癫痫和其它 CNS 障碍。在美国专利第 5, 378, 729 号中描述的这些肽具有式 (Ia) 结构:

[0004]



[0005] 式 (Ia)

[0006] 其中,

[0007] R 是氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基、芳基低级烷基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基, 且 R 未被取代或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代;

[0008] R₁ 是氢或低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基低级烷基、杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基, 各自未被取代或被供电子基团或吸电子基团取代; 和

[0009] R₂ 和 R₃ 独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基或 Z-Y, 其中, R₂ 和 R₃ 可未被取代或被至少一个吸电子基团或供电子基团取代;

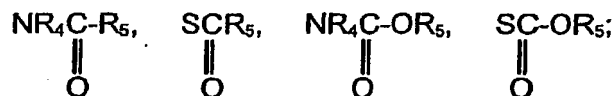
[0010] Z 是 O、S、S(O)_a、NR₄、PR₄ 或化学键;

[0011] Y 是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级炔基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基, 且 Y 可未被取代或被供电子基团或吸电子基团取代, 条件是当 Y 是卤素时, Z 是化学键, 或

[0012] ZY 一起是 NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅,

[0013] SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅ 或 PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ PR₄NR₅R₇,

[0014]



[0015] R₄、R₅ 和 R₆ 独立地是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级炔基, 其中, R₄、R₅ 和 R₆ 可未被取代或被吸电子基团或供电子基团取代; 和

[0016] R₇ 是 R₆ 或 COOR₈ 或 COR₈;

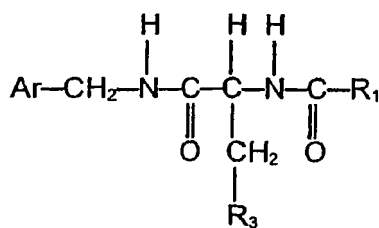
[0017] R₈ 是氢或低级烷基, 或芳基低级烷基, 芳基或烷基可未被取代或被吸电子基团或供电子基团取代; 和

[0018] n 是 1-4; 和

[0019] a 是 1-3。

[0020] 美国专利第 5, 773, 475 号还公开了用于治疗 CNS 障碍的其它化合物。这些化合物是具有式 (IIa) 结构的 N- 苄基 -2- 氨基 -3- 甲氧基 - 丙酰胺：

[0021]



式 (IIa)

[0022] 其中，

[0023] Ar 是未被取代或被卤素取代的芳基；R₃ 是低级烷氧基；和 R₁ 是甲基。

[0024] 专利 US 5. 37 8. 729 和 US 5. 773. 475 因此被引入作为参考。然而，这两篇专利中没有一篇描述了这些化合物作为特效镇痛药用于治疗慢性头痛的用途。

[0025] WO 02/074297 涉及式 (IIa) 化合物在制备用于治疗与周围神经性疼痛有关的异常性疼痛的药物组合物中的用途，其中，Ar 是可被至少一个卤素取代的苯基，R₃ 是包含 1-3 个碳原子的低级烷氧基，和 R₁ 是甲基。

[0026] WO 02/074784 涉及显示出抗感受伤害性质的式 (Ia) 和 / 或式 (IIa) 化合物用于治疗各种类型和症状的急性痛和慢性痛，尤其是非神经性炎性痛，例如类风湿性关节炎痛和 / 或继发性骨关节炎痛的用途。

[0027] 患头痛的人可能在头部的几个区域遭受疼痛，包括遍布头皮的神经和在面部、口腔和咽喉的某些神经的网络。头部的肌肉和脑的沿表面和在基部处的血管也对疼痛敏感，因为它们含有精细的神经纤维。颅骨和脑组织本身不会引起伤痛因为它们缺乏疼痛敏感的神经纤维。这些疼痛敏感的神经末梢，称为损伤感受器，可被应激反应、肌紧张、扩张的血管和其它头痛触发刺激。血管性头痛（如偏头痛，举例来说）被认为与脑血管或血管系统的功能异常有关；肌收缩性头痛似乎与面部和颈部肌肉的拉紧或绷紧有关；当牵引（traction）和炎性头痛为其它病症的症状时，其范围从脑肿瘤到中风或鼻窦感染。一些类型的头痛是更严重的病症的征兆：突发、剧烈的头痛；与惊厥相关的头痛；伴有意识错乱或意识丧失的头痛；头部吹风之后的头痛；与眼或耳部位疼痛相关的头痛；以前没有头痛的人的持续头痛；儿童的复发性头痛；与发烧相关的头痛；干扰正常生活的头痛。

[0028] 头痛被诊断为血管性、肌收缩（紧张）性、牵引性（traction）或炎性头痛。

[0029] 最常见类型的血管性头痛为偏头痛。偏头痛是发达国家中最常见的神经病学病状。它影响约 10% 的人口并且比糖尿病、癫痫和混合性哮喘更普遍。偏头痛不仅仅是头疼。它可是使人衰弱的病状，其对患病者及其家庭的生活质量具有相当大的影响。其发作可使人完全丧失能力，迫使患病者放弃日常生活活动达 3 天。甚至在无症状的期间，患病者可能在恐惧下一次发作中生活。偏头痛的疼痛通常描述为头部某一区域的强烈的脉冲性或搏动性疼痛。它通常伴有对光和声音的极度敏感、恶心以及呕吐。偏头痛在女性中比在男性中更常见三倍。一些个体可预测到偏头痛的发作，因为它发作之前有一种“先兆，”视力障碍，

表现为闪光、之字形线或暂短性视力丧失。有偏头痛的人容易被缺少进食或睡眠、曝光、或激素不规律（只在女性中）触发而反复发作。焦虑、应激反应或应激反应之后的松弛也可以是触发因素。多年来,科学家们认为偏头痛与头部血管的扩张和收缩有联系。现在研究者们认为偏头痛由控制脑中某些细胞群活动的基因的遗传异常所引起。有两种用药物治疗偏头痛的方法:预防发作或在发作期间减轻症状。许多有偏头痛的人采用两种方法,服用最初开发用于癫痫和抑郁症的药物以预防将来发作,并当它们发生时用缓解疼痛和恢复功能的称为 triptans 的药物预防发作。

[0030] 在偏头痛之后,最常见类型的血管性头痛是发烧产生的毒性头痛。肺炎、麻疹、腮腺炎以及扁桃体炎属于可引起严重的毒性血管性头痛的疾病。毒性头痛也可由体内存在的外来化学品引起。

[0031] 其它类型的血管性头痛引起包括导致剧烈疼痛反复发作的“丛集性头痛”和由血压升高引起的头痛。丛集性头痛,因为其在数周或数月内在白天或夜间大致相同的时间反复丛集性发生而命名,以一只眼周围轻微的疼痛开始,最终蔓延到那侧的面部。疼痛迅速加剧,例如,迫使受害者在地板上踱步或在椅子内摇摆。其它症状包括鼻塞和流鼻涕以及红和流泪的眼睛眼睑下垂。丛集性头痛持续 30 至 45 分钟但在发作结束时人的减轻感觉通常伴随他们等待再发生的恐惧。丛集性头痛可神秘地消失数月或数年。许多人在春季和秋季期间集中发作一阵。他们最糟糕的是,慢性丛集性头痛可连续持续好几年。丛集性发作可在任何年龄发生但通常在 20 至 40 的年龄开始。与偏头痛不同,丛集性头痛在男性中更常见并且不具有家族性。自相矛盾的是,使动脉收缩的尼古丁和扩张动脉的乙醇,两者都能触发丛集性头痛。这些物质和丛集性发作之间的确切关系未知。丛集性头痛的突然开始和短暂持续可能使其难以治疗但研究科学家已经确定了几种用于这类头痛的有效药物。抗偏头痛药物舒马普坦 (sumatriptan) 如果在发作的第一征兆时服用可抑制集中发作。注射氢化麦角胺 - 一种酒石酸麦角胺的形式,有时用于治疗丛集性头痛。也可以使用皮质激素,口服或肌肉注射。例如,发作可通过服用抗癫痫药物如丙戊酸来预防。

[0032] 肌收缩（紧张）型头痛的命名不仅因为在触发疼痛中应激反应发挥作用,而且因为应激事件引起的颈部、面部和头皮肌肉的收缩。肌紧张性头痛是一种严重的但临时型的肌收缩性头痛。该疼痛为轻度至中度并且感觉好象是压力在施加于头部或颈部。头痛通常在应激反应结束之后消失。所有的头痛中百分之九十归为紧张 / 肌收缩性头痛类。相比之下,慢性肌收缩性头痛能持续数周、数月,有时数年。与这些头痛相关的疼痛通常描述为在头的周围有紧箍或感觉头和颈在管型物 (cast) 中。疼痛是稳定的且通常在头的双侧能感觉到。慢性肌收缩性头痛可导致头皮疼痛 - 甚至梳头可能是疼痛的。在过去,许多科学家认为肌收缩性头痛的主因是持续性肌张力。然而,现在越来越多的专家认为更复杂的机理是其产生的原因。偶而,肌收缩性头痛会伴有恶心、呕吐和视力模糊,但不象偏头痛有预头痛综合征。肌收缩性头痛与激素或膳食没有关系,偏头痛与它们有关,也没有强的遗传联系。研究已经表明对许多人来说慢性肌收缩性头痛由抑郁和焦虑所引起。这些人易于在早上或晚上患头痛,那时预想到办公室或家庭的冲突。情绪的因素不是肌收缩性头痛唯一的触发因素。某些使头部和颈部肌肉紧张的身体姿势可导致头部和颈部的疼痛,如阅读时保持人的下巴向下,在弱光下长时间书写,保持电话在肩和耳之间,乃至咀嚼口香糖。与疾病不相关的急性紧张性头痛用镇痛药如阿司匹林和对乙酰氨基酚治疗。有时建议更强的镇痛药,

如右丙氧芬 (propoxyphene) 和可待因。然而,长期使用这些药物可导致依赖性。患慢性肌收缩性头痛的人也可通过服用抗抑郁药或 MAO 抑制剂来帮助治疗。混合性肌收缩性和偏头痛性头痛有时用抗癫痫药物或巴比妥类化合物治疗,它们能减缓脑和脊髓中的神经功能。

[0033] 与其它类型的疼痛一样,头痛可作为更严重病症的警告信号。这对由牵引或炎症所引起的头痛来说尤其正确。假如头的疼痛敏感部分被牵拉、伸展或位移,牵引性头痛可能发生,例如,如同当眼肌拉紧补偿眼睛疲劳一样。由炎症所引起的头痛包括那些与脑膜炎相关的头痛以及那些由鼻窦、脊柱、颈部、耳和牙齿的疾病引起的头痛。耳和牙齿感染以及青光眼可引起头痛。在口腔和牙齿病症中,头痛经历整个头部包括面部的疼痛。通过医治根源的问题来治疗这类头痛。这可能包括外科手术、抗生素或其它药物。各种类型的更严重的牵引和炎性头痛的特征随病症而变化,例如,这些病症是脑肿瘤、中风、腰椎穿刺、三叉神经痛、头部创伤、动脉炎或脑膜炎。

[0034] 皮层传播抑制 (CSD),已经由 Leao 于 1944 年作了描述 (Leao AAP (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 7:359-390),是一种暂时性的皮质活动抑制,其由局部开始并以大约 3mm/ 分钟的速度通过组织蔓延。它与软膜的细动脉扩张有关,导致脑血流量 (CBF) 过度灌注之后数小时的持久灌注不足。这些在 CSD 中观测到的血流相关性变化的根本机理和生理作用还没有完全弄清楚。已知几种血管作用的实质的代谢物,如 K^+ 、 CO_2 、腺苷、NO 和谷氨酸盐,在 CSD 过程中释放并可能促进软膜的血管舒张。此外,由包围皮质软膜血管的血管周围神经纤维释放的神经递质也可能参与 CSD 相关的血管舒张。这类神经递质主要属于三叉神经、交感神经和副交感神经系统。免疫组织化学已经证实降钙素基因相关肽 (CGRP)、P 物质和神经激肽 A 作为起源于三叉神经节细胞的同侧部分并在鼻睫神经中延续的血管周围的三叉神经的递质。三叉血管系统是偏头痛病理生理学关键假说的解剖学底物。三叉神经的神经递质 (如 CGRP) 在几种生理和病理生理学的病状中实质上有助于血管舒张。在 CSD 中脑干尾中央核 (stem nucleus caudalis) 激活,这已由 c-fos 的诱发得到证实,它由脑膜的传入神经阻滞阻断。CSD 导致三叉神经激活,推定从该系统释放神经递质。

[0035] 存在强有力证据 CSD 作为偏头痛可见的先兆和疼痛的启动事件。Bolay 等 (Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA, 2002, Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine, Nat. Med. 8:136-42) 通过证实 CSD 激活三叉血管传入和激起一系列的与头痛的发生一致的皮质脑膜和脑干事件建立了偏头痛先兆和头痛之间的联系。CSD 选择性地引起在脑膜中动脉内持久的血液流量增加,这依赖于三叉神经和副交感神经的激活,以及硬膜内血浆蛋白渗漏,这部分通过神经激肽-1 受体机理。该发现提供了脑外的头部血流与大脑事件联系在一起的神经机理;该机理解释了头痛期间的血管舒张并将强烈的神经代谢大脑活动与通过三叉神经的头痛疼痛的传递联系起来。

[0036] 许多证据表明 CSD 介入脑血管疾病。缺血过程中脑组织的损伤取决于与损伤组织区域内各种细胞之间动态相互作用有关的复杂的系列生理反应和降解细胞级联。实验性研究支持这样的原理:存在严重缺血的核心和病灶缺血性损伤,而且缺血性核心被灌注减少的区域,即缺血性半影区包围。在缺血性核心内,氧和葡萄糖输送的不足导致迅速的能量储存枯竭和细胞死亡。神经元补救 (salvage) 假说的中心是缺血边缘原理。所述半影区是代

谢能力受到抑制但破坏还不可避免的区域。在所述半影区中进行性细胞损伤和死亡的病因学在某种程度上已经弄清楚。有证据表明 CSD 在缺血 - 梗死组织损伤过程中起作用。细胞外钾的极度增加在缺血核心中出现。有人提出在缺血病灶中高钾浓度引发钾离子扩散进入邻近的正常灌注的皮层之内并在早期的病灶缺血期间触发 CSD 波从病灶边缘传播到周围完好的组织。这些 CSD 波引起就此而言完好的组织的额外代谢负担从而促进缺血核心的生长。CSD 的产生已经在缺血之后大约 2h 时间期间内观测到,之后是较短的 CSD 敏感性增加的间期,它在缺血发作 3-4h 之后消失。这类 CSD 波,明显比在完好的皮层中观测到的长,可能潜在地有害因为它们伴随有谷氨酸盐的额外释放和钙流入神经元。在能量丧失的神经元如见于缺血性半影区内的神经元中,这足以引发细胞死亡级联。因此阻止缺血性后期间 CSD 的发生可减轻缺血性大脑损伤。

[0037] 其它与 CSD 相关的临床适应症包括颅内出血和颅脑损伤。在脑损伤过程中微环境的组分的一些生物化学变化,如脑脊液中的高乳酸和葡萄糖浓度,在 CSD 过程中也观测到。此外,在个别的病例中 CSD 能在有严重颅脑损伤的患者的活人皮层中观察到。在颅内出血之后,观察到延缓的缺血性缺失 (deficits)。认为 CSD 与这些延缓的缺血性缺失极其有关 (Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. Brain Res. Rev. 38, 2001 ;33-60)。因此,阻断 CSD 可阻止颅内出血和颅脑损伤的长期后果。

[0038] 另一与 CSD 相关的临床综合征是暂时性完全性遗忘症。暂时性完全性遗忘症的特征是完全的记忆力和学习能力丧失的突然发作,通常发生在中年晚期。这类遗忘发作,例如,在偏头痛先兆期间发生,在此期间已经观测到 CSD。在动物试验中,皮质或皮质下的 CSD 的诱发可导致遗忘和学习能力损伤。这证实了阻断 CSD 可能对暂时性完全性遗忘症有好处。

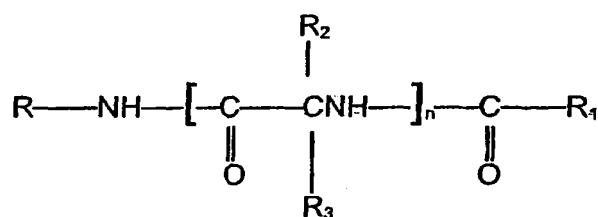
[0039] 式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物用于抑制皮层传播抑制 (CSD) 的用途还没有报道。因此,本发明涉及式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物用于制备预防、缓解或 / 和治疗头痛、尤其是慢性头痛如偏头痛的药物组合物的用途。此外,本发明还涉及式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物用于制备预防、缓解或 / 和治疗所有类型与 CSD 相关或 / 和由 CSD 所引起的疼痛病状的用途,例如但不限于中风或心血管外科手术期间的脑缺血,如外伤性脑损伤、蛛网膜下出血或暂时性完全性遗忘症。优选但不限于式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物用于制备预防、缓解或 / 和治疗与 CSD 相关或 / 和由 CSD 所引起的慢性头痛药物组合物的用途,如偏头痛或其它形式的既有中枢又有外周起因的慢性头痛,例如但不限于丛集性头痛、紧张型头痛或与药物的过度使用相关的继发性头痛、颅神经痛、脑外伤和血管病症或代谢失调,举例来说。尤其优选治疗急性偏头痛。

[0040] 令人惊奇地,在偏头痛动物模型中施用化合物 (Ib) 或 / 和 (IIb)、尤其 (R)-2- 乙酰胺 -N- 苄基 -3- 甲氧丙酰胺 (SPM 927) 显示出对 CSD 和 CSD 诱导的降钙素基因相关肽 (CGRP) 的释放有显著的抑制。

[0041] 本发明适用于动物、尤其哺乳动物、包括人。

[0042] 用于预防、缓解或 / 和治疗头痛或 / 和与 CSD 相关的或 / 和由 CSD 所引起的病状、尤其是慢性头痛如偏头痛的本发明化合物具有通式 (Ib)

[0043]



式 (Ib)

[0044] 其中,

[0045] R 是氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基、芳基低级烷基、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基或低级环烷基低级烷基, 且 R 未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个供电子基团取代;

[0046] R₁ 是氢或低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基低级烷基、芳基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基, 各自未被取代或被至少一个供电子基团或 / 和至少一个吸电子基团取代;

[0047] 和

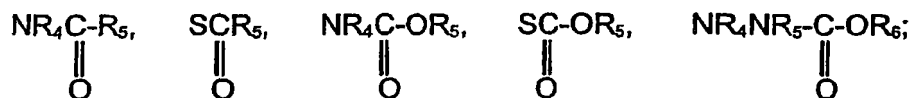
[0048] R₂ 和 R₃ 独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基低级烷基、芳基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基或 Z-Y, 其中, R₂ 和 R₃ 可未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个供电子基团取代;

[0049] Z 是 O、S、S(O)_a、NR₄、NR₆'、PR₄ 或化学键;

[0050] Y 是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基、低级炔基、卤素、杂环基、杂环基低级烷基、低级烷基杂环基且 Y 可未被取代或被至少一个供电子基团或 / 和至少一个吸电子基团取代, 条件是当 Y 是卤素时, Z 是化学键, 或

[0051] ZY 一起是 NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇ 或 N⁺R₅R₆R₇,

[0052]



[0053] R₆' 是氢、低级烷基、低级链烯基或低级链烯基, 其可未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个供电子基团取代;

[0054] R₄、R₅ 和 R₆ 独立地是氢、低级烷基、芳基、芳基低级烷基、低级链烯基或低级炔基, 其中, R₄、R₅ 和 R₆ 可独立地未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个供电子基团取代;

[0055] R₇ 是 R₆ 或 COOR₈ 或 COR₈, 该 R₇ 可未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个供电子基团取代;

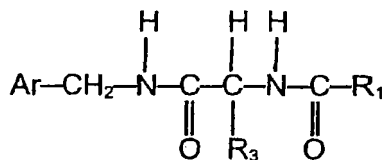
[0056] R₈ 是氢或低级烷基, 或芳基低级烷基, 且芳基或烷基可未被取代或被至少一个吸电子基团或 / 和至少一个供电子基团取代; 和

[0057] n 是 1-4; 和

[0058] a 是 1-3。

[0059] 优选本发明化合物具有通式 (IIb)

[0060]



式 (IIb)

[0061] 其中,

[0062] Ar 是芳基, 尤其是苯基, 其未被取代或被至少一个卤素取代; R_3 是 $-\text{CH}_2-\text{Q}$, 其中, Q 是低级烷氧基; 且 R_1 是低级烷基, 尤其是甲基。

[0063] 本发明还涉及包含式 (Ib) 或 / 和式 (IIb) 化合物的药物组合物, 用于预防、缓解或 / 和治疗头痛, 尤其用于预防、缓解或 / 和治疗与 CSD 相关的或 / 和由 CSD 所引起的头痛或 / 和病症如偏头痛。

[0064] 式 (Ia) 化合物在美国专利第 5, 378, 729 号中描述, 其内容被引入作为参考。

[0065] 当单独或与其它基团联合使用时, “低级烷基”基团是包含 1 至 6 个碳原子, 尤其是 1 至 3 个碳原子的低级烷基, 可为直链或分支的。这些基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基等。

[0066] “低级烷氧基”基团是包含 1 至 6 个碳原子, 尤其是 1 至 3 个碳原子的低级烷氧基, 可为直链或分支的。这些基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基等。

[0067] “芳基低级烷基”基团包括例如苄基、苯乙基、苯丙基、苯异丙基、苯丁基、二苯甲基、1,1-二苯乙基和 1,2-二苯乙基等。

[0068] 当单独或联合使用时, 术语“芳基”指的是芳香基团, 它包含 6 直至 18 个环碳原子且直至总共 25 个碳原子, 包括多核芳香烃。这些芳基可为单环、二环、三环或多环, 和稠环。本文所用的多核芳香烃指的是包含 10-18 个环碳原子并且直至总共 25 个碳原子的双环和三环稠合芳环系。芳基包括苯基和多核芳香烃, 例如萘基、蒽基、菲基、薹基等。芳基也包括例如 ferrocenyl 的基团。芳基可以是未经取代的或用吸电子基团或 / 和供电子基团单或多取代的, 如下所述。

[0069] “低级链烯基”是包含 2 至 6 个碳原子和至少一个双键的链烯基。这些基团可为直链或分支的, 可为 Z 或 E 型。这样的基团包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、(Z)-2-戊烯基、(E)-2-戊烯基、(Z)-4-甲基-2-戊烯基、(E)-4-甲基-2-戊烯基、戊二烯基例如 1,3 或 2,4-戊二烯基等。

[0070] 术语“低级炔基”是包含 2 至 6 个碳原子的炔基, 可为直链和分支的。它包括这些基团如乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基和 3-己炔基等。

[0071] 当单独或联合使用时, 术语“低级环烷基”是包含 3 至 18 个环碳原子直至总共 25 个碳原子的环烷基。所述环烷基可为单环、二环、三环或多环且环是稠合的。所述环烷基可为完全饱和或部分饱和的。例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环己烯基、环戊烯基、环辛烯基、环庚烯基、萘烷基、氢化茛满基、茛满基、葑基、蒾烯基、

金刚烷基等。环烷基包括顺式或反式型。环烷基可未被取代或被下述吸电子基团或 / 和供电子基团单或多取代。此外,取代基可在桥接二环系的内或外位置。

[0072] 术语“吸电子和供电子”分别指的是取代基吸电子和供电子的能力,如果氢原子占据分子中的相同位置,是相对于氢原子而言的。这些术语被本领域技术人员充分理解并在 *Advanced Organic Chemistry*, by J. March, John Wiley and Sons, New York, NY, 第 16-18 页 (1985) 中讨论,其中的讨论被引入本文以作参考。吸电子基团包括卤素,包括溴、氟、氯和碘等;硝基,羧基,低级链烯基,低级炔基,甲酰基,羧基酰氨基 (carboxyamido),芳基,季铵,卤代烷基例如三氟甲基,芳基低级烷酰基和烷氧羰基等。供电子基团包括这些基团如羟基,低级烷氧基,包括甲氧基和乙氧基等;低级烷基,例如甲基和乙基等;氨基,低级烷基氨基,二(低级烷基)氨基,芳氧基例如苯氧基,巯基,低级烷硫基,低级烷基巯基,二硫化物(低级烷基二硫)等。本领域普通技术人员将会理解,在不同化学条件下,一些上述取代基可看作是供电子或吸电子。而且,本发明关注选自上述基团的取代基的任何组合。

[0073] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘等。

[0074] 术语“酰基”包括包含 1 至 6 个碳原子的低级烷酰基,可为直链或分支的。这些基团包括例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、叔丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0075] 当用于本文中时,杂环取代基包含至少一个硫、氮或氧环原子,但在环中还可包括一个或数个所述原子。本发明关注的杂环取代基包括杂芳族化合物和饱和及部分饱和的杂环化合物。这些杂环可为单环、二环、三环或多环,和稠环。它们可包含至多 18 个环原子,和至多总共 17 个环碳原子,和总共至多 25 个碳原子。所述杂环也意图包括所谓的苯并杂环。典型的杂环包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、甲基吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基、喹啉基、三唑基、四唑基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吗啉基、苯并噁唑基、四氢呋喃基、吡喃基、吡啶基、嘌呤基、二氢吡啶基、吡啶烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡咯烷基、呋喃基、N-甲基吡啶基、甲基呋喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、环氧、氮丙啶并 (aziridino)、氧杂环丁烷基、吡啶基、含氮杂环的 N-氧化物,例如吡啶基、吡嗪基和嘧啶基等的 N-氧化物。杂环基团可未被取代或被吸电子或 / 和供电子基团单或多取代。

[0076] 优选的杂环是噻吩基、呋喃基、吡咯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、甲基吡咯基、吗啉基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、嘧啶基或哒嗪基。优选的杂环是 5 或 6 元杂环化合物。特别优选的杂环是呋喃基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、嘧啶基或哒嗪基。最优选的杂环是呋喃基和吡啶基。

[0077] 优选的化合物是那些其中 n 是 1 的化合物,但二 ($n = 2$)、三 ($n = 3$) 和四肽 ($n = 4$) 也包括在本发明范围内。

[0078] R 的优选值是芳基低级烷基,尤其是苄基,尤其是那些其中苯环未被取代或被供电子基团或吸电子基团例如卤素 (例如 F) 取代的。

[0079] 优选的 R_1 是 H 或低级烷基。最优选的 R_1 基团是甲基。

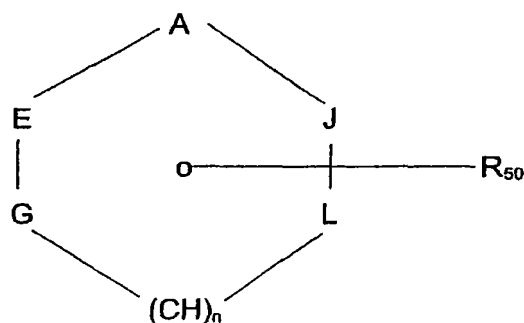
[0080] 优选的供电子取代基或 / 和吸电子取代基是卤素、硝基、烷酰基、甲酰基、芳基烷酰基、芳酰基、羧基、烷氧羰基、酰氨基、氰基、磺酰基、亚砷、杂环基、胍、季铵、低级链烯基、低级炔基、铊盐、羟基、低级烷氧基、低级烷基、氨基、低级烷基氨基、二(低级烷基)氨基、氨基低级烷基、巯基、巯基烷基、烷硫基和烷基二硫。术语“硫化物”包括巯基、巯基烷基和烷

硫基,而术语二硫化物包括烷基二硫。特别优选的供电子或 / 和吸电子基团是卤素或低级烷氧基,最优选的是氟或甲氧基。这些优选的取代基可在本文定义的 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 或 / 和 R_{50} 中任一之上发生取代。

[0081] 代表 R_2 和 R_3 的 ZY 基团包括羟基,烷氧基,例如甲氧基、乙氧基,芳氧基,例如苯氧基;硫代烷氧基,例如硫代甲氧基、硫代乙氧基;硫代芳氧基,例如硫代苯氧基;氨基;烷氨基,例如甲氨基、乙氨基;芳氨基,例如苯胺基;低级二烷氨基,例如二甲氨基;三烷基铵盐,胍基;烷基胍基和芳基胍基,例如 N- 甲基胍基、N- 苯基胍基、烷氧羰基胍基、芳烷氧羰基胍基、芳氧羰基胍基,羟氨基,例如 N- 羟氨基 ($-\text{NH}-\text{OH}$)、低级烷氧基氨基 [(NHOR_{18}) , 其中 R_{18} 是低级烷基]、N- 低级烷基羟氨基 [$(\text{NR}_{18})\text{OH}$, 其中 R_{18} 是低级烷基]、N- 低级烷基 -O- 低级烷基羟氨基,即 [$\text{N}(\text{R}_{18})\text{OR}_{19}$, 其中 R_{18} 和 R_{19} 独立地是低级烷基], 和 O- 羟氨基 ($-\text{O}-\text{NH}_2$); 烷酰氨基例如乙酰氨基;三氟乙酰氨基;低级烷氧氨基,例如 $\text{NH}(\text{OCH}_3)$; 和杂环氨基,例如吡唑氨基。

[0082] 代表 R_2 和 R_3 的优选的杂环基团是下式的单环 5- 或 6- 元杂环部分

[0083]



[0084] 或其相应的部分饱和或完全饱和形式,其中, n 是 0 或 1; 和

[0085] R_{50} 是 H 或吸电子基团或供电子基团;

[0086] A、E、L、J 和 G 独立地是 CH, 或选自 N、O、S 的杂原子;

[0087] 但当 n 是 0 时, G 是 CH, 或选自 NH、O 和 S 的杂原子, 条件是最多两个 A、E、L、J 和 G 是杂原子。

[0088] 当 n 是 0 时, 以上杂芳基部分是 5 元环, 而如果 n 是 1, 杂环部分是 6 元单环杂环部分。优选的杂环部分是那些属于单环的上述杂环。

[0089] 如果上文描述的环包含氮环原子, 那么 N- 氧化物形式也包括在本发明范围内。

[0090] 当 R_2 或 R_3 是上式的杂环时, 它可通过环碳原子与主链键合。当 n 是 0 时, R_2 或 R_3 还可通过氮环原子与主链键合。

[0091] 其它优选的 R_2 和 R_3 部分是氢, 芳基, 例如苯基, 芳烷基, 例如苄基, 和烷基。

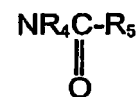
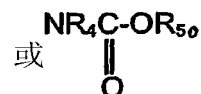
[0092] 可以理解的是, 优选的 R_2 和 R_3 基团可未被取代或被供电子或 / 和吸电子基团取代。优选 R_2 和 R_3 独立地是氢、低级烷基, 其未被取代或被吸电子基团或 / 和供电子基团, 例如低级烷氧基 (例如甲氧基和乙氧基等)、N- 羟氨基、N- 低级烷基羟氨基、N- 低级烷基 -O- 低级烷基和烷基羟氨基取代。

[0093] 优选 R_2 和 R_3 之一是氢。

[0094] 优选 n 是 1。

[0095] 更优选 $n=1$, R_2 和 R_3 之一是氢。特别优选的是, 在该实施方案中, R_2 是氢, R_3 是低级

烷基或 ZY ; Z 是 O、NR₄ 或 PR₄ ; Y 是氢或低级烷基 ; ZY 是 NR₄NR₅R₇, NIR₄OR₅, ONIR₄R₇。



[0096] 在另一个特别优选的实施方案中, n=1, R₂ 是氢, R₃ 是可未被取代或被供电子或吸电子基团取代的低级烷基、NR₄OR₅ 或 ONR₄R₇。

[0097] 在另一个特别优选的实施方案中, n=1, R₂ 是氢, R₃ 是未被取代或被羟基或低级烷氧基取代的低级烷基、NR₄OR₅ 或 ONR₄R₇, 其中 R₄、R₅ 和 R₇ 独立地是氢或低级烷基, R 是芳基低级烷基, 该芳基可未被取代或被吸电子基团取代, R₁ 是低级烷基。在该实施方案中, 最优选地, 芳基是苯基, 其未被取代或被卤素取代。

[0098] 优选 R₂ 是氢, R₃ 是氢、未被取代或被至少一个供电子或吸电子基团取代的烷基、或 ZY。在该优选实施方案中, 最优选 R₃ 是氢、未被取代或被供电子基团取代的烷基例如甲基、或 NR₄OR₅ 或 ONR₄R₇, 其中 R₄、R₅ 和 R₇ 独立地是氢或低级烷基。优选供电子基团是低级烷氧基, 尤其是甲氧基或乙氧基。

[0099] 优选 R₂ 和 R₅ 独立地是氢、低级烷基或 ZY ;

[0100] Z 是 O、NR₄ 或 PR₄ ;

[0101] Y 是氢或低级烷基或

[0102] ZY 是 NIR₄R₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇,
$$\begin{array}{c} \text{NR}_4\text{C-R}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{ 或 } \begin{array}{c} \text{NR}_4\text{C-OR}_{50} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}。$$

[0103] 还优选 R 是芳基低级烷基。对于 R 而言, 最优选的芳基是苯基。最优选的 R 基团是苄基。在优选的实施方案中, 芳基可未被取代或被供电子或吸电子基团取代。如果 R 中的芳基环被取代了, 最优选它被吸电子基团取代, 尤其是在芳基环上。对于 R 而言, 最优选的吸电子基团是卤素, 尤其是氟。

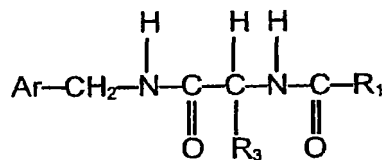
[0104] 优选的 R₁ 是低级烷基, 尤其是甲基。

[0105] 最优选地, R 是芳基低级烷基, R₁ 是低级烷基。

[0106] 其它优选化合物是式 (Ib) 化合物, 其中 n 是 1 ; R₂ 是氢 ; R₃ 是氢, 低级烷基, 尤其是甲基, 其被供电子或吸电子基团取代, 或 ZY ; R 是芳基, 芳基低级烷基, 例如苄基, 其中芳基未被取代或被供电子或吸电子基团取代, R₁ 是低级烷基。在该实施方案中, 更优选 R₃ 是氢, 可被供电子基团如低级烷氧基 (例如甲氧基和乙氧基等) 取代的低级烷基, 尤其是甲基, NR₄OR₅ 或 ONR₄R₇, 其中, 这些基团如上文定义。

[0107] 所用的最优选的化合物是式 (IIb) 化合物 :

[0108]



式 (IIb)

[0109] 其中

[0110] Ar 是芳基,尤其是苯基,其未被取代或被至少一个供电子基团或吸电子基团,尤其是卤素取代,

[0111] R_1 是低级烷基,尤其包含 1-3 个碳原子;和

[0112] R_3 如上文定义,但尤其是氢,低级烷基,其未被取代或被至少一个供电子基团或吸电子基团取代,或 ZY。更优选的,在该实施方案中, R_3 是氢、未被取代或被供电子基团取代的烷基、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 。最优选的, R_3 是 CH_2-Q ,其中 Q 是低级烷氧基,尤其包含 1-3 个碳原子; NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 ,其中 R_4 是氢或包含 1-3 个碳原子的烷基, R_5 是氢或包含 1-3 个碳原子的烷基, R_7 是氢或包含 1-3 个碳原子的烷基。

[0113] 最优选的 R_1 是 CH_3 。最优选的 R_3 是 CH_2-Q ,其中 Q 是甲氧基。

[0114] 最优选的芳基是苯基。最优选的卤素是氟。

[0115] 最优选的化合物包括:

[0116] (R)-2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基-丙酰胺;

[0117] O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-间-氟苯甲酰胺;

[0118] O-甲基-N-乙酰基-D-丝氨酸-对-氟苯甲酰胺;

[0119] N-乙酰基-D-苯基甘氨酸苯甲酰胺;

[0120] D-1,2-(N,O-二甲基羟氨基)-2-乙酰胺乙酸苯甲酰胺;

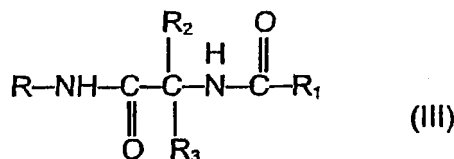
[0121] D-1,2-(O-甲基羟氨基)-2-乙酰氨基乙酸苯甲酰胺。

[0122] 可以理解的是,本文描述的 R_1 、 R_2 、 R_3 、R 和 n 的马库什基团的各种组合和排列都在本发明范围之内。而且,本发明还包括化合物和组合物,其包含 R_1 、 R_2 、 R_3 、n 和 R 中的马库什基团之一的一个或多个元素及其各种组合。因此,例如,本发明关注的是 R_1 可为上文所列的一个或多个取代基,联合任何和所有 R_2 、 R_3 和 R 取代基,就 n 的各个值而论。

[0123] 用于本发明的化合物可包含一个或多个不对称碳原子,可存在外消旋体和旋光活性形式。围绕各个不对称碳原子的构型可以是 D 或 L 型。现有技术已知,在 Cahn-Prelog-Ingold 命名体系中,围绕手性碳原子的构型也可以描述成 R 或 S。本发明也关注围绕各个不对称碳原子的所有各种构型,包括各种对映异构体和非对映异构体以及外消旋混合物,和对映异构体、非对映异构体或两者的混合物。

[0124] 在主链中,在基团 R_2 和 R_3 连接的碳原子处存在不对称。当 n 是 1 时,本发明化合物是下式

[0125]



[0126] 其中, R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_{50} 、Z 和 Y 如先前所定义的。

[0127] 当用于本文中时,尽管分子内可存在其它手性中心,术语构型将指代围绕 R_2 和 R_3 连接的碳原子的构型。因此,当指代特定构型例如 D 或 L 时,可以理解指的是 R_2 和 R_3 连接的碳原子的 D 或 L 立体异构体。然而,也包括可能存在于化合物中的其它手性中心的所有可能的对映异构体和非对映异构体。

[0128] 本发明化合物涉及所有旋光异构体,即本发明化合物是 L-立体异构体或 D-立体

异构体（在 R_2 和 R_3 连接的碳原子处）。这些立体异构体可为 L 和 D 立体异构体的混合物，例如外消旋混合物。优选 D 立体异构体。

[0129] 更优选的是 R 构型的式 (III) 化合物，优选基本纯的对映异构体，其中取代基 R 是未被取代或被至少一个卤素基团取代的苄基，其中 R_3 是 $\text{CH}_2\text{-Q}$ ，其中 Q 是包含 1-3 个碳原子的低级烷氧基，和其中 R_1 是甲基。优选 R 是未被取代的苄基，或被至少一个卤素基团（氟基团）取代的苄基。

[0130] 根据取代基，本发明化合物也可形成加成盐。所有这些形式都在本发明范围之内，包括立体异构体形式的混合物。

[0131] 所用化合物的制备描述在美国专利第 5,378,729 号和第 5,773,475 号中，这两者的内容被引入作为参考。

[0132] 用于本发明的化合物，正如式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 所描述的，以其自身的形式被使用，因其由于游离氨基的存在而具有碱性，可以以盐的形式使用。因此，式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物与大量不同无机酸和有机酸，包括药学可接受的酸形成盐。与治疗可接受的酸形成的盐当然可用于制剂的制备，其中提高了的水溶解度是最有利的。

[0133] 这些药学可接受的盐也具有治疗效力。这些盐包括无机酸例如盐酸、氢碘酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐，以及有机酸例如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、高氯酸、乙醇酸、葡糖酸、琥珀酸、芳磺酸（例如对甲苯磺酸、苯磺酸）、磷酸和丙二酸等的盐。

[0134] 本发明还涉及预防、减轻或 / 和治疗包括人类在内的哺乳动物上述疾病或病况的方法，包括施用至少一种式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物。

[0135] 优选本发明所用的化合物以治疗有效量使用。

[0136] 医师会确定该治疗剂最合适的剂量，它根据给药类型和所选的特定化合物而变化，此外，它还根据所治疗的患者、患者年龄、所治疗的疾病类型而变化。医师通常希望以基本低于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗，以小增量提高剂量，直至达到这种情况下的最佳效果。当口服给药组合物时，将需要较大量的活性剂来产生与较小量胃肠外给药相同的效果。以与可同等治疗剂相同的方式，该化合物是有用的，剂量水平与这些其它治疗剂通常采用的是相同的数量级。

[0137] 在优选的实施方案中，本发明的化合物以每天每公斤体重约 1mg 至约 100mg 的量给药。医生可对该给药方案进行调整以提供最佳的治疗效应。对此需要的患者可用至少 100mg/天、优选至少 200mg/天、更优选至少 300mg/天和最优选至少 400mg/天的本发明化合物治疗。在极限的情况下，对此需要的患者可以 6g/天的最大剂量、优选 3g/天的最大剂量、更优选 1g/天的最大剂量和最优选 400mg/天的最大剂量治疗。

[0138] 在另一个优选实施方案中，提高日剂量直至达到预定日剂量，在进一步的治疗过程中保持该预定的日剂量。

[0139] 在另一优选的实施方案中，可每天给予若干分份剂量。例如，可给予每天三次剂量，优选每天两次剂量。更优选给予每天单次剂量。

[0140] 在另一优选的实施方案中，可施用一定量的本发明化合物产生 7-8 $\mu\text{g/ml}$ （谷）和 9-12 $\mu\text{g/ml}$ （峰）的血浆浓度，以多个接受治疗的对象的平均值计算。

[0141] 对此需要的患者可用本发明的化合物治疗至少 1 周，优选至少 2 周，至少 4 周，最

优选至少 8 周。剂量可根据治疗情形的紧急情况的指示相应地减少。

[0142] 式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物可以便利的方式给药,如通过口服、静脉内(在水溶性的情况下)、肌肉内、鞘内或表皮下的途径给药。优选口服给药或 / 和静脉注射给药。

[0143] 可对本发明的药物组合物进行配制用于如上所述的治疗给药方案,尤其用于以如上所述的剂量的治疗,以达到如上所述的血浆浓度,用于如上所述的本发明实施方案中说明的给药周期或 / 和给药途径。

[0144] 在另一优选的实施方案中,如上所述的本发明用于治疗对此需要的哺乳动物包括人的方法包括本发明的化合物的给药与另外的活性剂的给药联合用于预防、缓解或 / 和治疗与 CSD 相关的病状、或 / 和头痛如偏头痛。本发明化合物和用于预防、缓解或 / 和治疗与 CSD 相关的病症或 / 和头痛的另外的活性剂,可一起给药,即以单一剂量形式给药,或者可分开给药,即以分开的剂量形式给药。因此,本发明的药物组合物可包含如上定义的本发明化合物,并且还可包含用于预防、缓解或 / 和治疗与 CSD 相关的病症或 / 和头痛的另外的治疗剂。该药物组合物可包括单一剂量形式或可包括分开的剂量形式,其中分开的剂量形式包括含如上定义的本发明化合物的第一组合物和另外的治疗剂的第二组合物。

[0145] 本发明的化合物可用于制备如上所述的药物组合物。

[0146] 式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 化合物可例如与惰性稀释剂或与可吸收的食用载体一起口服给药,或它可包入硬或软壳明胶胶囊,或它可压制成片,或它可直接掺入食物的奶油拌水果中。对于口服治疗给药来说,式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 活性化合物可与赋形剂合用,以可摄取片、颊含片、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂和华夫饼干等形式使用。该组合物和制剂应当包含至少 1% 的式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 活性化合物。组合物和制剂的百分数当然可改变,可适宜地介于单位重量的约 5 至约 80% 之间。在该治疗有用的组合物中,式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 活性化合物的量是将获得适当剂量的量。本发明的优选组合物或制剂包含约 10mg 到 6g 的式 (Ib) 或 / 和 (IIb) 活性化合物。

[0147] 片剂、锭剂、丸剂和胶囊等也可包含以下成分:粘合剂,例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和海藻酸等;润滑剂,例如硬脂酸镁;和甜味剂,可加入例如蔗糖、乳糖或糖精;或调味剂例如薄荷、冬青油或樱桃调味剂。当单位剂型是胶囊时,除了以上类型材料外,它还可包含液体载体。

[0148] 各种其它材料可作为包衣或以其它方式改变剂量单位的物理形式存在。例如,片剂、丸剂或胶囊可用虫胶、糖或这两者进行包衣。糖浆剂或酏剂可包含活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯或羟苯甲酸丙酯、染料和调味剂例如樱桃或橙子香料。当然,制备任何单位剂型所用的任何材料应当是药学纯的,所用的量是基本无毒的。另外,活性化合物可掺入缓释制剂和剂型。例如,被关注的缓释剂型,其中活性成分与离子交换树脂结合,该树脂可以任选用扩散膜(diffusion barrier)涂层进行涂覆以调节树脂的释放特性。

[0149] 活性化合物还可胃肠外或腹膜内给药。也可以在甘油、液体、聚乙二醇及其混合物中和在油中制备分散体。在普通储存和使用条件下,这些制剂包含防腐剂以预防微生物的生长。

[0150] 适合于可注射使用的药物形式包括用于临时制备无菌注射用溶液或分散体的无菌水溶液(水溶性的)或分散体和无菌粉末。在所有情况下,剂型必须是无菌的,必须是流

动性的,流动性要达到易于注射的程度。在制造和储存条件下,制剂必须是稳定的,必须防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其适当的混合物和植物油。可以例如通过使用包衣如卵磷脂,对于分散体来说通过维持所需的粒径,和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞等来达到抑制微生物作用。在很多情况下,优选包括等渗剂,例如蔗糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延迟吸收。

[0151] 通过将所需量活性化合物掺入具有以上列举的各种其它成分的适当溶剂中,如需要,接着通过过滤除菌,制备无菌注射用溶液。一般来说,通过将各种无菌活性成分掺入包含碱性分散介质和选自以上列举的所需其它成分的无菌载体中,制备分散体。对于用于制备无菌注射用溶液的无菌粉末来说,优选的制备方法是真空干燥冻干技术加上任何来自先前它的无菌过滤溶液中的其它所需成分。

[0152] 当用于本文中时,“药学可接受的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和药学活性物质的吸收延迟剂,如现有技术所熟知的。除了任何与活性成分不相容的常规介质或试剂以外,在治疗组合物中它的使用是受关注的。增补的活性成分也可以掺入组合物。

[0153] 配制单位剂型或易于给药和剂量均匀的胃肠外组合物是特别有利的。文本所用的单位剂型指的是以单一剂量适合于受治疗的哺乳动物患者的物理分离单位;各个单位包含计算好了产生所需治疗效果的预定量的活性原料,联合所需的药学载体。本发明新单位剂型的特性根据和直接取决于:(a) 活性原料的独特特性和要达到的特定治疗效果,和(b) 配制例如活性原料的技术领域自身的局限性,这种活性原料用于治疗患有疾病病况的活体患者疾病,所述患者的身体健康如本文所详细公开的那样受到损害。

[0154] 将主要活性成分以有效量与适当药学可接受载体在上文描述的单位剂型中混和,以方便和有效给药。单位剂型可以例如包含约 10mg 至约 6g 量的主要活性化合物。按比例表述,活性化合物通常存在于约 1 至约 750mg/ml 载体中。对于包含增补活性成分的组合物来说,参考常用量和所述成分的给药方式来决定剂量。

[0155] 当用于本文中时,术语“患者”或“对象”指的是温血动物,优选哺乳动物,例如猫、狗、马、奶牛、猪、小鼠、大鼠和灵长类,包括人。优选的患者是人。

[0156] 术语“治疗”指的是缓解与疾病或病况有关的疼痛或减轻患者的疾病或病况。

[0157] 本发明化合物以镇痛有效量给遭受前述疼痛类型的患者施用。这些量等于上文所述的治疗有效量。

[0158] 以下实施例说明 SPM 927 在有 CSD 的动物中临床试验减轻疼痛的性能。

[0159] 所用物质为 SPM 927,其为 Harkoseride 的同义语。其标准化学命名为 (R)-2-乙酰胺-N-苄基-3-甲氧丙酰胺。

[0160] 实施例

[0161] 该研究旨在用实验说明用 SPM 927 (3 种剂量) 预处理能影响偏头痛(皮层传播抑制,CSD)模型的大鼠中的电生理学和生物化学的事件。它表明 SPM 927 治疗能降低 CSD 诱导的直流(DC)电位和血液中降钙素基因相关肽(CGRP)水平。

[0162] 材料和方法

[0163] 所有动物试验按照国家卫生研究所 (National Institute of Health (NIH)) 关于实验动物的护理和使用的指导原则进行, 并经 the Ethical Committee of the National Laboratory Animal Center, Kuopio, Finland 批准。总共 77 只成年雄性 Wistar 大鼠, 购自 Harlan, Netherlands, 重 250–350g, 用于试验。将动物放置在标准温度 ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) 下和光线可控的环境 (7am 至 9pm 的光) 中, 随意地 (ad libitum) 获得食物和水。动物分组如下:

[0164] • 15 只大鼠在 CSD 发作之前用 SPM 927 (3mg/kg; ip) 处理 30 分钟

[0165] • 15 只大鼠在 CSD 发作之前用 SPM 927 (10mg/kg; ip) 处理 30 分钟

[0166] • 15 只大鼠在 CSD 发作之前用 SPM 927 (30mg/kg; ip) 处理 30 分钟

[0167] • 15 只大鼠在 CSD 发作之前用丙戊酸 (250mg/kg; ip) 处理 30 分钟

[0168] • 15 只大鼠在 CSD 发作之前用赋形剂 (2ml/kg; ip) 处理 30 分钟

[0169] • 2 只对照 (sham) 大鼠没有 CSD 发作 (局部施用 NaCl) 且不进行任何处理

[0170] 小组:

[0171] • 10 只大鼠进行直流电位、CBF 以及血液 pH 值、 pO_2 、 pCO_2 、葡萄糖和平均动脉压分析 (在 CSD 后 30 分钟时杀死大鼠, 将脑新鲜冷冻)

[0172] ● 5 只大鼠进行颈静脉套管插入术 (CGRP 样本) 并进行硬脑膜和皮质 CGRP 免疫细胞化学分析 (在 CSD 之后 15 分钟时杀死大鼠)

[0173] 将大鼠用 Equithesin (3ml/kg) 麻醉并置入立体定向框架中。用恒温毯系统使直肠温度维持在 $37.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 。将聚乙烯导管插入股动脉中以监测动脉血压并采血样用于测定动脉血 pH、 pO_2 、 pCO_2 和葡萄糖。动脉血气体用 i-STAT 便携式临床分析仪 (i-STAT) 测量, 动脉血压用 Cardiocap II 血压分析仪 (datex-Ohmeda, 赫尔辛基, 芬兰) 监测, 血糖用标准葡萄糖测量计 (Arkay, 日本) 测量。测量在 CSD 发作之前 10 分钟以及在 CSD 发作之后 5 分钟进行。通过医学切割将皮肤切开并侧面地退刀。单侧一列钻三个颅骨孔 (skull burr holes)。一个置于额皮质上, 第二个置于额顶骨上, 第三个置于顶骨上 (图 1)。将监测 CBF 的激光-多普勒流量探针 (Oxyflow, Oxford Optronics, UK) 和测量直流电 (DC) 电位偏移的非侵入性钨电极分别置于完好硬脑膜上的额和顶的骨孔中。使激光多普勒流量探针位于无大软膜和硬脑膜血管的区域以使大血管对信号的贡献最小化。对于直流-电位的测量, 将参比电极固定于颈部。通过将 KCl 浸泡过的 (3.0M) 滤纸片放在顶骨开口上 5 分钟诱发 CSD。通过用盐水冲洗开口并将干滤纸片放在开口上终止 KCl 的接触。连续监测 CBF 和直流电位, 从 CSD 之前 5 分钟开始一直持续到 KCl 接触后 30 分钟。

[0174] 在 60 分钟的 CSD 发作之后 15 分钟 ($n = 15$), 用戊巴比妥使大鼠深麻醉, 首先用 PBS 然后用 4% 在 PBS 中的多聚甲醛经颈动脉灌注。在灌注之后解剖小脑幕上的硬膜 (supratentorial dura) (整体) 和冠状脑块 (coronal brain blocks), 通过浸入同样的固定剂中 4 小时使冠状脑块后固定 (postfixed)。脑硬膜用作整装制片并进行 CGRP 免疫染色。对于冠脑样品, 用恒冷切片机从已经用 20% 蔗糖低温防护 48 小时并在液氮冷却的异戊烷中冷冻过的块上切取载玻片上 $12 \mu\text{m}$ 厚的低温切片或 $40 \mu\text{m}$ 厚的浮标切片。简短地, 在 PBS 冲洗和封闭血清温育之后, 将切片与第一抗体在 4°C 下反应 48 小时 (兔抗-CGRP, SigmaRBI)。将冲洗过的切片用生物素化的第二抗体温育 2 小时 (羊抗兔, Vector Labs, CA) 然后用抗生物素蛋白-生物素复合物温育 2 小时 (ABCelite Kit, Vector Labs), 并将含抗

生物素蛋白-生物素复合物的过氧化物酶用 0.05% Ni-二氨基联苯胺 (Ni-DAB) 和 0.02% H_2O_2 显像。最后,将切片冲洗、通气干燥、盖上玻片并用 Leica 3000RB 显微镜检查。由每个动物 3-4 个切片 (从硬膜的 3-4 个不同的显微镜视野) 测定免疫反应强度。

[0175] 在麻醉 (在 CSD 之前) 之后,将导管放入右颈静脉内。通过导管取 0.250ml 的血液用于基线测量。至于时间过程试验,在 CSD 开始之后 10-15 和 20-25 分钟时再取样品。将样品贮存在预备的含蛋白酶抑制剂抑肽酶 (1000KU, Bayer, Germany) 和 Pefabloc™ (1mg/ml Boehringer Mannheim, Germany) 的 Eppendorf 管中,立即冷离心并在 $-80^{\circ}C$ 下贮藏。将样品用三氟乙酸酸化并在 6000g 下离心 20 分钟。上清液用 Sep-Pak C-18 柱 (Millipore, Waters, UK) 提取。将洗脱液浓缩 (干燥) 并溶解于 EIA 缓冲液中。采用市售的 CGRP EIA 试剂盒 (S-3006, Bachem Distribution GmbH) 按照厂家的说明检测 CGRP 浓度。

[0176] 所有的值均以平均值 $\pm$ 标准差 (SD) 计算,差异当为 $p < 0.05$ 的水平时认为是统计上有显著意义。统计分析采用 StatsDirect 统计软件完成。平均值之间的差异采用单向方差分析 (ANOVA) 进行分析。应用 Dunnett's post-hoc 检验与对照组进行多重比较。

[0177] 结果

[0178] 它表明 SPM 927:

[0179] - 抑制皮层传播抑制 (表 1)

[0180] - 降低 CSD 诱导的血液中 CGRP 随时间的释放 (表 2)

[0181] 表 I SPM 927 抑制皮层传播抑制,即降低直流 (DC) 电位数

[0182]

组	DC 电位数
盐水 (n = 10)	4.5 ± 0.6
SPM 927 (3mg/kg) (n = 10)	4.2 ± 0.4
SPM 927 (10mg/kg) (n = 10)	3.3 ± 0.4
SPM 927 (30mg/kg) (n = 10)	3.5 ± 0.6
丙戊酸 (250mg/kg) (n = 10)	3.7 ± 0.3

[0183] 表 II SPM 927 降低皮层传播抑制 (CSD) 诱导的 CGRP 释放,以 CSD 诱发之后最初的 25 分钟期间基线水平的百分数表示。

[0184]

组	基线	10-15 分钟	20-25 分钟
盐水 (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$150 \pm 30\%$	$190 \pm 24\%$
SPM 927 (3mg/kg) (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$126 \pm 45\%$	$35 \pm 7\%$
SPM 927 (10mg/kg) (n = 5)	$100 \pm 0\%$	$114 \pm 27\%$	$66 \pm 31\%$

SPM 927 (30mg/kg) (n = 5)	100 ± 0%	92 ± 53%	71 ± 12%
丙戊酸 (250mg/kg) (n = 5)	100 ± 0%	56 ± 8%	71 ± 15%

[0185] 结论

[0186] 这些结果表明 SPM 927 可用于治疗急性偏头痛、用于预防性治疗偏头痛和用于治疗其它形式的慢性头痛或 / 和 CSD 相关性病症。

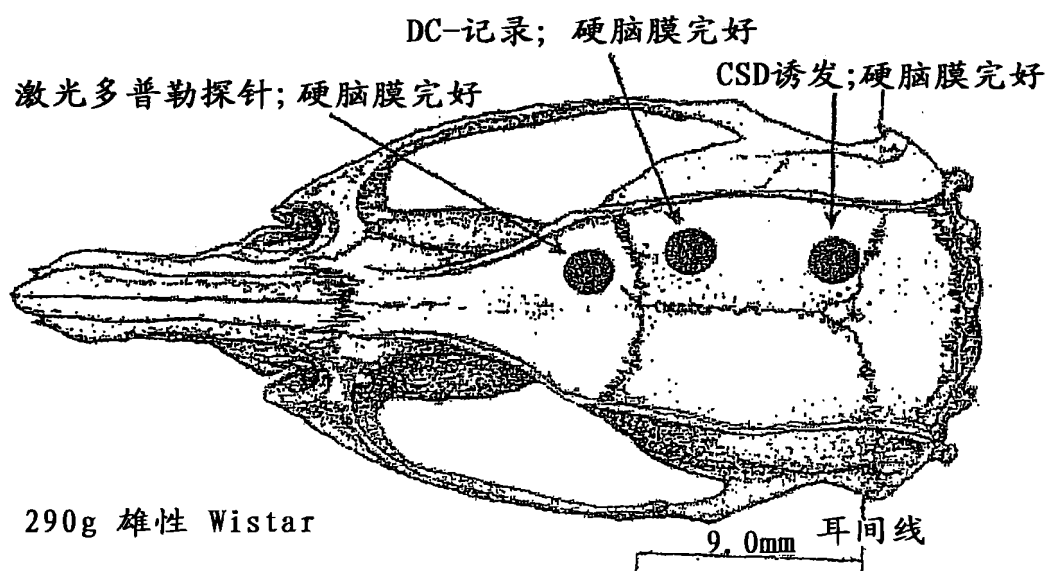


图 1

实验设置 (由 Paxinos 和 Watson 大鼠脑图片修改)