

公告本

申請日期	84. 10. 3.
案 號	84110318
類 別	A61K 31/475

A4
C4

中文說明書修正頁(91年5月) 492864

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明名稱	中 文	由5-HT _{1F} 調介的神經性腦膜滲出之抑制作用：一種治療偏頭痛的醫藥組合物
	英 文	"5-HT _{1F} MEDIATED INHIBITION OF NEUROGENIC MENINGEAL EXTRAVASATION: A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE"
二、發明人	姓 名	1.詹士·艾默德·奧迪亞 2.柯克·威利斯·強森 3.泰瑞莎·布朗奇克 4.李·艾倫·菲布斯 5.馬蘭·羅斯·柯罕
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1.美國印第安那州印第安那普利市雷克塞德威茲圓環6449號 2.美國印第安那州卡拜市三角克隆巷31號 3.美國新澤西州提納克市史塔狄希路518號 4.美國印第安那州房登頓市西1000北1744號 5.美國印第安那州卡莫市古伯傑特路10532號
	姓 名 (名 稱)	美商禮來大藥廠
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
三、申請人	代 表 人 姓 名	彼得·C·史君格

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1994.10.5 案號：08/318,330，☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

由神經遞質5-羥色胺(5-HT)顯現之種種生理活性由至少7種受體：5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆及5-HT₇所調介。此等種類中最不同的顯然為5-HT₁，亞分類為：5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D}(Hamon等，Neuropsychopharmacol., 3 (5/6), 349-360 (1990))及5-HT_{1E}(Leonhardt等，J. Neurochem., 53(2), 465-471 (1989))。一表現另外之5-HT₁亞類之人類基因由kao及其合作者分離(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 408-412 (1993))。此5-HT_{1F}受體已顯示與任何已描述之5-羥色胺功能之受體不同之藥理側圖。

有關偏頭痛之病理生理學之理論已自1938年由Graham及Wolff之研究支配(Arch. Neurol. Psychiatry, 39, 737-63 (1938))。彼等提出偏頭痛之原因係顱外血管之血管擴張。此看診由麥角生物鹼及蘇馬翠唐(sumatriptan)收縮頭血管平滑肌而有效於治療偏頭痛所支持。蘇馬翠唐為於類5-HT-1-受體之親水性激動劑，並無越過血-腦障壁(Humphrey等，Ann. NY Acad. Sci., 600, 587-600 (1990))。近來，數種據稱用於治療偏頭痛之新系列之化合物已述於WO 94/03446，WO 93/11106，WO 92/13856，EP 0438230及WO 91/18897。此系列之化合物中各已開發使蘇馬翠唐之類5-HT₁-調介之血管收縮活性為最佳。然而，蘇馬翠唐之禁忌症、冠狀血管痙攣、高血壓及絞痛病亦為其血管收縮活性之產物(MacIntyre, P.D., 等，British Journal of Clinical Pharmacology, 34, 541-546 (1992))；

五、發明說明 (2)

Chester, A.H. 等 , Cardiovascular Research, 24, 932-937 (1990); Conner, J.E. 等 , European Journal of Pharmacology, 161, 91-94 (1990))。

當此偏頭痛之血管機制已被廣為接受時，對其有效性卻未完全同意。例如，Moskowitz已顯示偏頭痛之發生不依賴血管直徑之變化(Cephalalgia, 12, 5-7 (1992))。另外，Moskowitz已提出目前未知之扳機刺激在頭組織內神經支配血管分布之三叉神經節，造成自神經分布上之神經軸突釋放血管活性之神經肽。此等釋放之神經肽再引發一組導致神經性發炎之東西，其結果為疼痛。神經性發炎由蘇馬翠唐及麥角生物鹼以類似於治療人類急性偏頭痛所預之劑量阻斷。而此神經性蛋白質滲出之阻斷威信由5-HT_{1D}受體所調介，5-HT_{1D}選擇性化合物之有效劑量，活體外不與5-HT_{1D}結合部位之結合相關。缺乏相關性提示除5-HT_{1D}外之受體亞型可調介蘇馬翠唐之作用(Neurology, 43 (Suppl. 3), S16-S20 (1993))。此外，已報告，H₃， μ -類鴉片及生長激素釋放之抑制因子受體亦可位於三叉神經血管纖維上，且可阻斷神經性血漿滲出(Matsubara等，Eur. J. Pharmacol., 224, 145-150 (1992))。Weinshank等已報告蘇馬翠唐及數種麥角生物鹼。於5-HT_{1F}受體具高親和力，提示於偏頭痛對5-HT_{1F}受體之任務(WO 93/14201)。

本發明提供治療哺乳類之偏頭痛及有關之疾患之方法，包括投以有效量之5-HT_{1F}激動劑或顯示5-HT_{1F}激動劑活性之組合物(亦顯示最小之血管收縮作用)。

五、發明說明 (3)

本發明提供依賴新穎之作用機制治療偏頭痛及有關疾患之方法。藉由相對於會產生討厭之作用如血管收縮之其他5-羥色胺受體而於5-HT_{1F}受體具選擇性之激動劑之化合物或組合物治療偏頭痛者，抑制導致偏頭痛之神經性腦膜滲出，且避免顯示血管收縮或其他副作用之化合物之生理學上之缺點。此機制於哺乳類生效，且較佳之哺乳類為人類。

本發明之另外具體實施例包括投予顯示選擇性5-HT_{1F}激動劑活性之組合物。此組合物可由一或多種個別或一起為相對於其他會產生不要之作用如血管收縮之5-羥色胺受體具5-HT_{1F}受體選擇性之激動劑之劑所組成。

當本發明之說明中所用之用詞"5-HT_{1F}激動劑"意即完全或部分激動劑。於5-HT_{1F}受體為部分激動劑之化合物必須以可接受之劑量，顯示充分之激動劑活性抑制神經性腦膜滲出。雖然任何內在活性之部分激動劑可用於本發明之方法，但至少約50%激動劑作用(E_{max})之部分激動劑為佳，而至少約80%激動劑作用(E_{max})之部分激動劑更佳。於5-HT_{1F}受體之完全激動劑最佳。

單獨神經元蛋白質滲出之抑制作用對本發明之方法為必要的但非充分之條件。本發明之方法另須要以有效於抑制神經元蛋白質滲出之劑量而只有最少之血管收縮作用發生。於兔子隱靜脈之血管收縮作用EC₅₀與天竺鼠之神經元蛋白質滲出之抑制作用ID₅₀之比例，定義為特異性指數。自此等測定計算之特異性指數，鑑別能區別此等生理學之結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

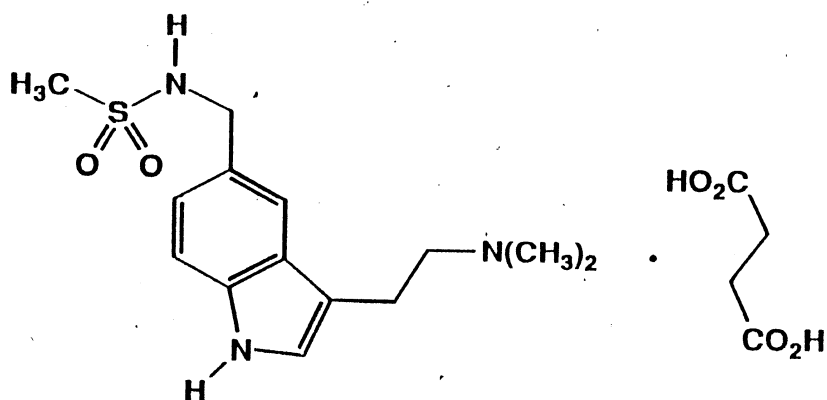
線

五、發明說明 (4)

果之化合物或組合物。用來證明本發明原理之化合物討論小組及測定特異性指數所須之藥理學測定述於下面。

化合物 I

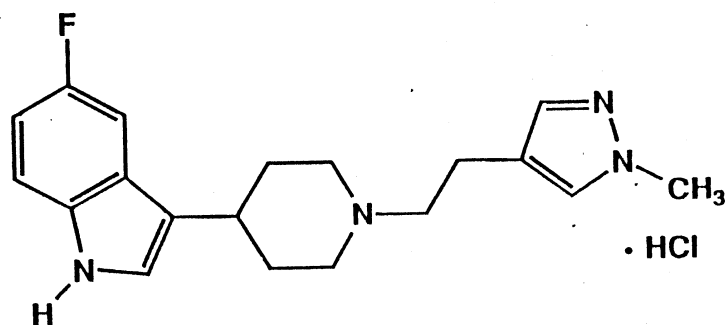
3-[2-(二甲胺基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺胺丁-1,4-二酸鹽(1:1)(蘇馬翠唐琥珀酸鹽)



蘇馬翠唐琥珀酸鹽以 Imitrex™ 自商業可得，或可如美國專利 5,037,845 (1991 年 8 月 6 日公告) 所述製備。

化合物 II

5-氟-3-(<1-(<2-(<1-甲基-1H-吡啶-4-基>乙基>-4-六氫吡啶基>-1H-吡啶鹽酸鹽



五、發明說明 (5)

化合物II藉下面方法可得。

2-(1-甲基-3-吡啶並)-1-乙醇

於200克(2.85莫耳)2,3-二氫呋喃及800毫升(4.81莫耳)原甲酸三乙酯之混合物滴加0.8毫升(6.5毫莫耳)三氟化硼乙醚合物。最初放熱後，令反應混合物於周溫攪拌4天。再於反應混合物中加4.0克碳酸鉀，反應混合物於6.0毫米Hg下蒸餾。收集60°C與130°C間之餾份，得261.64克(42.1%)淡黃色油。

MS(m/e): 219(M⁺)

於87.2克(0.40莫耳)之前面製備之黃色油於787毫升1N HCl中之溶液加21.3毫升(0.40莫耳)甲胛，反應混合物於迴流下攪拌4小時。反應混合物冷卻至周溫，減壓下除去揮發性物。殘留之油以2N NaOH處理至鹼性，水層以二氯甲烷徹底抽提於Na₂SO₄上乾燥合併之有機抽提物並減壓濃縮得32.15克(64.5%)標題化合物為棕色油。

MS(m/e): 126(M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.45 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 4.65 (t, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.55 (m, 2H); 2.55 (t, 2H)。

1-甲基-4-(2-甲磺醯氧乙基)吡啶

於16.0克(127毫莫耳)2-(1-甲基-3-吡啶並)-1-乙醇及27毫升(193毫莫耳)三乙胺於550毫升四氫呋喃中之溶液加10.8毫升(140毫莫耳)甲磺醯氯並以冰浴冷卻。一旦添加完全，反應混合物於周溫下攪拌4小時。再於減壓下除去揮發性物，殘留物於水及二氯甲烷之間分配。有機相以水洗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

接著以飽和 NaCl 水溶液洗，留下之有機相於 Na_2SO_4 上乾燥。溶媒於減壓下除去得粗產量 28.4 克之標題化合物為棕色油。使用產物而無進一步純化。

5-氟-3-[1,2,3,6-四氫-4-吡啶基]-1H-吡啶

於 74 克 KOH 於 673 毫升甲醇中之溶液加 10.0 克 (74 毫莫耳) 5-氟吡啶及 23.3 克 (151 毫莫耳) 4-六氫吡啶酮 · HCl · H_2O 。反應混合物於迴流下攪拌 18 小時。反應混合物以 1.3 升水稀釋，所得沉澱以過濾回收並於減壓下乾燥，得 10.75 克 (67.2%) 5-氟-3-[1,2,5,6-四氫-4-吡啶基]-1H-吡啶為黃色固體。

5-氟-3-(4-六氫吡啶基)-1H-吡啶

於 10.75 克 (50 毫莫耳) 5-氟-3-[1,2,5,6-四氫-4-吡啶基]-1H-吡啶於 500 毫升乙醇中之溶液加 2.0 克 5% Pd/C，反應混合物於周溫下於最初 60 p.s.i. 之氫壓下氫化 18 小時。經由寅式鹽之濾墊過濾反應混合物，濾液減壓下濃縮，得非純白色固體。固體自甲醇中重結晶得 8.31 克 (76.2%) 標題化合物為無色固體。

m.p. (熔點) = 229-230 °C

MS(m/e): 218(M^+)

對 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}$ 之計算：理論值：C, 71.53；H, 6.93；N, 12.83。實測值：C, 71.81；H, 7.02；N, 12.80。

烷基化反應

於 2.0 克 (9.2 毫莫耳) 5-氟-3-(4-六氫吡啶基)-1H-吡啶及 2.4 克 (23 毫莫耳) Na_2CO_3 於 50 毫升二甲基甲醯胺中之溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

，加1.87克(9.2毫莫耳)1-甲基-4-(2-甲磺醯氧乙基)吡唑(於5毫升二甲基甲醯胺中)。反應混合物於100°C攪拌18小時。反應混合物冷卻至周溫並於減壓下除去溶媒。殘留物於二氯甲烷及水之間分配再分離兩相。有機相以水徹底洗再以飽和NaCl水溶液洗。留下之有機相於Na₂SO₄上乾燥並於減壓下濃縮。殘留之油以矽膠層析法處理，以20:1二氯甲烷：甲醇溶離。顯示含所須化合物之部分合併並減壓濃縮得黃色油。此油轉化成鹽酸鹽，並自乙酸乙酯／甲醇中結晶。回收1.61克(51.1%)化合物II。

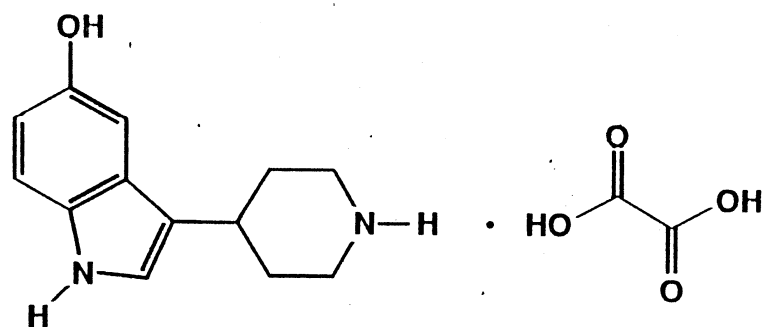
m.p. = 239°C

MS(m/e) : 326(M⁺)

C₁₉H₂₃N₄F · HCl之計算：理論值：C, 62.89；H, 6.67；N, 15.44。實測值：C, 62.80；H, 6.85；N, 15.40。

化合物III

5-羥基-3-(4-六氫吡啶基)-1H-吡啶草酸鹽



化合物III係藉下面方法可得。

五、發明說明 (8)

5-苄氧基-3-[1,2,5,6-四氫-4-吡啶基]-1H-吡啶

以 5.0 克 (22 毫莫耳) 5-苄氧基吡啶及 6.88 克 (45 毫莫耳) 4-六氫吡啶酮·HCl·H₂O、開始，藉由同上面對合成 5-氟-3-[1,2,5,6-四氫-4-吡啶基]-1H-吡啶所述之方法回收 6.53 克 (97.6%) 5-苄氧基-3-[1,2,5,6-四氫-4-吡啶基]-1H-吡啶為淡黃色固體。用此物質於後續之步驟而無進一步純化。

氫化反應／氫解反應

於 1.23 克 (4 毫莫耳) 5-苄氧基-3-[1,2,5,6-四氫-4-吡啶基]-1H-吡啶於 50 毫升 1:1 四氫呋喃：乙醇中之溶液加 0.3 克 5% Pd/C，反應混合物於周溫下，最初氫壓 60 p.s.i. 下氫化 18 小時。反應混合物再通過寅式鹽過濾，濾液於減壓下濃縮。殘留物轉化成草酸鹽，回收 0.98 克 (80.0%) 化合物 III 為棕色泡沫。

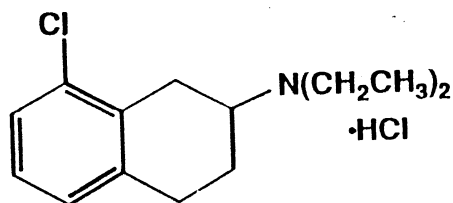
m.p. = 67°C

MS(m/e): 216(M⁺)

對 C₁₃H₁₆N₂O·C₂H₂O₄ 之計算：理論值：C, 58.81；H, 5.92；N, 9.14。實測值：C, 58.70；H, 5.95；N, 9.39。

化合物 IV

8-氯-2-二乙胺基-1,2,3,4-四氫萘鹽酸鹽



五、發明說明 (9)

化合物IV係藉下面方法可得。

8-氯-2-萘滿酮

30.0克(0.176莫耳)鄰氯苯基乙酸及40.0毫升亞硫酰氯之混合物於周溫下攪拌18小時。再真空除去揮發性物得32.76克(99.0%)鄰氯苯基乙酰氯為透明，淡黃色可移動之液體。

NMR (CDCl₃) : 7.5-7.1 (m, 4H), 4.2 (s, 2H)。

於46.5克(0.348莫耳)AlCl₃於400毫升二氯甲烷中之漿，於-78℃，1小時內下滴加32.76克(0.174莫耳)之前面製備之鄰氯苯基乙酰氯於100毫升二氯甲烷中之溶液。再以冰／水浴代替乾冰／丙酮浴，並將乙烯通入反應混合物中，於其時溫度升至15℃。於放熱終了時，不再加乙烯，反應混合物於約5℃攪拌4小時。再加冰至反應混合物破壞鋁錯合物。放熱結束後，反應混合物以500毫升水稀釋並劇烈攪拌至所有固體溶解。分離兩相，有機相以3×400毫升1N HCl及2×400毫升飽和NaHCO₃水溶液洗。剩下之有機相再於Na₂SO₄上乾燥並真空濃縮得淡橙色殘留物。殘留物溶於1:1之己烷：乙醚中，再倒於快速二氧化矽管柱上，其則以1:1己烷：乙醚溶離得淡黃色殘留物，其自4:1己烷：乙醚中結晶得10.55克標題化合物。

NMR (CDCl₃) : 7.5-7.2 (m, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.3-3.0 (t, J=7 Hz, 2H), 2.8-2.4 (t, J=7 Hz, 2H)。

MS : 180(60), 165(9), 138(100), 117(52), 115(50), 103(48), 89(20), 76(25), 74(18), 63(30), 57(9), 52(28), 51(20), 42(6),

五、發明說明 (10)

39(32)。

IR(nujol mull) : 2950 cm^{-1} , 2927 cm^{-1} , 1708 cm^{-1} , 1464 cm^{-1} , 1450 cm^{-1} , 1169 cm^{-1} , 1141 cm^{-1} 。

還原性胺化作用

於0.5克(2.78毫莫耳)8-氯-2-萘滿酮於25毫升環己烷中之溶液加1.4毫升(13.9毫莫耳)二乙胺接著加0.1克冰合對甲苯磺酸。反應混合物於迴流下加熱並不斷地除去水(J-斯塔克阱)歷18小時，反應混合物再冷卻至周溫並減壓除去揮發性物。殘留物再溶於15毫升甲醇中，於其中加1.5毫升乙酸接著分成部分地加0.5克硼氫化鈉。反應混合物再於周溫攪拌1小時。

反應混合物再以20毫升10% HCl稀釋並再攪拌1小時。混合物再以乙醚抽，剩下之水相倒於冰上，以氫氧化銨使成鹼性再以二氯甲烷徹底抽。合併此等抽提物，於 Na_2SO_4 上乾燥、減壓濃縮。殘留物再溶於二氯甲烷中並於鹼性氧化鋁上層析，以二氯甲烷溶離。合併顯示含產物之部分、減壓濃縮殘留之油溶於乙醚中，溶液以HCl飽和。黏性殘留物自丙酮／乙醚中結晶得0.20克(23.2%)化合物IV為無色晶體。

m.p. = $158 - 159^\circ\text{C}$

MS(m/e) : 273

對 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$ 之計算：理論值：C, 61.32；H, 7.72；N, 5.11。實測值：C, 61.62；H, 7.94；N, 5.03。

化合物 V

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

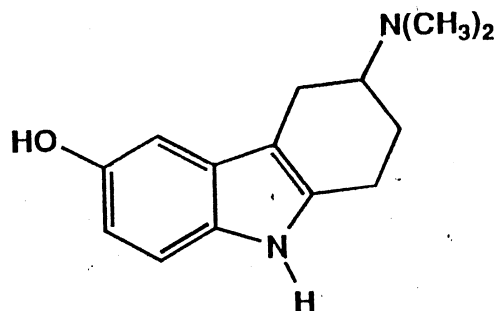
裝

訂

線

五、發明說明 (11)

6-羥基-3-二甲胺基-1,2,3,4-四氫吡啶



化合物V係藉下面方法可得。

4-二甲胺基-1-環己酮乙烯縮酮

於5.0克(32毫莫耳)1,4-環己二酮單乙烯縮酮及10.80克(240毫莫耳)二甲胺之溶液加2.0毫升乙酸，混合物於0℃攪拌1.5小時。於此溶液再加3.62克(58毫莫耳)氰硼氫化鈉，反應物於周溫下攪拌另1小時。反應混合物以16毫升乙酸調至pH~7，於周溫攪拌18小時。減壓下除去揮發性物，殘留物溶於冷5%酒石酸溶液，再以5N NaOH使水相成鹼性。此水相以二氯甲烷徹底抽。合併此等有機抽提物並減壓濃縮得5.04克(85%)標題化合物為油。

4-二甲胺基-1-環己酮

將4.96克(26.8毫莫耳)4-二甲胺基-1-環己酮乙烯縮酮溶於50毫升甲酸，溶液於迴流下攪拌18小時。反應混合物再冷卻至周溫，減壓下除去揮發性物得3.78克(100%)標題化合物。

6-羥基-3-二甲胺基-1,2,3,4-四氫吡啶

於3.78克(26.8毫莫耳)4-二甲胺基-1-環己酮及6.69克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

(26.8毫莫耳)4-苄氧苯基胼鹽酸鹽於50毫升乙醇中之溶液加2.17毫升(26.8毫莫耳)吡啶。於此溶液加5×10毫升部分之水，反應混合物再貯於0°C歷18小時。反應混合物再以另50毫升水稀釋，混合物以二氯甲烷徹底抽提。合併之有機抽提物於Na₂SO₄上乾燥，減壓下除去揮發性物。殘留之油以快速矽膠層析法處理，以9:1氯仿：甲醇溶離。合併含所須產物之部分並減壓濃縮得2.14克(24.9%)標題化合物。

氫解作用

於2.14克(6.7毫莫耳)6-苄氧基-3-二甲胺基-1,2,3,4-四氫吡啶於50毫升乙醇中之溶液加0.20克10% Pd/C，反應混合物於周溫下，最初氫壓40 p.s.i.下氫化。5小時後再加另0.20克10% Pd/C，反應混合物以氫再加壓至40 p.s.i.歷4小時。反應混合物再經由寅式鹽濾墊過濾，濾液減壓濃縮。將殘留物以Florisil層析，以9:1氯仿：甲醇溶離。合併顯示含所須化合物之部分並減壓濃縮。殘留物再以Florisil層析，以由含2-10%甲醇之氯仿組成之梯度溶離。合併顯示含產物之部分並減壓濃縮得化合物V為結晶性固體。

MS(m/e): 230(M⁺)

對C₁₄H₁₈N₂O之計算：理論值：C, 73.01；H, 7.88；N, 12.16。實測值：C, 72.75；H, 7.83；N, 11.97。

為建立5-HT_{1F}受體亞型為負責調介導致偏頭痛之神經性腦膜滲出，首先用標準方法測定討論小組化合物對5-羥色胺之結合親和力。例如化合物結合於5-HT_{1F}受體亞型之能

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

力基本上如 N. Adham等，Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 90, 408-412 (1993)中所述為之。為比較之目的，基本上如下述測定化合物與其他5-羥色胺受體之結合親和力，除了用不同選殖之受體代替其中使用之5-HT_{1F}受體以外。

膜製備

自己生長至100%會合之經轉染之Ltk-細胞製備膜。此等細胞以磷酸鹽緩衝之鹽水洗，自培養皿刮至5毫升冰冷磷酸鹽緩衝之鹽水，並於4°C以200 x g離心5分。球粒再懸浮於2.5毫升冷冰之Tris緩衝液(20 mM Tris HCl, pH=7.4, 於23°C, 5 mM EDTA)，並以惠頓(Wheaton)組織研磨機使成勻漿。隨後將溶胞產物以200 x g於4°C離心5分使丟棄之斷片成球粒。收集上清液並以40,000 x g於4°C離心20分。得自此離心之球粒於冰冷之Tris洗滌緩衝液洗1次再懸浮於含5 mM Tris HCl及0.5 mM EDTA, pH=7.4之23°C之最後緩衝液。將膜製備物保持於冰上並於2小時內用於放射性配位體結合測定。以Bradford (Anal. Biochem. 72, 248-254 (1976))之方法測定蛋白質濃縮。

放射性配位體結合

使用由Herrick-Davis及Titeler (J. Neurochem., 50, 1624-1631 (1988))報告之5-HT_{1D}測定條件加以稍微修飾並省略製造配位體進行[³H 5-HT]結合。於96孔洞之微量滴定板中總體積250微升之緩衝液(50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.2 mM EDTA, 10 μM巴吉林(pargyline)0.1%抗壞血酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

， pH=7.4 ， 37°C) 中於 37°C 下達成放射配位體結合研究。用範圍 0.5 nM 至 100 nM 之 12 種不同濃度之 [³H] 5-HT 進行飽和研究。用 4.5-5.5 nM [³H] 5-HT 做置換研究。於競爭性實驗中藥物之結合側圖用 10-12 種濃度之化合物完成。基於決定平衡結合條件之最初研究之飽和及置換研究之培養時間為 30 分。於 10 μ M 5-HT 之存在下定義非特異性結合。藉添加 50 微升膜勻漿 (10-20 微克) 而開始結合。藉由通過使用 48R Brandel 細胞捕集器 (Gaithersburg, MD) 之經預先浸泡 (0.5 % 聚乙 烯 亞 胺) 之濾膜快速過濾而結束反應。隨後，以冰冷之緩衝液 (50 mM Tris HCl, pH=7.4, 4°C) 洗濾膜 5 秒鐘，乾燥再置於含 2.5 毫升 Rendi-Safe (Beckman, Fullerton, CA) 之小瓶內，用 Beckman LS 5000TA 液體閃爍計數器測量放射活性。[³H] 5-HT 之計數效率平均 45-50 % 間。藉電腦輔助之非線性回歸分析 (Accufit and Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, OH) 分析結合數據。用 Cheng-Prusoff 公 式 (Biochem, Pharmacol., 22, 3099-3108 (1973)) 將 IC₅₀ 值轉變成 k_i 值。所有實驗做三次。此等結合實驗之結果概要於表 I 中。

表 I
結合於 5-羥色胺 (5-HT₁) 受體亞型 (K_i nM)

化合物	5-HT _{1Dα}	5-HT _{1Dβ}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}
I	4.8	9.6	2520.0	25.7
II	21.7	53.6	50.3	2.5
III	163.2	196.5	3.9	22.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

IV	13.5	145.3	813.0	129.2
V	791.0	1683.0	73.6	10.3

如同由 R.L. Weinshank 等於 WO 93/14201 所報告，將 5-HT_{1F} 受體官能上偶聯於 G-蛋白質，藉由 5-羥色胺及 5-羥色胺功能之藥物於以 5-HT_{1F} 受體轉染之 NIH3T3 細胞中抑制弗考林 (forskolin) 刺激之 cAMP 產生之能力測定。用標準技術測定腺苷酸環化酶活性。藉 5-羥色胺達成最大作用。藉由將試驗化合物之抑制作用除以最大作用決定抑制百分比而定 E_{max} (N. Adham. 等，同上；R.L. Weinshank 等，Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 89, 3630-3634 (1992)) 及其中引用之參考。

cAMP 形成之測定

將經轉染之 NIH3T3 細胞 (自一點競爭作用研究評估之 B_{max} = 488 fmol / 毫克蛋白質) 於 DMEM、5 mM 茶鹼、10 mM HEPES (4-[2-羥乙基]-1-六氫吡啶乙磺酸) 及 10 μM 巴吉林於 37°C，5% CO₂ 中培育 20 分。再藉由加 6 種不同之最後濃度之藥物，立刻接著加弗考林 (10 μM) 進行藥物濃度-作用曲線。隨後，將細胞於 37°C、5% CO₂ 中培育另 10 分。抽吸培養基，藉加 100 mM HCl 停止反應。證明競爭性拮抗作用，使用固定劑量之甲硫血平 (methiothepin) (0.32 μM) 平行測定 5-HT 之濃度-反應曲線。將培養板貯於 4°C 歷 15 分再於 500 x g 離心 5 分使細胞碎屑成球粒，將上清液分成數份，並於放射免疫測定 (cAMP 放射免疫測定套組；

五、發明說明 (16)

Advanced Magnetics, Cambridge, MA) 評估 cAMP 形成以前，貯於 -20°C 。使用具數據還原軟體設備之 Packard COBRA 自動 γ 計數器定量放射活性。於 cAMP 測定中發現所有測試化合物為於 $5\text{-HT}_{1\text{F}}$ 受體之激動劑。

進行下面試驗測定討論小組化合物抑制蛋白質滲出之能力，其為供機能性測定偏頭痛之神經元之機制。此測定之結果概要於表 II。

蛋白質滲出測定

將 Harlan Sprague-Dawley 大鼠 (225 - 325 克) 或得自 Charles River Laboratories 之天竺鼠 (225 - 325 克) 以戊巴比妥鈉膜內麻醉 (分別 65 毫克 / 公斤或 45 毫克 / 公斤) 並置於前齒條設定於 -3.5 毫米 (大鼠) 或 -4.0 毫米 (天竺鼠) 之立體架 (David Kopf 儀器) 中。在中線矢狀頭蓋切開術後，通過頭蓋鑽兩對左右兩側之孔 (於大鼠後側 6 毫米，外側 2.0 及 4.0 毫米；於天竺鼠後側 4 毫米及外側 3.2 與 5.2 毫米，所有坐標參考前窗)。將一對不銹鋼刺激電極，除兩端外加以絕緣 (Rhodes Medical System 公司) 降低從硬膜穿過兩半球至 9 毫米 (大鼠) 或 10.5 毫米 (天竺鼠) 之深度。

暴露股靜脈並靜脈內注射 (1 毫升 / 公斤) 試驗化合物。約 7 分後，亦靜脈內注射 50 毫克 / 公斤劑量之 Evans Blue，為螢光染料。Evans Blue 於血液中與蛋白質錯合，並非為蛋白質滲出之標記。注射試驗化合物正確地 10 分後，左三叉神經節以 273 型定電位 / 定電流 (potentiostat / galvanostat) (EG & G Princeton Applied Research) 以 1.0 mA

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

之電流強度(5 Hz，4 毫秒期間)刺激3分。

刺激後15分，犧牲動物並以20毫升鹽水放血。除去頭蓋頂以促進硬膜膜之收集。自兩半球除下膜檢品，以水洗並平鋪於顯微鏡載玻片上。一旦乾燥，以70%甘油／水溶液將組織滑蓋住。

將具有光柵單色光器及分光光度計裝備之螢光顯微鏡(Zeiss)用來定量各檢品中之Evans Blue染料之量。使用約535 nm之激發波長，測定於600 nm之放射強度。此顯微鏡裝有機械化之台且亦與個人電腦界面連接。此促進此台之電腦控制之移動而螢光測定在各硬膜檢品上之25個點(500 μm階)測定之平均值及標準偏差由電腦決定。

由電刺激三叉神經節所引發之滲出為同側之作用(亦即只在其中三叉神經節被刺激之硬膜側上發生)。此容許硬膜之另一半(未受刺激)可用為對照組。計算自受刺激之側之硬膜滲出量與未受刺激側者比較之比例。鹽水對照組產生約2.0(於大鼠)及約1.8(於天竺鼠)之比例。對照地，有效地防止自硬膜之受激側滲出之化合物具約1.0之比例。建立劑量-反應曲線，可概算以50%抑制滲出之劑量(ID₅₀)。

表 II

蛋白質滲出之抑制作用(ID₅₀毫莫耳／公斤)

化合物	靜脈內ID ₅₀ (毫莫耳／公斤)
I	2.6x10 ⁻⁸
II	8.0x10 ⁻¹⁰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

III	8.9×10^{-9}
IV	1.2×10^{-7}
V	8.7×10^{-9}

為測定是否在對各 5-HT_{1Dα}、5-HT_{1Dβ}、5-HT_{1E} 及 5-HT_{1F} 受體之結合親和力與神經元蛋白質滲出之間存在著關係，將對各受體亞型之結合親和力對彼等於蛋白質滲出模式中之 ID₅₀ 作圖。對各組之數據作線性迴歸分析，再計算相關係數 R²。此分析之結果概要於表 III 中。

表 III

特異性 5-HT₁ 亞型結合親和力對蛋白質滲出之抑制作用
之相關係數 (R²)

5-HT ₁ 亞型	相關係數 (R ²)
5-HT _{1Dα}	0.07
5-HT _{1Dβ}	0.001
5-HT _{1E}	0.31
5-HT _{1F}	0.94

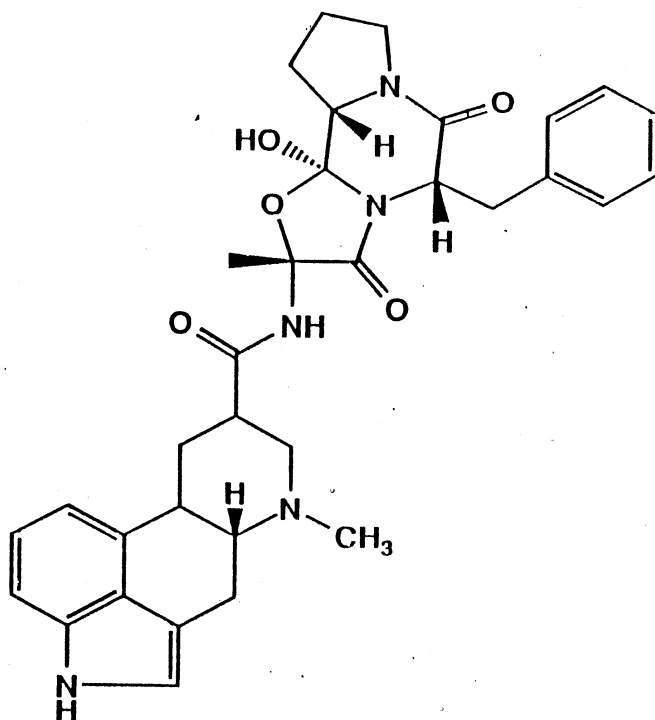
理想地，線性關係產生 1.0 之相關係數，指示於兩變數之間之原因及作用關係。實驗上，測定之神經元蛋白質滲出之抑制作用及 5-HT_{1F} 結合親和力之間之相關係數為 0.94。於蛋白質滲出模式中，此近乎理想之 ID₅₀ 對對 5-HT_{1F} 受體之結合親和力之依賴性，顯然地證明 5-HT_{1F} 受體調介抑制

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (19)

得自三叉神經節之刺激之神經元蛋白質滲出。

如上所定義，5-HT_{1F}受體之部分激動劑亦可用於本發明之方法。例如商業可得之治療偏頭痛之二氫麥角胺具下面結構：



當於上面測定中試驗時，二氫麥角胺已顯示結合於5-HT_{1F}受體 ($K_i = 276 \text{ nM}$)，且亦於cAMP測定中顯示為於5-HT_{1F}受體之部分激動劑 ($E_{\text{max}} = 49.5\%$)。當於神經元蛋白質滲出測定中試驗時，二氫麥角胺顯示為神經元蛋白質滲出之完全有效抑制劑 ($ID_{50} = 2.43 \times 10^{-8} \text{ 毫莫耳/公斤}$)，當與硬膜之兩側比較時達1.0比例。二氫麥角胺已知為有效之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

血管收縮劑 (Goodman及Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 8 版, 943-947, Pergamon Press, New York, (1990)), 且如此非用於本發明之化合物。

雖然化合物必須於 5-HT_{1F} 受體具激動劑活性以有用於本發明之方法, 但絕對必要的是其不能證明有可感知之血管收縮作用。隨後將討論小組化合物 I、II、IV 及 V 於下面測定中測試以量度其於兔子隱靜脈中調介血管收縮之能力。此測定之數據概要於表 IV 中。

兔子隱靜脈收縮

藉由注射致命量之戊巴比妥鈉(325毫克)於耳靜脈內將雄 New Zealand White 兔子 (3-6 磅) (Hazleton, Kalamazoo, MI) 犧牲。解剖組織除去結締組織, 當場接以聚乙烯管 (PE50, 外側直徑=0.97 毫米) 之套管, 並置於皮氏皿 (含 Kreb 氏碳酸氫鹽緩衝液) (下述) 中。將兩根彎成 L-型之 30-規不銹鋼皮下針之尖端滑入聚乙烯管中。輕輕地將血管自套管推至針上。再將針分開, 以線使上面之針連接於固定之玻璃棒, 上面之針綁在能量轉換器上。

將組織裝於含 10 毫升之下列組成之經修飾之 Kreb 氏溶液之器官浴中: 118.2 毫莫耳 NaCl、4.6 毫莫耳 KCl、1.6 毫莫耳 CaCl₂ · H₂O、1.2 毫莫耳 KH₂PO₄、1.2 毫莫耳 MgSO₄、10.0 毫莫耳葡萄糖及 24.8 毫莫耳 NaHCO₃。將組織浴溶液維持於 37°C 並充以 95% O₂ 及 5% CO₂。施加最初最適宜之靜止力 1 克。將同等大之濃度記錄為在具有 Statham UC-3 轉能器及微尺度之附件之 Beckman Dynograph 上以克表示之力

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

之變化。在組織暴露於藥物以前使平衡1至2小時。產生於組織中之累積之激動劑濃度-反應曲線，且無組織被用來產生兩條以上之激動劑濃度-反應曲線。將所有結果表示為平均EC₅₀及最大反應表示為對最初於各組織投予67 mM KCl之反應之百分比。

表 IV
兔子隱靜脈收縮

化合物	兔隱靜脈收縮	兔隱靜脈收縮
	EC ₅₀ (M)	(最大KCl %)*
I	6.6x10 ⁻⁷	64.20
II	1.0x10 ⁻⁶	13.72
IV	1.0x10 ⁻⁶	67.16
V	>1.0x10 ⁻⁴	12.44

* 或為所測定之最大反應或若無達最大收縮，則為於10⁻⁴M之反應。

此血管收縮測定量度兩重要參數，隱靜脈收縮(EC₅₀)及最大收縮為最大KCl反應%。隱靜脈收縮(EC₅₀)為量度收縮組織至特地化合物所能調介之最大反應之50%所須之劑量。在投予高濃度(67 mM) KCl後測定隱靜脈能顯現之最大反應。最大KCl收縮%為特定化合物能調介之最大反應除以組織可產生之最大反應之比例。

提供於表II及IV之數據明顯地證明討論小組化合物基本

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

上之不同在於彼等抑制神經元蛋白質滲出及調介血管收縮之能力。本發明之方法所須之特異性定義為分開調介血管收縮相對於5-HT_{1F}調介之抑制神經元蛋白質滲出之能力。此特異性之量度為血管收縮與抑制神經元蛋白質滲出之效力之比。討論小組化合物之此定義為特異性指數之比例提供於表V，其中：

特異性指數 =
$$\frac{\text{經校正之血管收縮 } EC_{50}(M)}{\text{滲出 } ID_{50}(\text{毫莫耳} / \text{公斤})}$$

表 V

特異性指數

血管收縮相對於5-HT_{1F}調介之神經元蛋白質滲出之抑制

化合物	A	B	特異性指數 (B/A比)
	滲出 ID ₅₀ (毫莫耳/公斤)	經校正之 血管收縮 EC ₅₀ (M) *	
I	2.6x10 ⁻⁸	1.03x10 ⁻⁸	0.40
II	8.0x10 ⁻¹⁰	7.29x10 ⁻⁸	91.12
IV	1.2x10 ⁻⁷	1.49x10 ⁻⁹	0.01
V	8.7x10 ⁻⁹	>8.03x10 ⁻⁶	>923.00

*校正隱靜脈收縮之EC₅₀值，以致可考慮各個別化合物之相對於KCl之最大收縮，將血管收縮ID₅₀值除以最大KCl收縮%得"經校正之血管收縮EC₅₀(M)"。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (23)

化合物II及V例示為用於本發明方法之化合物之典型之特異性，特異性指數分別為91.12及>923。比較上，雖然化合物I及IV顯現顯著之5-HT_{1F}活性組份，但卻無顯示所須之特異性。蘇馬翠唐(化合物I)，商用治療偏頭痛，幾乎不能區別兩活性，證明較大之血管收縮之效力。化合物IV具有比抑制神經元蛋白質滲出大得多之調介血管收縮之能力。

因此用於本發明方法之化合物或組合物之適宜性測定如下：

1. 用上述之放射性配位體結合法證明對5-HT_{1F}受體之親和力；

2. 一旦確立對5-HT_{1F}受體之親和力，藉由前述之cAMP測定中之測量決定激動劑、部分激動劑或拮抗劑特性；

3. 若化合物或組合物顯示為激動劑或部分激動劑，具至少約50%之E_{max}，則用前術之測定將其試驗，量度抑制蛋白質滲出及隱靜脈收縮之效力；及

4. 計算上示之特異性指數。

當化合物或組合物具大於1之特異性指數時有用於本發明之方法，特異性指數之值較大為佳。較大之特異性指數指示抑制神經元蛋白質滲出之效力大於血管收縮之較大特異性。下面特異性指數之範圍為有用於本發明之化合物或組合物之特異性之代表，而無論如何並非意為限制本發明。

特異性指數大於1。

特異性指數至少5。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

- 特異性指數範圍 5-10,000。
- 特異性指數範圍 5-1,000。
- 特異性指數範圍 5-100。
- 特異性指數範圍 5-10。
- 特異性指數至少 10。
- 特異性指數範圍 10-10,000。
- 特異性指數範圍 10-1,000。
- 特異性指數範圍 10-100。
- 特異性指數至少 100。
- 特異性指數範圍 100-10,000。
- 特異性指數範圍 100-1,000。
- 特異性指數至少 1,000。
- 特異性指數範圍 1,000-10,000。
- 特異性指數範圍 2,000-10,000。
- 特異性指數範圍 2,000-5,000。
- 特異性指數範圍 4,000-10,000。
- 特異性指數範圍 6,000-10,000。
- 特異性指數範圍 8,000-10,000。
- 特異性指數至少 10,000。

概言之，於方法中化合物或組合物治療偏頭痛及有關疾患而無由血管收縮所引起之實質之副作用之有用性，藉由其特異性指數決定。特異性指數為血管收縮與抑制神經元蛋白質滲出之效力之比例。化合物或組合物抑制神經元蛋白質滲出之能力之測量為對導致偏頭痛之生理上之結果之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (25)

機能測定。神經元蛋白質滲出已顯示受5-HT_{1F}受體之激動劑抑制。

雖然可以直接投予用於本發明方法之化合物而無任何調配，但通常將化合物以包含醫藥上可接受之賦形劑及至少一種活性成分之醫藥組合物之形式投予。此等組合物可藉各種途徑包括口、頰、直腸、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內及鼻內投藥。用於本發明方法之許多化合物可有效地作為注射用及口服組合物。此等組合物以醫藥技藝中熟知之方式製備，且包含至少一種活性化合物，參見例如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(第16版，1980)。

製備用於本發明之化合物，通常將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或包圍於此種載體之中，可以膠囊、囊、紙或其他容器之形式。當賦形劑作為稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，作為活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可以錠劑、丸劑、散劑、含錠劑、囊劑、偏囊劑、酏劑、懸浮劑、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(為固體或於液體介質中)，含例如高達10%重量比之活性化合物之軟膏劑、軟及硬明膠膠囊、栓劑、滅菌注射用溶液及滅菌包裝散劑之形式。

於製備調配物中，必須研磨活性化合物以在與其他成分組合以前提供適當粒度。若活性化合物為實質上不溶，一般將其研至少於200網目之粒徑。若活性化合物為實質上水溶性，通常藉研磨調節粒度提供調配物中實質上均勻之分佈，例如40網目。

五、發明說明 (26)

適當賦形劑之一些實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、金合歡膠、磷酸鈣、褐藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶粒纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另包含：潤滑劑如滑石、硬脂酸鎂及礦油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑如羥基苯甲酸甲及丙酯；甘味劑；及矯味劑。本發明組合物可調配為在藉技藝中已知之方法投予患者後，提供快速、持續或延遲釋放活性成分。

組合物較好以單位劑型調配。用詞"單位劑型"係指適宜作為人類患者及其他哺乳類之單位劑量之物理上分立之單位，各單位含經計算產生所須療效之預定量之活性物質，連同適宜之醫藥賦形劑。活性化合物一般為在寬的劑量範圍內有效。然而，要了解的是，正確投予之化合物量由醫師按照有關環境包括待治療之情況、所選之投藥途徑、真正投予之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重性而定。

下面劑量只供例示目的，無論如何並非意欲限制本發明之範圍。於一些情形，劑量低於實例之量即為足夠，而於其他情形則更大之劑量可使用而無引起任何有害之副作用，假使將此較大劑量先分成數個較少劑量供整天投藥用即可。

調配實例 1

製備含下列成分之硬明膠膠囊：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

<u>成分</u>	<u>量</u> (毫克／膠囊)
化合物II	30.0
澱粉	305.0
硬脂酸鎂	5.0

將上面成分混合並以340毫克量充填於硬明膠膠囊中。

調配實例2

用下列成分製備錠劑配方：

<u>成分</u>	<u>量</u> (毫克／錠)
化合物V	25.0
微晶粒纖維素	200.0
膠體二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

將組份混合並壓縮形成錠劑，各稱重240毫克。

調配實例3

製備含下列組份之乾粉吸入劑調配物：

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
化合物II	5
乳糖	95

將活性混合物與乳糖混合，混合物加至乾粉吸入器具。

調配實例4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

如下製備各含30毫克活性成分之錠劑：

成分	量 (毫克／錠)
化合物 V	30.0毫克
澱粉	45.0毫克
微晶粒纖維素	35.0毫克
聚乙炔基吡咯啉酮	4.0毫克
(為水中之10%溶液)	
羧甲基澱粉鈉	4.5毫克
硬脂酸鎂	0.5毫克
滑石	1.0毫克
總共	120毫克

將活性成分、澱粉及纖維素通過20號網目美國篩並徹底混合。將聚乙炔基吡咯啉酮溶液與所得粉末混合，再將其通過16號網目美國篩。如此製得之粒於50-60℃乾燥並通過16號網目美國篩。再將預先通過30號網目美國篩之羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石加至粒中，其在混合後，於製錠機上壓縮得錠劑各稱重120毫克。

調配實例5

製備各含40毫克藥劑之膠囊劑如下：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (29)

<u>成分</u>	<u>量</u> (毫克／膠囊)
化合物 II	40.0 毫克
澱粉	109.0 毫克
硬脂酸鎂	<u>1.0 毫克</u>
總共	150.0 毫克

將活性成分、纖維素、澱粉及硬脂酸鎂混合，通過 20 號網目美國篩，再以 150 毫克量充填於硬明膠膠囊內。

調配實例 6

製備各含 25 毫克活性成分之栓劑如下：

<u>成分</u>	<u>量</u>
化合物 V	25 毫克
飽和脂肪酸甘油酯至	2,000 毫克

將活性成分通過 60 號網目美國篩並用所須最小之墊使懸浮於預先溶化之飽和脂肪酸甘油酯中。再將混合物倒入號稱 2.0 克容量之栓劑塑模中並令冷卻。

調配實例 7

製備每 5.0 毫升劑量各含 50 毫克藥劑之懸浮液如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (30)

<u>成分</u>	<u>量</u>
化合物 II	50.0 毫克
咕 噸 膠	4.0 毫克
羧 甲 基 纖 維 素 鈉 (11%)	
微 晶 粒 纖 維 素 (89%)	50.0 毫克
蔗 糖	1.75 克
苯 甲 酸 鈉	10.0 毫克
矯 味 劑 及 著 色 劑	適 量
純 水 至	5.0 毫升

將藥劑、蔗糖及咕噸膠混合，通過10號網目美國篩，再與前製之微晶粒纖維素及羧甲基纖維素鈉於水中之溶液混合。將苯甲酸鈉、矯味劑及著色劑以一些水稀釋再加入並攪拌。再加充分水得所須體積。

調配實例 8

製備各含15毫克藥劑之膠囊如下：

<u>成分</u>	<u>量</u> <u>(毫克／膠囊)</u>
化合物 V	15.0 毫克
澱 粉	407.0 毫克
硬 脂 酸 鎂	<u>3.0 毫克</u>
總 共	425.0 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

將活性成分、纖維素、澱粉及硬脂酸鎂混合，通過20號網目美國篩，並以425毫克量充填於硬明膠膠囊中。

調配實例9

靜脈內調配物可如下製備：

<u>成分</u>	<u>量</u>
化合物II	250.0毫克
等張鹽水	1000毫升

調配實例10

局部調配物可如下製備：

<u>成分</u>	<u>量</u>
化合物V	1-10克
乳化蠟	30克
液體石蠟	20克
白軟石蠟	至100克

將白軟石蠟加熱至融化。併入液體石蠟及乳化蠟並攪拌至溶。加活性成分並繼續攪拌至消失。再冷卻混合物至固體。

調配實例11

舌下或頰錠，各含10毫克活性成分，可製備如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

<u>成分</u>	<u>量</u>
化合物 II	10.0 毫克
甘油	210.5 毫克
水	143.0 毫克
檸檬酸鈉	4.5 毫克
聚乙烯醇	26.5 毫克
聚乙烯吡咯啉酮	15.5 毫克
總共	410.0 毫克

將甘油、水、檸檬酸鈉、聚乙烯醇及聚乙烯吡咯啉酮藉由繼續攪拌而一起混合，並維持溫度於約 90℃。當聚合物已成溶液，將溶液冷卻至約 50-55℃，再慢慢混合藥劑。將均勻之混合物倒入由惰性物質組成之形式中，製造具厚度約 2-4 毫米之含藥擴散基質。此擴散基質再切成具適當尺寸之個別錠劑。

用於本發明之方法之另外較佳之調配物使用經皮輸送方法("貼藥")。此種經皮貼藥可用來以控制量提供連續或斷續之輸注本發明化合物。供輸送醫藥劑用之經皮貼藥之構成及使用為技藝中所熟知，參見例如美國專利 5,023,252，1991，6.11 公布，併入本文供參考。可構成此種貼藥供連續之脈動或應輸送醫藥劑之須。

常常希望或須要將醫藥組合物引入腦內，直接或間接地。直接技術通常包括將藥物輸送導管放入宿主之室系統以迴避血-腦障壁。此一種植入用輸送系統，用來輸送生物因

五、發明說明 (33)

子至身體之特定解剖區，記述於美國專利 5,011,472，(1991.4.30 公布)，將其併入本文供參考。

間接之技術，一般為佳，通常包括藉由將親水性藥物轉化成脂溶性藥物或前體藥物，而將組合物調配成提供藥物之潛伏化作用。潛伏化作用一般經由封阻存在藥物上之羥基、羧基、硫酸基及一級胺基達成使藥物更脂溶性且易於越過血-腦障壁輸送。替代地，親水性藥物之輸送可藉由動脈內輸注可暫時開打血腦障壁之高張溶液而促進。

用來投予用於本發明方法之化合物之調配物類型可由所用之特定化合物、自投藥途徑及藥物所須之藥物動力側圖之類型及患者之狀態所指示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

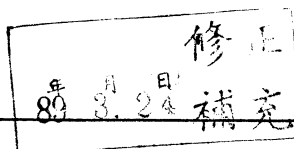
線

四、中文發明摘要(發明之名稱:由5-HT_{1F}調介的神經性腦膜滲出之抑制作用:)
一種治療偏頭痛的醫藥組合物

本發明係提供依賴新穎之作用機制治療偏頭痛及有關疾患之方法。藉由相對於會產生討厭之作用如血管收縮之其他5-羥色胺受體，為對5-HT_{1F}受體具選擇性之激動劑之化合物或組合物治療偏頭痛者，抑制導致偏頭痛之神經性腦膜滲出，並避免顯示血管收縮或其他副作用之化合物之生理學上之缺點。

英文發明摘要(發明之名稱: "5-HT_{1F} MEDIATED INHIBITION OF NEUROGENIC
MENINGEAL EXTRAVASATION: A PHARMACEUTICAL
COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE")

The present invention provides a method for the treatment of migraine and associated disorders which relies on a novel mechanism of action. By treating a migraineur with compounds or compositions which are selective agonists of 5-HT_{1F} receptors relative to other serotonin receptors which produce unwanted effects like vasoconstriction, the neurogenic meningeal extravasation which leads to the pain of migraine is inhibited and the physiological liabilities of compounds exhibiting vasoconstriction or other side effects are avoided.



六、申請專利範圍

1. 一種用於預防或治療偏頭痛之醫藥組合物，其包含顯示最小血管收縮性質之5-HT_{1F}激動劑，其中該5-HT_{1F}激動劑具範圍為5-10,000之特異性指數(經校正之血管收縮EC₅₀(M)／滲出ID₅₀(毫莫耳／公斤)之比率)。
2. 一種用於抑制神經性腦膜滲出之醫藥組合物，其包含顯示最小血管收縮性質之5-HT_{1F}激動劑，其中該5-HT_{1F}激動劑具範圍為5-10,000之特異性指數(經校正之血管收縮EC₅₀(M)／滲出ID₅₀(毫莫耳／公斤)之比率)。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該5-HT_{1F}激動劑具至少為10之特異性指數。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該5-HT_{1F}激動劑具至少為100之特異性指數。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該5-HT_{1F}激動劑具至少為1000之特異性指數。
6. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該5-HT_{1F}激動劑具至少為10,000之特異性指數。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂