



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201808269 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：106125990

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K31/12 (2006.01)

C07D309/38 (2006.01)

(30)優先權：2016/08/23 美國

62/378,435

(71)申請人：以色列商琉璃藥品（1991）有限公司（以色列）NEURIM PHARMACEUTICALS
(1991) LTD. (IL)

以色列

(72)發明人：勞登 摩希 LAUDON, MOSHE (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：1 共 51 頁

(54)名稱

用於治療搔癢症及／或發癢之方法

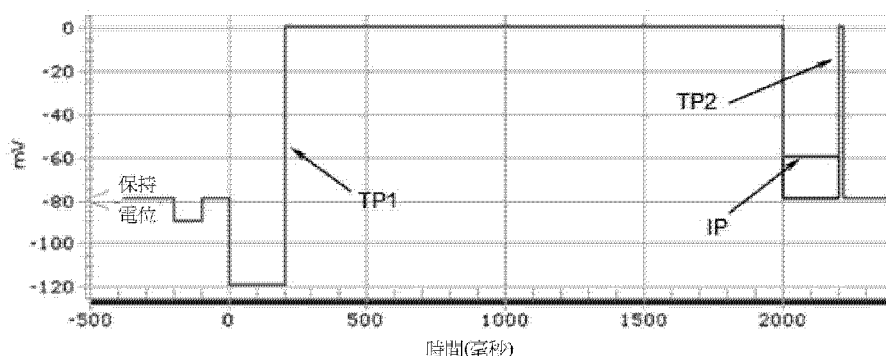
METHOD FOR TREATING PRURITUS AND/OR ITCH

(57)摘要

本發明係關於用於治療患有引起搔癢症及發癢之皮膚病學及非皮膚病學病狀之患者之此等症狀之藥劑，其包含有效量之至少一種選自嘔喃酮-吡啶生物之化合物及視情況一或多種其他治療活性劑。

The invention relates to a medicament for treating pruritus and itch in a patient suffering from dermatological and non-dermatological conditions leading to such symptoms, which comprises at least one compound selected from a pyrone-indole derivative, in an effective amount, and optionally one or more other therapeutically active agents.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





201808269

申請日：

IPC 分類 **A61K 31/12** (2006.01)**C07D 309/38** (2006.01)**【發明摘要】****【中文發明名稱】**

用於治療搔癢症及／或發癢之方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING PRURITUS AND/OR ITCH

【中文】

本發明係關於用於治療患有引起搔癢症及發癢之皮膚病學及非皮膚病學病狀之患者之此等症狀之藥劑，其包含有效量之至少一種選自哌喃酮-吡啶衍生物之化合物及視情況一或多種其他治療活性劑。

【英文】

The invention relates to a medicament for treating pruritus and itch in a patient suffering from dermatological and non-dermatological conditions leading to such symptoms, which comprises at least one compound selected from a pyrone-indole derivative, in an effective amount, and optionally one or more other therapeutically active agents.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】
$$\text{Ar—B—Ar}'$$

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療搔癢症及／或發癢之方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING PRURITUS AND/OR ITCH

【技術領域】

本發明概言之係關於治療搔癢症及／或發癢、哌喃酮-吡啶化合物製造用於治療搔癢症及／或發癢之藥劑之用途及用於緩解患者之發癢或搔癢症之藥劑，該患者患有引起此等症狀之皮膚病學及非皮膚病學病狀。

【先前技術】

發癢係皮膚上引起抓撓欲望之不舒服的覺(Bautista、Wilson等人，2014)。定義為催促抓撓之感覺之搔癢症可為急性(<6週)或慢性(>6週) (Lavery、Stull等人，2016)。此症狀可顯著損害患病患者之生活及睡眠品質。此外，此等擾亂之累積效應可影響死亡率。透析預後與實踐模式研究(DOPPS)在搔癢症血液透析患者之中顯示增加17%之死亡風險，此部分係歸因於下降之睡眠品質。搔癢症係作為多種病痛症狀之皮膚之奇癢。發癢可按病因分類(Chuquilin、Alghalith等人，2016)。外周性發癢起源於初級傳入神經末梢之活化(例如，昆蟲咬傷)。神經性發癢係在無感覺神經末梢活化之情形下由中樞神經系統損傷或活化引起(例如，腎病及腎衰竭)。精神性發癢由不存在皮膚病理學或潛內科疾病情況下之純中樞精神處理障礙引起。

極多皮膚病學及非皮膚病學二者之病狀可引起發癢及／或搔癢症。在臨床實踐上，因任何原因患慢性搔癢症之患者普遍抱怨夜間侵犯。夜間搔

癢症常見於患慢性發癢之患者中且對睡眠品質具有負面影響。缺少睡眠可具有即時效應及長期效應二者，該等效應引起醫療、社會及財務後果。醫師必須瞭解發癢及夜間搔癢症之眾多病因並利用以患者為中心之方式提供治療。經適當調整之管控可幫助緩解痛苦並減少由重複抓撓引起之併發症。

表1繪示搔癢症之一些更常見病因。

類別	疾病
皮膚病學	異位性皮膚炎 牛皮癬 慢性特發性蕁麻疹 感染(疥瘡、臭蟲、蝨咬症、蟯蟲) 扁平苔蘚 慢性單純性苔癬 結節性癢疹 高齡(老年)搔癢症 肱橈肌搔癢症
非皮膚病學	肝病 慢性腎病 造血病症 神經性(例如，肱橈肌搔癢症) 心理學(妄想意念、抑鬱、精神分裂症、壓力) 藥物濫用 高齡(老年)搔癢症 不寧腿症候群

許多患者患有夜間搔癢症，此可降低生活品質並影響血液透析患者中之死亡率(Lavery、Stull等人，2016)。夜間搔癢症可發生於所有睡眠階段中，但在階段N1及N2中最盛行。具有高盛行率之夜間搔癢症之病狀包括高齡(老年)搔癢症、異位性皮膚炎、結節性癢疹、牛皮癬、肱橈肌搔癢

症及慢性特發性蕁麻疹。引起夜間搔癢症之兩個主要皮膚病學病狀係異位性皮膚炎及牛皮癬。異位性皮膚炎係慢性病狀，在美國其具有在成人中7.2%且在兒童中10.7%之盛行率。慢性搔癢症係異位性皮膚炎患者中最常見的現在症之一，其中時點盛行率在87%-100%之範圍內(Laufer及Ring，2016)。臨床上，異位性皮膚炎表現為具有相關表皮脫落、苔蘚化及/或重複感染之搔癢紅斑病灶。牛皮癬係慢性發炎性免疫介導之皮膚病症。盛行率隨國家變化極大，其中盛行率在美國為0.91%且在挪威為8.5%。免疫系統之活化觸發參與不同牛皮癬皮膚表現之細胞介素級聯。慢性特發性蕁麻疹(亦稱為慢性自發性蕁麻疹)定義為持續至少6週，具有或不具有血管性水腫且無明顯外觸發之發癢性蕁麻疹(itchy hive)。病狀通常具有1年至5年之延長持續時間(在11%至14%之患者中持續>5年)，並對患者之與情緒及身體健康有關之生活品質具有有害效應。將伴隨此病症之損害與在患有缺血性心臟病之患者中所見者相比，其中患者感覺到與患心臟病之彼等相似之能量缺乏、社會隔離及情緒沮喪。(Maurer、Rosen等人，2013)。

發癢神經元(癢覺感受器(pruriceptor))係多型的且對除致癢素以外之刺激反應，包括熱及辣椒素(Chuquilin、Alghalith等人，2016)。雖然外周性神經元係DRG中傷害感受性C-纖維神經元之亞組，但最近進展指示，在脊髓中存在發癢及疼痛之單獨標記線。發癢之選擇性理論係解釋為何刺激能夠引起發癢且無疼痛之接受度最大之理論。癢覺感受器係痛覺感受器之亞組，且此理論假定，發癢發生在該等選擇性發癢神經元受到單獨活化之時，而當發癢與疼痛神經元一起活化時疼痛感覺佔主導。以此方式，發癢路徑之抑制經由僅具傷害感受性之神經元發生。

已鑑別出眾多發癢傳遞介質(致癢素)及感受器(癢覺感受器)，其中瞭解最充分的係組織胺、蛋白酶、類鴉片、物質P、Mas相關G蛋白偶聯受體(Mrgpr)家族及降鈣素基因相關肽(CGRP)。晝夜節律可在夜間搔癢症中發揮作用。下丘腦-垂體-腎上腺軸係藉助持續負反饋機制釋放皮質類固醇之複雜系統。

H1-抗組織胺係目前用於初始治療之支柱，且係經批准用於患有慢性特發性蕁麻疹及夜間搔癢症之患者的僅有試劑(Furie及Kadono，2015)。然而，即使當藥物以其批准劑量之三至四倍投與時，大多數患者亦對H1-抗組織胺無反應。針對對H1-抗組織胺無反應之患者之治療選擇包括使用H2-抗組織胺、白三烯-受體拮抗劑、全身性糖皮質激素、環孢黴素(cyclosporine)、羥氯喹、二胺苯砒、胺甲喋呤、柳氮磺胺吡啶及靜脈注射免疫球蛋白。拮抗去甲腎上腺素能($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$)、血清素能(5-HT₂、5-HT₃)及組胺能(H₁)受體之米氮平(Mirtazapine，一種非典型抗抑鬱劑)已證明減輕不同病因之夜間發癢之效能。該等試劑至今皆未收到治療發癢之監管批准。此外，支持使用該等藥物之資料有限，且長期使用一些試劑可與大量副作用相關。

第一型瞬態電位類香草素受器(TRPV1)係廣泛表現於皮膚組織及周圍感覺神經纖維中之非選擇性陽離子通道。活化TRPV1會釋放神經肽；據信所導致之神經性發炎促進搔癢症之發展。然而，在最近研究中，局部投與TRPV1拮抗劑無法具有針對人類中組胺能或非組胺能誘導之發癢之對症益處(Gibson、Robertson等人，2014)。

皮膚中皮膚小動脈及動靜脈分流(AVS)之平滑肌細胞表現鈉通道Nav1.7。此外，襯在小動脈及AVS上之內皮細胞以及神經支配該等血管

元件之感覺及交感神經纖維亦表現Nav1.7。(Rice、Albrecht等人，2015)。最近研究發現，Nav1.7鈉通道在脊髓傷害感受性及外周性突觸傳遞中發揮作用。該等研究揭露，Nav1.7係針對發癢管控之靶標且抗Nav1.7抗體具有阻抑疼痛及發癢之治療潛力。(Lee、Park等人，2014)。

領域內需要用於治療搔癢症及/或發癢之有效方法及藥劑。令人驚訝的是，本發明者已發現，某些哌喃酮-吡啶化合物具有對Nav1.7及TRPV1通道之抑制性質且可用於治療搔癢症及發癢。此等化合物闡述於美國專利第7,635,710號、第8,242,163號及第8,569,355號以及國際專利說明書第WO2007/093880A2號及第WO2007/093880A3號中。上文所提及專利及參考文獻之全部內容以引用方式併入本文中。

【發明內容】

本發明在一個態樣中提供至少一種呈有效量之哌喃酮-吡啶化合物之用途，其用於製造治療患有引起發癢及/或搔癢症之皮膚病學及非皮膚病學病狀之患者之此等症狀之藥劑，其中該藥劑另外包含至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、佐劑或載劑，該哌喃酮-吡啶化合物係選自美國專利第7,635,710號、第8,242,163號及第8,569,355號以及國際專利說明書第WO2007/093880A2號及第WO2007/093880A3號中所闡述之化合物，該等參考文獻之全部內容以引用方式併入本文中。

在另一態樣中，本發明提供藉由將有效量之至少一種本發明化合物投與患有發癢及/或搔癢症之個體來治療該個體之方法。

在又一態樣中，本發明提供用於患有引起發癢及/或搔癢症之皮膚病學及非皮膚病學病狀之患者的藥劑。藥劑組合物含有有效量之至少一種本

發明化合物及至少一種選自UV保護劑、安眠藥、鎮定劑、止痛劑、輕鎮靜劑及抗發炎性藥物之額外治療劑，此外至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、佐劑或載劑。

【圖式簡單說明】

圖1顯示用於測定對hNav1.x通道之阻斷效應之刺激電壓模式。

【實施方式】

相關申請案交叉參考

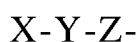
本申請案依據35 U.S.C. § 119(e)主張於2016年8月23日提出申請之臨時專利申請案第62/378,435號之申請日期之權益，該臨時專利申請案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在一個態樣中，本發明包括用於藉由投與有效量之醫藥組合物來治療患有發癢及/或搔癢症之患者之方法，該醫藥組合物含有具下式(I)化合物：



其中：

-B-代表：



其中：

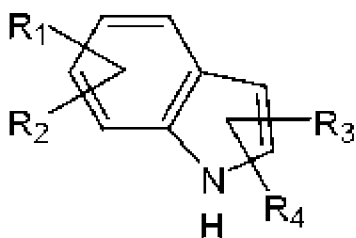
X代表 $-(\text{CH}_2)_n-$ (其中n係0-6)，其中烷基部分係直鏈或具直鏈，

Y代表氧、硫、 $>\text{NH}$ 或不存在；

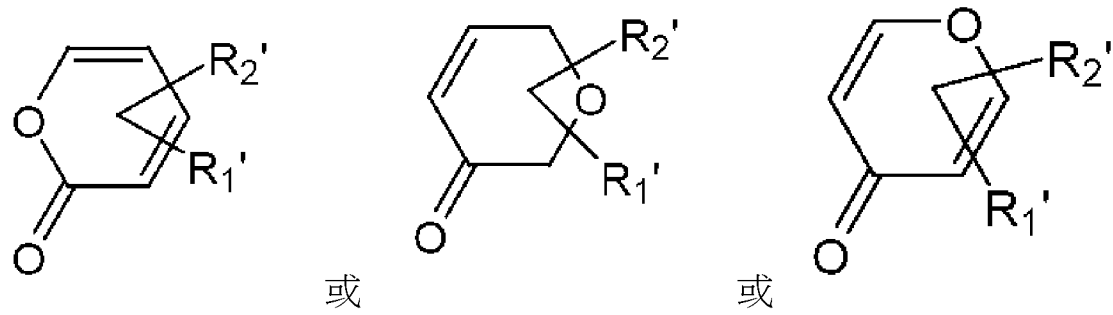
Z代表 $>\text{C} = \text{O}$ 或 $>\text{O}$ 、或 $>\text{COO}$ 、或不存在；

其中必須存在X、Y及Z中之至少一者；

環系Ar代表吲哚核：



環系Ar'代表 α -、 β -或 γ -哌喃酮核：



其中 R_{1-4} 之任一者在任一可用位置(包括N-位)取代環系Ar，且 $R_{1'-2'}$ 之每一者在任一可用位置取代環系Ar'，且其中 R_{1-4} 及 $R_{1'-2'}$ 之每一者獨立地代表氫、氧、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、醯基、含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 C_{6-8} 雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{1-5} 烷基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{2-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯基醯胺基、 C_{1-5} 烷基胺、 C_{1-5} 烷基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、 C_{1-5} 烷氧基、羧基、羰基醯胺基或苯乙烯基；其中芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基或苯乙烯基視情況可經1至4個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基進行環取代：氫、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{2-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基或烷基硫醇；且 R_3 或 R_4 之一者進一步

可包括或代表與B之鍵結；

其中Ar可在Ar環上未經R₁及R₂取代之任一位置(包括N-位)與B鍵結，且Ar'可在Ar'環上未經R₁或R₂取代之任一碳上與B鍵結；

或該化合物之醫藥上可接受之鹽、立體異構物或外消旋混合物。

如本文所使用之「芳基」代表苯基或萘基。

亦如本文所使用，提及「一種(a)」式(I)化合物、鹽、立體異構物或外消旋混合物時意欲涵蓋「一或多種」此等化合物、鹽或立體異構物。此外，提及如醫藥調配物之下文論述中之式(I)「化合物」時亦意欲包括該化合物之鹽、立體異構物或外消旋混合物。

在較佳實施例中，X係-(CH₂)_n-，其中n係0-6之任一者且較佳地1-6之任一者，Y係>NH、或>O，且Z係>CO。

在不影響本發明化合物之一般性之情形下，在由式(I)所定義之化合物之較佳實施例中，X係-(CH₂)₂-，Y係>NH或>O，Z係>C=O，Ar係在吡啶環之3-位置含有R₃與X之鍵結之吡啶，R₁係吡啶環之5-位置上之甲氧基，R₂及R₄之每一者皆係氫，Ar'係在哌喃酮環之2-位置上與Z鍵結之γ-哌喃酮，R₁係哌喃酮環5-位置上之氫或羥基，且R₂係γ哌喃酮環6-位置上之氫或羧基；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物或外消旋混合物。在第二較佳之實施例中，Ar係如上文所定義且Ar'係在α-哌喃酮環之5-位置與Z鍵結之α-哌喃酮環，且R₁及R₂皆係氫；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物或外消旋混合物。

式(I)化合物之適宜醫藥上可接受之鹽包括可(例如)藉由混合化合物之溶液與醫藥上可接受之酸之溶液所形成之鹽。醫藥上可接受之酸包括(但不限於)鹽酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、乙酸、檸檬酸、苯甲酸、酒

石酸、碳酸、磷酸或硫酸。胺基之鹽亦可包含四級銨鹽，其中胺基氮原子攜載烷基、烯基、炔基或芳烷基。在化合物攜載酸性基團(例如羧酸基團)之情形下，本發明亦涵蓋其鹽，較佳地其非毒性醫藥上可接受之鹽，例如其鈉、鉀及鈣鹽。代表性醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫氫酸鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯基對胺基苯基砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽(embonate)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclolate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物鹽及戊酸鹽。

在一些實施例中，可修飾用於本發明中之式(I)化合物之官能基，以增強化合物之藥理學效用。此等修飾為熟習此項技術者所熟知，且包括(但不限於)酯、醯胺、醚、N-氧化物及所指示式(I)化合物之前藥。可增強式(I)化合物活性之修飾之實例包括(例如)酯化，例如形成C₁至C₆烷基酯，較佳地C₁至C₄烷基酯，其中烷基係直鏈或具支鏈。其他可接受之酯包括(例如)C₁至C₇環烷基酯及芳基烷基酯，例如苄基酯。此等酯可使用有機化學業內所熟知之習用方法自本文所述化合物製備。

應瞭解，在實施例中，其中可用於本發明中之式(I)化合物具有至少一個手性中心，化合物可作為化學上不同的鏡像異構物存在。此外，在化合物具有兩個或更多個手性中心之情形下，化合物可作為非鏡像異構物存在。所有此等異構物及其混合物皆涵蓋在所指示式(I)化合物之範圍內。類似地，在化合物具有允許結構作為互變異構物存在之結構配置之情形下，此等互變異構物涵蓋在所指示化合物之範圍內。另外，在結晶形式中，化合物可作為多晶型存在；在溶劑之存在下，化合物可(例如)與水或常見有機溶劑形成溶劑合物。此等多晶型、水合物及其他溶劑合物亦涵蓋在如本文所定義之本發明之範圍內。

在一個實施例中，本發明包括用於局部施用之乳霜調配物，其包含乳木果油、椰子油及治療有效量之哌喃酮-吡啶衍生物。乳霜調配物可包括N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺(*comanilamide*)。N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之濃度可係(例如) 1%-10%、2%-8%、3%-5%或3%。

端視(例如)欲治療之疼痛類型、組合物中欲包括之化合物及個體之歷史、風險因素及症狀，可藉由多種方式將可用於本發明方法中之醫藥組合物投與個體。本發明化合物可藉由以下方式經投與：經口、非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內或皮下注射、或移植)、肺內(例如，藉由吸入)、經鼻、經直腸、穿頰(*transbuccal*)、經皮或局部投與途徑。化合物亦可藉由電泳投與；以諸如以下各項之任何可接受形式局部投與：滴劑、乳霜、凝膠或油膏；及藉由微型幫浦或其他經移植之延長釋放裝置或調配物投與。「延長釋放」係指在局部或在全身血液循環中經延長之時間段，活性劑以有效達成試劑或其活性代謝物之治療量之速率自劑型釋放。試劑之

釋放發生在加長小時之時期，例如至少6小時之時期、至少8小時之時期、至少12小時之時期或至少24小時之時期。應瞭解，在本發明之方法中可將藥物傳遞之不同方式組合。作為實例，可將在第一天之靜脈內投與與第二及/或第三天之經口或局部投藥組合。

如本文所使用之術語「個體」或「患者」係指脊椎動物，其包括(但不限於)魚(例如，商業養殖之魚、觀賞魚等)、兩棲動物(例如，青蛙、蟾蜍、寵物兩棲動物等)、爬行動物(例如，蛇、蜥蜴、龜、寵物爬行動物等)、鳥(例如，雞、火雞、寵物鳥等)及哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、豬、狗、貓、馬、牛、綿羊、山羊、非人類靈長類動物、非人類哺乳動物、寵物非人類哺乳動物、人類等)。在某些實施例中，個體或患者係哺乳動物。在某些實施例中，個體或患者係小鼠、大鼠、倉鼠、兔、豬、狗、貓、馬、牛、綿羊、山羊、非人類靈長類動物或人類(其可個別地或以任何組合包括在本發明之實施例中)。在某些實施例中，個體或患者係人類。在某些實施例中，個體或患者係非人類哺乳動物。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此等固體劑型中，將活性化合物與至少一種醫藥上可接受之惰性載劑(例如，蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如正常實踐中一般，此等劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。可納入錠劑、膠囊及諸如此類中之佐劑之說明係以下各項：黏合劑，例如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，例如微晶纖維素；崩解劑，例如玉米澱粉、預糊化澱粉、海藻酸及諸如此類；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；甜味劑，例如蔗糖、乳糖或糖精；矯味劑，例如薄荷、冬青油或櫻桃。在膠囊、片劑及丸劑之情形下，所述劑型亦可包括緩衝劑。當劑量單位形式係膠囊

時，其除了上述類型之材料以外亦可含有液體載劑，例如脂肪油。多種其他材料可作為包衣存在或以其他方式修飾劑量單位之物理形式。錠劑及丸劑此外可利用腸溶包衣製備且錠劑可利用蟲膠、糖或二者包衣。

用於經口投與之液體劑型包括含有業內常用惰性稀釋劑(例如水)之醫藥上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除此等惰性稀釋劑外，組合物亦可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、以及甜味劑、矯味劑及芳香劑。糖漿或酞劑可含有活性化合物、蔗糖(作為甜味劑)、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯(作為防腐劑)、染料及矯味劑(例如，櫻桃味或橙味矯味劑)。

用於非經腸投與之本發明製劑包括無菌水性或非水性溶液、懸浮液或乳液。用於注射之無菌組合物可根據習用醫藥操作法，藉由將活性物質溶解或懸浮於媒劑中來調配，該媒劑為(例如)注射用水、天然植物油(例如，芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油等)或合成脂肪媒劑(例如，油酸乙酯或諸如此類)。可視需要納入緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑及諸如此類。非水性溶劑或媒劑之實例係丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如，橄欖油及玉米油)、明膠及可注射有機酯(例如，油酸乙酯)。此等劑型亦可含有佐劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。其可藉由(例如)藉助細菌截留過濾器過濾、藉由將殺菌劑納入組合物中、藉由輻照組合物、或藉由加熱組合物來殺菌。其亦可以製成無菌固體組合物之形式，在即將使用前才溶解於無菌水中或一些其他無菌可注射介質中。

本發明組合物中活性劑之劑量可以變化，前提係投與治療量。此治療量通常係達成期望治療效應時所需要之最小劑量，其可係(例如)使發癢降低至可耐受程度時之粗略需要量。希望活性劑係以提供最佳醫藥效能之

劑量投與需要此治療之患者(人類或動物)。所選劑量端視欲治療疾病或病症之性質及嚴重程度、期望之治療效應、投與途徑及治療之持續時間而定。劑量將隨疾病之性質及嚴重程度、患者之體重、患者所遵循之特殊飲食、同時用藥情況、化合物在投與時之生物利用度、及熟習此項技術者咸了解之其他因素而定，而在患者之間變化。治療劑量通常在0.1-1000 mg/天之範圍內且可(例如)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/天之範圍內，其中欲投與之實際劑量由醫師慮及相關情況(包括發癢之嚴重程度、患者之年齡及體重、患者之一般身體狀況、發癢之起因及投與途徑)來確定。在一些實施例中，治療有效量包含一天一或多次0.10 mg、0.15 mg、0.20 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg、1 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或30 mg之劑量。作為非限制性實例，本發明化合物可藉由經至少3天，或例如經3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天之時期重複投藥或連續投藥來投與。作為另一實例，化合物可一天多次，例如每天兩次、每天三次、每天四次或更多次投與。

在一些實施例中，化合物之劑量足以使發癢及/或搔癢症減少至少30%。在其他實施例中，發癢及/或搔癢症經減少至少40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

可用於本發明中之醫藥組合物包括活性化合物(即式(I)化合物)且進一步可包括(若期望)賦形劑，例如醫藥上可接受之載劑或稀釋劑，其係在投與個體時實質上無長期或永久有害效應之任何載劑或稀釋劑。此一賦形劑通常與活性化合物混合或容許稀釋或封裝活性化合物。載劑可係固體、

半固體或液體試劑，其用作活性化合物之賦形劑或媒劑。醫藥上可接受之載劑及稀釋劑之實例包括(但不限於)水，例如蒸餾水或去離子水；鹽水及其他水性介質。應瞭解，活性成分可溶或可作為期望載劑或稀釋劑中之懸浮液來遞送。

在某些實施例中，根據本發明所使用之醫藥調配物之特徵在於以下至少一種特色：

- i. 其適於藉由經口、非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內或皮下注射、或移植)、肺內(例如，藉由吸入)、經鼻、經直腸、穿頰、經皮或局部投與途徑投與，且可以適於各投與途徑之劑型經調配；
- ii. 其呈單位劑型，每一單位劑量呈有效量；
- iii. 其係延長釋放之調配物。
- iv. 其呈儲積形式，將隨預選時間段在體內緩慢釋放該化合物；
- v. 其係計畫用於局部使用之油膏、乳霜、泡沫或噴霧劑；
- vi. 其視情況包括至少一種選自UV保護劑、止痛劑、輕鎮靜劑及抗發炎性藥物之額外治療劑。

本發明包括組合物，其以有效治療患有引起發癢及/或搔癢症之皮膚病學及非皮膚病學病狀之患者之此等症狀之量含有至少一種化合物及至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、佐劑或載劑。更佳地，組合物之另一特徵在於上文所陳述特徵(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)及(vi)之至少一者。

在本發明所關注之組合物中，醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、增溶劑、乳化劑、佐劑及載劑係可為醫藥調配物可接受之彼等。醫藥組合物可包括(若期望)一或多種試劑，例如乳化劑、潤濕劑、甜味劑或矯味劑、

張力調節劑、防腐劑、緩衝劑或抗氧化劑。可用於醫藥組合物中之張力調節劑包括鹽(例如，氯化鈉、氯化鉀)、甘露醇或甘油及其他醫藥上可接受之張力調節劑。可用於本發明醫藥組合物中之防腐劑包括(但不限於)苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、氯丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞及硝酸苯汞。可使用調節pH之多種緩衝劑及方式來製備醫藥組合物，包括(但不限於)乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑及硼酸鹽緩衝劑。類似地，可用於本發明醫藥組合物中之抗氧化劑係業內熟知者，且包括(例如)偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、丁基化羥基苯甲醚及丁基化羥基甲苯。應瞭解，藥理學業內已知之該等及其他物質可包括在可用於本發明中之醫藥組合物中。

對於經口投與，藥劑可呈(例如)錠劑、膠囊、乳液、溶液、糖漿或懸浮液之形式使用。對於非經腸投與，藥劑可呈安瓿之形式或者含在水性或油性媒劑中形成懸浮液、溶液或乳液、或呈貼劑之形式使用。對於外用(局部投與)，藥劑可呈油膏、乳霜、凝膠、泡沫、溶液、氣溶膠或噴霧劑之形式使用。藥劑可為水性(含水)或有機性。對於懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之需要當然將考量活性化合物在特定實施例中所用媒劑中之溶解度或其他方面之事實。藥劑可另外含有(例如)生理上可相容之防腐劑及抗氧化劑。藥劑亦可利用習知栓劑基質(例如，可可脂或其他甘油酯)形成栓劑使用。

如上文所闡述，本發明包括將上文所述之化合物與選自美國專利第US 7635710號、第US 8242163號及第US 8569355號以及國際專利說明書第WO2007093880A2號及第WO2007093880A3號中所闡述此等化合物之至少一種化合物共同投與，或連同(即同時、分開或相繼)業內已知可用於

藉由減少焦慮、改善睡眠及減少疼痛來保護皮膚及緩解發癢之其他化合物一起投與，該等化合物包括(例如)至少一種選自安眠藥(苯二氮呋類，及非苯二氮呋類與褪黑素激動劑)、鎮定劑、止痛劑、輕鎮靜劑及抗發炎性藥物之額外治療劑。此等額外治療劑之實例係溴替唑侖(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、二氮平(diazepam)、二苯安明(diphenhydramine)、多慮平(doxepin)、氟伏沙明(flvoxamine)、可尼丁(clonidine)、唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆(zopiclone)、褪黑素(Melatonin)、UV保護劑(對胺基苯甲酸、鄰胺基苯甲酸薄荷酯、甲氧基肉桂酸辛酯、二氧化鈦等)及醫藥上可接受之鹽及其組合。

額外治療劑可係(例如)抗發炎性皮質類固醇，例如地塞米松(dexamethasone)或褪黑素激導性劑，可投與至少一種選自褪黑素、其他褪黑素激導性劑、褪黑素激動劑及/或拮抗劑之化合物連同使用物理方法(例如利用光療法或電刺激)，例如調度強光投與、普通強度之光曝光或於微光或黑暗中之曝光。

應瞭解，本發明涵蓋尤其抑制參與發癢反應之通道之化合物。應進一步瞭解，本發明涵蓋對此等通道具有選擇性或非選擇性之化合物。在一些實施例中，本發明之化合物對參與發癢反應之通道具有高度反應性，且其特徵在於具有小於900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、50 nM、10 nM或1 nM之功效。

本發明亦提供篩選減少發癢之有效試劑之方法，其包含鑑別據信具有抗發癢活性之化合物，使該化合物與參與發癢反應之受體接觸，及測定該化合物是否具有抗發癢活性。

如熟習此項技術者將瞭解，可在不背離本發明之精神及範圍之情況

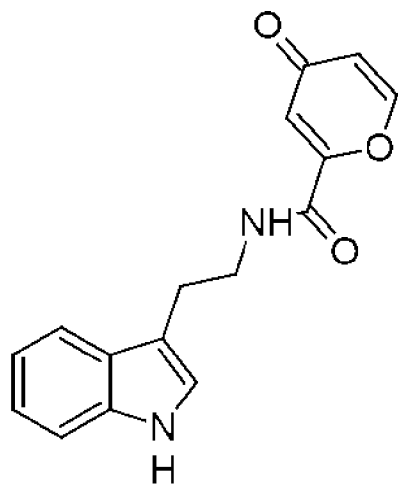
下對本發明作出多種修改及變化。本文所述之具體實施例僅以實例方式提供，且本發明僅欲受限於隨附申請專利範圍之條款以及此等申請專利範圍所授權之等效物之全部範圍。本文所引用之所有專利及公開案皆以引用方式併入本文中。

本發明將藉由以下實例進一步闡釋。

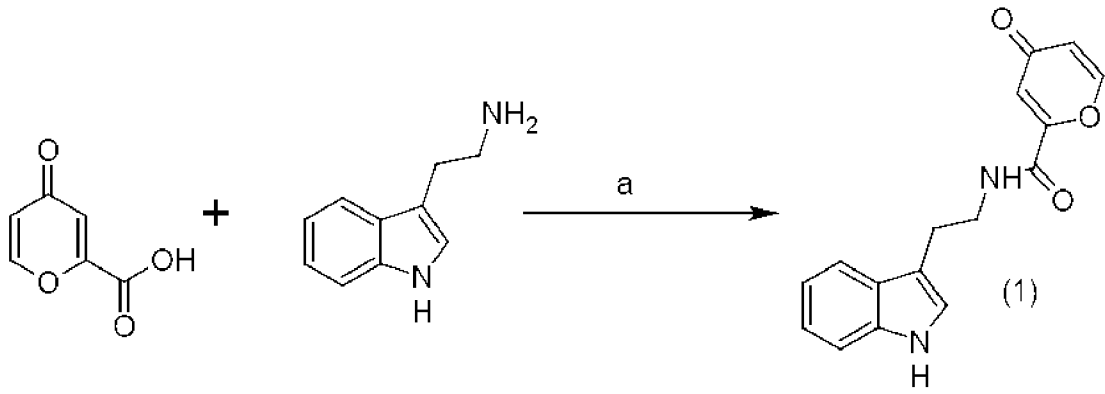
實例

實例1

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之合成



合成N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之反應方案



a : DME、Py、TEA、DCC、NHS

合成N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之一般程序

在四頸圓底燒瓶(100 mL)中，將色胺(0.85 g, 5.3 mmol)溶解於DME

(40 mL)中並添加Py (0.9 mL)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後添加靠曼酸(comanic acid, 0.68 g, 4.8 mmol)，隨後添加NHS (0.61 g, 5.3 mmol)、DCC (1.1 g, 5.3 mmol)、TEA (0.7 mL, 56.1 mmol)；將混合物攪拌過夜，然後藉由LC-MS檢查。在古氏(gooch)濾器上過濾棕色懸浮液，用水(100 mL)洗滌固體。用CH₂Cl₂ (3 × 100 mL)萃取水相，用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。使所得黏性固體懸浮於MTBE (20 mL)中並在其中攪拌30分鐘。過濾固體並用CH₂Cl₂洗滌，以得到0.48 g (4.8 mmol, 產率36%)呈淺棕色固體(LC-MS分析>95%)形式之產物(1)。

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之實驗數據

MS : m/z = 283 [M+H]⁺

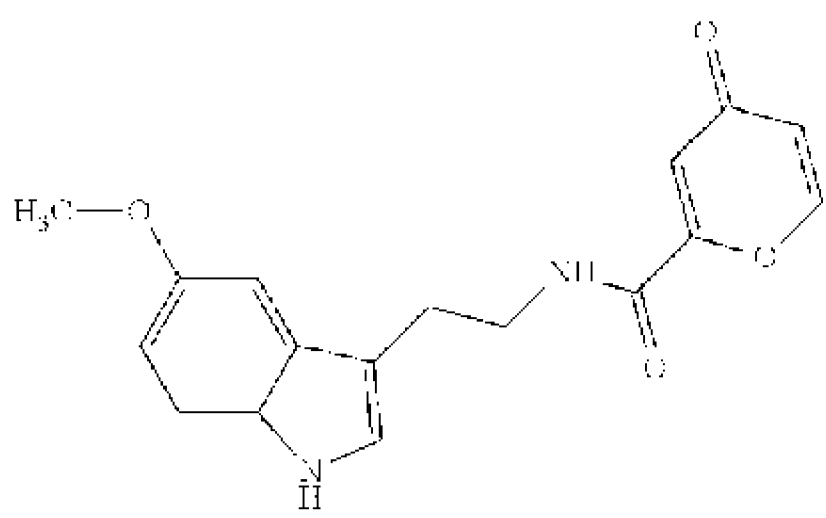
TLC : (Cy/EtOAc 1:9) R_f = 0.3

FTIR (cm⁻¹) : 3330, 2925, 2851, 2353, 2116, 1240, 937, 741。

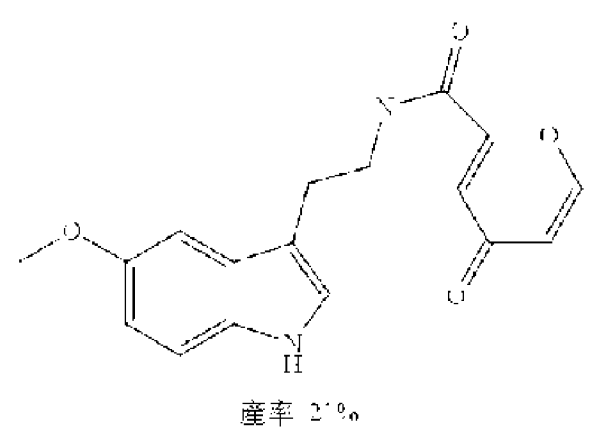
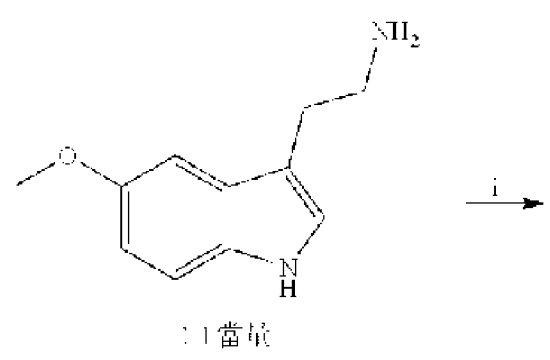
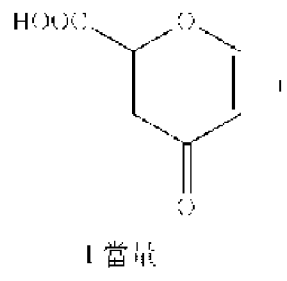
¹H NMR (DMSO) : 2.91 (m, 2H) ; 3.55 (m, 3H) ; 6.42 (m, 1H) ; 6.79 (m, 1H) ; 6.99 (m, 1H) ; 7.07 (m, 1H) ; 7.19 (m, 1H) ; 7.34 (m, 1H) ; 7.58 (m, 1H) ; 8.21 (m, 1H) ; 9.05 (m, 1H) ; 10.83 (bs, 1H)。

實例2

N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之合成



合成N-[2-(5-甲氧基-吲哚-3-基)-乙基]-对氯苯甲酰胺之反应方案



i. DMF, HOBT, 1.1 當量, EDCI, 1.1 當量, NPr₃, 2.5 當量, rt, 6 h.

合成N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之一般程序

在氬氛圍下，向100 ml三頸圓底燒瓶裝填溶解於DMF (25 ml)中之靠曼酸(500 mg, 1當量)及5-甲氧基色胺(760 mg, 1.1當量)，並藉助冰浴使其達到0℃。然後在磁力攪拌下添加HOBt (1-羥基苯并三唑一水合物，530 mg, 1.1當量)、EDC (1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽，750 mg, 1.1當量)及三乙胺(1.25 mL, 2.5當量)。將混合物在0℃下再攪拌15分鐘並隨後使其在室溫下反應6 h。在反應過程隨後進行HPLC-MS。然後添加水(50 ml)並用二氯甲烷萃取混合物(3 × 50 ml)。使合併之有機相經Na₂SO₄乾燥並藉由旋轉蒸發去除溶劑。然後藉由用二氯甲烷/甲醇95/5溶析在矽膠管柱上對粗產物進行層析。回收產物呈亮黃色固體(235 mg，產率21%)形式。

N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之實驗數據

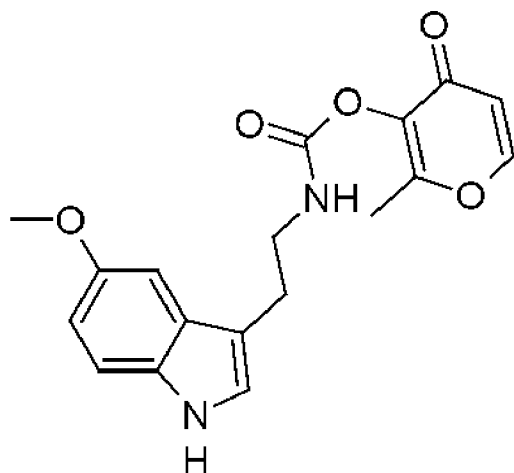
MS (ESI POS) : 313 (M+H), 330 (M+H₂O), 335 (M+Na), 376 (M+Na+CH₃CN)

HPLC分析：98%

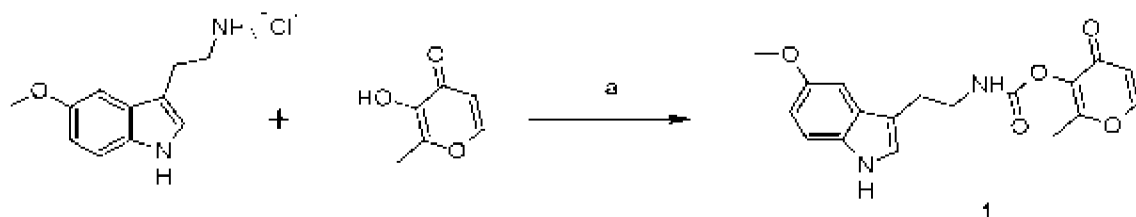
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.88-2.92 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.48-3.53 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.42 (dd, J₁=2.3 Hz, J₂=5.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.71 (dd, J₁=2.1 Hz, J₂=8.8 Hz, 1H, 芳香族H), 6.78 (d, J=2.3 Hz, 1H, 芳香族H), 7.04 (d, J=2.3 Hz, 1H, CH), 7.13 (d, J=2.1 Hz, 1H, 芳香族H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H, 芳香族H), 8.21 (d, J=5.9 Hz, 1H, CH=CH-CO), 9.04 (br t, J=5.8 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 10.65 (br s, 1H, NH)。

實例3

[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯之合成：



合成[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯之反應方案



a：三乙胺、三光氣、 CH_2Cl_2 、在 10°C 下2h。

1：[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯

向5-甲氧基色胺鹽酸鹽(1 g, 0.0044mol)於 CH_2Cl_2 (7ml)中之懸浮液添加三乙胺(1.8mL, 0.0132mol)並在室溫下將混合物攪拌30'。添加麥芽醇(0.5g, 0.0044mol)後，使反應混合物在冰水浴中冷卻，然後添加於 CH_2Cl_2 (1 ml)中之三光氣(0.4g, 0.0015mol)，使溫度保持低於 10°C ，並在同一溫度下攪拌2 h。在減壓下蒸發混合物以得到油性殘餘物，藉由急速層析(EtOAc-Cy, 80:20對EtOAc 100)將其純化，從而得到500 mg淺黃色固體。藉由第二急速層析(VersaPak C18, Spherical, 23 × 53mm, H_2O -

MeOH, 6:4)純化此固體，從而產生220 mg白色泡沫，將其用MTBE洗滌以得到150 mg呈白色固體形式之1。

Rf : 0.11 (EtOAc-Cy, 8:2) ; 0.47 (反相 ; MeOH-H₂O, 6:4)

HPLC : tr = 5.5分析> 95%

MS (ESI+) m/z=343 [M+H]⁺

FTIR (cm⁻¹) : 3855 ; 3751 ; 3328 ; 2938 ; 2270 ; 1735 ; 1656 ; 1578 ; 1526 ; 1485 ; 1438 ; 1364 ; 1236 ; 1183 ; 1072 ; 1034 ; 923 ; 834 ; 798 ; 637 ; 566 ; 432 。

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.25 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.29 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (bs, 1H) 。

實例4

先前報導在大鼠及小鼠中在頸背中注射之福馬林引發顯著的後肢抓撓，且福馬林以及致癢素在缺乏抑制脊髓中間神經元之群體之小鼠中引發增強之抓撓，此表明福馬林引發之防傷害行為可反映發癢而非疼痛或另外亦有疼痛(Akiyama、Carstens等人，2010)。哌喃酮-吡啶化合物之抗搔癢症活性係使用此模型來評價。

方法. 有害刺激係在右後肢之背面皮膚下注射稀釋福馬林。反應係在注射福馬林5-10分鐘(早期)或20-30分鐘(晚期)後，動物舔注射爪所花時間之量。向小鼠(N=8 /組)腹膜內注射測試化合物(100 mg/kg)、或嗎啡(4 mg/kg)、或煤劑。30分鐘後，藉由足蹠下途徑將福馬林(20 μl, 2.5 %於水中)注射至右後肢中。注射福馬林後，在前10分鐘(早期)及15分鐘至35分鐘(晚期)期間以連續的5分鐘-間隔記錄舔後肢時間。

結果. 化合物N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺導致舔體反應在早期抑制57%且在晚期抑制90%，二者在統計學上皆不同於媒劑反應。化合物N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺導致舔體反應在早期抑制38%且在晚期抑制62%，二者在統計學上皆不同於媒劑反應。化合物[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯導致舔體反應在早期抑制54%且在晚期抑制86%，二者在統計學上皆不同於媒劑反應。

結論. 該等結果顯示，N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯對藉由注射福馬林在小鼠中所誘導之發癢之有益效應。N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺對搔癢症具有潛在抗發癢效應。

實例5

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯對哺乳動物細胞中表現之Nav1.x通道之效應

方法. 使用圖1中所顯示之刺激電壓模式量測hNav1.x通道之阻斷；電壓電位在下表2中指示。將脈衝模式重複兩次：添加N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯之前及添加之後5分鐘，並量測3個測試脈衝下之峰電流振幅(ITP1及ITP2)。

結果. N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基

-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯對hNav1.x通道之阻斷效應(表3)顯示Nav1.7通道受到N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之優先抑制。

結論，該等結果顯示使用本發明化合物抑制介導發癢反應之Nav1.7通道。

表2

hNav1.x通道之電壓-協定參數

通道	保持電位(mV)	200-ms預脈衝電位(mV)	1800-ms測試脈衝1(mV)	200-ms脈衝間(mV)	50-ms測試脈衝2電位(mV)
Nav1.1-1.7	-80	-120	0	-60	0
Nav1.8/β3	-80	-120	20	-60	20

表3

檢品ID	阻斷類型	IC50，mM							
		Nav1.1	Nav1.2	Nav1.3	Nav1.4	Nav1.5	Nav1.6	Nav1.7	Nav1.8/b3
N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺	增強	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	不活化狀態	76.0	47.6	58.7	>100	78.6	94.1	18.3	94.1

檢品ID	阻斷類型	IC50，mM							
		Nav1.1	Nav1.2	Nav1.3	Nav1.4	Nav1.5	Nav1.6	Nav1.7	Nav1.8/b3
N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺	增強	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	不活化狀態			71.6				87.0	>100

檢品ID	阻斷類型	IC50，mM							
		Nav1.1	Nav1.2	Nav1.3	Nav1.4	Nav1.5	Nav1.6	Nav1.7	Nav1.8/b3
[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯	增強	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	不活化狀態			>100				133.2	>100

實例6

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯對TRPV1通道之效應。

方法. 利用鈣流入分析評價N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯用作TRPV1之拮抗劑

之能力。將在陽性對照激動劑(0.1 μM辣椒素)存在下所引發之信號設定為100%，並將在拮抗劑(0.1 μM辣椒素+ 3 μM鈎紅)存在下之信號設定為0。若檢品平均值與陽性對照激動劑平均值相差三個或更多個標準偏差(即，大於37.74%抑制)，則值視為顯著。

結果. N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯(10 μM)對TRPV1介導之鈣流入具有顯著抑制效應(即≥37.74%抑制) (表2)。

檢品	測試濃度 (μM)	正規化之活化%	SD	正規化之抑制%	SD
N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺	0.1	23.07	4.66	9.88	25.02
	0.5	11.93	1.79	2.44	7.90
	1	10.51	6.61	31.12	1.89
	5	8.71	6.00	26.08	10.09
	10	10.13	1.05	37.74	5.57

檢品	測試濃度 (μM)	正規化之活化%	SD	正規化之抑制%	SD
N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺	0.1	18.12	4.10	15.21	17.68
	0.5	11.95	1.38	1.19	3.64
	1	14.04	4.20	36.36	4.62
	5	12.92	5.98	35.39	7.47
	10	13.67	1.52	42.59	5.39

檢品	測試濃度(μM)	正規化之活化%	SD	正規化之抑制%	SD
[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯	0.1	12.65	5.35	-1.78	10.57
	0.5	9.58	3.56	23.56	5.32
	1	12.16	6.56	45.10	9.63
	5	5.75	2.03	44.60	5.13
	10	12.26	0.81	41.46	6.61

結論. 本發明化合物能夠抑制參與發癢反應之TRPV1通道。

實例7

局部用N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺乳霜之製備。

藉由在梅森罐(mason jar)中加熱50 g乳木果油、50 g椰子油直至油熔融並添加3g (3%) N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺直至其溶解於油中來製備N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之局部施用乳霜調配物。將乳霜冷卻且隨後在高速混合器上攪打若干分鐘以使質地更柔軟。

實例8

人類中之止痛/抗搔癢症效應

使用UVB曬傷模型(R. Rolke等人，(2006), Quantitative sensory testing in the German Research Network on neuropathic pain (DFNS): standardized protocol and reference values, Pain, 123, 231-243)用作業內公認之發癢之替代模型(Andersen等人，Acta Derm Venereol. 2015；95(7):771-7. Human surrogate models of histaminergic and non-histaminergic itch.)來測試N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之抗搔癢症效應。

在投藥前第(-1)天上午、第1天及在受UVB-輻照之區域投藥後2.5小時，使24個年輕男性個體(18個-呈遞增劑量(300 mg-900 mg)之N-[2-(1H-

吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及6個在安慰劑組中)在腿上部之約4 × 4 cm區域上暴露至三倍最低致紅劑量(MED)之UVB光。

UVB輻照引起有害的皮膚發炎，並在UVB-輻照位點引發與溫度有關之明顯發炎及機械痛覺過敏。此痛覺過敏在輻照後約20-24小時達到峰值，此後其緩慢減退。定量感覺測試(QST)評價疼痛及搔癢症模型中之特徵感覺模式。

藉由以三倍如篩選期間所測定之MED輻照右腿上部皮膚之經標記區域(約4 × 4 cm)，獲得經UVB輻照之皮膚。在投藥前約20小時完成此操作。

測定冷痛覺臨限值(CPT)。計算5次連續量測之平均臨限值溫度。利用在個體按下按鈕時終止之斜升刺激(1 C/s)獲得所有臨限值。

藉由使用施加介於0.25 mN與512 mN之間之力(圓形尖端，直徑0.5 mm)之標準化組之改質弗萊毛(von Frey hairs) (Optihair; Marstock Nervtest, Marburg, Germany)評價弗萊毛之機械檢測臨限值(MDT)。藉由具有一系列5個上升及下降刺激強度之幾何平均值之極限法測定臨限值。

結果如下：

曬傷之前及之後以及N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺投與後2.5h之冷痛覺臨限值水準。

CPT (°C)	曬傷前	曬傷後	藥物投與後2.5 h
600 mg	5.55	16.03	12.75
安慰劑	13.54	16.85	15.28

曬傷後及N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺投與後2.5 h MDT (有感覺) (mN)之自基線之變化。

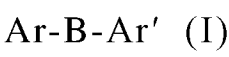
MDT有感覺(mN)	300 mg	600 mg	900 mg	安慰劑
曬傷後-自基線之變化*	-10.92	-3.52	-7.24	-11.57
藥物投與後2.5 h-自基線之變化*	-12.13	-0.017	0.84	-8.57

*基線-曬傷前第(-1)天。

結論. 該等結果清楚地展示N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺在人類測試中之止痛/抗搔癢症效應，其中峰反應在投藥後2.5 h。

本發明之各個實施例包含：

1. 用於治療患有發癢或搔癢症之個體之方法，其包含向該個體投與包含有效量之具下式化合物之組合物：



其中：

-B-代表：

-X-Y-Z-，

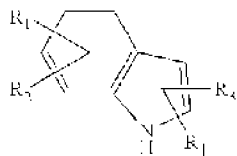
其中：

X代表-(CH₂)_n (其中n係0-6)；

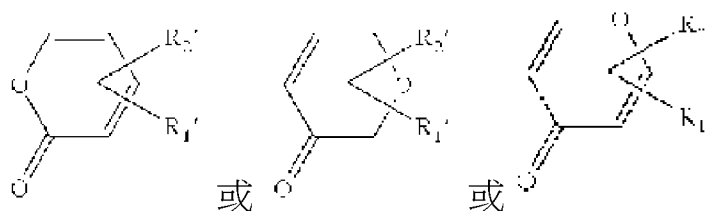
Y代表氧、硫、>NH或不存在；

Z代表>C=O、>O，或>COO，或不存在；且其中必須存在X、Y及Z中之至少一者；

Ar代表吡啶核環系：



Ar'代表α-、β-或γ-哌喃酮核環系：



其中 R_{1-4} 之每一者在任一可用位置(包括N-位)取代環系Ar，且 $R_{1'}-R_{2'}$ 之每一者在任一可用位置取代環系Ar'，且其中 R_{1-4} 及 $R_{1'-2'}$ 之每一者獨立地代表氫、氧、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、醯基、含有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 C_{6-8} 雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{1-5} 烷基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{1-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺、胍基、脒基、醯基醯胺基、 C_{1-5} 烷基胺、 C_{1-5} 烷基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、 C_{1-5} 烷氧基、羧基、羰基醯胺基或苯乙烯基；其中芳基烷基、芳基烯基、芳炔基或苯乙烯基視情況可經1至4個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基進行環取代：氫、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{1-5} 烷基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{2-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基或烷基硫醇；

且 R_3 或 R_4 之一者進一步可包括或代表與B之鍵結；

其中Ar可在Ar環之五員環部分上任一位置(包括N-位)與B鍵結，且Ar'可在Ar'環上未經 $R_{1'}$ 及 $R_{2'}$ 取代之任一碳上與B鍵結；

或其鹽、立體異構物或外消旋混合物。

2. 如實施例1之方法，其中X係 $-(CH_2)_n$ ，其中n係0-6，Y係 $>NH$ 或

>O且Z係>CO。

3. 如實施例1或2之方法，其中Ar'係 α -哌喃酮環系。

4. 如實施例1至3中任一實施例之方法，其中Ar'係 β -哌喃酮環系。

5. 如實施例1至4中任一實施例之方法，其中Ar'係 γ -哌喃酮環系。

6. 如實施例1至5中任一實施例之方法，其中X係 $-(CH_2)_n$ ，Y係>NH或>O且Z係>CO，Ar係吡啶環；R₃係在吡啶環之3-位置上與X之鍵結；R₁係吡啶環5-位置上之氫或甲氧基，且R₂及R₄之每一者皆係氫；Ar'係在哌喃酮環之2-位置上與Z鍵結之 γ -哌喃酮環；R₁係哌喃酮環5-位置上之氫或經基；且R₂係 γ -哌喃酮環6-位置上之氫或羧基；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物或外消旋混合物。

7. 如實施例1至6中任一實施例之方法，其中X係 $-(CH_2)_n$ ，Y係>NH或>O且Z係>COO；Ar係吡啶環；R₃係在吡啶環之3-位置上與X之鍵結；R₁係吡啶環5-位置上之甲氧基且R₂及R₄之每一者皆係氫；Ar'係在哌喃酮環之4-位置經Z取代之 γ -哌喃酮環；且R₁及R₂各自係甲基或氫；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物或外消旋混合物。

8. 如實施例1至7中任一實施例之方法，其中組合物之另一特徵在於以下至少一種特色：

(i)其適於經口、經直腸、非經腸、穿頰、肺內(例如，藉由吸入)、經皮或局部投與；

(ii)其呈單位劑型，每一單位劑量包含有效量之該化合物；

(iii)其係延長釋放之調配物；

(iv)其呈儲積形式，將隨預選時間段在體內緩慢釋放該化合物；

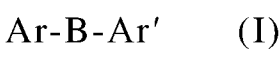
(v)其係適於局部使用之油膏、乳霜、凝膠、乳液、油、泡沫、溶液

或氣溶膠噴霧劑；

(vi)其進一步包含至少一種選自UV保護劑、止痛劑、鎮靜劑、血管收縮劑、血管舒張劑及抗發炎劑之額外治療劑。

9. 如實施例1至8中任一實施例之方法，其中組合物包含至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、膠凝劑、佐劑或載劑。

10. 包含有效量之具下式化合物之醫藥組合物：



其中：

-B-代表：

-X-Y-Z-，

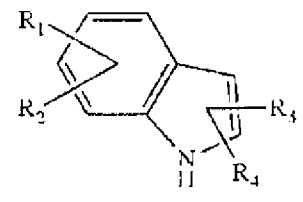
其中：

X代表-(CH₂)_n (其中n係0-6)；

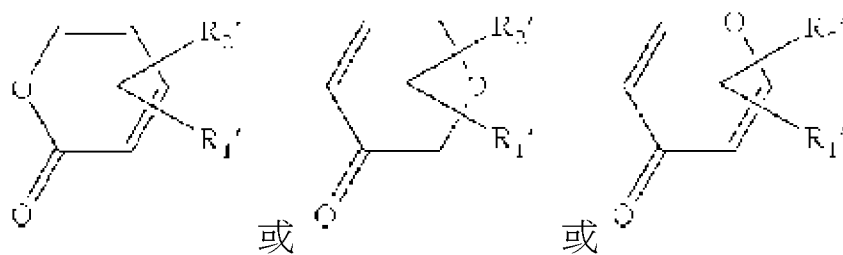
Y代表氧、硫、>NH或不存在；

Z代表>C=O、>O，或>COO，或不存在；且其中必須存在X、Y及Z中之至少一者；

Ar代表吲哚核環系：



Ar'代表α-、β-或γ-哌喃酮核環系：



其中 R_{1-4} 之每一者在任一可用位置(包括N-位)取代環系Ar，且 $R_{1'-2'}$ 之每一者在任一可用位置取代環系Ar'，且其中 R_{1-4} 及 $R_{1'-2'}$ 之每一者獨立地代表氫、氧、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、醯基、含有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 C_{6-8} 雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{1-5} 烷基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{1-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺、胍基、脒基、醯基醯胺基、 C_{1-5} 烷基胺、 C_{1-5} 烷基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、 C_{1-5} 烷氧基、羧基、羰基醯胺基或苯乙烯基；其中芳基烷基、芳基烯基、芳炔基或苯乙烯基視情況可經1至4個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基進行環取代：氫、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{1-5} 烷基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{2-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基或烷基硫醇；

且 R_3 或 R_4 之一者進一步可包括或代表與B之鍵結；

其中Ar可在Ar環之五員環部分上任一位置(包括N-位)與B鍵結，且Ar'可在Ar'環上未經 $R_{1'}$ 及 $R_{2'}$ 取代之任一碳上與B鍵結；或其鹽、立體異構物或外消旋混合物，及至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、膠凝劑、佐劑或載劑；

其中醫藥組合物：

(i)適於經口、經直腸、非經腸、穿頰、肺內(例如，藉由吸入)、經皮或局部投與；

(ii)呈單位劑型，每一單位劑量包含有效量之該化合物；

(iii)係延長釋放之調配物；

(iv)呈儲積形式，將隨預選時間段在體內緩慢釋放該化合物；

(v)係適於局部使用之油膏、乳霜、凝膠、泡沫、乳液、油、溶液或噴霧劑；

(vi)進一步包含至少一種選自UV保護劑、止痛劑、鎮靜劑、血管收縮劑、血管舒張劑及抗發炎劑之額外治療劑；及/或

(vii)係用於經口投與之固體劑型。

11. 如實施例10之醫藥組合物，其中組合物係選自膠囊、錠劑、丸劑、粉末或顆粒之經口劑型。

12. 如實施例10或11之醫藥組合物，其中將式I化合物與至少一種選自蔗糖、乳糖或澱粉之醫藥上可接受之惰性載劑混合。

13. 如實施例10至12中任一實施例之醫藥組合物，其中組合物進一步包含一或多種潤滑劑。

14. 如實施例10至13中任一實施例之醫藥組合物，其中組合物包含硬脂酸鎂。

15. 如實施例10至14中任一實施例之醫藥組合物，其中組合物包含一或多種佐劑。

16. 如實施例10至15中任一實施例之醫藥組合物，其中組合物包含黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠。

17. 如實施例10至16中任一實施例之醫藥組合物，其中組合物包含賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑及矯味劑之至少一者。

18. 如實施例17之醫藥組合物，其中賦形劑係微晶纖維素。

19. 如實施例17之醫藥組合物，其中崩解劑係玉米澱粉、預糊化澱粉、海藻酸或其組合。

20. 如實施例17之醫藥組合物，其中甜味劑係蔗糖、乳糖、糖精或其組合。

21. 如實施例17之醫藥組合物，其中矯味劑係薄荷、冬青油、櫻桃或其組合。

22. 如實施例10至21中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含至少一種緩衝劑。

23. 如實施例10至22中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含脂肪油。

24. 如實施例10至23中任一實施例之醫藥組合物，其中組合物係呈油膏、凝膠、乳霜、乳液、油、泡沫或噴霧劑形式之施用於皮膚之局部用調配物。

25. 如實施例10至24中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物係以藥劑之形式投與，其亦包含至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、佐劑或載劑。

26. 如實施例10至25中任一實施例之醫藥組合物，其中藥劑之另一特徵在於以下至少一種特色：

(i)其適於經口、經直腸、非經腸、穿頰、肺內(例如，藉由吸入)、經皮或外用投與；

(ii)其呈單位劑型，每一單位劑量包含呈有效劑量之該至少一種化合物；

(iii)其係延長釋放之調配物；

(iv)其呈儲積形式，將隨預選時間段在體內緩慢釋放該化合物；

(v)其係計畫供外用之油膏、乳霜、泡沫或噴霧劑；

(vi)其亦包含至少一種選自UV保護劑、止痛劑、輕鎮靜劑及抗發炎性藥物之額外治療劑。

27. 如實施例1至9中任一實施例之方法，其中化合物係選自由以下各項組成之群：N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯。

28. 如實施例1至9中任一實施例之方法，其中減少發癢或搔癢症。

29. 如實施例1至9中任一項之方法，其中個體係人類。

30. 如實施例1至9中任一實施例之方法，其中化合物抑制Nav1.7通道。

31. 如實施例1至9中任一實施例之方法，其中化合物抑制TRPV通道。

32. 如實施例10至26中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物係選自由以下各項組成之群：N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯。

33. 如實施例10至26中任一實施例之醫藥組合物，其中組合物以足以減少需要此減少之患者之發癢或搔癢症之量包含式I化合物。

34. 如實施例1至9中任一實施例之方法，其中個體患有急性搔癢症。

35. 如實施例1至9中任一實施例之方法，其中個體患有慢性搔癢症。

36. 如實施例10至26中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物抑制 Nav1.7 通道。

37. 如實施例10至26中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物抑制 TRPV 通道。

38. 用於局部施用之乳霜調配物，其包含乳木果油、椰子油及治療有效量之哌喃酮-吡啶衍生物。

39. 如實施例38之乳霜調配物，其中哌喃酮-吡啶衍生物係 N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺。

40. 如實施例39之乳霜調配物，其中 N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之濃度係3%。

本文中所提及之所有引用(例如，科技期刊、專利及其他參考材料)以引用方式併入本文中，其併入程度如同每一個別引用明確且個別地指示以引用方式併入一般。

儘管上文已特別闡述本發明之特定實施例，但應瞭解本發明並不限於此，此乃因如熟習此項技術者將容易明瞭的，可作出許多修改或變化。本文中並未詳述之此等修改或變化視為本發明之明顯等效物。

參考文獻

Akiyama, T., M. I. Carstens 及 E. Carstens (2010). "Differential itch- and pain-related behavioral responses and micro-opioid modulation in mice." *Acta Derm Venereol* 90(6): 575-581.

Bautista, D. M., S. R. Wilson 及 M. A. Hoon (2014). "Why we

scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch." *Nat Neurosci* 17(2): 175-182.

Chuquilin, M., Y. Alghalith 及 K. H. Fernandez (2016). "Neurocutaneous disease: Cutaneous neuroanatomy and mechanisms of itch and pain." *J Am Acad Dermatol* 74(2): 197-212.

Furue, M. 及 T. Kadono (2015). "New therapies for controlling atopic itch." *J Dermatol* 42(9): 847-850.

Gibson, R. A., J. Robertson, H. Mistry, S. McCallum, D. Fernando, M. Wyres 及 G. Yosipovitch (2014). "A randomised trial evaluating the effects of the TRPV1 antagonist SB705498 on pruritus induced by histamine, and cowhage challenge in healthy volunteers." *PLoS One* 9(7): e100610.

Lauffer, F. 及 J. Ring (2016). "Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis." *Expert Opin Emerg Drugs* 21(1): 81-89.

Lavery, M. J., C. Stull, M. O. Kinney 及 G. Yosipovitch (2016). "Nocturnal Pruritus: The Battle for a Peaceful Night's Sleep." *Int J Mol Sci* 17(3).

Lee, J. H., C. K. Park, G. Chen, Q. Han, R. G. Xie, T. Liu, R. R. Ji 及 S. Y. Lee (2014). "A monoclonal antibody that targets a NaV1.7 channel voltage sensor for pain and itch relief." *Cell* 157(6): 1393-1404.

Maurer, M., K. Rosen, H. J. Hsieh, S. Saini, C. Grattan, A. Gimenez-Arnau, S. Agarwal, R. Doyle, J. Canvin, A. Kaplan 及 T. Casale (2013). "Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or

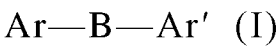
spontaneous urticaria." N Engl J Med 368(10): 924-935.

Rice, F. L., P. J. Albrecht, J. P. Wymer, J. A. Black, I. S. Merkies, C. G. Faber及S. G. Waxman (2015). "Sodium channel Nav1.7 in vascular myocytes, endothelium, and innervating axons in human skin." Mol Pain 11: 26.

【發明申請專利範圍】

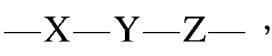
【第1項】

一種用於治療患有發癢或搔癢症之個體之方法，其包含向該個體投與包含有效量之具下式化合物之組合物：



其中：

—B—代表：



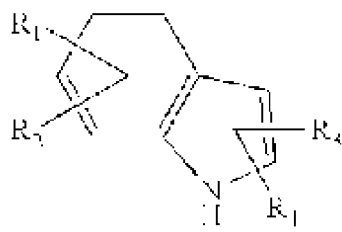
其中：

X代表—(CH₂)_n (其中n係0至6)；

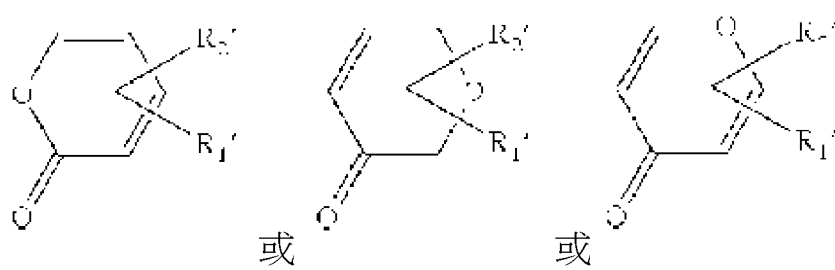
Y代表氧、硫、>NH或不存在；

Z代表>C=O、>O，或>COO，或不存在；且其中必須存在X、Y及Z中之至少一者；

Ar代表吲哚核環系：



Ar'代表α-、β-或γ-哌喃酮核環系：



其中R₁₋₄之每一者取代在該環系Ar之任一可用位置(包括N-位)上，且

R_1 、 R_2 之每一者取代在該環系 Ar' 之任一可用位置上，且其中 R_{1-4} 及 $R_{1'-2'}$ 之每一者獨立地代表氫、氧、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、醯基、含有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 C_{6-8} 雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{1-5} 烷基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{1-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺、胍基、脒基、醯基醯胺基、 C_{1-5} 烷基胺、 C_{1-5} 烷基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、 C_{1-5} 烷氧基、羧基、羰基醯胺基或苯乙烯基；其中該等芳基烷基、芳基烯基、芳炔基或苯乙烯基視情況可經1至4個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基進行環取代：氫、鹵基、鹵基- C_{1-5} 烷基、芳基、含有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 C_{5-7} 雜環基；含有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之雜芳基； C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基- C_{1-5} 烷基、芳基- C_{2-5} 烯基、芳基- C_{2-5} 炔基、羥基- C_{1-5} 烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基或烷基硫醇；

且 R_3 或 R_4 之一者進一步可包括或代表與B之鍵結；

其中Ar可在該Ar環之五員環部分上任一位置(包括該N-位)與B鍵結，且 Ar' 可在該 Ar' 環上未經 R_1 及 R_2 取代之任一碳上與B鍵結；

或其鹽、立體異構物或外消旋混合物。

【第2項】

如請求項1之方法，其中X係 $-(CH_2)_n$ ，其中n係0至6，Y係 $>NH$ 或 $>O$ 且Z係 $>CO$ 。

【第3項】

如請求項2之方法，其中Ar'係 α -哌喃酮環系。

【第4項】

如請求項2之方法，其中Ar'係 β -哌喃酮環系。

【第5項】

如請求項2之方法，其中Ar'係 γ -哌喃酮環系。

【第6項】

如請求項1之方法，其中X係 $-(CH_2)_n$ ，Y係 $>NH$ 或 $>O$ 且Z係 $>CO$ ，Ar係吡啶環； R_3 係在該吡啶環之3-位置上與X之鍵結； R_1 係該吡啶環5-位置上之氫或甲氧基，且 R_2 及 R_4 之每一者皆係氫；Ar'係在該哌喃酮環之2-位置上與Z鍵結之 γ -哌喃酮環； R_1 係該哌喃酮環5-位置上之氫或羥基；且 R_2 係該 γ -哌喃酮環6-位置上之氫或羧基；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物或外消旋混合物。

【第7項】

如請求項1之方法，其中X係 $-(CH_2)_n$ ，Y係 $>NH$ 或 $>O$ 且Z係 $>COO$ ；Ar係吡啶環； R_3 係在該吡啶環之3-位置上與X之鍵結； R_1 係該吡啶環5-位置上之甲氧基且 R_2 及 R_4 之每一者皆係氫；Ar'係在該哌喃酮環之4-位置經Z取代之 γ -哌喃酮環；且 R_1 及 R_2 各自係甲基或氫；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物或外消旋混合物。

【第8項】

如請求項1之方法，其中該組合物之特徵進一步在於以下至少一種特色：

(i)其適於經口、經直腸、非經腸、穿頰、肺內(例如，藉由吸入)、經皮或局部投與；

(ii)其呈單位劑型，每一單位劑量包含有效量之該化合物；

(iii)其係延長釋放之調配物；

(iv)其呈儲積形式，將隨預選時間段在體內緩慢釋放該化合物；

(v)其係適於局部使用之油膏、乳霜、凝膠、乳液、油、泡沫、溶液或氣溶膠噴霧劑；

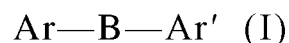
(vi)其進一步包含至少一種選自UV保護劑、止痛劑、鎮靜劑、血管收縮劑、血管舒張劑及抗發炎劑之額外治療劑。

【第9項】

如請求項1之方法，其中該組合物包含至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、膠凝劑、佐劑或載劑。

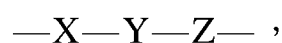
【第10項】

一種醫藥組合物，其包含有效量之具下式化合物：



其中：

—B—代表：



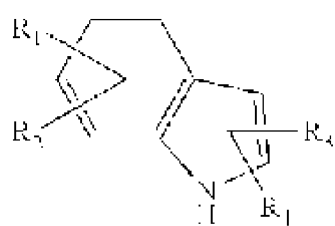
其中：

X代表 $\text{—(CH}_2\text{)}_n$ (其中n係0至6)；

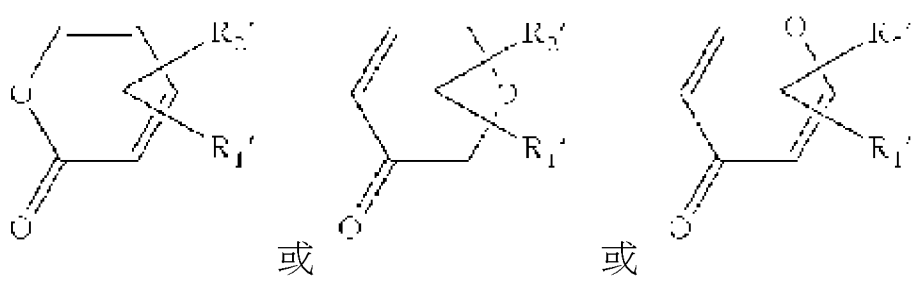
Y代表氧、硫、 >NH 或不存在；

Z代表 >C=O 、 >O ，或 >COO ，或不存在；且其中必須存在X、Y及Z中之至少一者；

Ar代表吡啶核環系：



Ar'代表 α -、 β -或 γ -哌喃酮核環系：



其中R₁₋₄之每一者取代在該環系Ar之任一可用位置(包括N-位)上，且R_{1'-2'}之每一者取代在該環系Ar'-之任一可用位置上，且其中R₁₋₄及R_{1'-2'}之每一者獨立地代表氫、氧、鹵基、鹵基-C₁₋₅烷基、芳基、醯基、含有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之C₅₋₇雜環基；含有1至3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之C₆₋₈雜芳基；C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、芳基-C₁₋₅烷基、芳基-C₂₋₅烯基、芳基-C₁₋₅炔基、羥基-C₁₋₅烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺、胍基、脒基、醯基醯胺基、C₁₋₅烷基胺、C₁₋₅烷基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、C₁₋₅烷氧基、羧基、羰基醯胺基或苯乙烯基；其中該等芳基烷基、芳基烯基、芳炔基或苯乙烯基視情況可經1至4個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基進行環取代：氫、鹵基、鹵基-C₁₋₅烷基、芳基、含有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之C₅₋₇雜環基；含有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之雜芳基；C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、芳基-C₁₋₅烷基、芳基-C₂₋₅烯基、芳基-C₂₋₅炔基、羥基-C₁₋₅烷基、硝基、胺基、氰基、氰胺基、胍基、脒基、醯基醯胺基、羥基、硫醇、醯氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、羰基醯胺基、S-烷基

或烷基硫醇；

且 R_3 或 R_4 之一者進一步可包括或代表與 B 之鍵結；

其中 Ar 可在該 Ar 環之五員環部分上任一位置(包括 N -位)與 B 鍵結，且 Ar' 可在該 Ar' 環上未經 R_1 及 R_2 取代之任一碳上與 B 鍵結；或該化合物之鹽、立體異構物或外消旋混合物，及至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、膠凝劑、佐劑或載劑；

其中該醫藥組合物：

(i)適於經口、經直腸、非經腸、穿頰、肺內(例如，藉由吸入)、經皮或局部投與；

(ii)呈單位劑型，每一單位劑量包含有效量之該化合物；

(iii)係延長釋放之調配物；

(iv)呈儲積形式，將隨預選時間段在體內緩慢釋放該化合物；

(v)係適於局部使用之油膏、乳霜、凝膠、泡沫、乳液、油、溶液或噴霧劑；

(vi)進一步包含至少一種選自 UV 保護劑、止痛劑、鎮靜劑、血管收縮劑、血管舒張劑及抗發炎劑之額外治療劑；及/或

(vii)係用於經口投與之固體劑型。

【第11項】

如請求項10之醫藥組合物，其中該組合物係選自膠囊、錠劑、丸劑、粉末或顆粒之經口劑型。

【第12項】

如請求項11之醫藥組合物，其中將該式I化合物與至少一種選自蔗糖、乳糖或澱粉之醫藥上可接受之惰性載劑混合。

【第13項】

如請求項12之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含一或多種潤滑劑。

【第14項】

如請求項11之醫藥組合物，其中該組合物包含硬脂酸鎂。

【第15項】

如請求項11之醫藥組合物，其中該組合物包含一或多種佐劑。

【第16項】

如請求項11之醫藥組合物，其中該組合物包含黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠。

【第17項】

如請求項11之醫藥組合物，其中該組合物包含賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑及矯味劑中之至少一者。

【第18項】

如請求項17之醫藥組合物，其中該賦形劑係微晶纖維素。

【第19項】

如請求項17之醫藥組合物，其中該崩解劑係玉米澱粉、預糊化澱粉、海藻酸或其組合。

【第20項】

如請求項17之醫藥組合物，其中該甜味劑係蔗糖、乳糖、糖精或其組合。

【第21項】

如請求項17之醫藥組合物，其中該矯味劑係薄荷、冬青油、櫻桃或

其組合。

【第22項】

如請求項11之醫藥組合物，其進一步包含至少一種緩衝劑。

【第23項】

如請求項11之醫藥組合物，其進一步包含脂肪油。

【第24項】

如請求項10之醫藥組合物，其中該組合物係施用於皮膚之呈油膏、凝膠、乳霜、乳液、油、泡沫或噴霧劑形式之局部用調配物。

【第25項】

如物請求項24之醫藥組合物，其中該化合物係以藥劑之形式投與，其亦包含至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、防腐劑、抗氧化劑、增溶劑、乳化劑、佐劑或載劑。

【第26項】

如請求項25之醫藥組合物，其中該藥劑之特徵進一步在於以下至少一種特色：

(i)其適於經口、經直腸、非經腸、穿頰、肺內(例如，藉由吸入)、經皮或外用投與；

(ii)其呈單位劑型，每一單位劑量包含呈有效劑量之該至少一種化合物；

(iii)其係延長釋放之調配物；

(iv)其呈儲積形式，將隨預選時間段在體內緩慢釋放該化合物；

(v)其係計畫供外用之油膏、乳霜、泡沫或噴霧劑；

(vi)其亦包含至少一種選自UV保護劑、止痛劑、輕鎮靜劑及抗發炎

性藥物之額外治療劑。

【第27項】

如請求項1之方法，其中該化合物係選自由以下各項組成之群：N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺(comanilamide)、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯。

【第28項】

如請求項1之方法，其中減輕發癢或搔癢症。

【第29項】

如請求項1之方法，其中該個體係人類。

【第30項】

如請求項1之方法，其中該化合物抑制Nav1.7通道。

【第31項】

如請求項1之方法，其中該化合物抑制TRPV通道。

【第32項】

如請求項10之醫藥組合物，其中該化合物係選自由以下各項組成之群：N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺、N-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺及[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸2-甲基-4-側氧基-4H-吡喃-3-基酯。

【第33項】

如請求項10之醫藥組合物，其中該組合物包含式I化合物，其含量足以為有此需要之患者減輕發癢或搔癢症。

【第34項】

如請求項1之方法，其中該個體患有急性搔癢症。

【第35項】

如請求項1之方法，其中該個體患有慢性搔癢症。

【第36項】

如請求項10之醫藥組合物，其中該化合物抑制Nav1.7通道。

【第37項】

如請求項10之醫藥組合物，其中該化合物抑制TRPV通道。

【第38項】

一種用於局部施用之乳霜調配物，其包含乳木果油、椰子油及治療有效量之哌喃酮-吡啶衍生物。

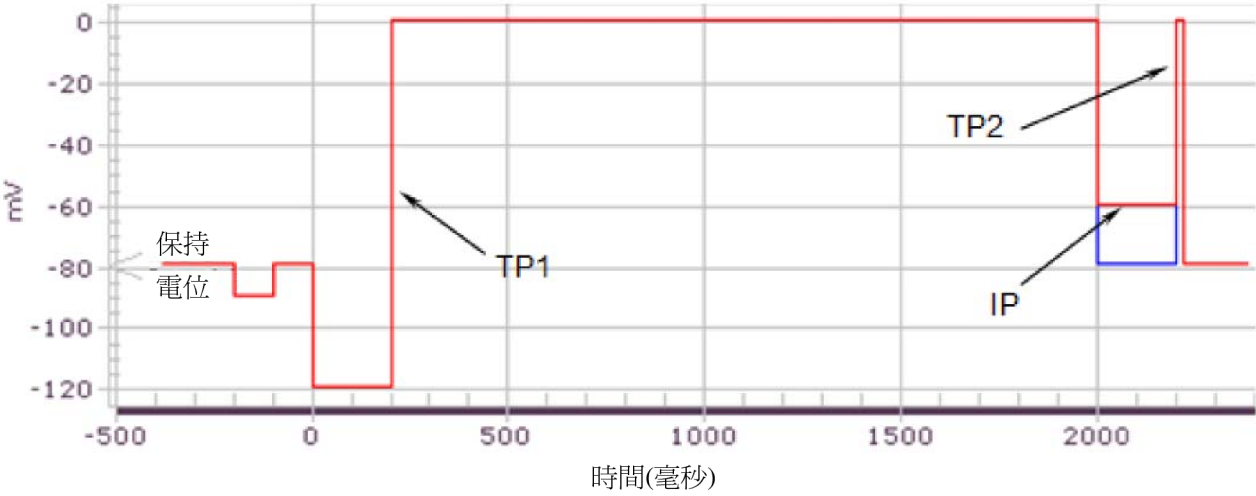
【第39項】

如請求項38之乳霜調配物，其中該哌喃酮-吡啶衍生物係N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺。

【第40項】

如請求項39之乳霜調配物，其中該N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-靠曼醯胺之濃度係3%。

【發明圖式】



【圖1】