



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I804568 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 11 日

- (21)申請案號：108103142 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 28 日
- (51)Int. Cl. : *A61K31/216 (2006.01)* *A61K31/265 (2006.01)*
A61K31/381 (2006.01) *A61P25/04 (2006.01)*
A61P25/06 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2018/01/26 法國 1850630
- (71)申請人：法商領先藥物公司(法國) PHARMALEADS (FR)
 法國
- (72)發明人：博拉斯 哈維 PORAS, HERVE (FR)；敖密特 譚加 OUI MET, TANJA (GR)；芙
 尼拉路斯基 馬瑞 C FOURNIE ZALUSKI, MARIE CLAUDE (FR)；羅克 貝納
 德 ROQUES, BERNARD (FR)；渥姆 米契爾 WURM, MICHEL (FR)
- (74)代理人：劉法正；尹重君
- (56)參考文獻：
 TW 201420558A
 期刊 Hervé Poras, et.al. New Orally Active Dual Enkephalinase
 Inhibitors (DENKIs) for Central and Peripheral Pain Treatment.
 Journal of Medicinal Chemistry 57 (13) 2014 5748-5763
- 審查人員：陳琬瑜
- 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：6 共 59 頁

(54)名稱

用於預防及治療三叉神經痛之作為腦啡肽酶(NEP)及胺肽酶 N(APN)之抑制劑的含有二氫硫基之胺
 基酸衍生物

(57)摘要

本發明係關於用於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛或三叉神經痛
 (trigeminal neuralgia)的以下式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽：



且更特定言之，其酸加成鹽及含有該等鹽之組成物。

The present invention concerns a pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the following
 formula (I):



and more particularly, an acid addition salt thereof, and compositions containing them, for use to prevent
 or treat trigeminal nerve pains, in particular migraine or trigeminal neuralgia.



I804568

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於預防及治療三叉神經痛之作為腦啡肽酶(NEP)及胺肽酶N (APN)之抑制劑的含有二氫硫基之胺基酸衍生物

【英文發明名稱】

AMINO ACID DERIVATIVES CONTAINING A DISULFANYL GROUP AS AN INHIBITOR OF NEP AND APN FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF TRIGEMINAL NERVE PAIN

【中文】

本發明係關於用於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛或三叉神經痛(trigeminal neuralgia)的以下式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽：



且更特定言之，其酸加成鹽及含有該等鹽之組成物。

【英文】

The present invention concerns a pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the following formula (I):



and more particularly, an acid addition salt thereof, and compositions containing them, for use to prevent or treat trigeminal nerve pains, in particular migraine or trigeminal neuralgia.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

式(I)：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於預防及治療三叉神經痛之作為腦啡肽酶(NEP)及胺肽酶 N (APN)之抑制劑的含有二氫硫基之胺基酸衍生物

【英文發明名稱】

AMINO ACID DERIVATIVES CONTAINING A DISULFANYL GROUP AS AN INHIBITOR OF NEP AND APN FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF TRIGEMINAL NERVE PAIN

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明係關於混合之二硫化物化合物，其包含用於預防及/或治療三叉神經痛之腦啡肽酶(NEP)抑制劑及胺肽酶 N (APN)抑制劑(在二硫橋鍵之任一側上)。

【先前技術】

【0002】發明背景

三叉神經

疼痛為與體內之局部刺激相關的傷害感受性回應。其中樞神經系統中的感知需要藉由周邊神經纖維來傳遞疼痛刺激。當組織受刺激時，無論受熱刺激、機械刺激或化學刺激，若感覺到疼痛，則均將電化學信號自感覺神經末梢傳遞至脊柱且接著傳遞至大腦。

【0003】存在廣泛改變之來源之不同類型的疼痛，其治療取決於疼痛類型及其病因而完全不同。

【0004】舉例而言，三叉神經系統涉及源自口部、面部及顱腦區域但具有極特定傷害感受特徵之對治療具有影響的傷害感受性現象。實際上，諸如角膜、腦膜及牙髓之顱面結構在人體內引起疼痛感，但最頻繁遇到的諸如牙痛通常難以定位，且一些頭痛即使在不存在任何可識別的外部病因的情況下亦可能發生。

【0005】三叉神經(第五對顱腦神經)由三個分支構成：眼部(V1)、上頷(V2)及下頷(V3)區段。各區段使面部的三個皮節中之一者以及下層黏膜、血管、肌肉及腦膜組織受神經支配。在所有哺乳動物中，眼部分支(僅感覺)使角膜、相鄰結膜、鼻部尖端、鼻內黏膜、上眼瞼及眶上皮膚、腦膜(硬腦膜及血管)的一部分以及前額皮膚及頭皮受神經支配。上頷區段(亦僅感覺)使眶下及眶後皮膚、上嘴唇、鼻翼、口內上頷黏膜及上頷之牙齒受神經支配。下頷分支(感覺及運動兩者)使顱下頷關節、下嘴唇皮膚、口內下頷黏膜、下頷之牙齒及舌的前部受神經支配。急性疼痛之傳遞涉及周邊 A δ 及 C 纖維上之各種感覺受體群以及傷害感受器之活化，該等感受器對有害機械刺激、熱刺激及化學刺激作出回應。

【0006】將顱面傷害感受性刺激傳遞至大腦之較高階段的感覺路徑源自三叉神經腦幹及上部頸部脊髓之感覺複合體中之三叉神經節傷害感受器及其相關聯的核。此等結構同時收集來自諸多來源之基本活動，該等來源不僅與疼痛相關，且亦可在關鍵資訊之持續傳遞中起作用以保持

顱面區域的完整性。三叉神經傷害感受之某些特定特徵可因此不僅由三叉神經腦幹之核之獨特解剖學及功能組織產生，且亦由中心遞增機制與遞減機制之間的相互作用產生。

【0007】口面痛病症構成醫療保健之主要及昂貴的組成部分且具有高發病率，對生活品質具有不均衡地破壞性影響(美國衛生與人群服務部(American Department of Health and Human Services), 2000)「……口腔健康比健康的牙齒有意義得多。其意謂擺脫慢性口面痛病況……」。群體調查指示，許多個體(估計僅在美國有超過 39 百萬或 22% 成年人群)通常報導口面區域中之疼痛(Lipton 等人, *J Am Dental Assoc* (1993), 124: 115-121)。在英國(Macfarlane 等人, *Pain* (2002), 99: 453-458)、德國(Torsten 等人, *Pain* (2003), 102: 257-263)或美國之地區性疼痛中心(Dworkin 等人, *J Am Dent Assoc* (1990), 120: 273-281)中進行之其他人群調查報導類似位準(Pau 等人, *Oral Health & Preventive Dentistry* (2003), 1: 209-220)。此外，口面痛源自諸多特異性標靶組織，諸如腦膜、角膜、牙髓、口腔及鼻黏膜以及顱下頷關節，且因此相對於連接至脊髓之傷害感受性系統具有若干生理學特徵(Bereiter 等人, *The senses, a comprehensive reference* (2008), 第 5 卷: 435-460 Academic Press San Diego, CA)。

【0008】三叉神經痛(TN)為急性復發性頭痛之常見病因，特定言之涉及年齡為 50 或更年長的女性。三叉神

經痛引起顯著疼痛，其可致使人極衰弱且在嚴重情況下可為心理困擾之主要原因。其發病率為每年每 100,000 位居民約二十例。其兩倍常見於女性中且其頻率隨著年齡增長而增加。

【0009】存在兩種類型之三叉神經痛。特發性神經痛(其中疼痛為單側的)涉及面部中對應於三叉神經之感覺區域中之一者的一部分。其為灼熱的、極其劇烈的，如灼燒或電擊，通常持續幾秒至幾分鐘。症狀性三叉神經痛通常不係陣發性的而係背景疼痛(background pain)。其亦涉及三叉神經之若干個區域。

【0010】與三叉神經相關聯的另一種疼痛，偏頭痛代表最常見的人類病症中之一者，涉及 10% 至 15% 之成年人群，其中女性明顯占主導地位。偏頭痛為與節間表現或發作相關聯的神經病症，其特徵通常在於持續 4 至 72 小時的嚴重頭痛，伴有自主神經系統之功能障礙及諸如皮膚異常疼痛(cutaneous allodynia)之各種神經問題(Goadsby 等人, *Physiol. Rev.* (2017), 97: 553-622)。當此等問題為偶然的、隨機的、不規則地間隔開的且其數目並不隨時間推移而增加時，其稱為急性偏頭痛。在一些情況下，發作頻率增加，變為慢性，一種由頭痛限定之每月持續 15 天或更長時間的致人極衰弱的形式。此等問題稱為慢性偏頭痛。

【0011】偏頭痛發作通常引起困難，甚至不能正常生活。偏頭痛患者通常將自身隔離在安靜及黑暗區域中。對

社會而言經濟負擔亦為巨大的。每年醫療保健對偏頭痛患者之使用可超過十億美元，而對雇主而言喪失的生產力可達數十億美元(Hu XH 等人, *Arch Intern Med* (1999), 159 (8): 813-818)。某些共患病以較高發病率存在於偏頭痛患者中，諸如中風、絞痛症、癲癇及一些精神病症，諸如憂鬱症及焦慮症。

【0012】臨床研究已鑑定出慢性偏頭痛之風險因素。一種為頭痛發作之頻率(Scher IA 等人, *Pain* (2003), 106: 81-89)，另一種為皮膚異常疼痛。三分之二的偏頭痛在偏頭痛發作期間(Ashkenasi A 等人, *Cephalalgia* (2007), 27: 111-117)及之間(Schwedt TJ 等人, *Cephalalgia* (2011), 31: 6-12)呈現異常疼痛。皮膚異常疼痛之進展及嚴重程度與頻繁的偏頭痛發作相關聯且預測慢性偏頭痛(Bigal ME 等人, *Curr Opin Neurol* (2009), 22: 269-276)。

【0013】因此偏頭痛治療應儘早在開始發作時開始。1 級鎮痛劑及非類固醇消炎藥(NSAID)足以用於中度形式。對於發作更為劇烈的患者而言，治療需要使用曲普坦(triptan)，諸如口服或可注射之舒馬曲普坦(sumatriptan)來直接治療頭痛。

【0014】在慢性偏頭痛的情況下，使得發作頻率及嚴重程度降低之預防劑通常為所開處方。普潘奈(propranolol) (一種 β 阻斷劑)已為最常用的預防性藥品中之一者很長時間(Loder E 等人, *Headache* (2012), 52:

930-945)；此治療為接近 50% 患者減少頭痛頻率(*Stovner LJ* 等人, *Cephalalgia* (2014), 34: 523-532)。然而，對其機制及作用部位仍理解甚少。

【0015】儘管數百萬美國人罹患偏頭痛，但其中之僅約 3% 至 13% 正進行預防性治療，儘管 38% 可使用預防劑 (*Lipton RB* 等人, *Neurology* (2007), 68(5) 343-349)。偏頭痛治療中之藥理學干預包含急性治療(出於結束發作之目的)及每日預防性治療。2000 美國頭痛聯盟(2000 US Headache Consortium)關於預防性治療限定以下目標：(1)降低 50% 的發作頻率且降低強度及持續時間；(2)提高對急性療法之反應性；(3)改良功能且減少能力喪失；以及(4)預防鎮痛劑藥品過度使用頭痛的發生且預防慢性頭痛的發生。諸如普潘奈之 β 阻斷劑為最常用類別之偏頭痛預防性藥品且對 50% 的病例有效，但亦可使用其他 β 阻斷劑，諸如三環抗抑鬱劑、鈣離子通道阻斷劑、CGRP 拮抗劑、抗癲癇劑及非類固醇消炎藥。(Silberstein SD, *Continuum* (2015), 21(4): 973-989)。

【0016】諸如多發性硬化症之病症可導致繼發性三叉神經痛。

【0017】特發性三叉神經痛之治療主要為醫藥且有時為外科手術。醫藥治療使用卡巴馬平(carbamazepine)作為一線治療，其中逐漸增加劑量至最小有效劑量。使用其他藥物：奧卡西平(oxcarbazepine)、氯苯胺丁酸(baclofen)、可那氮平(clonazepam)、拉莫三嗪

(lamotrigine)、加巴噴汀 (gabapentin) 或 普瑞巴林 (pregabalin)。

【0018】已將各種藥品及外科手術用於治療三叉神經痛(TN)。儘管有諸多可用方法，但結果遠不能令人滿意。此外，一定數目的患者具有耐藥性，其需要外科手術治療來治療神經痛。然而，在一或多次外科手術之後疼痛頻繁重現(Montano 等人, *The Clin Risk Manag* (2015), 11: 289-299)。

【0019】與多發性硬化症相關之疼痛可為傷害感受性或神經病性疼痛或其混合。特定病況包括三叉神經痛及萊爾米特徵象(Lhermitte's sign)。此等病況與極度疼痛、疼痛強直性痙攣、視神經痛、肌肉痛及偏頭痛相關聯 (Truini 等人, *J Neurol* (2013), 260: 351-367)。

【0020】實驗性自身免疫性腦炎(EAE)為最廣泛使用的多發性硬化症實驗模型。其與人類病例共有諸多病理性特徵，諸如神經炎症及脫髓鞘及神經元損傷(Duffy 等人, *Mult Scler Int* (2014) 285245. doi: 10.1155/2014/285245)。儘管並不完全明確，但似乎在此模型中產生的疼痛為炎症、神經膠質活化及脫髓鞘之結果 (Olechowski 等人, *Pain* (2009), 141: 156-164)以及與三叉神經相關之過程(Thorburn 等人, *Pain* (2016), 157(3): 627-642)。

腦啡肽之鎮痛作用

【0021】傷害感受衝動之感知、傳遞及調節取決於若

干種神經傳遞質，尤其腦啡肽(met-腦啡肽及 leu-腦啡肽)。此等神經傳遞質為內源性類鴉片五肽，最初發現於哺乳動物大腦中(Hugueset 等人, *Nature* (1975), 258, 577-579)。其主要與具有不同功能及位置的二個受體種類(μ 及 δ 類鴉片受體(Waterfield 等人, *Eur J Pharmacol* (1979), 58: 11-18))相關(Waksman 等人, *Proc Natl Acad Sci USA* (1986), 83: 1523-1527)。

【0022】已在腦室內投與外生性腦啡肽之後展現腦啡肽之抗傷害感受特性(Belluzi 等人, *Nature* (1976), 260: 625-626)。然而，此回應歸因於此等肽之快速酶代謝而極其短暫。經修飾以使其對酶素分解具有抗性之合成腦啡肽類似物已顯示等於嗎啡之抗傷害感受特性的抗傷害感受特性，但亦已呈現相同不良副作用。

【0023】此外，眾所周知，腦啡肽(tyr-gly-gly-phe-met 及 tyr-gly-gly-phe-leu)藉由以下二種金屬肽酶在生理學上去活化：裂解 gly³-phe⁴ 鍵之腦啡肽酶(EC 3.4.24.11, NEP) (Malfroy 等人, *Nature* (1978), 276: 523-526)及裂解此等肽之 tyr¹-gly² 鍵的胺肽酶 N (EC 3.4.11.2, APN) (Waksmanet 等人, *Eur J Pharmacol* (1985), 117: 233-243)。

【0024】此等二種酶素活性藉由完全保護腦啡肽(Bourgoin 等人, *J Pharm Exp Ther* (1986), 238 (1), 360-366)進行之抑制顯示內源性鴉片劑(腦啡肽)之鎮痛劑及抗抑鬱劑藥理學活性(Roques, *Trends Pharmacol Sci*

(2000), 21, 475-483; Jutkiewicz, *CNS Drug Rev* (2007), 13, 192-205)。

腦啡肽能系統與三叉神經之間的相互作用

【0025】類鴉片受體存在於大鼠及貓三叉神經之尾核中(Wang, *J Neurophysiol* (2000), 83: 3570-3574)。

【0026】 δ 受體涉及偏頭痛機制(Charles 及 Pradhan, *Curr Opin* (2016), 29: 314-319)。實際上， δ 促效劑(例如，SNC80)抑制與小鼠之偏頭痛相關的痛覺過敏(Pradhan 等人，*Br J Pharmacol* (2014), 171: 2375-2384)。

【0027】在三叉神經神經病變情況下，已展現內源性類鴉片神經傳遞之持續活化，其主要藉由使 μ 受體活化來進行(Da Silva 等人，*Curr Pain Headache Rep* (2014), 18: 429. doi: 10.1007/s11916-014-0429-0)。以相同方式，已在偏頭痛患者中觀測到 met-ENK 之增加(Mosnaim 等人，*Headache* (1986), 26: 278-281)。

【0028】在偏頭痛的情況下， μ 受體調節傷害感受性信號(Storer 等人，*Br J Pharmacol* (2003), 138: 317-324)。實際上，已展現 μ 受體基因之突變增加對偏頭痛發作的敏感性(Menon 等人，*Pain* (2012), 13: 513-519)。亦已展現周邊 μ 促效劑作用(Baillie 等人，*Neuropharmacol* (2015), 93: 267-273)。

【0029】類鴉片(嗎啡、可待因(codeine)及哌替啶(pethidine))對偏頭痛有效(Siberstein, *Cephalalgia*

(2000), 20: 854-864)。實際上，已展現類鴉片促效劑抑制神經性腦膜血管舒張 (Williamson 等人, *Br J Pharmacol* (2001), 133: 807-814)，曲普坦亦如此。

【0030】藉助於單純疱疹病毒 1 型(HSV-1)之轉移准許在腰部中之主要感覺神經元中過度表現 pro-腦啡肽。此類投與展現大鼠之慢性疼痛模型或由脊神經結紮線 (ligature)產生之神經病性模型中的抗痛覺過敏作用(Hao 等人, *Pain* (2003), 102: 135-142)。不同於嗎啡，此類型之治療在 4 週的治療之後或在 8 週的治療之後並不展現耐受性(Hao 等人, *Pain* (2003), 102: 135-142)。對比而言，在嗎啡治療期間觀測到耐受性(Meunier 等人, *Mol Therap* (2005), 11: 608-616)。

【0031】因此存在對用於三叉神經痛 (trigeminal nerve pain)，尤其偏頭痛，或三叉神經痛 (trigeminal neuralgia)的預防性療法及經改良治療之需求，其避免已知治療之副作用，特定言之成癮及適應現象。舉例而言，在慢性偏頭痛的情況下，利用預防性藥品，可降低偏頭痛之頻率且提高急性治療反應，此減少了醫療保健成本及損失的工作天數且提高患者生活品質。

【發明內容】

【0032】發明概要

內源性腦啡肽之酶素分解的混合抑制劑已使得有可能完全顯露腦啡肽之藥理學活性及特定言之，腦啡肽之鎮痛劑及抗抑鬱劑活性。不同系列之混合抑制劑已描述於不同

專利 (WO 98/18803 ; WO 2009/138436 ; WO 2010/010106 ; WO 2014/064166) 中。

【0033】良好的抗傷害感受功效展現於諸多急性或神經痛模型中 (Poras 等人, *J Med Chem* (2014), 57: 5748-5763; Bonnard 等人, *Pharma Res Per* (2015), 3(2), e00116, doi: 10.1002/prp2.116 ; Poras 等人, *Eur J Med Chem* (2015), 102: 58-67)。然而，從未描述或表明此等化合物作為鎮痛劑之用途，該等鎮痛劑作用於與三叉神經特定相關之疼痛，諸如偏頭痛或三叉神經痛。

【0034】然而，出人意料地，本發明人已展現：描述為混合 NEP 及 APN 抑制劑且在靜脈內或經口投與之後在中心或周邊神經痛模型中具有鎮痛活性的含有二氫硫基之胺基酸衍生物能有效預防及治療與三叉神經相關之疼痛，尤其對無論慢性或急性的偏頭痛治療有效。

【0035】根據另一實施例，根據本發明之含有二氫硫基的胺基酸衍生物可有效治療及預防偏頭痛發作。

【0036】不同於涉及使用先前所引用之單純疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 進行轉移的方法，並不經由此等混合 NEP 及 APN 抑制劑之用途來探尋腦啡肽在神經系統內的過度表現。

【0037】本發明因此係關於一種用以預防或治療三叉神經痛 (trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛或三叉神經痛 (trigeminal neuralgia) 之式 (I) 化合物的醫藥學上可接受之鹽：



其中：

○ R_1 表示：

-飽和或不飽和的直鏈或分支鏈烴鏈，其含有 1 至 6 個碳原子，任擇地經以下取代：

*OR、SR 或 S(O)R 基團，在此等基團中之各者中，R 表示氫、具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈、苯基或苯甲基，

*苯基或苯甲基，

-苯基或苯甲基，其任擇地經以下取代：

*1 至 5 個鹵素原子，尤其氟，

*OR、SR 或 S(O)R 基團，在此等基團中之各者中 R 具有與先前相同之含義，

-亞甲基，其經芳族或飽和的 5 或 6 原子雜環取代，具有氮或硫原子作為雜原子，任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物形式氧化；

○ R_2 表示：

-苯基或苯甲基，其任擇地經以下取代：

*1 至 5 個鹵素，尤其氟，

*OR 或 SR 基團，在此等基團中之各者中 R 具有與先前相同之含義，

*胺基，任擇地經環狀或直鏈脂族基單取代或二取代，其具有 1 至 6 個碳原子，

*5 或 6 原子芳環，

-芳族雜環，其具有 5 至 6 個原子，雜原子為氧、氮或硫，

-亞甲基，其經芳族或飽和的 5 或 6 原子雜環取代，雜原子為氧、氮或硫，氮及硫原子任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物形式氧化；

○ R₃ 表示：

-氫，

-OH 或 OR 基團，R 具有與先前相同之含義，

-直鏈或分支鏈飽和烴(烷基)鏈，其具有 1 至 6 個碳原子，任擇地經 OR 或 SR 基團取代，在此等基團中之各者中，R 具有與先前相同的含義，

-苯基或苯甲基，其任擇地經以下取代：

*1 至 5 個鹵素，尤其氟，

-OR 或 SR 基團，R 具有與先前相同之含義，

且

○ OR₄ 表示：

-羥乙酸酯 OCH₂COOR' 或乳酸酯 OCH(CH₃)COOR' 基團，在此等基團中之各者中，R' 表示：

• 直鏈或分支鏈飽和烴鏈(烷基)，其具有 1 至 6 個碳原子，任擇地經 C₁-C₃ 烷氧基取代；較佳地 C₁-C₄ 烷基，其任擇地經甲氧基取代

• C₅-C₈ 環烷基，較佳地 C₅-C₆ 環烷基，

• 苯基、苯甲基、雜芳基或烷基雜芳基；

-OCH(R'')O(CO)OR' 或 OCH(R'')O(CO)R' 基團，在

此等基團中之各者中，R'具有與先前相同之含義且 R''表示：

- 氫原子，
- 直鏈或分支鏈 C₁-C₆ 烷基鏈，其任擇地經 C₁-C₃ 烷氧基取代；較佳地 C₁-C₄ 烷基，其任擇地經甲氧基取代，
- C₅-C₈ 環烷基，較佳地 C₅-C₆ 環烷基，
- 苯基、苯甲基、雜芳基或烷基雜芳基；
- OCH(CH₂OCOR')₂ 或 OCH₂-CH(OCOR')-CH₂OCOR' 三酸甘油酯基，在此等基團中之各者中 R'具有與先前相同之含義；

-糖苷基團，諸如 D-葡萄糖、β-D-葡萄糖吡喃糖、α-半乳吡喃糖或 β-半乳吡喃糖；

-磺酸酯 OCH₂CH₂(SO₂)CH₃ 基團；

-OCH(CH₂OH)₂ 基團。

【0038】 本發明亦係關於一種尤其用於預防或緩解(治療)三叉神經痛之組成物，該組成物包含本發明之式(I)化合物的至少一種醫藥學上可接受之鹽作為活性成分及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0039】 本發明亦係關於一種尤其用於預防偏頭痛發作之組成物，該組成物包含本發明之式(I)化合物的至少一種醫藥學上可接受之鹽作為活性成分及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0040】 本發明亦係關於一種式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽或含有其的組成物，其用於產生預防或緩解

(治療)三叉神經痛，特定言之偏頭痛或三叉神經痛的藥品。

【0041】本發明亦係關於式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽或含有該鹽的化合物用於產生預防偏頭痛發作之藥物的用途。

【0042】本發明亦係關於一種用於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛或三叉神經痛(trigeminal neuralgia)之方法，其包含向有需要之患者投與式(I)化合物的有效劑量之醫藥學上可接受之鹽或包含該鹽之組成物。

【0043】本發明亦係關於一種用於預防偏頭痛發作之方法，其包含向有需要之患者投與式(I)化合物的有效劑量之醫藥學上可接受之鹽或包含該鹽之組成物。

【0044】本發明亦係關於一種包含介於 50 mg 與 800 mg 之間的量之式(I)化合物之鹽或式(II)化合物之鹽的組成物。

【0045】在本發明中，患者(罹患三叉神經痛，特定言之偏頭痛發作)通常為動物，較佳地哺乳動物，有利地為人類。

【圖式簡單說明】

【0046】圖 1：對照組(利用載劑或在 IP 注射 50 mg/kg 劑量之化合物 1 之後 20 分鐘)及 EAE 模型組(利用載劑或在注射 50 mg/kg 或 100 mg/kg 劑量之化合物 1 之後 20 分鐘)的尾部回縮潛伏時間(以秒為單位)。在 D21、

D28 及 D35 量測傷害感受臨限值。在 D28 完成表示。*：
p < 0.05 相較於載劑對照組或 EAE (ANOVA + Newman-Keuls)。

傷害感受臨限值(以秒為單位，Dn = 臨限值量測日，在投
與化合物 1 之後 20 分鐘(PL37))

天數	注射之前	化合物 1, 50 mg/kg	化合物 1, 100 mg/kg	對照
D21	2.69	5.12 (4)		
D28	3.0/2.69	4.14 (5)	5.98 (5)	4.85 (7)
D35	2.69		5.46 (5)	4.85 (7)

【0047】圖 2：頭痛/慢性偏頭痛(慢性投與 ISDN)：
在 IV 注射生理鹽水溶液(載劑，黑色正方形)、化合物 1
之溶液(黑色圓形)或舒馬曲普坦(灰色三角形)之後按分鐘
量測之隨時間變化產生頭部回縮所必需的 Von Frey 力(以
g 為單位)。

【0048】圖 3：急性頭痛(1 次投與 ISDN)：在經口投
與生理鹽水溶液(載劑，黑色正方形)、化合物 1 之溶液(黑
色圓形)或利紮曲普坦(灰色三角形)之後按分鐘量測之隨
時間變化產生頭部回縮所必需的 Von Frey 力(以 g 為單
位)。

【0049】圖 4：頭痛/慢性偏頭痛(慢性投與 ISDN)：
在經口投與生理鹽水溶液(載劑，黑色圓形)或化合物 1
(PL37) (灰色圓形，50 mg/kg)之後按分鐘量測之隨時間
變化產生頭部回縮所必需的 Von Frey 力(以 g 為單位)。

【0050】圖 5：頭痛/慢性偏頭痛(慢性投與 ISDN 及
化合物 1 (PL37))—在投與化合物 1 之前的皮膚敏感性：
在經口投與已量測 5 天之生理鹽水溶液(載劑，黑色圓形)

或化合物(灰色圓形，50 mg/kg)之前如在 $t = 0$ 處量測之產生頭部回縮所必需的 Von Frey 力(以 g 為單位)

【0051】圖 6：頭痛/慢性偏頭痛(慢性投與 ISDN 及化合物 1 (PL37))：在每日一次經口投與生理鹽水溶液(載劑，黑色圓形)或化合物 1 (灰色圓形，50 mg/kg)之後按分鐘量測之隨時間變化產生頭部回縮所必需的 Von Frey 力(以 g 為單位)。

【實施方式】

【0052】在本發明之上下文中，「三叉神經痛」意謂與三叉神經的感覺部分相關之疼痛。根據本發明，「與三叉神經的感覺部分相關之疼痛」涵蓋來源於三叉神經的感覺部分的不同類型之疼痛。特定言之，其為顱面疼痛及尤其口面痛之問題。其亦可為位於角膜、腦膜或牙髓、面部皮膚病、黏膜組織、血管組織或肌肉組織中之疼痛。其亦可為位於角膜、結膜、鼻、鼻內黏膜、眼瞼、眶上皮膚、前額、頭皮、嘴唇、頷部、舌、牙齦或口腔黏膜中之疼痛。

【0053】特定言之，其為偏頭痛或三叉神經痛，尤其特發性三叉神經痛及症狀性三叉神經痛。其亦可為頭痛，尤其急性頭痛，特定言之復發性頭痛，或其症狀，諸如頭部皮膚異常疼痛。其亦可為與多發性硬化症相關聯之周邊三叉神經痛。

【0054】在本發明之上下文中，術語「偏頭痛」係指急性偏頭痛及慢性偏頭痛兩者，急性偏頭痛限定每月出現少於 15 天之持續 4 至 72 小時的偶發性頭痛，慢性偏頭痛

之特徵為慢性頭痛，其中頭痛並非出於任何明顯原因或在將患者暴露於觸發因子(諸如亮光、行經等)之後每月反覆復發十五天或更長時間(國際頭痛協會(International Headache Society, IHS)之頭痛分類委員會(Headache Classification Committee)。國際頭痛病症分類法(International Classification of Headache Disorders)，第 3 版，*Cephalalgia* (2013), 33: 629-808)。

【0055】在本發明之上下文中，術語「偏頭痛發作」或「慢性偏頭痛」可互換。

【0056】在本發明之意義上，治療意謂減弱或消除疼痛。在此情況下，在疼痛發作之後投與根據本發明之化合物或組成物。

【0057】在本發明之意義上，預防意謂疼痛尚未開始且在疼痛發作之前投與根據本發明之化合物或組成物，由此預防該疼痛發作或減弱將來疼痛。在本發明之意義上，「治療劑量」意謂向有需要之患者投與之活性成分(例如式(I)化合物之鹽)的日用量。

【0058】「反覆地」意謂藉由隨時間推移交錯投與持續若干天至若干月之範圍內的時間段來投與可適用的本發明之治療劑量或組成物，最通常在給藥之間具有規律時間間隔。

【0059】在本發明之意義上，「胺基」意謂具有式 $-NR^*R^{**}$ 之基團，其中 R^* 及 R^{**} 彼此獨立地表示氫原子或含有 1 至 6 個，較佳地 1 至 4 個碳原子之飽和或不飽和

直鏈、分支鏈或環狀烴基，或 R* 及 R** 與攜載其之氮原子一起形成飽和或不飽和的且除攜載 R* 及 R** 基團兩者之氮以外不具有其他雜原子之 5 員或 6 員雜環。特定言之，胺基可為 -NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHPr、NHiPr、-NHBu、-NHiBu、-NHtBu、哌啶基或吡咯啶基。較佳地，胺基為具有式 -NR*R** 之基團，其中 R* 及 R** 彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈 C₁-C₆ 烷基(較佳地 C₁-C₄)。

【0060】 在本發明之上下文中，術語「烴鏈」表示烷烴、烯烴或炔烴。特定言之，表述「飽和烴鏈」表示具有 1 至 6 個碳原子(C₁-C₆)或 1 至 4 個碳原子(C₁-C₄)之直鏈或分支鏈烷基。具有 1 至 4 個碳原子之烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、1-甲基-乙基、1-甲基-丙基及 2-甲基-丙基。具有 1 至 6 個碳原子之烷基之實例包括戊基、己基 1-甲基-丁基、1-甲基-戊基 2-甲基-丁基 2-甲基-戊基、3-甲基-丁基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基或 1-乙基-丙基、1-乙基-丁基、2-乙基-丁基。表述「不飽和烴鏈」表示烯基(至少一個雙鍵)，例如乙烯基、烯丙基或其類似基團，或含有 2 至 6 個碳原子或 2 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈炔基(至少一個參鍵)。

【0061】 在本發明之意義上，「環烷基」意謂含有 5 至 8 個碳原子之飽和烴環，特定言之環己基、環戊基或環庚基。

【0062】 本文所用之術語「鹵素」表示氯、溴、碘及氟。有利地，其為氟、溴或氯原子。更有利地，其為氟或

溴原子，且較佳地為氟。

【0063】 在本發明之意義上，「芳族」意謂除非另外說明，否則較佳地含有 5 至 10 個碳原子且包含一或多個稠合環之芳族基，諸如(例如)，苯基或萘基。有利地，其為苯基。

【0064】 在本發明之意義上，「雜芳族」基團 (group/radical) 意謂如上文所定義之任何芳族基，其中一或多個碳原子已經一或多個雜原子，有利地 1 至 4 個且甚至更有利地 1 至 2 個諸如(例如)硫、氮或氧原子置換，硫及氮原子可能以 S-氧化物或 N-氧化物形式氧化。雜芳族基團之實例為呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基或吡啶基。較佳地，其為噻吩基。

【0065】 在本發明之意義上，「具有 5 或 6 個原子之雜芳環」意謂僅包含單一 5-原子或 6-原子環之諸如上文所定義之雜芳族基團。特定言之，其為噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基或四唑基。

【0066】 在本發明之意義上，「雜環」意謂有利地具有 5 或 6 個原子之烴環，其中一或多個碳原子已經一或多個雜原子，有利地 1 至 4 個且甚至更有利地 1 至 2 個諸如(例如)硫、氮或氧原子置換，硫及氮原子可能以 S-氧化物或 N-氧化物形式氧化。除非另外說明，否則此環可為飽和的或芳族的。具有氮或硫原子作為雜原子之芳族或飽和的 5 員或 6 員雜環之實例包括但不限於以下基團：噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡嗪基、異噻唑基、吡啶基、吡嗪基、

嘧啶基、噻嗪基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、噻二唑基，氮及硫原子任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物形式氧化。具有氧原子作為雜原子之具有 5 或 6 個原子的芳族或飽和雜環之實例包括但不限於以下基團：呋喃基、哌喃基、異噁唑基、嗎啉基、呋咕基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑啉基。

【0067】 式(I)化合物可能具有 2 至 9 個不對稱中心。通常引入基團 R_1 、 R_2 及 R_3 以便獲得對應於酶素活性所識別之立體化學的光學純序列。 R_4 基團可任擇地含有未定的不對稱中心。

【0068】 本發明化合物呈醫藥學上可接受之鹽或其水合物形式。在本發明中，「醫藥學上可接受」意謂可用於製備通常安全、無毒且在生物學上或以其他方式非所要的且對於獸醫學用途以及人類藥物可接受之藥物組成物的某物。

【0069】 化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意謂如本文所定義的醫藥學上可接受且具有母體化合物之所需藥理學活性的鹽。此類鹽包括：

- (1) 與酸形成的醫藥學上可接受之酸加成鹽，及
- (2) 其水合物及溶劑合物。

【0070】 通常，式(I)化合物呈利用藥理學上可接受之有機或無機酸所獲得之加成鹽形式，該等加成鹽諸如磷酸鹽、鹽酸鹽、乙酸鹽、甲磺酸鹽、硼酸鹽、乳酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、半丁二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、

半酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、抗壞血酸鹽、半反丁烯二酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、馬尿酸鹽、氫化肉桂酸鹽、苯基乙醛酸鹽及菸鹼酸鹽。

【0071】溶劑合物較佳為醇化物，諸如乙醇化物。

【0072】較佳地，本發明化合物呈反丁烯二酸鹽或其水合物形式。

【0073】基團 R_1 有利地表示具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子之烷基，其任擇地經 OR、SR 或 S(O)R 基團取代，在此等基團中之各者中，R 具有與先前相同之含義，且有利地表示氫、具有 1 至 4 個碳之直鏈或分支鏈烴鏈、苯基或苯甲基。 R_1 又更有利地表示具有 1 至 4 個碳原子之烷基，其經 SR 基團取代，R 具有與先前相同之含義，特定言之，R 表示具有 1 至 4 個碳原子之飽和的直鏈或分支鏈烴鏈。

【0074】 R_2 有利地表示：

-苯基或苯甲基，其任擇地經以下取代：

*1 至 5 個鹵素原子(尤其氟)、羥基或巰基、醚 OR 或硫醚 SR，R 具有與上文相同之含義，

*芳環或芳族雜環，其具有 5 至 6 個原子，雜原子為氧、氮或硫，

-亞甲基，其經芳族或飽和的 5 或 6 原子雜環取代，雜原子為氧、氮或硫，氮或硫原子任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物形式氧化；

【0075】特定言之，基團 R_2 表示苯甲基或苯基或經

芳族或飽和的 5 或 6 原子雜環取代之亞甲基，其具有氮或硫作為雜原子，任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物形式氧化；特定言之，基團 R_2 表示苯甲基或經芳族或飽和的 5 或 6 原子雜環取代之亞甲基，其具有氮或硫作為雜原子，任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物形式氧化，又更有利地表示苯甲基或經噻吩基(thiophenyl radical/thienyl)取代之亞甲基。

【0076】 有利地，基團 R_3 表示：

-氫，

-OH 或 OR 基團，R 具有與上文相同之含義，

-直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基，其任擇地經 OH、OR、SH 或 SR 基團取代，R 具有與上文相同之含義，

-苯基或苯甲基，其任擇地經 1 至 5 個鹵素，尤其氟取代或經 OR 或 SR 基團取代，R 具有與上文相同之含義。

【0077】 特定言之，基團 R_3 表示氫原子或具有 1 至 6 個碳原子，又更有利地 1 至 4 個碳原子之烷基，其任擇地經 OR 或 SR 基團取代，在此等基團中之各者中，R 具有與先前相同之含義。甚至更有利地，基團 R_3 表示氫原子或具有 1 至 6 個碳原子，又更有利地 1 至 4 個碳原子之烷基，其經 OH 或 SH 基團取代。

【0078】 基團 OR_4 有利地表示：

-羥乙酸酯 OCH_2COOR' 基團， R' 具有與先前相同之含義(特定言之 R' 表示任擇地經甲氧基取代之 C_1-C_4 烷基或 C_5-C_6)環烷基，

-OCH(R'')O(CO)OR' 或 OCH(R'')O(CO)R' 基團，R' 及 R'' 具有與先前相同之含義(特定言之，R' 及/或 R'' 表示任擇地經甲氧基取代之 C₁-C₄ 烷基或 C₅-C₆ 環烷基，其中 R'' 為氫原子)，

-OCH(CH₂OCOR')₂ 或 OCH₂-CH(OCOR')-CH₂OCOR' 三酸甘油酯基，在此等基團中之各者中，R' 具有與先前相同之含義，

-糖苷基團，諸如 D-葡萄糖，

-OCH₂CH₂(SO₂)CH₃ 磺酸酯基；

-OCH(CH₂OH)₂ 基團。

替代地，基團 OR₄ 可表示：

-羥乙酸酯 OCH₂COOR' 或乳酸酯 OCH(CH₃)COOR' 基團；

-OCH₂OCOR' 或 OCH(CH₃)OCOOR' 基團，或

-OCH(CH₂OCOR')₂ 或 OCH₂-CH(OCOR')-CH₂OCOR' 三酸甘油酯基，

R' 表示直鏈或分支鏈 C₁-C₄ 烷基。

【0079】 特定言之，基團 OR₄ 表示 OCH(R'')O(CO)OR' 或 OCH(R'')O(CO)R' 基團，基團 R' 表示 C₁-C₄ 烷基鏈(特定言之乙基)且基團 R'' 表示甲基、CH(CH₃)₂、環己基或苯基。

【0080】 根據一個特定實施例，本發明之鹽為式(II)之鹽：

A-, H₃N⁺-CH(R₁)-CH₂-S-S-CH₂-CH(R₂)-CONH-CH(R₃)-COOR₄ (II)

其中：

○ A-表示磷酸根、氯離子、乙酸根、甲磺酸根、硼酸根、乳酸根、反丁烯二酸根、丁二酸根、半丁二酸根、檸檬酸根、酒石酸根、半酒石酸根、順丁烯二酸根、抗壞血酸根、半反丁烯二酸根、己酸根、庚酸根、馬尿酸根、氫化肉桂酸根、苯基乙醛酸根或菸鹼酸根陰離子；

○ R_1 表示飽和或不飽和的直鏈或分支鏈烴鏈，其含有 1 至 6 個碳原子，任擇地經 OR、SR 或 S(O)R 基團取代，其中 R 表示氫、具有 1 至 4 個碳之直鏈或分支鏈烴鏈、苯基或苯甲基；

○ R_2 表示：

-苯基或苯甲基，其任擇地經以下取代：

*1 至 5 個鹵素原子(尤其氟)、羥基或巰基、醚 OR 或硫醚 SR，R 具有與上文相同之含義，

*芳環或芳族雜環，其具有 5 至 6 個原子，雜原子為氧、氮或硫，

-亞甲基，其經芳族或飽和的 5 或 6 原子雜環取代，雜原子為氧、氮或硫，氮或硫原子任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物形式氧化；

○ R_3 表示：

-氫，

-OH 或 OR 基團，R 具有與上文相同之含義，

-直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基，其任擇地經 OH、OR、SH 或 SR 基團取代，R 具有與上文相同之含義，

-苯基或苯甲基，其任擇地經 1 至 5 個鹵素，尤其氟取代或經 OR 或 SR 基團取代，R 具有與上文相同之含義；

○ OR₄ 表示：

-羥乙酸酯 OCH₂COOR'或乳酸酯 OCH(CH₃)COOR'基團；

-OCH₂OCOR'或 OCH(CH₃)OCOR'基團，或

-OCH(CH₂OCOR')₂或 OCH₂-CH(OCOR')-CH₂OCOR'三酸甘油酯基，

R'表示直鏈或分支鏈 C₁-C₄ 烷基。

【0081】較佳地，在式(II)中，A⁻表示一反丁烯二酸根陰離子。

【0082】在本發明中設想式 I 及式 II 中之取代基 R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 之特定、有利及較佳實施例的所有組合。

【0083】特定言之，本發明係關於以下化合物之酸加成鹽，特定言之其反丁烯二酸鹽：

1-(2-(1-(2,3-二乙醯氧基丙氧基羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噁吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-甲烷磺醯基乙氧羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噁吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(1-乙氧基羰氧基乙氧羰基))-乙基胺甲醯基)-3-噁吩-3-基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-乙氧基羰基甲氧基羰基乙基胺甲醯基)-3-噁

吩-3-基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(1-乙氧基羰氧基乙氧羰基)-2-羥丙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-乙醯氧基-1-乙醯氧基甲基乙氧羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-羥基-1-羥基甲基乙氧羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(3,4,5,6-四羥基四氫吡喃-2-基甲氧基羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(1-乙氧基羰氧基-乙氧羰基)-2-羥丙基胺甲醯基)-3-苯基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-乙醯氧基-1-乙醯氧基甲基-乙氧羰基)-2-羥丙基胺甲醯基)-3-苯基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-((1-乙氧基羰氧基-乙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

3-(2-胺基-4-甲基氫硫基-丁基二氫硫基)-2-苯甲基-N-(5-乙基-(1,3,4)-噻二唑-2-基)-丙醯胺，

1-(2-((1-乙氧基羰氧基-2-甲基-丙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-

胺，

1-(2-((環己基-乙氧基羰氧基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

1-(2-((乙氧基羰氧基-苯基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

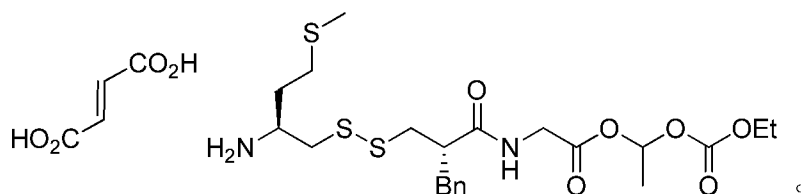
3-甲基氫硫基-1-(3-苯基-2-((1-丙醯氧基-乙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-丙基二氫硫基甲基)-丙基-胺，

1-(2-((2-甲基-1-丙醯氧基-丙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

1-(2-((環己基-丙醯氧基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

3-甲基氫硫基-1-(3-苯基-2-((苯基-丙醯氧基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-丙基二氫硫基甲基)-丙基-胺。

【0084】較佳地，本發明化合物為反丁烯二酸(5S,10S)-10-苯甲基-16-甲基-11,14,18-三側氧基-15,17,19-三氧雜-2,7,8-三硫雜-12-氮雜二十一-5-銨(或(E)-3-羧酸丙烯酸酯)(下文中稱為化合物 1)：



【0085】式 (I) 化合物之鹽可例如藉由 WO 2007/048787 中所描述之方法合成。更特定而言，化合物 1 可如 WO 2017/064250 中所描述合成。

【0086】式(I)化合物由熟習此項技術者根據所描述方法調配以用於所需投與途徑。

【0087】本發明亦係關於含有通式(I)化合物之至少一種醫藥學上可接受之鹽作為活性成分或此等鹽與一或多種惰性載劑或其他醫藥學上可接受之載劑組合之水合物的醫藥組成物，其用於預防或緩解三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛或三叉神經痛(trigeminal neuralgia)。

【0088】舉例而言，根據本發明之醫藥化合物可為可經口、經鼻(噴霧劑投與)、舌下(藉由經舌擴散投與)、經直腸、非經腸、靜脈內及經皮投與之組成物。可經口投與之化合物之實例包括錠劑、膠囊、顆粒、微球粒、散劑及口服溶液或懸浮液。特定言之，其可溶於醇/聚山梨醇酯/水溶劑，特定言之乙醇/Tween®/水及甘露糖醇/水或藉助於環糊精適合於在人體內投與，其頻繁用於靜脈內投與。根據本發明之組成物可因此靜脈內投與。其亦可經口或經鼻投與，特定言之經由噴霧劑或藉由經舌擴散或以適當蓋倫製劑(微乳液)形式投與。

【0089】根據本發明之組成物可以噴霧劑(微乳液)形式經口或經鼻投與或靜脈內投與。此等投與途徑亦准許根據本發明之組成物藉由非消化途徑投與。當組成物包含可對消化系統(特定言之腸道)具有不良作用之額外化合物，諸如(例如)大麻素衍生物時，此特別令人感興趣。此亦准許增加化合物之生物可用性(尤其大腦)或相關性。

【0090】較佳地，本發明組成物適合於經口投與或靜脈內投與。

【0091】在一個特定實施例中，本發明之調配物包含環糊精，諸如經丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精，或聚苯乙烯磺酸鈉。

【0092】根據本發明中所描述之方法投與之組成物含有供使用之活性量的式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物 1。此意謂足以預防或緩解(治療)三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)、叢集性頭痛或與多發性硬化症相關之周邊三叉神經痛的量。

【0093】本發明化合物之治療劑量取決於諸多參數而改變，該等參數諸如(例如)所選投與途徑、重量、年齡、性別、待治療之疾病的晚期狀態及待治療之個體的敏感性。因此，將取決於該病例中專家認為相關的參數而判定最佳劑量。

【0094】根據本發明之實例，連續 5 天投與 4000 mg 之日劑量並不引起不良副作用之出現。治療可因此投與若干天而無毒性之風險。

【0095】有利地，用於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛及三叉神經痛(trigeminal neuralgia)之根據本發明之組成物可包括已知用於疼痛預防及治療的第二活性成分。

【0096】本發明之另一目的為包含以下之套組：

i) 第一組成物，其包含諸如先前定義之至少一種式(I)化合物，及

ii) 第二組成物，其包含有益於預防或治療三叉神經痛之至少第二活性成分作為同時、分開或交錯使用的組合產品。

【0097】 根據一個實施例，根據本發明之式(I)化合物的醫藥學上可接受之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物 1，被用於預防偏頭痛發作。

【0098】 藉由根據本發明之式(I)化合物的醫藥學上可接受之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物 1 預防慢性偏頭痛特別適合於對偏頭痛敏感之患者，其頭痛週期性復發或由特定因素引起，諸如疲勞、應力、月經、亮光或人造光(例如，在長期暴露於螢幕期間)、噪音、一些氣味、某些食物(酒精)。亦可在偏頭痛發作之警告徵象出現期間預防性地使用式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽，該等警告徵象諸如先兆，一種以由閃爍鹵基包圍之暗點、幾何線、二分之一視野中之亮點、一個或二個眼睛之視野丟失、複視或視覺暫時丟失的形式顯現自身之視覺病症。患者將自其經驗鑑定出高度可能誘發偏頭痛之風險因素。

【0099】 根據一個實施例，根據本發明之醫藥組成物用於預防偏頭痛發作，特定言之由諸如上文所描述之特定風險因素觸發之偏頭痛發作。

【0100】 因此，較佳地，用於預防偏頭痛發作之醫藥組成物經口投與。有利地，反覆投與此等組成物。

【0101】有利地，向患者投與式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之諸如上文所描述的化合物1的治療劑量以便預防偏頭痛發作。較佳地，投與該劑量以用於預防對如上文所描述之偏頭痛發作敏感的患者之偏頭痛發作。因此，對於預防偏頭痛發作，在疼痛發作之前及/或在暴露於特定偏頭痛觸發因素之前投與治療劑量。舉例而言，在其月經期間經常患有偏頭痛之女性可在其經期開始之前一天至若干天服用治療劑量。

【0102】較佳地，為了預防偏頭痛發作，反覆投與向有需要之患者投與之治療劑量。有利地，投與治療劑量以用於經口或非經腸，有利地經口，特定言之以蓋倫形式預防偏頭痛發作。

【0103】本發明組成物可有利地包含有益於預防偏頭痛發作之第二活性成分，特定言之 β 阻斷劑、抗抑鬱劑、抗驚厥劑、鈣離子通道阻斷劑及/或CGRP抑制劑。

【0104】因此，為了預防偏頭痛發作，組成物亦包含 β 阻斷劑，諸如阿替洛爾(atenolol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、普潘奈及/或噻嗎洛爾(timolol)。抗抑鬱劑可選自阿米替林(amitriptyline)、多慮平(doxepin)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protriptyline)及/或文拉法辛(venlafaxine)。抗驚厥劑可選自卡巴馬平、加巴噴汀、托吡酯(topiramate)及/或丙戊酸鹽/雙丙戊酸鹽。鈣離子通道阻斷劑可選自維拉帕米(verapamil)、二氫吡啶及/或氟桂利嗪(flunarizine)。降

血鈣素基因相關之肽(CGRP)抑制劑描述於 Tso AR 等人, *Curr Treat Options Neurol* (2017),19: 27 DOI 10.1007/s11940-017-0463-4 「*Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention?*」中, 其內容以引用之方式併入本文中。

【0105】 根據一個特定實施例, 用於預防偏頭痛發作之本發明組成物亦包含選自 β 阻斷劑、抗抑鬱劑、鈣離子通道阻斷劑及/或CGRP抑制劑之第二活性成分; 有利地, 第二活性成分選自普潘奈、托吡酯或阿米替林。

【0106】 本發明之另一目的為包含以下之套組:

i) 第一組成物, 其包含諸如先前定義之至少一種式(I)化合物, 及

ii) 第二組成物, 其包含有益於預防偏頭痛發作之至少一種第二活性成分作為同時、分開或交錯使用的組合產品, 第二活性成分尤其選自 β 阻斷劑、抗抑鬱劑、抗驚厥劑、鈣離子通道阻斷劑及/或CGRP抑制劑, 有利地, 第二活性成分選自普潘奈、托吡酯或阿米替林。

【0107】 此套組可用作藥物, 尤其用於預防偏頭痛發作。

【0108】 根據另一實施例, 根據本發明之式(I)化合物的醫藥學上可接受之鹽或式(II)之鹽, 特定言之化合物1用於治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain), 尤其偏頭痛或三叉神經痛(trigeminal neuralgia)。

【0109】 有利地, 根據前述實施例, 根據本發明之式

(I)化合物的醫藥學上可接受之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物1用於治療急性偏頭痛。

【0110】 根據一個實施例，根據本發明之醫藥組成物用於治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，尤其偏頭痛或三叉神經痛(trigeminal neuralgia)，特定言之急性偏頭痛。根據一個實施例，向患者投與式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之諸如上文所描述的化合物1的治療劑量，以便治療三叉神經痛。特定言之，向患者投與此劑量以便治療偏頭痛，例如急性偏頭痛。

【0111】 根據前述實施例，在疼痛發生時向患者投與用以治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，尤其偏頭痛或三叉神經痛(trigeminal neuralgia)，特定言之急性偏頭痛的治療劑量。在急性疼痛的情況下，此劑量通常有效，亦即，單一治療劑量足以減弱或消除疼痛。

【0112】 有利地，為了治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)，特定言之偏頭痛或三叉神經痛(trigeminal neuralgia)，向有需要之患者投與的式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物1的治療劑量介於200與800 mg之間。

【0113】 較佳地，為了治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，以一至四次給藥來投與諸如上文所描述之治療劑量。此治療劑量可有利地非經腸或經口投與。

【0114】 根據另一實施例，在不加以限制的情況下，本發明組成物可有利地包含有益於治療三叉神經痛，特定

言之偏頭痛，尤其急性偏頭痛之第二活性成分，其選自鎮痛劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、類鴉片、曲普坦、GABA 調節劑、Nav1.7 鈉離子通道阻斷劑、CGRP 抑制劑及/或大麻素。

【0115】因此，根據一個實施例，用以治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，尤其急性偏頭痛之組成物亦包含鎮痛劑，尤其NSAID、阿司匹林(aspirin)及乙醯胺酚。

【0116】根據另一實施例，用以治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，尤其急性偏頭痛之組成物亦包含NSAID，諸如布洛芬(ibuprofen)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、乙醯水楊酸、塞內昔布(celecoxib)、萘普生(naproxen)。

【0117】根據另一實施例，用以治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，尤其急性偏頭痛之組成物亦包含類鴉片，尤其阿芬太尼(alfentanil)、阿尼利定(anileridine)、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、卡芬太尼(carfentanil)、可待因、右旋丙氧芬(dextropropoxyphene)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、嗎啡、納布啡(nalbuphine)、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、鎮痛新(pentazocine)、哌替啶(meperidine)、丙氧芬(propoxyphene)、瑞芬太尼(remifentanil)、舒芬太尼(sufentanil)及曲馬多

(tramadol)。有利地，其為嗎啡或其衍生物中之一者，尤其嗎啡。實際上，嗎啡亦能夠增強由本發明化合物誘導之鎮痛作用。

【0118】根據另一實施例，用以治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，尤其急性偏頭痛之組成物亦包含曲普坦，尤其舒馬曲普坦、那拉曲普坦(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、依來曲普坦(eletriptan)、阿莫曲普坦(almotriptan)、夫羅曲普坦(frovatriptan)及/或利紮曲普坦(rizatriptan)。

【0119】GABA調節劑特定言之為卡巴馬平、奧卡西平、氯苯胺丁酸、可那氮平、拉莫三嗪、加巴噴汀或普瑞巴林。有利地，其為卡巴馬平、加巴噴汀或普瑞巴林。

【0120】特定言之，Nav 1.7 鈉離子通道抑制劑描述於 Zakrzewska JM 等人，Lancet Neurol (2017), 16: 291-300 「Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial」中，其內容以引用之方式併入本文中。

【0121】用以治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，尤其急性偏頭痛之本發明組成物亦可包含至少一種大麻素衍生物，特定言之 Δ^9 THC，或其代謝保護劑(Piomelli等人 review, TIPS (2000), 21: 218-224)。實際上已觀測到，共投與(在時間上同時或交錯)小劑量之大麻素(特定言

之， Δ^9 THC)增強根據本發明之鹽(式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽)的鎮痛作用而不顯著誘導大麻素之有害效果，其在4-5 mg/kg (鎮靜)下靜脈內(IV)呈現。在本發明之意義上，「極低大麻素含量」意謂少於誘導該不良副作用之大麻素含量的大麻素含量。在本發明之意義上，「大麻素」意謂 Δ^9 THC、合成CB1受體促效劑或安南醯胺分解抑制劑。引入至根據本發明之組成物中之大麻素較佳為 Δ^9 THC。

【0122】 根據一特定實施例，用以治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，尤其急性偏頭痛之本發明組成物亦包含選自以下之第二活性成分：嗎啡、 Δ^9 THC、卡巴馬平、奧卡西平、氯苯胺丁酸、可那氮平、拉莫三嗪、加巴噴汀或普瑞巴林、Nav1.7鈉離子通道阻斷劑、CGRP抑制劑，有利地，第二活性成分選自嗎啡、 Δ^9 THC、加巴噴汀或普瑞巴林(la pregabalin)。

【0123】 本發明之另一目的為包含以下之套組：

1)第一組成物，其包含諸如先前定義之至少一種式(I)化合物，及

ii)第二組成物，其包含有益於治療三叉神經痛，特定言之偏頭痛，例如急性偏頭痛之至少一種第二活性成分作為同時、分開或交錯使用的組合產品，第二活性成分尤其選自鎮痛劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、類鴉片、曲普坦、GABA 調節劑及/或大麻素(有利地選自嗎啡、 Δ^9 THC、奧卡巴馬西平(oxcarbamazepine)、氯苯胺丁酸、可那氮平、

拉莫三嗪、加巴噴汀或普瑞巴林、Nav1.7 鈉離子通道阻斷劑及 CGRP 抑制劑，較佳地嗎啡、 Δ^9 THC、加巴噴汀或普瑞巴林)。

【0124】此套組可用作藥物，尤其用於治療三叉神經痛(trigeminal nerve pains)，諸如偏頭痛、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)或與多發性硬化症相關聯之神經痛。較佳地，此套組用於治療急性偏頭痛。

【0125】本發明亦係關於一種包含介於 50 mg 與 800 mg 之間的量之式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物1的組成物。

【0126】根據第一變體，本發明亦係關於一種包含介於 200 mg 與 800 mg 之間的量之式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物1的組成物。

【0127】根據第二變體，本發明亦係關於一種包含介於 100 mg 與 400 mg 之間的量之式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物1的組成物。

【0128】根據第三變體，本發明亦係關於一種包含介於 50 mg 與 200 mg 之間的量之式(I)化合物之鹽或式(II)之鹽，特定言之化合物1的組成物。

【0129】根據一個實施例，諸如上文所描述之組成物用於治療三叉神經痛。較佳地，此等組成物用於治療偏頭痛，例如急性偏頭痛。

【0130】有利地，可藉由遵循上文所描述之給藥方案向罹患三叉神經痛，特定言之偏頭痛的患者投與此等組成

物。

實例

【0131】 將藉由以下實例進一步說明本發明而不受限制。

實例 1：多發性硬化症模型(實驗性自身免疫性腦炎，EAE)

【0132】 多發性硬化症模型可藉由投與由髓磷脂片段及弗氏完全佐劑(complete Freund's adjuvant)製成之乳液而誘發於SJL小鼠、雌性白化病白色小鼠中(Aicher等人, *Pain (2004)*, 110: 560-570)。中樞神經系統炎症在結束約十天時出現=實驗性自體免疫性腦脊髓炎或EAE。

【0133】 購自Charles River Laboratories之雌性SJL小鼠在5週齡時到達且在6週齡時進行免疫接種。各小鼠在面罩吸入麻醉(mask anesthesia)(2%異氟醚)下在左側腹中接受於100 μ L無菌0.9% NaCl以及在4 mg/mL下藉由失活之結核分支桿菌(Difco, USA)完成的100 μ L弗氏不完全佐劑(Sigma)中含有150 μ g之PLP₁₃₉₋₁₅₁ (蛋白脂質蛋白髓磷脂，片段139-151)之200 μ L體積之乳液=完全佐劑。

【0134】 在D10與D15之間報導疾病之症狀，其由急性期反映，在此期間分值較高且動物喪失疼痛敏感性。此期在開始於約D18之慢性期之前且其特徵在於穩定動物的一般狀況且開始顯著降低疼痛感知臨界值(痛覺過敏(hyperalgetic)狀態) (Aicher等人, *Pain (2004)*, 110: 560-570)。

【0135】藉由尾部浸沒測試自 D12 測定傷害感受臨限值。

【0136】於 EtOH/Tween 80/水載劑(10/10/80)中以 50 mg/kg 及 100 mg/kg 腹膜內(IP)投與化合物 1 (每 10 g 小鼠 100 μ L)。自 48°C 浴液量測尾部回縮時間在注射之後 20 min 內完成(截止值=10 sec)。

【0137】以 50 及 100 mg/kg IP 投與化合物 1 (PL37) 准許在多發性硬化症實驗性自體免疫性腦脊髓炎(EAE)模型中減輕小鼠之痛覺過敏(參見圖 1)。

實例 2：偏頭痛發作模型

【0138】偏頭痛為神經血管病症，其特徵為復發性頭痛發作，伴有不同神經問題，包括頭部皮膚異常疼痛。此症狀最常見於偏頭痛患者中。其影響 60% 至 80% 之慢性偏頭痛患者(Guy 等人, *Cephalalgia* (2010), 30: 881-886 ; Lovatti, *Expert Rev Neurother* (2009), 9: 395-408 ; Louter 等人, *Brain* (2013), 136: 3489-3496)。此外，異常疼痛之發作被視為慢性偏頭痛的風險因素(Louter 等人, *Brain* (2013), 136: 3489-3496)且亦指示中心敏感狀態(Boyer 等人, *Pain* (2014), 155: 1196-1205)。

a) 藉由復發性全身性投與異山梨醇硝酸酯誘發之持久性異常疼痛模型(偏頭痛/慢性頭痛)

【0139】在藉由反覆全身性注射 NO 供體(異山梨醇硝酸酯(ISDN))誘發的偏頭痛模型中之大鼠中測試全身性投與化合物 1 對機械性頭部異常疼痛之作用。實際上，「NO

供體」之強大血管舒張作用解釋了其在健康個體中觸發頭痛及在偏頭痛患者中觸發偏頭痛發作之特定傾向(Hansen 及 Olesen, *Cephalalgia* (2017), 37: 11-19)。

動物

【0140】對雄性史泊格-多利(Sprague-Dawley) CD 大鼠(200-250 g, Charles River Laboratories)進行實驗。在任何實驗之前，考慮7天之最小延遲。

頭部皮膚敏感性之評定

【0141】動物首先進行適應階段，其經設計以再現動物之環境條件且在最終測試期間由實驗者處置。

【0142】眶周區域之機械性敏感性藉由 von Frey 測試量測，其由在此區域中施加一系列 von Frey 細絲組成，經校準以施加恆定力(以公克為單位表示)以測定引起頭部回縮反應之力(臨限值)。大鼠在實驗一小時之前適應此等測試持續5天，使得反覆量測產生可再現結果。在結束適應期時，機械性疼痛敏感性臨限值平均為8 g (Boyer 等人, *Pain* (2014), 155: 1196-1205 ; Dallel 等人, *Cephalalgia* (2017), Jan 1:333102417714032. doi: 10.1177/0333102417714032)。此等值並非極其疼痛，此係因為其由量測具有逃逸可能性之臨限值組成且除頭部回縮以外不引起反應。大鼠隨後接受ISDN (10 mg/kg)之連續腹膜內注射且皮膚敏感性藉助於 von Frey 測試來評定。機械性異常疼痛逐漸地產生，由誘發頭部回縮所必需之力的值(臨限值)之減小反映。在實驗當天，產生頭部回縮之

由 von Frey 細絲施加之力每隔 30 分鐘在可控的條件下在各大鼠中量測持續 4 小時。

抗偏頭痛活性之評定

【0143】在實驗當天，大鼠接受生理鹽水、舒馬曲普坦或化合物 1 之第一次注射(靜脈內)，5 分鐘後接受 ISDN (10 mg/kg) 之第二次腹膜內注射。隨後在觀測箱中更換大鼠。每隔 30 分鐘量測誘發頭部回縮之力持續 4 小時以追蹤作用之動力學。

【0144】製造以下 3 個組：

- 1 個對照組：靜脈內注射生理鹽水(n = 10)
- 1 個測試組：靜脈內注射化合物 1 (20 mg/kg ; n = 10)
- 1 個參照組：靜脈內注射舒馬曲普坦(300 µg/kg ; n = 10)

資料分析

【0145】雙向變異數分析(時間及治療之影響)藉由反覆量測來完成且接著進行事後測試(post-hoc test)。結果呈現於圖 2 中。

【0146】觀測到化合物 1 (在 20 mg/kg 之劑量下靜脈內投與)顯著降低頭部皮膚敏感性，其在慢性病況中顯著降低相關聯的偏頭痛活性。

b) 藉由單次投與異山梨醇硝酸酯誘發之機械性異常疼痛模型(急性偏頭痛/頭痛)

【0147】在藉由單次全身性注射 NO 供體(異山梨醇硝酸酯(ISDN))誘發的偏頭痛模型中之大鼠中測試全身性投

與化合物 1 對機械性頭部異常疼痛之作用。實際上，「NO 供體」之強大血管舒張作用解釋了其在健康個體中觸發頭痛及在偏頭痛患者中觸發偏頭痛發作之特定傾向(Hansen 及 Olesen, *Cephalalgia* (2017), 37: 11-19)。

動物

【0148】對雄性史泊格-多利 CD 大鼠(200-250 g, Charles River Laboratories)進行實驗。在任何實驗之前，考慮 7 天之最小延遲。

頭部皮膚敏感性之評定

【0149】動物首先進行適應階段，其經設計以再現動物之環境條件且在最終測試期間由實驗者處置。

【0150】眶周區域之機械性敏感性藉由 von Frey 測試量測，其由在此區域中施加一系列 von Frey 細絲組成，經校準以施加恆定力(以公克為單位表示)以測定引起頭部回縮反應之力(臨界值)。大鼠在實驗一小時之前適應此等測試持續 5 天，使得反覆量測產生可再現結果。在結束適應期時，機械性疼痛敏感性臨限值平均為 8 g (Boyer 等人, *Pain* (2014), 155: 1196-1205 ; Dallel 等人, *Cephalalgia* (2017), Jan 1:333102417714032. doi: 10.1177/0333102417714032)。此等值並非極其疼痛，此係因為其由量測具有逃逸可能性之臨界值組成且除頭部回縮以外不引起反應。大鼠隨後接受 ISDN (10 mg/kg) 之腹膜內注射且皮膚敏感性藉助於 von Frey 測試來評定。機械性異常疼痛逐漸地產生，由誘發頭部回縮所必需之力的值

(臨限值)之減小反映。在實驗當天，產生頭部回縮之由 von Frey 細絲施加之力每隔 30 分鐘在可控的條件下在各大鼠中量測持續 4 小時。

抗偏頭痛活性之評定

【0151】在實驗當天，大鼠接受生理鹽水、利紮曲普坦 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 或化合物 1 (50 mg/kg) 之第一次注射 (經口)，5 分鐘後接受 ISDN (10 mg/kg) 之腹膜內注射。隨後在觀測箱中更換大鼠。每隔 30 分鐘量測誘發頭部回縮之力持續 4 小時以追蹤作用之動力學。

【0152】製造以下 3 個組：

- 1 個對照組：經口投與生理鹽水 (n = 10)
- 1 個測試組：經口投與化合物 1 (50 mg/kg ; n = 10)
- 1 個參照組：經口投與利紮曲普坦 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$; n = 10)

資料分析

【0153】雙向變異數分析 (時間及治療之影響) 藉由反覆量測來完成且接著進行事後測試。結果呈現於圖 3 中。

【0154】觀測到化合物 1 (在 50 mg/kg 之劑量下經口投與) 顯著降低頭部皮膚敏感性，其顯著降低急性偏頭痛發作之強度。

實例 3：藉由經口投與預防偏頭痛發作之模型

【0155】在藉由反覆全身性注射 NO 供體 (異山梨醇硝酸酯 (ISDN)) 誘發的慢性偏頭痛模型中之大鼠中測試投與化合物 1 對機械性頭部異常疼痛之作用。實際上，「NO 供體」之強大血管舒張作用解釋了其在健康個體中觸發頭痛

及在偏頭痛患者中觸發偏頭痛發作之特定傾向(Hansen及 Olesen, *Cephalalgia* (2017), 37: 11-19)。

動物

【0156】對在實驗之前隨機分配至各組中之雄性大鼠(每組 10 隻史泊格-多利 CD 品系之大鼠(200-250 g, Charles River Laboratories)進行實驗。在任何實驗之前，考慮 7 天之最小延遲。在實驗者不知情的情況下進行實驗。

頭部皮膚敏感性之評定

【0157】動物首先進行適應階段，其經設計以再現動物之環境條件且在最終測試期間由實驗者處置。

【0158】眶周區域之機械性敏感性藉由 von Frey 測試量測，其由在此區域中施加一系列 von Frey 細絲組成，經校準以施加恆定力(以公克為單位表示)以測定引起頭部回縮反應之力(臨界值)。大鼠在實驗一小時之前適應此等測試持續 5 天，使得反覆量測產生可再現結果。在結束適應期時，機械性疼痛敏感性臨限值平均為 8 g (Boyer 等人, *Pain* (2014), 155: 1196-1205 ; Dallel 等人, *Cephalalgia* (2017), Jan 1:333102417714032. doi: 10.1177/0333102417714032)。此等值並非極其疼痛，此係因為其由量測具有逃逸可能性之臨界值組成且除頭部回縮以外不引起反應。大鼠隨後接受 ISDN (10 mg/kg) 之連續腹膜內注射且皮膚敏感性藉助於 von Frey 測試來評定。機械性異常疼痛逐漸地產生，由誘發頭部回縮所必需之力

的值(臨限值)之減小反映。

【0159】在接受腹膜內ISDN (10 mg/kg，10 mL/kg 之體積)之不同組大鼠中，皮膚機械性敏感性在注射之前且以30 min時間間隔在測試日之前及在測試當天量測(圖4，單次投與化合物1，或圖6，反覆投與化合物1)或在測試日之前及在測試當天(第1、2、3、4及5天)量測(圖5，反覆投與化合物1)持續4 h。

抗偏頭痛活性之評定

【0160】在實驗當天，大鼠接受載劑(10% EtOH於0.9% NaCl生理鹽水中)或化合物1 (50 mg/kg於載劑中)之第一次經口投與，5分鐘後接受ISDN (10 mg/kg)之第二次腹膜內注射。隨後在觀測箱中更換大鼠。每隔30分鐘量測誘發頭部回縮之力持續4小時以追蹤作用之動力學。

資料分析

【0161】雙向變異數分析(時間及治療之影響)藉由反覆量測來完成且接著進行事後測試。

【0162】在實驗當天以50 mg/kg之劑量經口投與一次的化合物1 (圖4))對皮膚頭部敏感性無作用。在投與ISDN (圖5)之前或隨時間變化，在投與ISDN (圖6)之後，與先前情況相比，與投與一天之載劑相比，在若干天(5天)內反覆投與之化合物1顯著降低皮膚頭部敏感性，其在慢性病況中顯著預防及降低相關聯的偏頭痛活性。

實例 4：化合物 1 之給藥方案-對在化合物 1 (PL37) 之臨床研究之階段 1b 期間觀測到的不良作用之研究

實驗條件之細節

【0163】將四十位年齡為 18 至 65 之健康志願者隨機分為 8 個個體的五組 (6 個組接受四個日劑量之化合物 1 (PL37)，且二個組接受四個日劑量之安慰劑)。

【0164】下表中指示之劑量一天投與 4 次持續 5 天，日劑量在 800 至 4000 mg 範圍內，五天內的總量介於 4000 與 20,000 mg 之間。

	化合物 1 (PL37)					安慰劑	總計
	200 mg	400 mg	600 mg	800 mg	1000 mg		
	N=6 n (%) E	N=6 n (%) E	N=6 n (%) E	N=6 n (%) E	N=6 n (%) E		
個體：							
TEAE	1(16.7)3	5(83.3)12	4(66.7)7	6(100.0)10	4(66.7)15	5(50.0)10	25(62.5)57
LAE	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0

E = 不良反應之數目

n = 具有不良反應之個體數目

N = 每個治療組中個體之數目

LAE = 限制性不良事件

TEAE = 治療-出現不良事件

SAE = 嚴重不良事件

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造一藥物以供用於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pain)：



其中：

○ R_1 表示具有 1 至 4 個碳原子之一烷基，其經一 SR 基團取代，其中 R 表示一氫、具有 1 至 4 個碳原子之一直鏈或分支鏈烴鏈、一苯基或苯甲基；

○ R_2 表示：

-一苯甲基，或

-一亞甲基，其經芳族或飽和的一 5 或 6 原子雜環取代，雜原子為一氧、氮或硫，該等氮及硫原子任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物之形式氧化；

○ R_3 表示一氫原子或具有 1 至 6 個碳原子之一烷基，其經一 OH 或 SH 基團取代；且

○ OR_4 表示一 $\text{OCH}(\text{R}'')\text{O}(\text{CO})\text{OR}'$ 或 $\text{OCH}(\text{R}'')\text{O}(\text{CO})\text{R}'$ 基團，基團 R' 表示一 C_1 - C_4 烷基鏈，且基團 R'' 表示一甲基、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、環己基或苯基。

【第2項】 如請求項 1 之用途，其特徵在於該式(I)化合物呈一反丁烯二酸鹽之形式。

【第3項】 如請求項 1 之用途，其特徵進一步在於該式(I)之鹽符合下式(II)：



其中：

○ A⁻表示一磷酸根、氯離子、乙酸根、甲磺酸根、硼酸根、乳酸根、反丁烯二酸根、丁二酸根、半丁二酸根、檸檬酸根、酒石酸根、半酒石酸根、順丁烯二酸根、抗壞血酸根、半反丁烯二酸根、己酸根、庚酸根、馬尿酸根、氫化肉桂酸根、苯基乙醛酸根或菸鹼酸根陰離子；

○ R₁表示具有 1 至 4 個碳原子之一烷基，其經一 SR 基團取代，其中 R 表示一氫、具有 1 至 4 個碳原子之一直鏈或分支鏈烴鏈、一苯基或苯甲基；

○ R₂表示：

-一苯甲基，或

-一亞甲基，其經芳族或飽和的一 5 或 6 原子雜環取代，雜原子為一氧、氮或硫，該等氮或硫原子任擇地以 N-氧化物或 S-氧化物之形式氧化；

○ R₃表示一氫原子或具有 1 至 6 個碳原子之一烷基，其經一 OH 或 SH 基團取代；且

○ OR₄ 表示一 OCH(R'')O(CO)OR' 或 OCH(R'')O(CO)R' 基團，基團 R' 表示一 C₁-C₄ 烷基鏈，且基團 R'' 表示一甲基、CH(CH₃)₂、環己基或苯基。

【第4項】 如請求項 1 之用途，其特徵在於其選自以下化合物之醫藥學上可接受之鹽：

1-(2-(1-(2,3-二乙醯氧基丙氧基羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噁吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-甲烷磺醯基乙氧羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(1-乙氧基羰氧基乙氧羰基))-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-乙氧基羰基甲氧基羰基乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(1-乙氧基羰氧基乙氧羰基))-2-羥丙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-乙醯氧基-1-乙醯氧基甲基乙氧羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-羥基-1-羥基甲基乙氧羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(3,4,5,6-四羥基四氫吡喃-2-基甲氧基羰基)-乙基胺甲醯基)-3-噻吩-3-基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(1-乙氧基羰氧基-乙氧羰基))-2-羥丙基胺甲醯基)-3-苯基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-(1-(2-乙醯氧基-1-乙醯氧基甲基-乙氧羰基))-2-羥丙基胺甲醯基)-3-苯基丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

1-(2-((1-乙氧基羰氧基-乙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基丙基-胺，

3-(2-胺基-4-甲基氫硫基-丁基二氫硫基)-2-苯甲基-N-(5-乙基-(1,3,4)-噻二唑-2-基)-丙醯胺，

1-(2-((1-乙氧基羰氧基-2-甲基-丙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

1-(2-((環己基-乙氧基羰氧基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

1-(2-((乙氧基羰氧基-苯基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

3-甲基氫硫基-1-(3-苯基-2-((1-丙醯氧基-乙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-丙基二氫硫基甲基)-丙基-胺，

1-(2-((2-甲基-1-丙醯氧基-丙氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

1-(2-((環己基-丙醯氧基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-3-苯基-丙基二氫硫基甲基)-3-甲基氫硫基-丙基-胺，

3-甲基氫硫基-1-(3-苯基-2-((苯基-丙醯氧基-甲氧基羰基甲基)-胺甲醯基)-丙基二氫硫基甲基)-丙基-胺。

【第5項】 如請求項1之用途，其特徵在於其為反丁烯二酸(5S,10S)-10-苯甲基-16-甲基-11,14,18-三側氧基-15,17,19-三氧雜-2,7,8-三硫雜-12-氮雜二十一-5-鉸((5S, 10S)-10-benzyl-16-methyl-11,14,18-trioxo-15,

17,19-trioxa-2,7,8-trithia-12-azahenicosan-5-aminium fumarate)。

【第6項】 如請求項 1 之用途，其特徵進一步在於該鹽的一治療劑量係以一至四次給藥的方式向有需要之患者投與。

【第7項】 如請求項 1 至 6 中任一項之用途，其特徵在於該鹽的一治療劑量係向有需要之患者投與以供用於治療三叉神經痛(trigeminal nerve pains)，該劑量介於 200 與 800 mg 之間。

【第8項】 如請求項 1 至 6 中任一項之用途，其特徵在於該鹽係使用以供用於預防偏頭痛發作。

【第9項】 一種組成物之用途，其係用於製造一藥物以供用於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pains)，該組成物包含如請求項 1 至 5 中任一項中所定義之一式(I)化合物的至少一種醫藥學上可接受之鹽作為活性成分，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第10項】 如請求項 9 之用途，其特徵在於其亦包含有益於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pains)之一第二活性成分。

【第11項】 一種套組，其包含：

1) 一第一組成物，其包含如請求項 1 至 5 中任一項中所記載之一式(I)化合物的至少一種醫藥學上可接受之鹽，及

ii) 一第二組成物，其包含有益於治療三叉神經痛

(trigeminal nerve pains)之至少一第二活性成分，作為供在預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pains)中同時、分開或交錯使用的組合產品。

【第12項】如請求項 10 之用途，其係供用於預防三叉神經痛(trigeminal nerve pains)，其特徵在於該第二活性成分選自 β 阻斷劑、抗抑鬱劑、抗驚厥劑、鈣離子通道阻斷劑及/或 CGRP 抑制劑。

【第13項】如請求項12之用途，其特徵在於該第二活性成分選自普潘奈 (propranolol)、阿米替林 (amitriptyline)及/或托吡酯(topiramate)。

【第14項】如請求項 10 之用途，其特徵在於該第二活性成分選自鎮痛劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、類鴉片、曲普坦(triptans)、GABA 調節劑、Nav 1.7 鈉離子通道阻斷劑、CGRP 抑制劑及/或大麻素。

【第15項】如請求項 14 之用途，其特徵在於該第二活性成分選自嗎啡、 Δ^9 THC、卡巴馬平(carbamazepine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、氯苯胺丁酸(baclofen)、可那氮平(clonazepam)、拉莫三嗪(lamotrigine)、加巴噴汀(gabapentin)或普瑞巴林(pregabalin)。

【第16項】如請求項9之用途，其係供用以預防偏頭痛。

【第17項】如請求項 9 之用途，其係供用以治療偏頭痛。

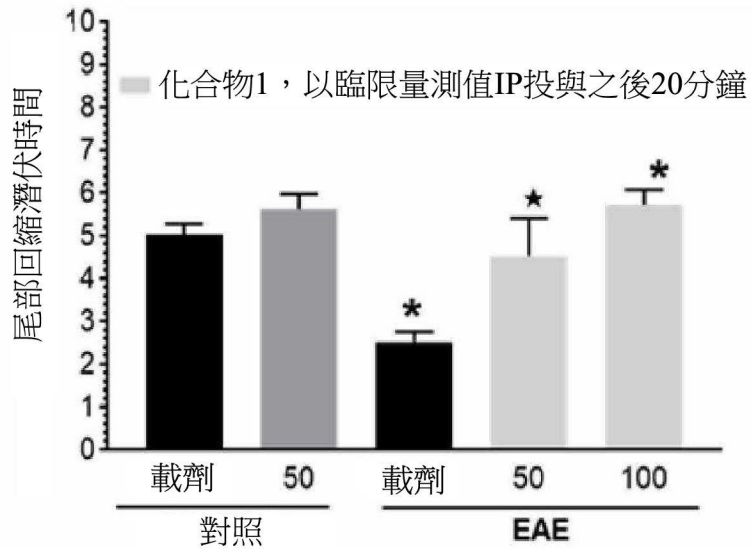
【第18項】如請求項1至5中任一項之化合物之醫藥

學上可接受之鹽之用途，其係用於製造一藥物以預防特發性三叉神經痛(essential trigeminal neuralgia)、症狀性三叉神經痛(symptomatic trigeminal neuralgia)、偏頭痛、頭部皮膚異常疼痛(cephalic cutaneous allodynia)、叢集性頭痛或與多發性硬化症相關聯的周邊三叉神經痛(peripheral trigeminal pain)。

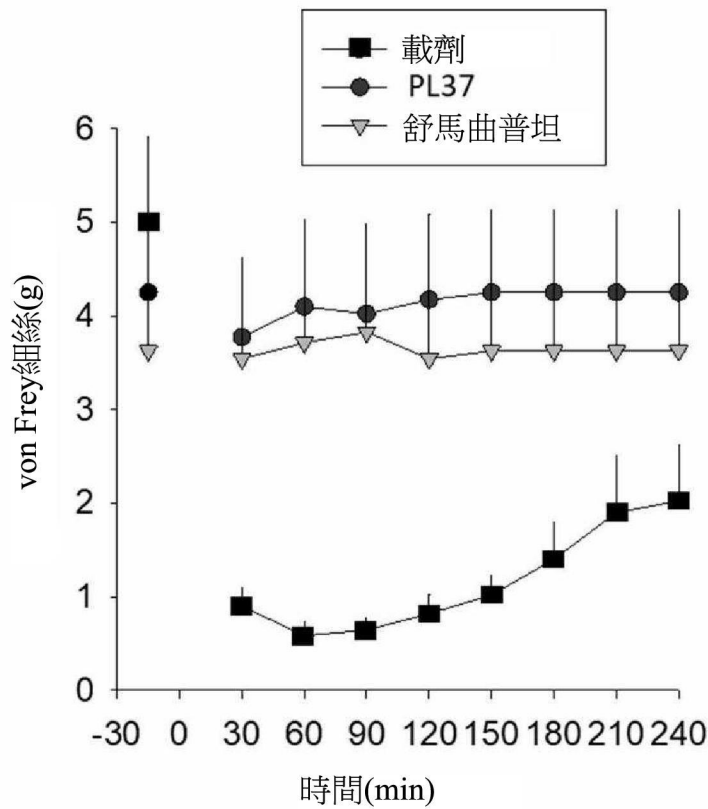
【第19項】如請求項 1 至 5 中任一項之化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造一藥物以治療特發性三叉神經痛、症狀性三叉神經痛、偏頭痛、頭部皮膚異常疼痛、叢集性頭痛或與多發性硬化症相關聯的周邊三叉神經痛。

【第20項】一種組成物之用途，其係用於製造一藥物以供用於預防或治療三叉神經痛(trigeminal nerve pains)，該組成物包含 50 至 800 mg 之如請求項 1 至 5 中所定義之式(I)化合物之一鹽。

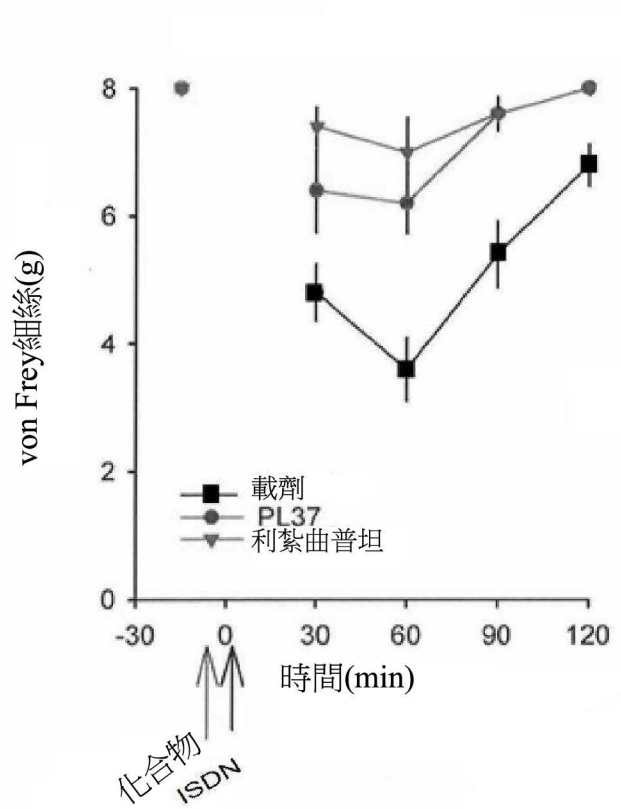
【發明圖式】



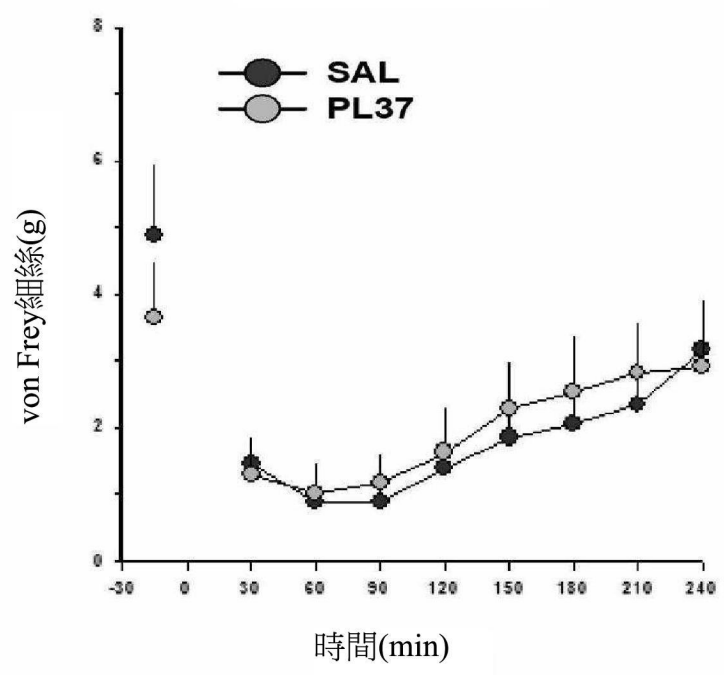
【圖1】



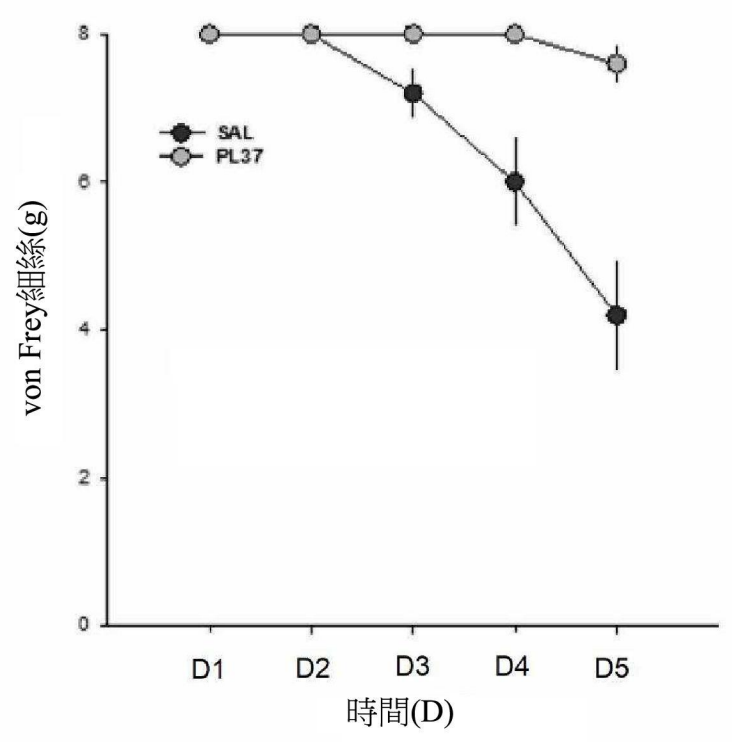
【圖2】



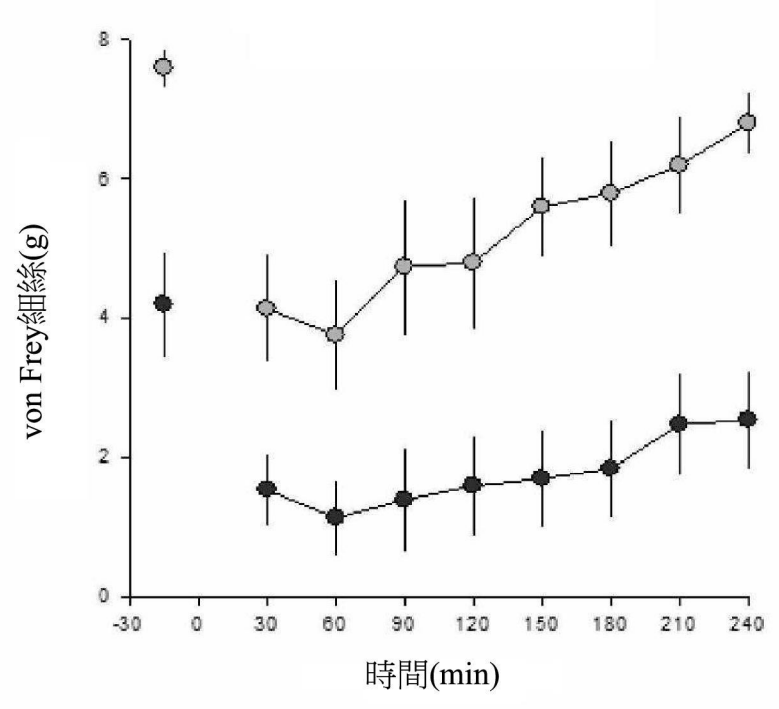
【圖3】



【圖4】



【圖5】



【圖6】