

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

专利号 ZL 01817559.7

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1287781C

[22] 申请日 2001.10.16 [21] 申请号 01817559.7

[30] 优先权

[32] 2000.10.17 [33] US [31] 60/241,078

[32] 2001.4.4 [33] US [31] 60/281,428

[86] 国际申请 PCT/US2001/032204 2001.10.16

[87] 国际公布 WO2002/032419 英 2002.4.25

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.17

[73] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·M·阿根蒂里 J·H·舍尔顿

M·R·鲍尔比

审查员 王灵茹

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 杨九昌

权利要求书 3 页 说明书 14 页

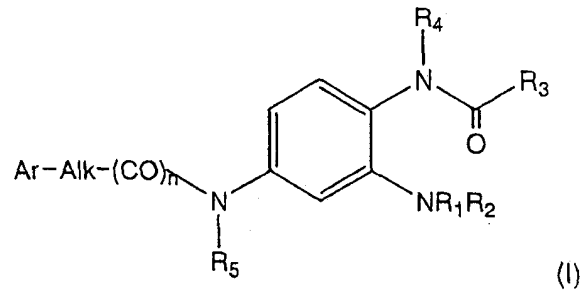
[54] 发明名称

KCNQ 钾通道激动剂在制备诱导或保持膀胱功能的药物的用途

[57] 摘要

本发明提供利用 KCNQ 钾通道激动剂在哺乳动物中保持膀胱控制或治疗尿失禁的方法和药物组合物, 所述 KCNQ 钾通道包括单独的或者组合的 KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4 和 KCNQ5 钾通道。用在这些方法中的化合物包括在 U. S. t,384,330(Dieter 等)中所述的 1, 2, 4-三氨基-苯衍生物和在 U. S. 5,565,483(Hewawasam 等)中所述的 3-苯基羟吡啶化合物。其中, 本发明的优选化合物是 N-[2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基] 氨基甲酸乙酯, 也称为瑞替加滨(retigabine)。

1. KCNQ 钾通道激动剂在制备诱导或保持哺乳动物中的膀胱控制的药物中的用途，其中所述 KCNQ 钾通道激动剂是式 (I) 的化合物或其可药用盐：



5

其中：

R_1 选自氢、 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烷酰基；

R_2 选自氢或 C_1-C_6 烷基；

R_3 选自 C_1-C_6 烷氧基或甲基；

10 R_4 选自氢或 C_1-C_6 烷基；

R_5 选自氢或 C_1-C_6 烷基；

Alk 表示具有 1 - 3 个碳原子的直链或支链亚烷基；

Ar 是被基团 R_6 、 R_7 和/或 R_8 取代的苯基，其中， R_6 、 R_7 和 R_8 这些基团是相同或不同的，并且表示 H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烷酰氧基、卤素、 C_1-C_6 卤烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO-C_1-C_6$ 烷基、 $-CO-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_1-C_6$ 烷基、 $-CON(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NH-CO-C_1-C_6$ 烷基、 $-NHCO-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-NHCO-NH_2$ 、 $-NHCO-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ ；

n 是 0 或 1。

20

2. 根据权利要求 1 的用途，其中，哺乳动物是人。

3. 根据权利要求 1 的用途，其中，哺乳动物是猫或犬。

4. 根据权利要求 1 的用途，其中，式 I 的化合物选自：

2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基苯；

2-氨基-4-(4-三氟甲基苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基-苯；

25

2-氨基-4-苄基氨基-1-乙氧基羰基氨基-苯；

2-氨基-4-(3,5-二氟苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基-苯；或

2-氨基-4-(3,5-二氟苄基氨基)-1-丙氧基羰基氨基苯；

或其可药用盐。

5. 根据权利要求1的用途, 其中, 式I的化合物是N-[2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基]氨基甲酸或其可药用盐或酯形式。

6. 根据权利要求5的用途, 其中, 可药用酯形式是N-[2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基]氨基甲酸乙酯。

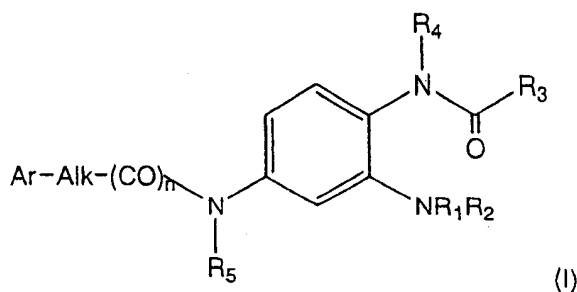
7. 根据权利要求5的用途, 其中, 药物有效量为0.1 mg/kg - 10 mg/kg。

8. 根据权利要求5的用途, 其中, 药物有效量为10 mg BID - 1000 mg BID。

9. 根据权利要求5的用途, 其中, 药物有效量为50 mg BID - 500 mg BID。

10. 根据权利要求5的用途, 其中, 药物有效量为100 mg BID - 300 mg BID。

11. KCNQ 钾通道激动剂在制备治疗或预防哺乳动物中的尿失禁的药物中的用途, 其中所述KCNQ钾通道激动剂是式(I)的化合物或其可药用盐:



其中:

R₁选自氢、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烷酰基;

R₂选自氢或C₁-C₆烷基;

R₃选自C₁-C₆烷氧基或甲基;

R₄选自氢或C₁-C₆烷基;

R₅选自氢或C₁-C₆烷基;

Alk表示具有1 - 3个碳原子的直链或支链亚烷基;

Ar是被基团R₆、R₇和/或R₈取代的苯基, 其中, R₆、R₇和R₈这些基团是相同或不同的, 并且表示H、C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烷酰氧基、卤素、C₁-C₆卤烷基、-CN、-NH₂、-NH-C₁-C₆烷基、-

$N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO-C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-CO-O-C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-CON(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH-CO-C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHCO-C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHCO-NH_2$ 、 $-NHCO-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$;

n 是 0 或 1。

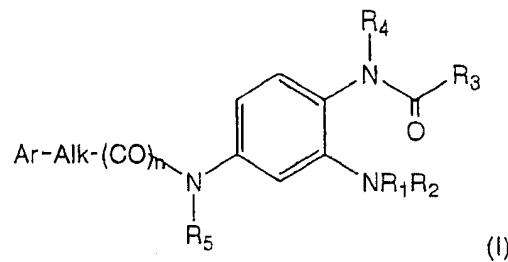
- 5 12. 根据权利要求 11 的用途, 其中, 尿失禁是欲望性尿失禁。
13. 根据权利要求 11 的用途, 其中, 尿失禁是前列腺肥大继发的。
14. 根据权利要求 11 的用途, 其中, 尿失禁是混合的欲望性和压迫性尿失禁。
15. 根据权利要求 11 的用途, 其中, 哺乳动物是人。
- 10 16. 根据权利要求 11 的用途, 其中, 哺乳动物是猫或犬。
17. 根据权利要求 11 的用途, 其中, 式 I 的化合物选自:
- 2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基苯;
- 2-氨基-4-(4-三氟甲基苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基-苯;
- 2-氨基-4-苄基氨基-1-乙氧基羰基氨基-苯;
- 15 2-氨基-4-(3,5-二氟苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基-苯; 或
- 2-氨基-4-(3,5-二氟苄基氨基)-1-丙氧基羰基氨基苯;
- 或其可药用盐。
18. 根据权利要求 11 的用途, 其中, 式 I 的化合物是 N-[2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基]氨基甲酸或其可药用盐或酯形式。
- 20 19. 根据权利要求 18 的用途, 其中, 可药用酯形式是 N-[2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基]氨基甲酸乙酯。

KCNQ 钾通道激动剂在制备诱导或保持膀胱功能的药物的用途

5 本发明涉及利用调节 KCNQ 族钾通道的化合物来调节膀胱组织的新方法，特别是打开或激 (agonize) 这些通道的化合物。本发明的方法包括治疗、预防、抑制和减缓欲望性尿失禁，也称为膀胱不稳定性、神经原性膀胱障碍、排泄机能障碍、机能亢进性膀胱障碍或排尿肌过度活跃。本发明的方法还包括预防和治疗混合压迫性和欲望性尿失禁，包括与继发性症状如前列腺肥大相关的尿失禁。

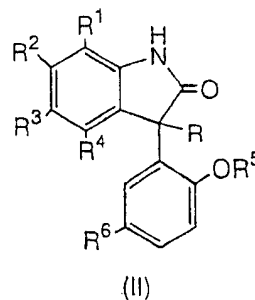
10 发明背景

U. S. 5, 384, 330 (Dieter 等) (EP 0554543B) 说明了具有以下通式的药物活性的 1, 2, 4-三氨基苯衍生物:



15 及其作为抗癫痫药、肌肉松弛剂、解热和末梢止痛剂的性质。

U. S. 5, 565, 483 (Hewawasam 等) (EP 0747354B) 说明了具有下式的化合物:



20 其中，R 是氢、羟基或氟基；R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是氢、C₁₋₄ 烷基、卤素、三氟甲基、苯基、对甲基苯基或对三氟甲基苯基；或者 R¹ 和 R²、R² 和 R³ 或者 R³ 和 R⁴ 结合在一起，形成苯并稠环；R⁵ 是氢或 C₁₋₄ 烷基；且 R⁶ 是氯或三氟甲基；或其无毒的可药用盐、溶剂化物或水合

物，其是用于治疗局部缺血、惊厥和哮喘的钾通道的开启物。

文章 *Modulation of KCNQ2/3 Potassium Channels by the Novel Anticonvulsant Retigabine*, Main 等, *Molecular Pharmacology*, 58: pp. 253-262, 2000 描述了瑞替加滨 (retigabine) (D23129; N-[2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基]氨基甲酸乙酯) 以三重方式调节卵母细胞中的 KCNQ2/3 钾通道中的作用，即 retigabine 使通道激活的电压依赖性向更大超极化膜电势移动，增大通道激活率和减慢通道失活。文章 “KCNQ4 Channel Inactivation by BMS-204352 and Retigabine” R L Schroder 等 *Neuropharmacology* 40, 888-898 (2000) 描述了使用 retigabine 和 BMS-204352; (3S)-(+)-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-6-(三氟甲基))-2H-吡啶-2-酮以可逆的和浓度相关方式激活 KCN Q4 通道。

U. S. 5,849,789 和 5,852,053 (都是 Rostock 等人的) 说明了使用 retigabine 治疗神经变性失调，包括与中风有关的那些。

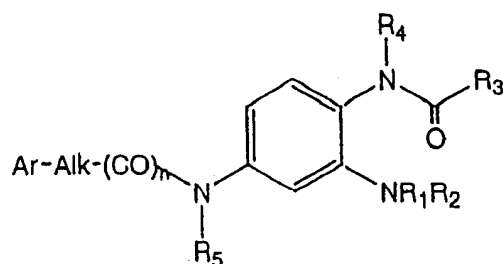
U. S. 5,914,425 (Meisel 等) 说明了 retigabine 的新晶型。

U. S. 6,117,900 说明了使用 retigabine, 也称为 N-[2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基]氨基甲酸乙酯，来治疗神经性疼痛。

发明详述

本发明包括调节哺乳动物中的膀胱组织的方法，特别是其保持膀胱控制的用途，该方法包括为需要的哺乳动物服用药物有效量的作为 KCNQ 族钾通道的激动剂或开启剂的化合物，所述 KCNQ 族钾通道包括单独或组合的 KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 和 KCNQ5 钾通道。本发明的一个特定实施方案包括在本文所述的方法中使用一种或多种 KCNQ2/3 钾通道的激动剂或开启剂。另一系列的本发明方法包括使用一种或多种 KCNQ3/5 钾通道的激动剂或开启剂。

用于本发明方法中的化合物是在 U. S. 5,384,330 (Dieter 等) 和 EP 0554543B 中公开的那些，其内容并入本文作为参考。这些化合物包括具有下式的那些或其可药用盐：



其中:

R_1 选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷酰基或基团 Ar;

R_2 选自氢或 C_1-C_6 烷基;

5 R_3 选自 C_1-C_6 烷氧基、 NH_2 、 C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 二烷基氨基、被基团 Ar、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基取代的氨基、基团 Ar 或基团 ArO-;

R_4 选自氢 C_1-C_6 烷基或基团 Ar;

R_5 选自氢或 C_1-C_6 烷基或基团 Ar;

10 Alk 表示具有 1 - 9 个碳原子的直链或支链亚烷基, 其也可以被基团 Ar 取代;

Ar 是被基团 R_6 、 R_7 和/或 R_8 取代的苯基, 其中, 这些基团 R_6 、 R_7 和 R_8 是相同或不同的, 并且表示 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烷酰氧基、卤素、羟基、 C_1-C_6 卤代烷基、-CN、-
 15 NH_2 、-NH- C_1-C_6 烷基、-N(C_1-C_2 烷基) $_2$ 、-CO $_2$ H、-CO- C_1-C_6 烷基、-CO-O- C_1-C_6 烷基、-COAr、-CO-OAr、-CONH $_2$ 、-CONH- C_1-C_6 烷基、-CON(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-CONHAr、-NH-CO- C_1-C_6 烷基、-NHCO-Ar、-NHCO- C_1-C_6 烷氧基、-N-H-CO-Ar、-NHCO-NH $_2$ 、-NHCO-N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-NHCO-NHAr、-NH-SO $_2$ - C_1-C_6 烷基、-NH-SO $_2$ Ar、-NH-SO $_2$ -硝基苯基、-SO $_2$ -OH、-
 20 SO $_2$ - C_1-C_6 烷基、-SO $_2$ -Ar、-SO $_2$ - C_1-C_6 烷氧基、-SO $_2$ -OAr、-SO $_2$ -NH $_2$ 、-SO $_2$ -NH- C_1-C_6 烷基、-SO $_2$ -N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-SO $_2$ -NHAr、-SO $_2$ - C_1-C_6 烷氧基;

n 是 0 或 1。

25 烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、烷酰基氨基、烷酰氧基、和烷酰基一般可以是直链或支链的。如果这些是更复杂基团的组分, 例如为单烷基或二烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基、烷基羰基和类似的基团形式, 则同理可应用于烷基和烷基氧基(=烷氧基)。 C_3-C_7 环烷基优选的是环戊基或环己基。 C_2-C_6 烯基优选的是烯丙

基、C₂-C₆ 炔基优选表示炔丙基。

卤原子是氯、溴或氟，特别是氯或氟。烷基和烷氧基本身或作为更复杂基团的组分特别由 1 - 4 个碳原子，优选 1 或 2 个碳原子组成。

烷酰基如烷酰氨基或烷酰氧基特别由 2-4, 优选 2-3 个碳原子组成。Alk

5 特别由 1-3 个，优选 1 或 2 个碳原子组成。

该组中的更优选化合物是：

2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基苯；

2-氨基-4-(4-三氟甲基苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基-苯；

2-氨基-4-苄基氨基-1-乙氧基羰基氨基-苯；

10 2-氨基-4-(3,5-二氯代苄基氨基)-1-乙氧基羰基氨基-苯；

2-氨基-4-(3,5-二氯代苄基氨基)-1-丙氧基羰基氨基苯；

2-氨基-(2-氯代苄基氨基)-1-(二乙基氨基甲酰基氨基)苯；

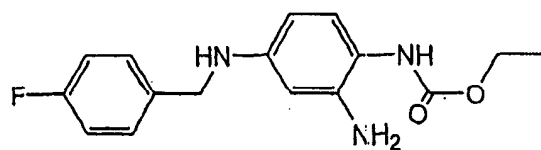
2-氨基-4-(2,4-二氯代苄基氨基)-1-(二甲基氨基甲酰基氨基)

苯；和

15 1,2-二乙酰基氨基-4-(4-氟代苄基氨基)苯。

用于本发明方法的最优选化合物是 N-[2-氨基-4-(4-氟代苄基氨基)-苯基]氨基甲酸及其可药用盐和酯形式。特别优选的是 retigabine, 也称为 N-[2-氨基-4-(4-氟代苄基氨基)-苯基]氨基甲酸乙酯 (CAS Registry No. 150812-12-7), 具有下式：

20

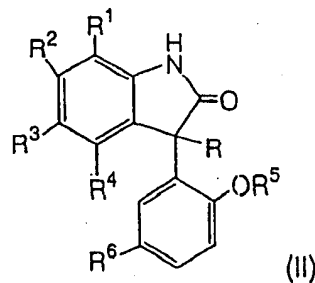


用于本发明方法的还有 retigabine 的代谢物形式，其可以从 N-[2-氨基-4-(4-氟代苄基氨基)-苯基]氨基甲酸乙酯接受者的血液、尿或粪便中分离。代谢物包括 retigabine 的葡糖苷，[4-(4-氟-苄基氨基)-2-(3,4,5-三羟基-6-羟甲基四氢吡喃-2-基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯，及其两种 glucuronide 类似物，6-[2-乙氧基羰基氨基-5-(4-氟-苄基氨基)-苯基氨基]-3,4,5-三羟基四氢吡喃-2-甲酸和 6-[(3-氨基-4-乙氧基羰基-氨基-苯基)-(4-氟-苄基)-氨基]-3,4,5-三羟基四氢吡喃-2-甲酸。其它代谢物包括 N-[2-氨基-4-(4-氟-苄基氨基)-

苯基]-乙酰胺, 其环化类似物(4-氟-苄基)-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)胺和 N-[2-氨基-4-(4-氟-苄基氨基)-苄基]乙酰胺、6-[(4-乙酰基氨基-3-氨基-苄基)-(4-氟-苄基)-氨基]-3,4,5-三羟基四氢吡喃-2-甲酸和 6-[2-乙酰基氨基-5-(4-氟-苄基氨基)-苄基氨基]-3,4,5-三羟基四氢吡喃-2-甲酸的 glucuronide 类似物。

还用于本发明方法中的是公开于在1996年10月15日授权的 U.S. 5,565,483 (Hewawasam 等) 和 EP 0747354B 中的化合物, 其内容并入本文作为参考。这些化合物包括取代的 3-苯基羟吡啶化合物, 具有下式:

10



其中:

R 是氢、羟基或氟;

15 R¹, R², R³ 和 R⁴ 各自独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤素、三氟甲基、苯基、对甲基苯基或对三氟甲基苯基; 或者 R¹ 和 R²、R² 和 R³ 或 R³ 和 R⁴ 结合在一起形成苯并稠合环;

R⁵ 是氢或 C₁₋₄烷基; 和

R⁶ 是氟或三氟甲基;

或者其无毒可药用盐、溶剂化物或水合物, 及其光学形式。

20

用于本发明的一组取代的 3-苯基羟吡啶化合物包括其中 R 是氢的上述那些。这些化合物的另一个分组包括下述的那些: 即其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自 H、C₁₋₄烷基、卤素或三氟甲基, 并且当 R¹ 和 R⁴ 是 H 时; R² 或 R³ 是苯基、对甲氧基苯基或三氟甲基苯基; 或者 R¹ 和 R²、R² 和 R³ 或 R³ 和 R⁴ 结合在一起形成苯并稠合环; R⁵ 是 H 或 C₁₋₄烷基; 并且 R⁶ 是氟或三氟甲基, 或其可药用盐形式。

25

这些取代的 3-苯基羟吡啶化合物的非限制性实例是:

(±)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-6-(三氟甲基)-

- 2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-6-(三氟甲基)-
 5 2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-4,6-二氯-1,3-二氢-3-羟基-2-H-吡啶-2-酮;
 10 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-7-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-4-三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 (±)-1,3-二氢-3-羟基-3-[2-羟基-5-(三氟甲基)苯基]-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 15 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-4,6-二(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 (-)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 20 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 (-)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-6-(三氟甲基)-
 25 2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-2H-苯基[g]吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-6-苯基-2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-2H-苯基[g]吡啶-2-酮;
 30 (±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-6-苯基-2H-吡啶-2-酮;
 (±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-6-碘-2H-吡啶-2-

酮;

(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-6-(4-甲基苯基)-2H-吡啶-2-酮;

5 (±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-7-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;

(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-2H-苯基[e]吡啶-2-酮;

(±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-5-甲基-2H-吡啶-2-酮;

10 (±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-4,6-二(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮;

(±)-5-溴-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-2H-吡啶-2-酮;

(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-吡啶-2-酮;

15 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

(±)-5-溴-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-2H-吡啶-2-酮;

(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-4,6-二氯-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

20 (±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-6-碘-2H-吡啶-2-酮;

(±)-3-(5-氯-羟基苯基)-1,3-二氢-6-碘-2H-吡啶-2-酮;

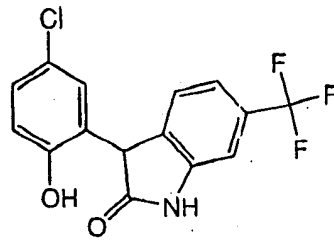
(±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-2H-苯基[f]吡啶-2-酮;

25 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-2H-苯基[f]吡啶-2-酮; 和

(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-2H-苯基[f]吡啶-2-酮;

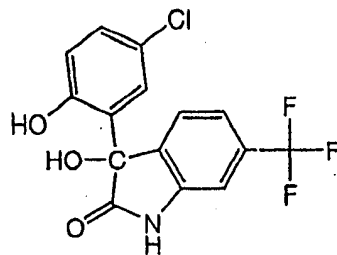
及其可药用盐形式。

该组中更优选的化合物是:



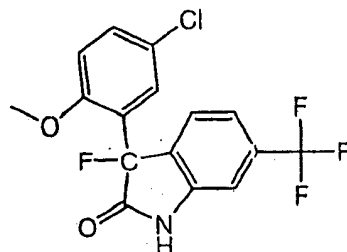
(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-6-(三氟甲基)-2H-吲哚-2-酮;

5

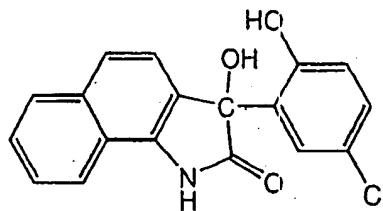


(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-6-(三氟甲基)-2H-吲哚-2-酮;

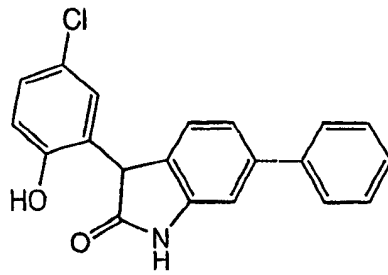
10



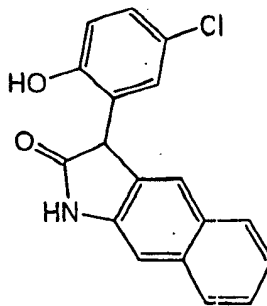
(±)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氢-3-氟-6-(三氟甲基)-2H-吲哚-2-酮;



15 (±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-3-羟基-2H-苯基[g]吲哚-2-酮;



(+)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-6-苯基-2H-吲哚-2-酮; 和



5

(±)-3-(5-氯-2-羟基苯基)-1,3-二氢-2H-苯基[f]吲哚-2-酮。

10 这些取代的 3-苯基羟吲哚化合物的可药用盐形式包括按照碱加成反应所形成的那些，包括使用合适的无机碱所形成的那些，如碱金属和碱土金属碱，如钠、钾、镁和钙金属阳离子。这些化合物可以按照 U. S. 5, 565, 483 中所述的进行服用。在哺乳动物(包括人)中的药物有效量可以为约 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 约 100 mg/kg 体重。肠道外的服药可以按约 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 10 mg/kg 体重的有效剂量进行。

15 本发明的方法用于遭受或易于产生膀胱不稳定性或尿失禁的哺乳动物中诱导、促进或维持希望的膀胱控制。这些方法包括预防、治疗或抑制与膀胱相关的泌尿病症和膀胱不稳定性，包括夜遗尿、夜尿症、排泄机能障碍和尿失禁。还可以用本发明的方法治疗或预防前列腺肥大继发的膀胱不稳定性。本文所述化合物还用于在希望时促进泌尿的暂时延迟。本发明的化合物还可以用来稳定膀胱并治疗或预防哺乳动物中的失禁，包括欲望性泌尿失禁、压迫性尿失禁或欲望性和压迫性
20 尿失禁的组合，后者也成为混合欲望性和压迫性尿失禁。这些方法包括帮助预防或治疗与继发性症状如前列腺肥大相关的尿失禁。

这些方法可以用来允许接受者控制排尿的急迫性和频度。本发明的方法包括治疗、预防、抑制和减缓急性尿失禁(也称为膀胱不稳定)、

神经原性膀胱功能障碍、排泄机能障碍、活动过强的膀胱、排尿肌活动过度、排尿肌反射亢进或无抑制膀胱。

如上述，本发明的方法包括治疗、预防、抑制或减缓活动过强或不稳定膀胱、神经原性膀胱功能障碍或反射亢进性膀胱。这些用途包括但不限于用于其中尿急与前列腺炎、前列腺肥大、间质性膀胱炎、5 尿路感染或阴道炎有关的膀胱活动性和不稳定性的那些。本发明的方法还可以用来帮助抑制或校正 Frequency-Urgency Syndrome (尿频尿急综合症) 的症状，和迟钝的膀胱，其也称为罕见排尿综合症。

本发明的方法还可以用来治疗、预防、抑制或限制与伴随其它药物10 服用或由于其它药物服用产生的尿失禁、泌尿不稳定或尿急，包括利尿剂、抗利尿激素拮抗剂、抗胆碱药、镇静剂或催眠剂、麻醉剂、 α -肾上腺素能激动剂、 α -肾上腺素能拮抗剂、或钙通道阻断剂。

本发明的方法用于诱导或帮助膀胱控制或在需要这种缓解的人中15 治疗本文所述的疾病，包括在成人和儿科的使用。但是，它们还可以用于兽医用途，特别是包括犬和猫膀胱控制方法。如果希望，本文中的方法还可以用于家畜如羊、牛、猪和马的饲养。

这些应用可以利用传统的口服给药、直肠给药、肠道外给药或静脉20 内给药方法，如在兽医实践中通常利用的。在家庭用于宠物的大多数情况下最优选的是口服片剂或胶囊或纯化合物或粉末状或颗粒状药剂，它们可以与可咀嚼或液体兽医药剂或所述动物可接受的食物或液体混合。

本文所用的术语“药物有效量”或“治疗有效量”是指药物组合物25 或方法的每种活性成分的总量，其足以表现出显著的对病人的益处，即治疗、预防或减缓尿失禁或过度或不希望的排尿欲望，或者降低尿失禁的发生频度。当对个体施用活性成分时，术语单独给药是指单独施用该成分。当组合施用时，该术语是指产生治疗效果的这些活性成分的组合量，而不管是组合给药、还是系列或同时给药。

由 U. S. 5, 384, 330 可知，本发明的方法可以用约 0.1 mg/kg - 约30 10 mg/kg 的上述活性化合物的日剂量进行。该剂量可以按一次服用法给药，如仅仅在就寝前或在旅行前给药，或者在全天分成两个或多个剂量的连续服用法给药。人的给药可以按约 10 mg BID - 约 1000 mg BID，优选约 50 mg BID - 约 500 mg BID，更优选约 100 mg BID - 约

300 mg BID 的剂量进行。

本发明的 KCNQ 钾通道激动剂也可以用本发明的方法结合用于膀胱控制或尿失禁的治疗或抑制的药物有效量的其它药剂一起给药。例如，这些化合物可以与去氨加压素乙酸盐 (desmopressin acetate)，
5 可以以 DDAVP[®] Nasal Spray 和 DDAVP[®] 片剂得自 Aventis Pharmaceuticals，以及得自 Ferring Pharmaceuticals Inc. 的去氨加压素乙酸盐鼻管给药。其它组合产品包括 tolterodine 酒石酸盐 (可以以 DETROL[™] 片剂得自 Pharmacia & Upjohn)、羟丁宁 (oxybutinin) 氯化物 (可以以 DITROPAN[®] 片剂和糖浆形式和 DITROPAN XL[®] 缓释片剂
10 形式得自 ALZA Pharmaceuticals)、溴化普洛盘舍啉 (propantheline bromide) (可以以片剂形式从 Roxane Laboratories, Inc. 获得)、莨菪碱和莨菪碱硫酸盐 (分别可以以 CYSTOPAZ[®] 片剂和 CYSTOPAZ-M[®] 时控释放胶囊得自 PolyMedica Pharmaceuticals (U. S. A.), Inc.)、
莨菪碱氢溴酸盐、盐酸黄酮哌酯 (可以以 URISPAS[®] 100 mg 片剂得自
15 ALZA Pharmaceuticals)、盐酸丙咪嗪 (可以以 10 mg、25 mg 和 50 mg 片剂得自 Geneva Pharmaceuticals, Inc.)、苯基丙醇胺、盐酸甲氧胺福林 (可以以 2.5 mg 和 5 mg PROAMATINE[®] 片剂得自 Shire US Inc.)、盐酸苯氧苯扎明 (可以以 DIBENZYLIN[®] 胶囊得自 WellSpring Pharmaceuticals Corporation)、和盐酸哌唑嗪 (可以以 MINIPRESS[®]
20 胶囊得自 Pfizer Inc.)。这些药物的每一种可以按药物有效量和本领域已知的服用方法给药，包括在 Physicians' Desk Reference, 第 55 版, 2001 中所列出的那些，该书由 Medical Economics Company, Inc. at Monvale, NJ 07645-1742 出版，其相关部分并入本文作为参考。本发明的钾通道激动剂还可以与一种或多种作为后叶加压素激
25 动剂的化合物结合使用，所述化合物包括但不限于在 U. S. 6,194,407 (Failli 等)、U. S. 6,090,803 (Failli 等)、U. S. 6,096,736 (Ogawa 等) 和 U. S. 6,096,735 (Ogawa 等) 中所述的那些。

如 U. S. 5,384,330 中所述的化合物，包括 retigabine，可以使用传统的药物赋形剂或载体口服给药，优选的是糖衣的或者包含在硬
30 或软明胶胶囊中。在硬明胶胶囊中包含的口服药剂的实例可以包括其中活性化合物占该药剂的约 45 重量% - 50 重量%的那些。

微晶纤维素占约 43% - 约 47%，聚烯吡酮占约 3% - 4%，二氧化

硅和硬脂酸镁各占约 0.3 - 0.7%，每个量按重量计。含有 50 mg、100 mg 和 200 mg 的胶囊的具体实例可以利用以下列出的成分配制。

50 mg Retigabine 胶囊

成分	用量/胶囊
Retigabine	50.0 mg
微晶纤维素, NF	45.5 mg
聚烯吡酮, USP	3.5 mg
二氧化硅, 胶体, 无水, NF	0.5 mg
硬脂酸镁, EP	0.5 mg
理论填充重量	100.0 mg

5

100 mg Retigabine 胶囊

成分	用量/胶囊
Retigabine	100.0 mg
微晶纤维素, NF	91.0 mg
聚烯吡酮, USP	7.0 mg
二氧化硅, 胶体, 无水, NF	1.0 mg
硬脂酸镁, EP	1.0 mg
理论填充重量	200.0 mg

200 mg Retigabine 胶囊

成分	用量/胶囊
Retigabine	200.0 mg
微晶纤维素, NF	182.0 mg
聚烯吡酮, USP	14.0 mg
二氧化硅, 胶体, 无水, NF	2.0 mg
硬脂酸镁, EP	2.0 mg
理论填充重量	400.0 mg

10 在以上药剂中的成分可以使用以下步骤制备。

1) 分别称重活性组分(retigabine), 其优选通过 800 微米筛, 和微晶纤维素成分。

2) 通过把聚烯吡酮、USP 溶于纯水中来制备造粒溶液。

3) 把来自步骤 1 的组分放入合适的混合机中并充分混合。

5 4) 使来自步骤 3 的混合物通过 1000 微米筛, 并把过筛的混合物放入流化床造粒机的容器中。

5) 把流化床造粒机中的组分加热到最高 27℃ 的产物温度并混合。

6) 向流化床中加入来自步骤 2 的造粒溶液。

10 7) 干燥流化床中的颗粒。

8) 称量胶体二氧化硅成分, 优选通过 1000 微米筛, 和硬脂酸镁成分, 优选通过 600 微米筛。

9) 向含有来自步骤 7 的干燥颗粒的流化床造粒机容器中加入二氧化硅和硬脂酸镁成分并充分混合这些成分。

15 10) 筛分来自步骤 9 的混合成分, 优选通过 800 微米筛。

11) 把最终筛分过的成分移到合适的混合机中并充分混合。

来自步骤 11 的最终成分混合物然后可以根据要求涂糖衣、装胶囊或利用传统的片剂赋形剂或载体压制成片剂。应当理解, 在本发明范围内的口服剂型可以使用以上所列的成分制备, 这些成分各自的用量
20 根据特定药剂中的活性成分的剂量而定。对于兽医用途, 步骤 11 的最终混合物可以纯净地给药或混合到所述动物可接受的食物中。此外, 这些混合物可以配制成片剂、胶囊或糖衣制品, 如上所述, 或者与传统的兽药或食品结合在一起。

对于静脉内给药, 可以用传统的低压升华干燥药剂方式制备和保持
25 本文所述的来自 U. S. 5, 384, 330 中的化合物, 并且在用静脉可接受的盐水溶液给药前重新构成, 所述盐水溶液如 0.9% 盐水溶液。静脉处方的 pH 值可以用静脉和可药用酸(如甲磺酸)按需要调节。

在大鼠膀胱中的 KCNQ1、3 和 5 表达和 M-电流活动

使用定量的 rtPCR, 在大鼠膀胱中鉴定 KCNQ1, KCNQ3 和 KCNQ5 钾
30 通道的表达。在 KCNQ5 (0.2±0.1ng KCNQ5 mRNA/GAPDH mRNA) 中发现最高量的表达。为了进一步查明膀胱中的 M-电流活动, 使用标准膜片钳技术, 在分离的膀胱平滑肌细胞中测试 retigabine (10 μM, M-电流

激动剂)。对 retigabine 的暴露显著增大向外的电流，其对 iberiotoxin 不敏感，并且伴有 17.8 ± 3.0 mV (n=5) 的薄膜超极化。这种超极化通过向组织浴中加入利诺吡啶 (linopirdine) ($50 \mu\text{M}$ ，
5 一种 M-电流拮抗剂) 而颠倒。Retigabine 松弛了所分离的氨甲酰胆碱收增过的大鼠膀胱带，其 IC_{50} 为 $3.5 \pm 0.9 \mu\text{M}$ (n=14)。这种松弛通过 M-电流阻断剂 linopirdine 和 XE-991 倒转。