

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93111093

※ 申請日期：93/04/21

※IPC 分類：A61K 31/216, 31/19,
31/05, 31/085,
A61P 13/10

壹、發明名稱：(中文/英文)

(中文) 膀胱過動症治療用醫藥配方

(英文) Pharmaceutical formulation for the treatment of overactive bladder

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

(中文) 橘生藥品工業股份有限公司

(英文) KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (キッセイ薬品工業株式会社)

代表人：(中文/英文)

神澤陸雄 / Kanzawa Mutsuo

住居所或營業所地址：(中文/英文)

(中文) 日本國長野縣松本市芳野 19 番 48 號

(英文) 19-48 Yoshino, Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JAPAN

國 籍：(中文) 日本 (英文) Japan

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

(1) 山崎芳伸/Yoshinobu YAMAZAKI

(2) 小嶋正三/Masami KOJIMA

住居所地址：(中文/英文)

(1) 日本國長野縣南安曇郡三郷村大字明盛 5058-5

5058-5, Oaza Meisei, Misato-mura, Minamiazumi-gun, Nagano, JAPAN

(2) 日本國長野縣松本市寿中 1-2-24

1-2-24, Kotobukinaka, Matsumoto-shi, Nagano, JAPAN

國 籍：(中文) 日本 (英文) Japanese

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 德國；2003/05/05；10320084.3

2. 德國；2003/05/23；10323837.9

3.

4.

5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關如歐洲專利申請案 EP 1095932 所述之苯氧基乙酸衍生物之新穎適應症領域。今日發現該案所述化合物適合用於製備膀胱激躁症（膀胱過動症：OAB）治療用藥。如此，利用此等活性物質，提供一種治療此種泌尿道症候群之治療方法。

【先前技術】

膀胱機能障礙膀胱過動症是一種慢性且廣見的主訴，該種障礙估計於工業化國家的病人人數超過 5 千萬人。根據 2002 年公佈的國際失禁協會新術語，膀胱過動症係藉症狀來診斷。膀胱過動症的症狀係排尿迫切緊急，帶有或未帶有急迫性尿失禁，通常組合頻尿及夜間多尿，但非必要。膀胱過動症之特徵也在於不隨意迫肌收縮，該不隨意迫肌收縮係經由挑撥所觸發或自動發生。可區別兩類型迫肌活性過高：若觀察得之迫肌活性過高係基於神經性起因（例如帕金森氏病、中風、某種形式的多發性硬化或骨髓切片），則稱作為神經原性迫肌活性過高。若無明確起因，則稱作為特發性迫肌活性過高。膀胱過動症有其本身之臨床圖像，該圖像可與其它具有類似症狀的疾病區別，不會與此種疾病混淆，該等疾病例如為下尿路感染、尿路癌症、排尿障礙等。

較未明確確立之治療方法包括使用抗蕈毒鹼藥物作為活性物質。得自此類別之若干活性物質之忍受性不佳，或

由於對膀胱的選擇性不良，結果導致口乾。此等副作用造成此種治療使用上的限制。

EP 1095932 揭示多種得自兒茶酚胺系統之苯氧乙酸衍生物。此等化合物之支鏈類似新腎上腺素之支鏈，但不僅苄基羥基結合於非對稱碳原子，高苄基胺基也結合於非對稱性碳原子。該案所述化合物對尿失禁治療上具有正面作用。說明書並未對此等物質治療膀胱過動症的效果作任何評論。

今日發現此等化合物也適用於治療膀胱過動症的泌尿現象。

【發明內容】

1. 發明說明

本發明之一目的係提供膀胱過動症治療用藥。

至於另一目的，本發明提供膀胱過動症之新穎治療選項。

本發明進一步發現由兒茶酚胺系列衍生得自苯氧基乙酸衍生物之新穎醫藥/製藥用途。

本發明之又一目的係使用得自兒茶酚胺系列之苯氧基乙酸衍生物，改良患有泌尿系統主訴、機能不全或機能亢進病人，特別膀胱過動症病人生活品質。

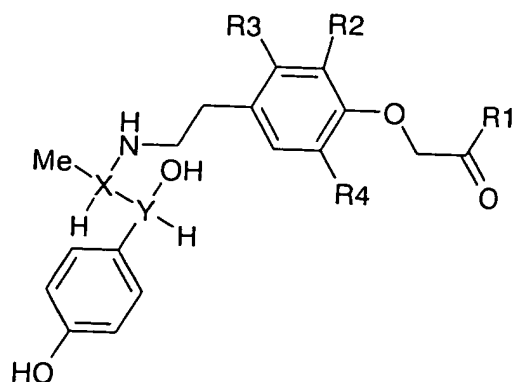
本發明之目的也提供藥物，該藥物特別可治療對應之生理機能失調，而不會具有無法接受之副作用而有損病人生活品質。

2. 發明之詳細說明

本發明係有關治療膀胱過動症之醫藥配方，包含根據 EP 1095932 之苯氧基乙酸衍生物作為活性成分。根據 EP 1095932，構成本發明配方基礎之化合物為 β -3-腎上腺素受體激動劑。該等物質特別可用於治療神經原性膀胱活性過高、神經原性迫肌活性過高，也用於治療特發性膀胱活性過高及特發性迫肌活性過高。

構成本發明配方基礎之化合物可以如下通式 I 表示：

式 I：



其中

X 為 R 或 S 對掌碳原子，較佳為 S 組態，

Y 為 R 或 S 對掌碳原子，較佳為 R 組態，

X 及 Y 之兩個立體中心較佳具有相反組態，亦即 (R; S) 或 (S; R)；

R1 為羥基、C₁-C₆-烷氧基、芳基-C₁-C₆-烷氧基、一次胺基或一(C₁-C₆-烷基)胺基或二(C₁-C₆-烷基)胺基；

R2 及 R3 基團之一為氫原子，較佳為 R2，另一基團為氫原子、鹵原子、C₁-C₆-烷基、三氟甲基或 C₁-C₆-烷氧基；

R4 為鹵原子、C₁-C₆-烷基、鹵(C₁-C₆-烷基)、羥基、C₁-C₆-烷氧基、芳基-C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、硝基、胺基、一(C₁-C₆-烷基)胺基或二(C₁-C₆-烷基)胺基、胺基

甲醯基、一(C₁-C₆-烷基)胺基甲醯基或二(C₁-C₆-烷基)胺基甲醯基；或 R₄ 對應於 -NHCOR₅ 基，此處 R₅ 為氫原子或 C₁-C₆-烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明說明中，使用之術語定義如後：

鹵原子：氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)；

C₁-C₆-烷基：含 1 至 6 個碳原子分支或未分支烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基等；

C₁-C₆-烷氧基：含 1 至 6 個碳原子分支或未分支烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基等；

芳基：苯基、萘基；

一(C₁-C₆-烷基)胺基或二(C₁-C₆-烷基)胺基：表示有一或二個相同或相異之 C₁-C₆-烷基之胺基；

一(C₁-C₆-烷基)胺基甲醯基或二(C₁-C₆-烷基)胺基甲醯基：表示有一或二個相同或相異之 C₁-C₆-烷基於 N 官能之胺基甲醯基。

前述化合物之製備方法述於 EP 1095932。類似之製備方法可用於合成三氟甲基衍生物。

較佳化合物為通式 I 化合物

其中

X 為 S 組態之對掌碳原子，

Y 為 R 組態之對掌碳原子，

R1 為羥基、C₁-C₃-烷氧基、芳基-C₁-C₃-烷氧基；

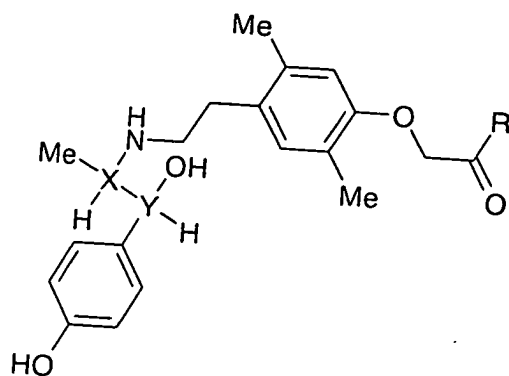
R2 基及 R3 基之一為氫原子，較佳為 R2，而另一基團為 C₁-C₃-烷基；

R4 為 C₁-C₃-烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

於本發明之範圍內，以根據通式 II 化合物為其醫藥上可接受性鹽為特佳。

式 II：



其中

X 為 R 或 S 對掌碳原子，較佳為 S 組態，

Y 為 R 或 S 對掌碳原子，較佳為 R 組態，

兩個立體中心較佳具有相反組態，亦即 (R; S) 或 (S; R)；

R 表示羥基、甲氧基或乙氧基，較佳為羥基或乙氧基。

最佳為化合物

● (-)-乙基 2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯

● (-)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸。

本發明配方可使用中性化合物，也可使用酸加成鹽或溶劑合物進行調配。鹽例如為與下列酸生成之鹽：無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸；或有機酸如乙酸、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、丁二酸、反丁烯二酸、對-甲苯磺酸、苯磺酸、甲烷磺酸、乳酸、抗壞血酸等。鹽可藉已知方法由中性化合物製備。

各種情況下，以鹽酸鹽為較佳鹽形式。就此方面而言，特別以 W0 2003024916 值得一提，及其中明白引用之參考文獻。前述鹽類中，於本發明範圍以 W0 2003024916 所述 (-)-乙基 2-[4-(2-([(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基)-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽化合物為特佳。

式 I 或式 II 化合物構成根據本發明之醫藥配方或藥物之一部分。

根據本發明，膀胱過動症之主訴可經由投予本發明化合物、醫藥配方或藥物之一而治療。

根據本發明之藥物可經口、經吸入、經靜脈或皮下途徑投予，或呈栓劑投予。以口服投藥為佳。

為了測定根據本發明配方之活性物質之最佳劑量，須考慮多項參數，例如病人年齡及體重以及疾病的性質及階段。

較佳人用劑量為每日 0.001 毫克至 1 克，較佳為 10 毫克至 500 毫克。

某些情況下，較小量即足，而其它情況下則需要較大總劑量。

依據治療計畫而定，每日總劑量可呈單劑投藥，或於一日分成數批投藥。治療計畫也包括兩次投藥間間隔時間大於一日。

供口服投藥，有多種醫藥配方可供利用，例如固體製劑、液體製劑、散劑、錠劑、糖衣錠劑、膠囊劑、包衣錠劑、粒劑、懸浮液劑、溶液劑、糖漿劑、舌下錠劑或其它劑型。

散劑之製法例如將活性物質粒子研磨成為適當尺寸。稀釋散劑可經由細研粉狀活性物質與無毒載劑例如乳糖，如此製成粉末而製備。其它適當載劑材料為其它碳水化合物例如澱粉或甘露糖醇。此等散劑選擇性含有矯味劑、保藏劑、分散劑、著色劑及其它藥理賦形劑。

膠囊劑可始於前述該種散劑或其它散劑包封於膠囊劑較佳為明膠膠囊，隨後將膠囊密封而製備。

也可將先前技術已知之潤滑劑導入膠囊內部，或用來密封兩段膠囊。膠囊劑口服投藥時之功效可藉添加崩散劑或增溶劑而提升，崩散劑或增溶劑例如為羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、經低碳取代之羥基丙基纖維素、碳酸鈣、碳酸鈉及其它物質。活性物質不僅可呈固體存在於鈣，同時也可使用界面活性物質等存在於懸浮液例如存在於植物油、聚乙二醇、甘油。

錠劑可藉壓縮粉狀混合物，然後加工而形成粒劑而製造。錠劑可含有各種賦形劑例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖（例如用於陰道用錠劑）、氯化鈉、尿素用於溶解錠或注

射錠、直鏈澱粉、前述不同類型纖維素等。甘油或澱粉例如可用作為保濕劑。

澱粉、藻蛋白酸、藻蛋白酸鈣、果酸、粉狀瓊脂、甲醛明膠、碳酸鈣、碳酸氫鈉、過氧化鎂及直鏈澱粉例如可用作為崩散劑。

至於抗崩散劑或溶液延遲劑，可使用例如蔗糖、三硬脂精、固體石蠟(較佳具有熔點於 50-52°C 範圍)；可可脂及氫化脂肪。

適當吸收加速劑包括尤其第四銨化合物、硫酸月桂酯鈉及皂素類。

醚也可用作為黏結分散劑(舉例)使用之親水劑或分解加速劑可使用鯨蠟醇、一硬脂酸甘油酯、澱粉、乳糖及濕潤劑(例如氣溶膠 OT、Pluronic(產品名，一種智慧型水膠)、Tweens)等。

下列化合物通常用作為額外賦形劑：Aerosil、Aerosol OT 乙基纖維素、Amberlite 樹脂(產品名，一種強酸性苯乙烯陽離子交換樹脂)、XE-88、Amijel、Amisterol、直鏈澱粉、Avicel 微晶纖維素、皂土、硫酸鈣、碳蠟 4000 及 6000(Carbowax 4000 及 6000)、鹿角菜膠、蓖麻蠟、纖維素、微晶纖維素、葡萄聚糖、糊精、製藥錠劑基劑、高嶺土、噴乾乳糖(USP)、lactosil、硬脂酸鎂、甘露糖醇、粒狀甘露糖醇、N. F. 甲基纖維素、Miglyol 812 中性油、奶粉、乳糖、nal-tab、nepol-直鏈澱粉、Pöfizer 結晶山梨糖醇、plasdane(產品名，一種合成的水溶性均聚物，含有

N-聚乙炔基吡咯啉酮)、聚乙二醇、聚乙炔基吡咯啉酮、Précisol、牛腳油(氫化)、熔解錠基劑、聚矽氧、stabiline、Sta-rx 1500(產品名,一種改質澱粉)、syloid(產品名,一種矽膠)、Waldhof 錠劑基劑、tablettol、鯨蠟滑石及硬脂滑石、Tego 金屬皂、果糖及泰羅斯(tylose,一種甲基纖維素)。以錠劑賦形劑 K(M25)為特別適合,也符合下列藥典的要求: DAB、Ph、Eur、BP 及 NF。

也可使用其它先前技術已知之賦形劑。

錠劑例如可藉直接壓縮製造。也可製備其它口服投藥用配方,例如溶液劑、糖漿劑、醃劑等。若有所需,化合物可經微包囊。

經由將化合物溶解於液體且藉皮下、肌肉或靜脈途徑注射可達成腸道外投藥。適當溶劑例如包括水或油性介質。

為了製備栓劑例如陰道子宮托劑,化合物可與低熔點水溶性或水不溶性材料調配,調配之材料例如為聚乙二醇、可可脂、高碳酯類(例如肉豆蔻酸酯、棕櫚酯)及其混合物。

為了製備經皮用配方,可製備軟膏劑、乳膏劑或硬膏劑。

【實施方式】

(-)-2-[4-(2-[[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸為(-)-乙基 2-[4-(2-[[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯之代謝產物,此乃一種新穎 β -3-激動劑對離體猴迫肌及大鼠膀胱的

作用。

本實驗證實(-)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸用於離體猴迫肌及大鼠膀胱之作用。

(實施例 1)

對離體猴迫肌張力之影響

方法

獼猴(兩性)迫肌經分離及切開。也準備氣管、心房及尿道切開製品。然後測試(-)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸對迫肌製品張力的影響。Carbachol 誘生氣管製品張力收縮、心房製品心搏率、以及內皮素-1-誘生尿道製品張力收縮也使用 Magnus 方法進行研究。

結果

(-)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸及 isoproterenol 二者皆可降低離體猴迫肌張力。兩種物質的 EC_{50} 值分別為 $8.2 \times 10^{-7} M$ 及 $1.9 \times 10^{-7} M$ 。使用兩種抗蕁毒鹼活性物質亦即 propiverine 或 oxybutynin 未觀察得迫肌的顯著鬆弛。各種情況下, isoproterenol 係以濃度相依性方式而降低 carbachol 誘生離體氣管張力收縮($\beta 2$ -AR-刺激功能)、以及提高離體心房心搏率($\beta 1$ -AR-刺激功能)。(-) - 2 - [4 - (2 - { [(1 S , 2 R) - 2 - 羥 基 - 2 - (4 - 羥 基 苯 基) - 1 - 甲 基 乙 基] 胺 基 } - 乙 基) - 2 , 5 - 二 甲 基 苯 氧 基] 乙 酸 顯 示 對 氣

管及心房的影響較小。(–)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸之迫肌選擇性較高約 1200 倍(比較對氣管之作用), 以及較高約 80 倍(比較對心房之作用)。(–)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸對內皮素-1-誘生離體尿道的張力收縮並未顯示任何影響。

(實施例 2)

於前列腺素(PG) E₂-誘生大鼠膀胱過動症研究模式之作用方法

大鼠使用戊基巴比妥鈉麻醉。導管植入膀胱及植入胃, 穿過皮下且固定於頸後以及封閉。植入導管後七日, 測定可自由活動之有意識大鼠的膀胱量計圖。以 6 毫升/小時速率連續滴注食鹽水入膀胱, 於膀胱量計參數穩定後, 連續滴注含 PGE₂(60 微莫耳/升)食鹽水來替代食鹽水至膀胱。排尿間隔時間穩定縮短後, 於下述條件下證實排尿間隔, 經胃投予(–)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽[0(媒劑), 0.1、1 或 10 毫克/千克為活體劑量]。投藥後測定膀胱量計參數 4 小時, 以相對於投藥前(0 小時)之百分比表示。

結果

膀胱內滴注 PGE₂, 造成排尿間隔的縮短及排尿量的降低。(–)-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-

甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽於 PGE₂-誘生大鼠膀胱過動症研究模式，可以劑量相依性方式延長排尿間隔，以及增加排尿量(圖 1 至 6)。

(實施例 3)

於脊索受傷誘生膀胱過動症研究模式之影響

方法

使用以醚麻醉的大鼠，於 Th9-Th10 高度進行脊椎處置。各大鼠使用 amikacin 10 毫克/活體肌肉注射處理 7 日，每日 2 次進行排尿管 2 週來防止膀胱過度膨脹。於脊索手術後約 6 週，大鼠使用戊基巴比妥鈉麻醉，將導管(PE-50: Nihon Becton Dickinson)植入膀胱及胃，穿過皮下，固定於頸後且封閉。導管植入後七日，進行膀胱量測。食鹽水以 12 毫升/小時速率滴注於膀胱。每次排尿停止食鹽水滴注。穩定後，證實於填充期有自發小型膀胱收縮。經胃投予 (-)-2-[4-(2-[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽 [0(媒劑)或 10 毫克/千克作為活體劑量]。投藥後 1 小時測定排尿參數，以相對於投藥前(0 小時)參數之百分比表示。

結果

填充期膀胱的自發小型收縮出現於脊索受傷大鼠。於此種脊索受傷誘生膀胱過動症研究模式，(-)-2-[4-(2-[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽可降低填充期膀胱

膀胱自發小型收縮的頻率(圖 7)。

(實施例 4)

於下泌尿道部分受阻的大鼠之膀胱過動症研究模式之作用方法

大鼠以戊基巴妥鈉麻醉。尿道用線結紮一根管子(寬：1 毫米)後拔除管子。於下尿路手術後 6 週，去除植入線，各導管插入膀胱及胃，穿過皮下固定於頸後及封閉。次日測定可自由活動有意識大鼠膀胱量計圖。食鹽水以 12 毫升/小時速率滴注於膀胱。每次排尿時，停止食鹽水的滴注。證實填充期出現穩定自發性小型膀胱收縮後，經胃投予 (-)-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽 [0(媒劑), 1 或 10 毫克/千克作為活體劑量]或 tolterodine(10 毫克/千克)。測定投予 (-)-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽或 tolterodine 後 1 小時之排尿參數，以占投藥前(0 小時)參數之百分比表示。

結果

於下泌尿道阻塞後 6 週，於大鼠觀察得填充期的自發小型膀胱收縮。經胃投予 (-)-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽可以劑量相依性方式降低自發小型膀胱收縮的振幅及頻率。(-)-2-[4-(2-[[[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-乙基)-2,5-二甲

基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽強度比 tolterodine(一種抗蕁毒鹼藥)更強(圖 8 及 9)。另一方面, (-)-2-[4-(2-{{(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基}胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽不會影響排壓力(圖 10)。結果顯示 (-)-2-[4-(2-{{(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基}胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽可抑制填充期之自發小型膀胱收縮, 但不影響排尿壓力, 提示該化合物可用於預防及治療膀胱過動症。

結論

(-)-2-[4-(2-{{(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基}胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸具有迫肌選擇性。此外, (-)-2-[4-(2-{{(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基}胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽經胃內投藥時, 可延長排尿間隔、增加排尿量、以及以劑量相依性方式降低自發小型膀胱收縮的振幅及頻率。如此顯示 (-)-乙基 2-[4-(2-{{(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基}胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯可用作為 (-)-2-[4-(2-{{(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基}胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸之「前藥」, 用作為膀胱過動症之治療劑, 且副作用比先前技術已知物質更少。

產業應用性

如前文說明, 如上通式(I)表示之化合物及其醫藥上可

接受之鹽極為可用於治療膀胱過動症。

【圖式簡單說明】

圖 1 為線圖，顯示胃內投予 (-)-2-[4-(2-[[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽(化合物 1)於投藥後 1 小時，對患有 PGE₂-誘生膀胱活動性過高之有意識大鼠之排尿間隔的影響。縱座標軸顯示排尿間隔(占投藥前百分比)，以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量(毫克/千克)。線圖符號*顯示與媒劑組之顯著差異於 p<0.05。

圖 2 為線圖，顯示胃內投予化合物 1 於投藥後 2 小時，對患有 PGE₂-誘生膀胱活動性過高之有意識大鼠之排尿間隔的影響。縱座標軸顯示排尿間隔(占投藥前百分比)，以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量(毫克/千克)。線圖符號*顯示與媒劑組之顯著差異於 p<0.05。

圖 3 為線圖，顯示胃內投予化合物 1 於投藥後 4 小時，對患有 PGE₂-誘生膀胱活動性過高之有意識大鼠之排尿間隔的影響。縱座標軸顯示排尿間隔(占投藥前百分比)，以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量(毫克/千克)。線圖符號*顯示與媒劑組之顯著差異於 p<0.05。

圖 4 為線圖，顯示胃內投予化合物 1 於投藥後 1 小時，對患有 PGE₂-誘生膀胱活動性過高之有意識大鼠之排尿量的影響。縱座標軸顯示排尿量(占投藥前百分比)，以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量(毫克/千克)。線圖符號*顯示與媒劑組之顯著差異於 p<0.05。

圖 5 為線圖，顯示胃內投予化合物 1 於投藥後 2 小時，對患有 PGE₂-誘生膀胱活動性過高之有意識大鼠之排尿量的影響。縱座標軸顯示排尿量（占投藥前百分比），以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量（毫克/千克）。線圖符號 * 顯示與媒劑組之顯著差異於 $p < 0.05$ 。

圖 6 為線圖，顯示胃內投予化合物 1 於投藥後 4 小時，對患有 PGE₂-誘生膀胱活動性過高之有意識大鼠之排尿量的影響。縱座標軸顯示排尿量（占投藥前百分比），以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量（毫克/千克）。線圖符號 * 顯示與媒劑組之顯著差異於 $p < 0.05$ 。

圖 7 為線圖，顯示於脊索受傷誘生膀胱過動症研究模式，胃內投予化合物 1 對填充期之自發小型膀胱收縮頻率之影響。縱座標軸顯示自發活性頻率（占投藥前百分比），以及橫座標軸顯示藥物種類。

圖 8 為線圖，顯示於下尿路部分阻塞之膀胱過動症研究模式，胃內投予化合物 1 對填充期之自發小型膀胱收縮振幅之影響。縱座標軸顯示自發活性振幅（占投藥前百分比），以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量（毫克/千克）。線圖符號 * 顯示與媒劑組之顯著差異於 $p < 0.05$ 。

圖 9 為線圖，顯示於下尿路部分阻塞之膀胱過動症研究模式，胃內投予化合物 1 對填充期之自發小型膀胱收縮頻率之影響。縱座標軸顯示自發活性頻率（占投藥前百分比），以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量（毫克/千克）。線圖符號 * 顯示與媒劑組之顯著差異於 $p < 0.05$ 。

圖 10 為線圖，顯示於下尿路部分阻塞之膀胱過動症研究模式，胃內投予化合物 1 對填充期之自發小型膀胱收縮排尿壓力之影響。縱座標軸顯示自發活性排尿壓力（占投藥前百分比），以及橫座標軸顯示藥物種類及劑量（毫克/千克）。線圖符號*顯示與媒劑組之顯著差異於 $p < 0.05$ 。

伍、中文發明摘要：

本發明係有關如歐洲專利申請案 EP 1095932 所述之苯氧基乙酸衍生物之新穎適應症領域。今日發現該案所述化合物適合用於製備膀胱激躁症(膀胱過動症)治療用藥。如此，利用此等活性物質，提供一種治療此種泌尿道症候群之治療方法。

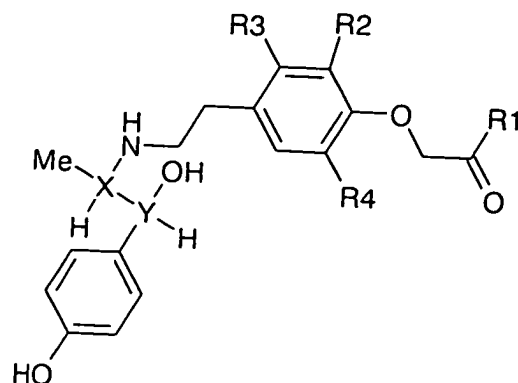
陸、英文發明摘要：

The present invention relates to a new field of indication for phenoxyacetic acid derivatives as described in European Patent Application EP 1095932. It has now been found that the compounds described therein are suitable for the preparation of a medicament for treating hyperactive bladder (overactive bladder). Accordingly, by means of these active substances, a method is provided for treating this urological syndrome.

拾、申請專利範圍：

1. 一種治療膀胱過動症之醫藥配方，包含一種通式 I 化合物作為活性成分，

式 I



其中

X 為 R 或 S 之對掌碳原子；

Y 為 R 或 S 之對掌碳原子；

R1 為羥基、C₁-C₆-烷氧基、芳基-C₁-C₆-烷氧基、一次胺基或一(C₁-C₆-烷基)胺基或二(C₁-C₆-烷基)胺基；

R2 及 R3 基團之一為氫原子，另一基團為氫原子、鹵原子、C₁-C₆-烷基、三氟甲基或 C₁-C₆-烷氧基；以及

R4 為鹵原子、C₁-C₆-烷基、鹵(C₁-C₆-烷基)、羥基、C₁-C₆-烷氧基、芳基-C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、硝基、胺基、一(C₁-C₆-烷基)胺基或二(C₁-C₆-烷基)胺基、胺基甲醯基、一(C₁-C₆-烷基)胺基甲醯基或二(C₁-C₆-烷基)胺基甲醯基；或 R4 對應於 -NHCOR₅ 基，此處 R₅ 為氫原子或 C₁-C₆-烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥配方，其中，該二立體中心 X 及 Y 具有相反組態。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥配方，其中，胺基形成之立體中心 X 為 S 組態，以及羥基形成之立體中心 Y 為 R 組態。

4. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥配方，其中，
R1 為羥基、C₁-C₃-烷氧基或芳基-C₁-C₃-烷氧基；
R2 及 R3 基之一為氫原子，另一基為 C₁-C₃-烷基；以及
R4 為 C₁-C₃-烷基；
或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥配方，其中，
R1 為羥基、甲氧基或乙氧基；
R2 為氫原子；
R3 為甲基；以及
R4 為甲基；
或其醫藥上可接受之鹽。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥配方，其中，
R1 為羥基或乙氧基；
或其醫藥上可接受之鹽。

7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥配方，其中，該化合物為與選自氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、丁二酸、反丁烯二酸、對-甲苯磺酸、苯磺酸、甲烷磺酸、乳酸或抗壞血酸中之任一種酸生成之醫藥上可接受之鹽。

8. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥配方，其中，該化合物為 (-)-乙基 2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯

基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯、(-)-乙基 2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽或(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-乙基)-2,5-二甲基苯氧基]乙酸。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之醫藥配方，其中，該配方為口服製劑。

10. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之醫藥配方，其中，該配方為栓劑。

11. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之醫藥配方，其中，該配方為皮膚用硬膏劑。

12. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之醫藥配方，其中，該膀胱過動症為神經原性膀胱活性過高。

13. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥配方，其中，該膀胱過動症為神經原性膀胱活性過高。

14. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥配方，其中，該膀胱過動症為神經原性膀胱活性過高。

15. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥配方，其中，該膀胱過動症為神經原性膀胱活性過高。

16. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之醫藥配方，其中，該膀胱過動症為特發性膀胱活性過高。

17. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥配方，其中，該膀胱過動症為特發性膀胱活性過高。

18. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥配方，其中，該膀胱

過動症為特發性膀胱活性過高。

19. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥配方，其中，該膀胱過動症為特發性膀胱活性過高。

拾壹、圖式：

圖 1

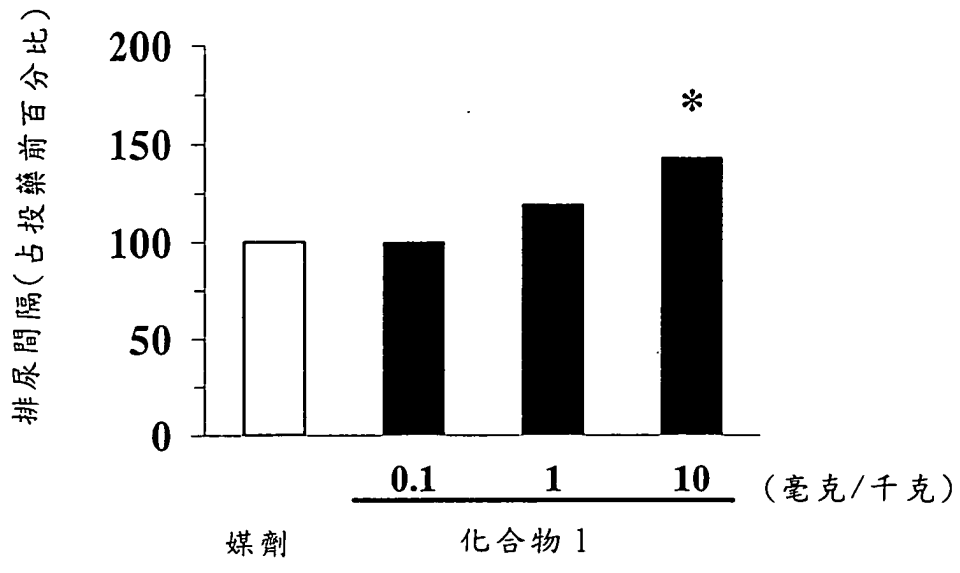


圖 2

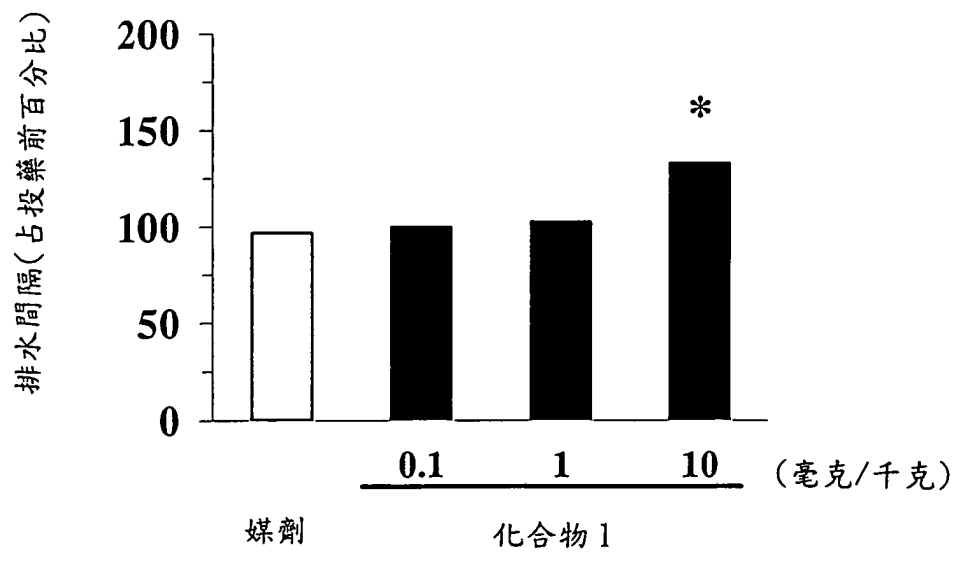


圖 3

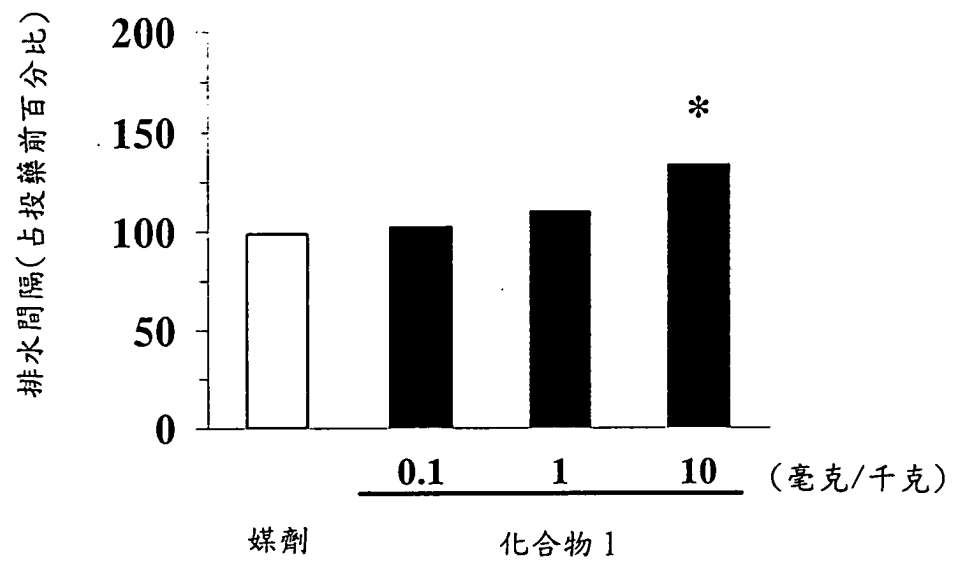


圖 4

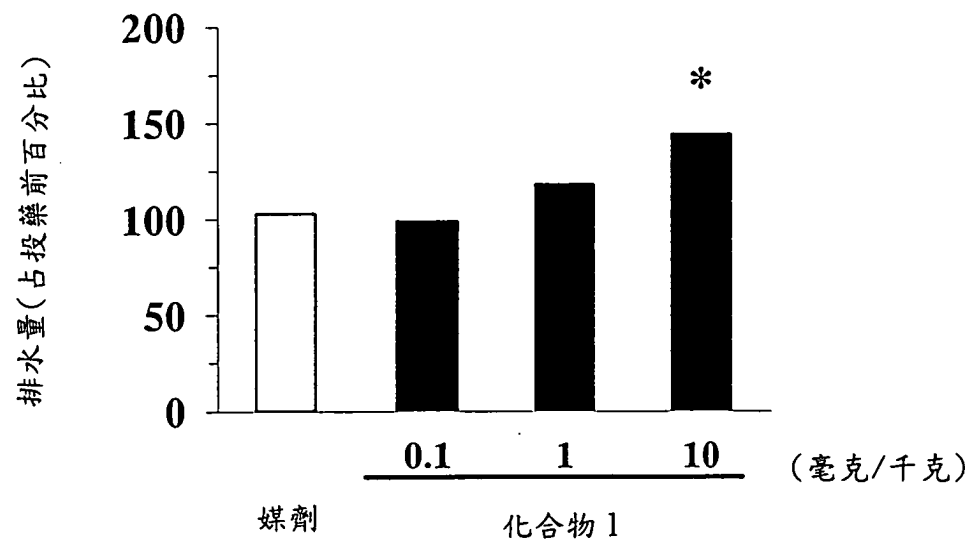


圖 5

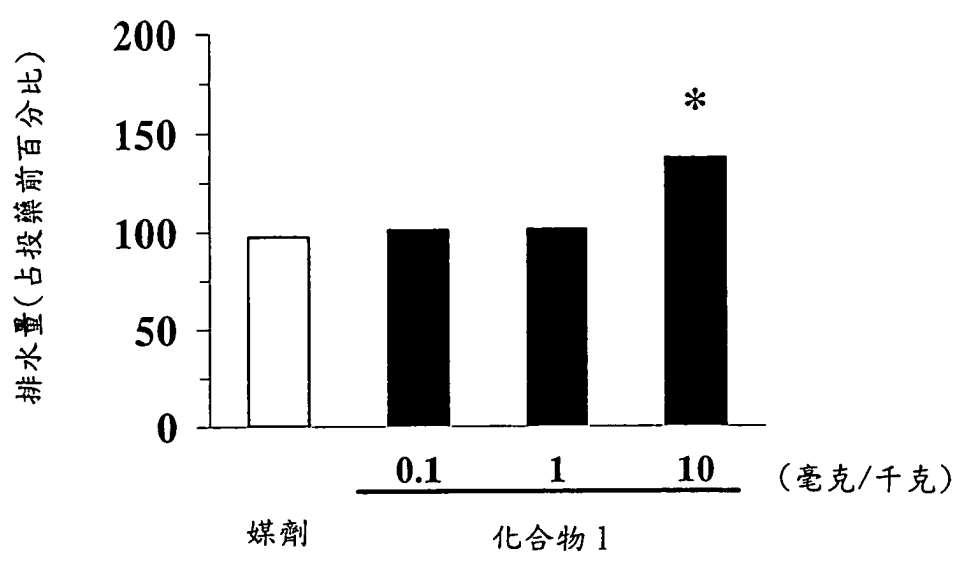


圖 6

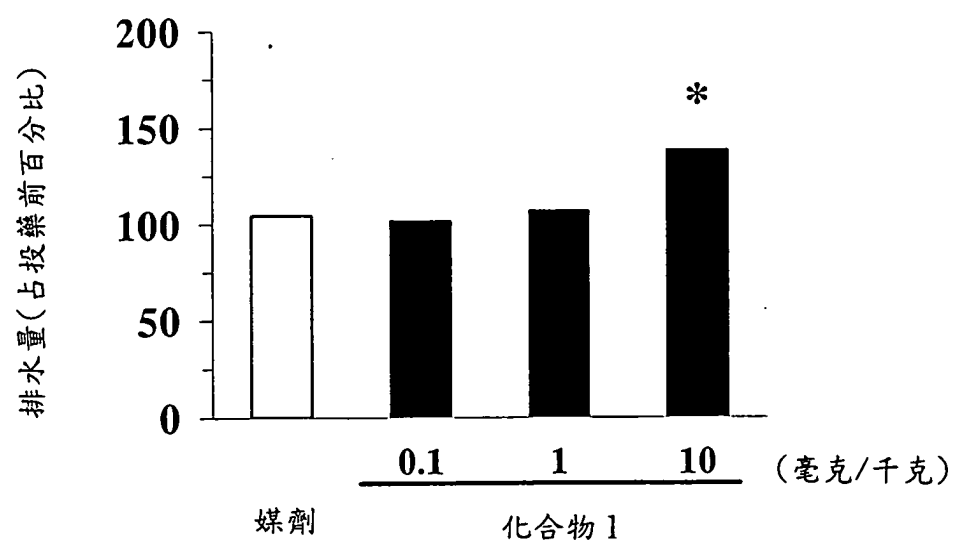


圖 7

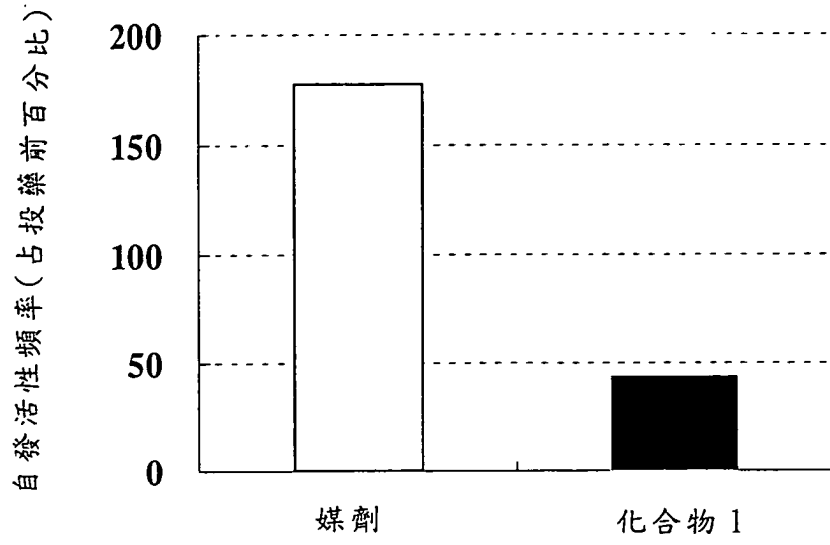


圖 8

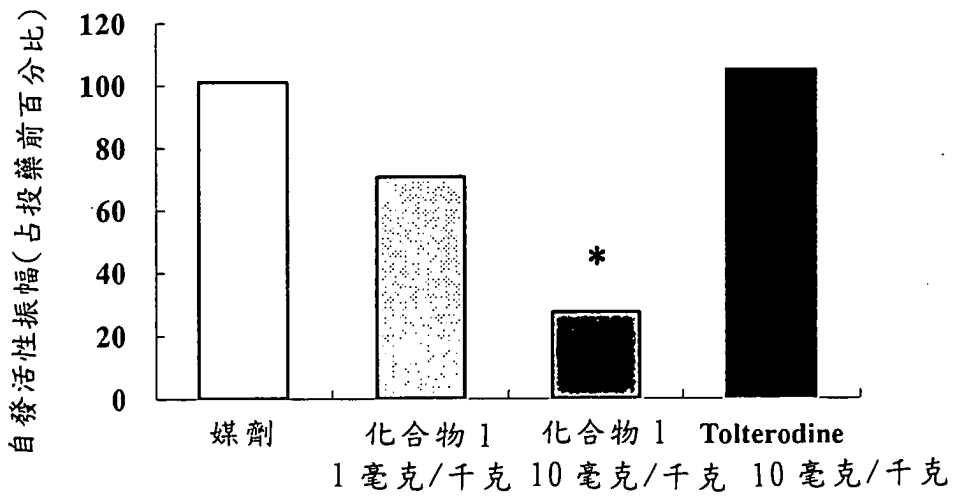


圖 9

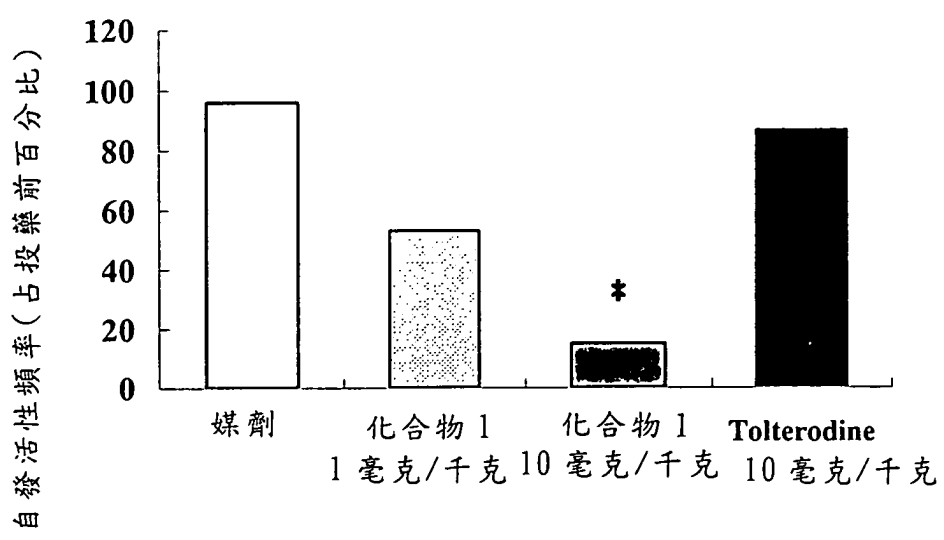
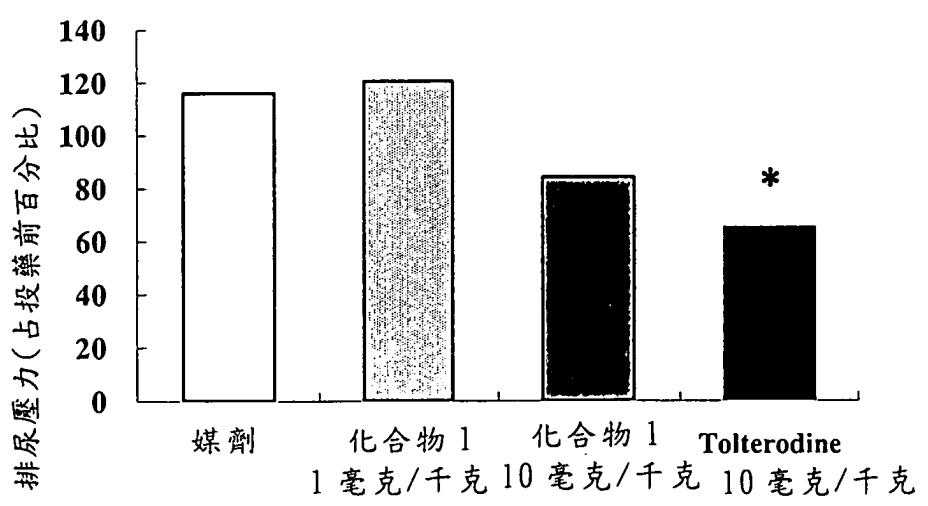


圖 10



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：