

I287984

承辦人代碼：

大類：

I P C 分類：

本案已向：

美 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號 ， ☒有 ☐無主張優先權

2000.10.17 60/241,078

2001.04.04 60/281,428

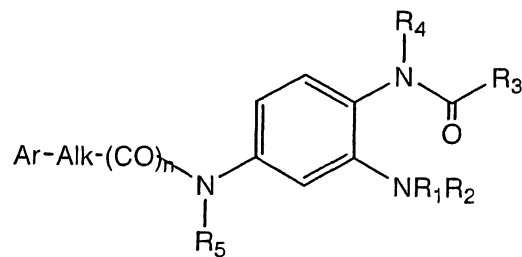
有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明（1）

本發明係關於利用具有調節鉀通道 KCNQ 族之化合物以調節膀胱組織之新穎方法，特別是具有打開或催動通道的化合物。本發明之方法包括治療、預防、抑制及改善衝動性尿失禁，也被稱為膀胱不穩定、神經發生性膀胱功能障礙、排空失能、膀胱活動過度或迫尿肌活動過度。本發明之方法也包括壓力與衝動性混合性尿失禁的預防和治療，包括與如前列腺增生所引起之二次性情況有關之尿失禁。

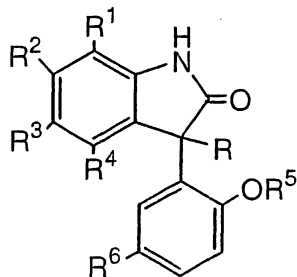
發明背景

美國專利案 5,384,330 號（Dieter 等人）教示藥理學上活性 1,2,4-三胺基苯衍生物之一般化學式：



及其特性為如抗癲癇症的、肌肉鬆弛的、解熱的及神經末梢止痛性物質。

美國專利案 5,565,483 號（Hewawasam 等人）教示下列化學式之化合物：



五、發明說明（2）

其中：R 為氫、羥基或氟；R¹、R²、R³ 及 R⁴ 各自獨立為氫、C₁₋₄ 烷基、鹵素、三氟甲基、苯基、對甲基苯基或對三氟甲基苯基；或 R¹ 和 R²、R² 和 R³ 或 R³ 和 R⁴ 連結一起形成苯融合環；R⁵ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；而 R⁶ 為氯或三氟甲基；或無毒性之其製藥上可接受的鹽類、溶質或水合物，這些為治療局部缺血、抽搐及氣喘之有用的鉀通道開啓物。

刊登在「分子藥理學」期刊（Molecular Pharmacology）58 期（2000 年）第 253 至 262 頁上之 Main 等人所發表之文章「經由新穎的抗痙攣藥銳停鉀百（Retigabine）調節 KCNQ2/3 鉀通道」中，描述銳停鉀百（D23129；N-[2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-苯基]胺甲酸乙酯)在以 3-重（3-fold）方法調節卵母細胞之鉀通道 KCNQ2/3 的活性，例如銳停鉀百將依賴通道活性的電壓轉換成較過極化膜電位，因而增加通道活性速率並使通道去活化變慢。

美國專利案 5,849,789 號和 5,852,053 號（皆為 Rostock 等人）教示銳停鉀百之使用於治療神經退行性失調包括那些與中風有關的神經退行性失調。

美國專利案 5,914,425 號（Meisel 等人）教示新穎的銳停鉀百結晶形式。

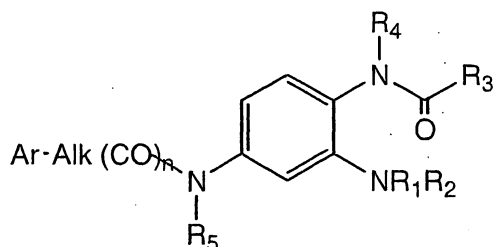
美國專利案 6,117,900 號教示銳停鉀百，即為 N-[2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-苯基]胺甲酸乙酯，於治療神經病理性疼痛的使用。

五、發明說明（3）

發明說明

本發明包含調節哺乳類膀胱組織，尤其包括為維持膀胱控制而使用的方法，本方法包含給予哺乳類為此所需之製藥上有效量之化合物（其作用如同鉀通道 KCNQ 族之催動劑或開啓者，包括單獨或合併之 KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4 及 KCNQ5 鉀通道）。本發明之特別具體例包括在此描述之一或多個鉀通道 KCNQ2/3 催動劑或開啓物之使用方法。本發明另一系列方法包含一或多個 KCNQ3/5 鉀通道催動劑或開啓物之使用。

本發明方法之有用的化合物中為那些揭示在美國專利案 5,384,330 號 (Dieter 等人) 之化合物，其內容在此以參考資料併入。包括那些具有下列化學式之化合物：



其中：

R_1 選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烷醯基或 Ar 自由基；

R_2 選自氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 選自、 C_1 - C_6 烷氧基、 NH_2 、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 二烷基胺基、被 Ar 自由基取代之胺基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯烴基、 C_2 - C_6 炔基、Ar 自由基或 ArO -自由基；

五、發明說明 (4)

R_4 選自氫、 C_1-C_6 烷基或 Ar 自由基；

R_5 選自氫、 C_1-C_6 烷基或 Ar 自由基；

Alk 指示具有 1-9 個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基，其也可被 Ar 自由基取代；

Ar 為自由基 R_6 、 R_7 及 / 或 R_8 取代苯基自由基，其自由基 R_6 、 R_7 或 R_8 為相同或不同的，且以下列表示： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烷醯氧基、鹵素、羥基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-NH-$ C_1-C_6 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO-$ 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、 $-CON(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-CONHAr$ 、 $-NH-CO-$ C_1-C_6 烷基、 $-NHCO-Ar$ 、 $-NHCO-$ C_1-C_6 烷氧基、 $-N-H-CO-Ar$ 、 $-NHCO-NH_2$ 、 $-NHCO-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCO-NHAr$ 、 $-NH-SO_2-$ C_1-C_6 烷基、 $-NH-SO_2Ar$ 、 $-NH-SO_2-$ 硝基苯基、 $-SO_2-OH$ 、 $-SO_2-C_1-C_6$ 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、 $-SO_2-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2-NHAr$ 、 $-SO_2-$ C_1-C_6 烷氧基；

n 為 0 或 1；

或為其製藥上可接受的鹽類。

其烷基、鹵烷基、烯烴基、炔基、烷氧基、烷胺基、烷烯胺基、烷烯氧基、烷烯基一般而言可為直鏈或支鏈。同樣也應用於烷基及烷氧基，即使是由較複雜之自由基（例如為單烷基、二烷基胺基、烷烯基胺基、碳烷氧基、烷基

五、發明說明（5）

羰基及同源基之型式）組成。 C_3-C_7 環烷基以環戊烷或環己烷為較佳， C_2-C_6 烯烴基以烯丙基為代表較佳， C_2-C_6 烷炔基以炔丙基為代表較佳。

鹵素原子為氯、溴或氟，特別是氯或氟。烷基及烷氧基就其本身或就較複雜的自由基組成物而論特別在於 1-4 個碳原子，1 或 2 個碳原子為較佳。烷烯基如烷烯基胺基或烷烯氧基特別在於 2-4 個碳原子，2-3 個碳原子為較佳。Alk 特別在於 1-3 個碳原子，1 或 2 個碳原子為較佳。

這群中較佳的化合物為：

2-胺基-4-（4-氟苯甲基胺基）-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-（4-三氟甲基苯甲基胺基）-1-乙氧基羰基胺基-苯；

2-胺基-4-苯甲基胺基-1-乙氧基羰基胺基-苯；

2-胺基-4-（3,5-二氯苯甲基胺基）-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-（3,5-二氯苯甲基胺基）-1-丙氧基羰基胺基苯；

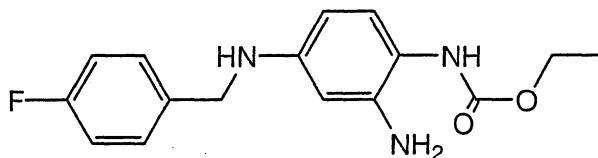
2-胺基-（2-二氯苯甲基胺基）-1-（二乙基胺甲醯基胺基）苯；及

1,2-二乙醯胺基-4-（4-氟苯甲基胺基）苯

在本發明方法所使用之化合物中最佳的為 N-[2-胺基-4-（4-氟苯甲基胺基）-苯基]胺甲酸和其製藥上可接受之鹽類及酯類。其中特別喜好的為銳停鉀百，即 N-[2-胺基-4-

五、發明說明（6）

（4-氟苯甲基胺基）-苯基]胺甲酸乙酯（CAS 認證 150812-12-7 號），其具有下列化學式：

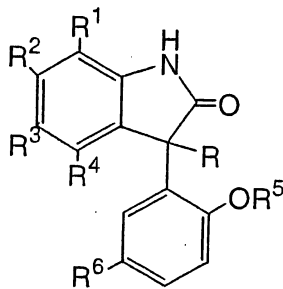


在本發明法中，銳停鉀百之代謝物型式也很有用，其可由接受 N-[2-胺基-4-（4-氟苯甲基胺基）-苯基]胺甲酸乙酯之接受者的血液、尿液或糞便中分離出。代謝物包括銳停鉀百之配糖體[4-（4-氟-苯甲基胺基）-2-（3, 4, 5-三羥基-6-羥基甲基-4 氫吡喃-2-基胺基）-苯基]-胺甲酸乙酯及其二個葡萄糖（甘）酸（glucoronide）同源物：6-[2-乙氧基羰基胺基-5-（4-氟-苯甲基胺基）-苯基胺基]-3,4,5-三羥基-4 氫-吡喃-2-羧酸及 6-[(3-胺基-4-乙氧基羰基胺基-苯基)-（4-氟-苯甲基）-胺基]-3,4,5-三羥基-4 氫-吡喃-2-羧酸。進一步代謝物包括 N-[2-胺基-4-（4-氟-苯甲基胺基）-胺基]-乙醯胺，其環狀同源物（4-氟-苯甲基胺基）-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)胺基和 N-[2-胺基-4-（4-氟-苯甲基胺基）-胺基]-乙醯胺之葡萄糖（甘）酸同源物 6-[(4-乙醯胺基-3-胺基-苯基)-（4-氟-苯甲基）-胺基]-3, 4, 5-三羥基-4 氫-吡喃-2-羧酸及 6-[(2-乙醯胺基-5-（4-氟-苯甲基胺基）-苯基胺基]-3, 4, 5-三羥基-4 氫-吡喃-2-羧酸。

本發明方法中之揭示在 1996 年 10 月 15 日所核發之美

五、發明說明（7）

國專利案 5,565,483 號（Hewawasam 等人）之化合物也很
有用，其內容在此以參考資料並入。這些化合物包括具有
下列化學式之取代 3-苯基脛吡啶化合物：



其中：

R 為氫、羥基或氟；

R¹、R²、R³ 及 R⁴ 各自獨立為氫、C₁₋₄ 烷基、鹵素、三氟
甲基、苯基、對甲基苯基或對三氟甲基苯基；或 R¹ 和 R²
、R² 和 R³、R³ 和 R⁴ 連結在一起形成苯并熔環；

R⁵ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；及

R⁶ 為氯或三氟甲基；

或其無毒性的製藥上可接受的鹽、溶劑化物或氫氧化物
。

一群有用之取代 3-苯基脛吡啶化合物和本發明包括上述
R 為氫之化合物。此等化合物之另一子群包括其 R¹、R²、
R³ 及 R⁴ 各自獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基、鹵素、三氟甲基，且
當 R¹ 和 R⁴ 為氫；R² 或 R³ 為苯基、對甲基苯基或對三氟甲
基苯基；或 R¹ 和 R²、R² 和 R³、R³ 和 R⁴ 連結在一起形成苯
并熔環；R⁵ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；及 R⁶ 為氯或三氟甲基或其製

五、發明說明（8）

藥上可接受的鹽。

此等無限制性之取代 3-苯基羥吡啶化合物的例子為：

(±) -3- (5-氯-2-甲氧基苯基) -1,3-二氫-3-羥基-6- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-甲氧基苯基) -1,3-二氫-6- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-羥基苯基) -1,3-二氫-3-羥基-6- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-羥基苯基) -1,3-二氫-6- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-羥基苯基) -4,6-二氯-1,3-二氫-3-羥基-2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-羥基苯基) -1,3-二氫-3-羥基-7- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-羥基苯基) -1,3-二氫-3-羥基-4- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -1,3-二氫-3-羥基-3-[2-羥基-5- (三氟甲基) 苯基]-6- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-羥基苯基) -1,3-二氫-3-羥基-4,6-二 (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(-) -3- (5-氯-2-甲氧基苯基) -1,3-二氫-3-羥基-6- (三氟甲基) -2H-吡啶-2-酮；

(±) -3- (5-氯-2-羥基苯基) -1,3-二氫-3-羥基-6-

五、發明說明（9）

（三氟甲基）-2H-吡啶-2-酮；

（-）-3-（5-氯-2-羥基苯基）-1,3-二氫-3-羥基-6-（三氟甲基）-2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-甲氧基苯基）-1,3-二氫-3-氟-6-（三氟甲基）-2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-羥基苯基）-1,3-二氫-3-羥基-苯并[g]2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-羥基苯基）-1,3-二氫-6-苯基-2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-羥基苯基）-1,3-二氫-2H-苯并[g]吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-甲氧基苯基）-1,3-二氫-3-氟-6-苯基-2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-甲氧基苯基）-1,3-二氫-3-氟-6-碘基-2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-羥基苯基）-1,3-二氫-6-（4-甲基苯基）-2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-甲氧基苯基）-1,3-二氫-3-氟-7-（三氟甲基）-2H-吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-羥基苯基）-1,3-二氫-2H-苯并[e]吡啶-2-酮；

（±）-3-（5-氯-2-甲氧基苯基）-1,3-二氫-3-氟-5-甲基-2H-吡啶-2-酮；

五、發明說明（10）

(±) -3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氫-3-氟-4,6-二(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮；

(±) -5-溴基-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氫-3-氟-2H-吡啶-2-酮；

(±) -3-(5-氯-2-羥基苯基)-1,3-二氫-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-吡啶-2-酮；

(±) -3-(5-氯-2-羥基苯基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮；

(±) -5-溴基-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氫-3-羥基-2H-吡啶-2-酮；

(±) -3-(5-氯-2-羥基苯基)-4,6-二氯-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮；

(±) -3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氫-3-羥基-6-碘基-2H-吡啶-2-酮；

(±) -3-(5-氯-羥基苯基)-1,3-二氫-6-碘基-2H-吡啶-2-酮；

(±) -3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,3-二氫-3-羥基-2H-苯并[f]吡啶-2-酮；

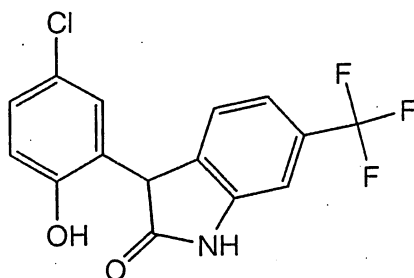
(±) -3-(5-氯-2-羥基苯基)-1,3-二氫-3-羥基-2H-苯并[f]吡啶-2-酮；及

(±) -3-(5-氯-2-羥基苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[f]吡啶-2-酮；

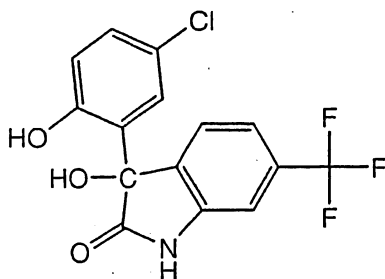
和其製藥上可接受之鹽類。

五、發明說明 (11)

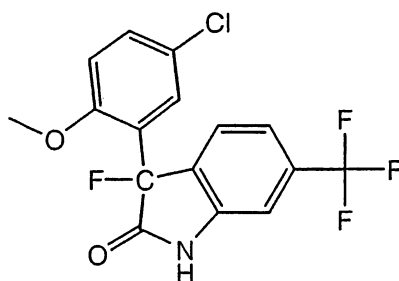
這群中較佳的化合物中爲：



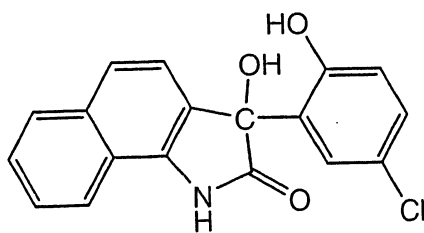
(±) - 3 - (5 - 氯 - 2 - 羥基 苯 基) - 1, 3 - 二 氫 - 6 - (三 氟 甲 基) - 2H - 吲 哚 - 2 - 酮 ；



(±) - 3 - (5 - 氯 - 2 - 羥基 苯 基) - 1, 3 - 二 氫 - 3 - 羥 基 - 6 - (三 氟 甲 基) - 2H - 吲 哚 - 2 - 酮 ；

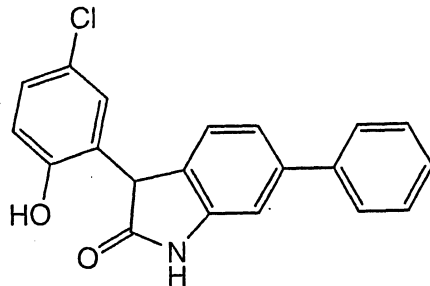


(±) - 3 - (5 - 氯 - 2 - 甲 氧 基 苯 基) - 1, 3 - 二 氫 - 3 - 氟 - 6 - (三 氟 甲 基) - 2H - 吲 哚 - 2 - 酮 ；

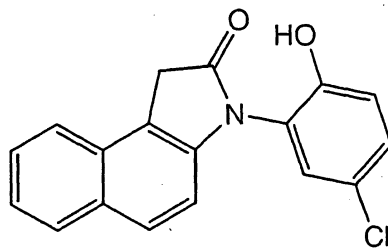


五、發明說明 (12)

(±) - 3 - (5 - 氯 - 2 - 羥基 苯基) - 1,3 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2H - 苯并 [g] 吡啶 - 2 - 酮 ;



(+) - 3 - (5 - 氯 - 2 - 羥基 苯基) - 1,3 - 二氫 - 6 苯基 - 2H - 吡啶 - 2 - 酮 ; 及



(±) - 3 - (5 - 氯 - 2 - 羥基 苯基) - 1,3 - 二氫 - 2H - 苯并 [e] 吡啶 - 2 - 酮 ;

此等取代 3 - 苯基羥吡啶化合物之製藥上可接受的鹽類型式包括那些被當作鹼基加成而形成之化合物，包括使用適當無機鹼（如鹼金屬和鹼土金屬，例如鈉、鉀、鎂和鈣金屬離子）形成之化合物。該化合物可依美國專利案 5,565,483 所述施行。在哺乳類（包括人類）之製藥上有效量可從每公斤體重約 0.1pg 至約 100mg，腸胃外給藥之有效劑量能以每公斤體重約 1pg 至約 10mg 給予。

本發明之方法於哺乳類經歷或感受到膀胱不穩定或尿失禁時之誘導、協助或維持所欲之膀胱控制是有用的。這些

五、發明說明（13）

方法包括與膀胱有關之泌尿情況和膀胱不穩定（包括夜間遺尿症、夜漏症、排空失能及尿失禁）之預防、治療或抑制。本發明方法也可治療或預防因前列腺增生所導致之膀胱二次性不穩定。在此所述之化合物在促進不論何時想要暫時延遲排尿上也有用。本發明之化合物也可被利用於穩定膀胱及治療或預防哺乳類因衝動性尿失禁、壓力性尿失禁或衝動性與壓力性結合之尿失禁所引起之失禁，也可應用於衝動性與壓力性之混合型失禁。這些方法包括協助預防和治療如前列腺增生所導致之膀胱二次性不穩定。

此等方法也可被利用於提供接受者以控制排尿衝動和頻率。本發明方法包括衝動性尿失禁（即為如膀胱不穩定、神經源性膀胱、排空失能、膀胱活動過度、迫肌過度活性、迫肌過度反射或不受約束的膀胱）之治療、預防、抑制和改正。

如上所述，本發明方法包括治療、預防、抑制和改正過度活動或不穩定的膀胱、神經發生性膀胱或過度反射的膀胱。這些用法包括（但並不被限制於）那些因前列腺炎、前列腺增生、間質性膀胱炎、泌尿道感染或陰道炎引起之膀胱活性和不穩定之泌尿急迫。本發明方法也可用於協助抑制或改正經常性急尿症候和怠惰的膀胱（即所謂的罕見的排空症候）。

本發明方法也可用於治療、預防、抑制或限制因給予其他藥物所引起之尿失禁、膀胱不穩定或泌尿衝動，包括利

五、發明說明（14）

尿劑、血管增壓素之拮抗劑、抗乙酰膽鹼性藥、 α -腎上腺性拮抗劑或鈣離子通道阻斷物。

本發明之方法於誘導或協助膀胱控制或者預防或治療在此描述之人類疾病（包括成人或小兒科）所需之緩和。然而，它們也可被利用於獸醫應用，尤其包括犬及貓膀胱之控制方法，若必須的話，本方法也可使用於農場動物，如羊、牛、豬及馬。

此法施用於獸醫之實行可利用一般口服的、直腸的、非腸胃道的或靜脈內給藥的方法來利用，在大部分情況下家庭伴侶動物使用之最佳方式為口服藥錠或膠囊，或將配藥上未滲水之化合物、粉末或顆粒與可咀嚼的或液態之獸醫藥方混合於該動物可接受的食物或液體中。

在此所使用之名稱於”製藥上（pharmaceutically）有效量”或”治療上有效量”係指每一製藥合成物有效成分之全部量或足以顯示有意義的患者利益之方法，例如尿失禁之治療及預防或改正、過度的或不欲的衝動性排尿、或降低尿失禁發生頻率。當個別應用有效組成成分而單獨給予時，會提及該單獨組成成分之名稱。當應用組成成分時，會提及造成治療效果之該有效組成成分之合併量，不管是合併、連續或同時給予。

本發明方法可由上述美國專利案 5,384,330 號之有效化合物之每日劑量從每公斤約 0.1mg 至約 10mg 而達成。劑量可以單一的攝生法給予，如只在睡前或旅遊前給予、或

五、發明說明（15）

以被分成二次或多次劑量之連續的攝生法於一天內給予。人類給藥在劑量上可由約 50mg（每日二次）至約 500mg（每日二次），單劑之較佳劑量由約 100mg（每日二次）至約 300mg（每日二次）。

本發明之 KCNQ 鉀通道催動劑在本法中也可與其它對膀胱控制或尿失禁之治療或抑制有效之製藥上有效量藥物合併使用。例如，本化合物可與去氨加壓素醋酸鹽（可由 Aventis Pharmaceuticals 所製之 DDAVP[®]鼻噴劑或藥錠獲得，也可由 Ferring Pharmaceuticals Inc 所製之去氨加壓素醋酸鹽鼻腔軟管獲得）一起給予。其他可一起使用的產品包括脫樂丁（tolterodine）酒石酸鹽（可由 Pharmacia & Upjohn 藥廠所製之 DETROL[™]藥錠獲得）、鹽酸羥丁寧氯化物（可由 ALZA Pharmaceuticals 藥廠所製之 DITROPAN[®]藥錠或噴劑或 DITROPAN XL[®]長效性釋放藥錠獲得）、普魯本辛溴化物（可由 Roxane Laboratories Inc 藥廠所製之藥錠）、曼陀羅素和曼陀羅素硫酸鹽（可由 PolyMedica Pharmaceuticals Inc（U.S.A.）藥廠所製之 CYSTOPAZ[®]藥錠和 CYSTOPAZ-M[®]藥效漸漸釋放的膠囊獲得）、曼陀羅素溴化氫、黃酮哌酯 HCl（ALZA Pharmaceuticals 藥廠所製之 URISPAS[®] 100 mg）、丙咪嗪 HCl（Geneva Pharmaceuticals 藥廠所製之 10、25、50mg 藥錠）、苯基丙醇胺、咪唑啉（midodrine）HCl（Shire US 藥場所製之 2.5mg 和 5mg 之 PROAMATINE[®]藥錠）

五、發明說明（16）

、苯氧基苯甲醯胺 HCl (WellSpring Pharmaceuticals Corporation 藥廠所製之 DIBENZYLINE[®]膠囊) 和哌唑嗪 HCl (Pfizer 所製之 MINIPRESS[®]膠囊)。此等每一藥物可以在製藥上有效量和在此群已熟知技藝來給予，包括那些列在由位於蒙菲爾 (Monvale) 之醫藥經濟公司 (Medical Economics Company, 郵遞區號 NJ 07645-1742) 出版的醫師台式參考書 (Physicians's Desk Reference, 55 Edition, 2001) 上，與其有關的部分在此併入參考資料。本發明之 KCNQ 鉀通道催動劑也可與一種或多種血管升壓素催動劑化合物同時使用，但並不限於那些在美國專利案 6,194,407 (Failli 等人)、美國專利案 6,090,803 (Failli 等人)、美國專利案 6,096,736 (Ogawa 等人) 和美國專利案 6,096,735 (Ogawa 等人) 所描述之化合物。

美國專利案 5,384,330 所描述之化合物包括銳停鉀百，可使用一般製藥的賦形劑或媒介物口服給予，最好是被塗覆或包含在硬或軟的明膠膠囊中。那些包含在硬的明膠膠囊之口服配方的例子中，其活性化合物約佔該配方的 45 至 50 重量%。微晶纖維素佔約 43 至約 47 重量%，聚烯吡酮佔約 3 至約 4 重量%，二氧化矽和硬脂酸鎂各佔約 0.3 至約 0.7 重量%。

含有 50 mg、100 mg 及 200 mg 銳停鉀百膠囊之特別實例可利用下列之化合物配製：

五、發明說明 (17)

50mg 銳停鉀百膠囊

<u>組成成分</u>	<u>量 / 膠囊</u>
銳停鉀百	50.0 mg
微晶纖維素, NF	45.5 mg
聚烯吡酮, USP	3.5 mg
二氧化矽, 膠狀的、無水的, NF	0.5 mg
硬脂酸鎂, EP	0.5 mg
理論的足夠重量	100 mg

100mg 銳停鉀百膠囊

<u>組成成分</u>	<u>量 / 膠囊</u>
銳停鉀百	100.0 mg
微晶纖維素, NF	91 mg
聚烯吡酮, USP	7 mg
二氧化矽, 膠狀的、無水的, NF	1 mg
硬脂酸鎂, EP	1 mg
理論的足夠重量	200 mg

200mg 銳停鉀百膠囊

<u>組成成分</u>	<u>量 / 膠囊</u>
銳停鉀百	200.0 mg
微晶纖維素, NF	182 mg
聚烯吡酮, USP	14 mg

五、發明說明（18）

二氧化矽，膠狀的、無水的，NF	2 mg
硬脂酸鎂，EP	2 mg
理論的足夠重量	400 mg

上述配方之組成成分可以下列步驟準備：

- 1) 分別秤量活性成分銳停鉀百（以通過 800 微米篩子篩選過的為最佳）與微晶纖維素成分。
- 2) 溶解聚烯吡酮，USP 於純水中以準備粒化溶液。
- 3) 將第 1 步驟之成分置入合適的攪拌機完全地混合。
- 4) 將第 3 步驟之混合物通過 1000 微米篩子，且將篩選過的混合物置入具液化層的粒化器容器中。
- 5) 混合時，將液化層之粒化器的組成成分加熱至生成物溫度為 27℃。
- 6) 將步驟 2 之粒化溶液加至液體層。
- 7) 將液體層之粒狀產物乾燥。
- 8) 秤量膠體之二氧化矽成分（以通過 1000 微米篩子篩選過為最佳），和硬脂酸鎂（以通過 600 微米篩子篩選過為最佳）。
- 9) 將二氧化矽和硬脂酸鎂成分加入粒化器容器之液體層（含有第 7 步驟乾燥的顆粒）且完全地混合。
- 10) 將第 9 步驟之混合成分篩選，以通過 800 微米篩子篩選的為最佳。
- 11) 將最後篩過的成分轉移至合適的攪拌機且完全地混

五、發明說明（20）

組織盆而此過極化會被反轉。以 $IC_{50} 3.5 \pm 0.9 \mu M$ ($n=14$) 之銳停鉀百會使分離的碳醯膽鹼收縮的鼠膀胱帶放鬆。藉由 M-電流阻斷劑林歐派錠和 XE-991 此放鬆會被送轉。

四、中文發明摘要（發明之名稱：調節膀胱功能之醫藥組成物）

本發明提供利用 KCNQ 鉀通道催動劑（包括單獨或合併之 KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4 和 KCNQ5）以維持哺乳類膀胱控制或治療其尿失禁之方法和製藥合成物。此等方法中有用的化合物包括描述在美國專利案 5,384,330 號（Dieter 等人）之 1,2,4-三胺基-苯之衍生物和美國專利案 5,565,483 號（Hawawasam 等人）之取代 3-苯基羥吲哚化合物。本發明之較佳化合物為 N-[2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-苯基]胺甲酸乙酯，即為銳停鉀百(Retigabine)。

英文發明摘要（發明之名稱：PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODULATING BLADDER FUNCTION）

This invention provides methods and pharmaceutical compositions for maintaining bladder control or treating urinary incontinence in a mammal utilizing agonists of KCNQ potassium channels, including KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 and KCNQ5 potassium channels, alone or in combination. Compounds useful in these methods include the 1,2,4-triamino-benzene derivatives described in U.S. Patent No. 5,384,330 (Dieter et al.) and the substituted 3-phenyl oxindole compounds described in U.S. Patent No. 5,565,483 (Hewawasam et al.). Among the preferred compounds of this invention is N-[2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl]carbamic acid ethyl ester, also referred to as retigabine.

公告本

I287984

92年9月30日 修正 補充

申請日期	90. 10. 15
案 號	90125411
類 別	A61K 31/167, 31/4015, 31/4045, A61P 13/00

(以上各欄由本局填註)

發明 專利 說明 書 (92年9月修正)

一、發明 新型 名稱	中 文	調節膀胱功能之醫藥組成物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODULATING BLADDER FUNCTION
二、發明 創作 人	姓 名	1. 阿根提厄瑞湯瑪斯麥可 (ARGENTIERI, Thomas Michael) 2. 雪爾登傑佛瑞霍華德 (SHELDON, Jeffrey Howard) 3. 鮑爾比馬克羅伯特 (BOWLBY, Mark Robert)
	國 籍	1. ~ 3. 美國
	住、居所	1. 美國賓夕法尼亞州 19067 亞德里達比街 1008 號 2. 美國賓夕法尼亞州 19426 特雷普銀葉圓環 412 號 3. 美國賓夕法尼亞州 18954 理契巴羅卡司林道 17 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	惠氏公司 (Wyeth)
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)

五、發明說明（19）

合。

步驟 11 所得之最後組成混合物可依其所欲而利用一般的藥錠賦形劑或媒介物來覆以被膜、包入膠囊或壓縮成藥錠。在本發明範圍中，可以知道口服劑量型式可使用根據列在上述特別配方之活性成分個別量之組成物來準備。於獸醫使用時，步驟 11 之最後混合物可直接給予或混入問題動物可接受的食物中給予，更進一步，混合物可如上述製成藥錠、膠囊或被膜產品，或與一般獸醫藥品或食品結合。

於靜脈給藥時，可準備在此所描述之美國專利案 5,384,330 號化合物並以一般凍乾法保持，於給予前再以靜脈注射可接受的食鹽水（例如 0.9% 食鹽水）恢復。若需要時，靜脈給藥之配方可以靜脈內及製藥上可接受的酸（如甲磺酸）調整其 pH 值。

在鼠之膀胱 KCNQ1、3 及 5 表現和 M-電流（M-current）活性

使用定量的 rtPCR，確認在鼠膀胱之 KCNQ1、KCNQ3 及 KCNQ 5 鉀通道的表現，以 KCNQ 5 表現量最高（ $0.2 \pm 0.1 \text{ ng KCNQ5 mRNA/GAPDG mRNA}$ ）。為進一步探查膀胱之 M-電流活性，使用標準的 patch-clamp 技術於分離出的膀胱平滑肌細胞來上測試銳停鉀百（ $10 \mu\text{M}$ ，M-電流催動劑）。暴露於銳停鉀百顯著地增加對伊保林毒素（iberiotoxin）不敏感的向外電流且與 $17.8 \pm 3.0 \text{ mV}$ （ $n=5$ ）膜電位過極化有關。加入林歐派錠（linopirdine）（M-電流催動劑 $50 \mu\text{M}$ ）至

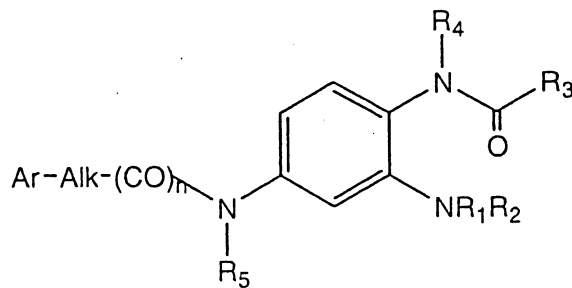
六、申請專利範圍

第 90125411 號「調節膀胱功能之醫藥組成物」專利案

(92 年 9 月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種用於誘導或維持哺乳類膀胱控制之醫藥組成物，其包含藥理學上有效量選自下式化合物之 KCNQ 鉀通道催動劑



其中：

 R_1 為氫； R_2 為氫； R_3 為 C_1 - C_6 烷氧基； R_4 為氫； R_5 為氫；

Alk 為 1-4 個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基；

Ar 為可經鹵素取代之苯基；

n 為 0；

或其製藥上可接受鹽或酯類型式。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中 KCNQ 鉀通

六、申請專利範圍

道係指 KCNQ4 鉀通道。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中 KCNQ 鉀通道係指 KCNQ2/3 鉀通道。

4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中 KCNQ 鉀通道係指 KCNQ3/5 鉀通道。

5. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中化合物係選自：

N-[2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-苯基]胺甲酸；

2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-(4-三氟甲基苯甲基胺基)-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-苯甲基胺基-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-(3,5-二氯苯甲基胺基)-1-乙氧基羰基胺基苯；或

2-胺基-4-(3,5-二氯苯甲基胺基)-1-丙氧基羰基胺基苯；

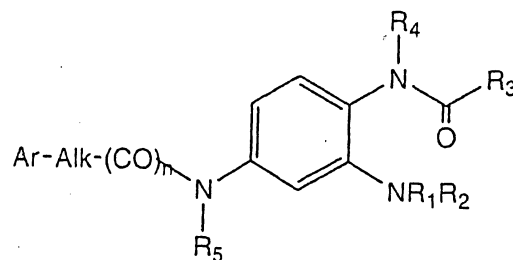
或其製藥上可接受的鹽或酯類型式。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其中化合物之製藥上可接受酯類型式為 N-[2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-苯基]胺甲酸乙酯。

7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中哺乳類係指人類。

六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中哺乳類係指貓或犬。
9. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中藥理學上有效量為 0.1mg/kg 至 10mg/kg。
10. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中藥理學上有效量為 10mg（每天二次）至約 1000mg（每天二次）。
11. 一種用於治療或預防哺乳類尿失禁之醫藥組成物，其包含藥理學上有效量選自下式化合物之 KCNQ 鉀通道催動劑：



其中：

R₁ 為氫；

R₂ 為氫；

R₃ 為 C₁-C₆ 烷氧基；

R₄ 為氫；

R₅ 為氫；

六、申請專利範圍

Alk 為 1-4 個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基；

Ar 為可經鹵素取代之苯基；

n 為 0；

或為其製藥上可接受的鹽或酯類型式。

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中 KCNQ 鉀通道係指 KCNQ2/3 鉀通道。

13. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中 KCNQ 鉀通道係指 KCNQ3/5 鉀通道。

14. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中化合物係選自：

N-[2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-苯基]胺甲酸；

2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-(4-三氟甲基苯甲基胺基)-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-苯甲基胺基-1-乙氧基羰基胺基苯；

2-胺基-4-(3,5-二氯苯甲基胺基)-1-乙氧基羰基胺基苯；或

2-胺基-4-(3,5-二氯苯甲基胺基)-1-丙氧基羰基胺基苯；

或其製藥上可接受的鹽或酯類型式。

六、申請專利範圍

15. 如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中化合物之製藥上可接受酯類型式為 N-[2-胺基-4-(4-氟苯甲基胺基)-苯基]胺甲酸乙酯。
16. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中哺乳類係指人類。
17. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中哺乳類係指貓或犬。
18. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中尿失禁係指衝動性尿失禁。
19. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其尿失禁為因前列腺增生引起之二次性尿失禁。
20. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其尿失禁為衝動性及壓力性之混合性尿失禁。
21. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其藥理學上有效量為 0.1 至 10mg/kg。
22. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其藥理學上有效量為 10mg（每天二次）至 1000mg（每天二次）。
23. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其藥理學上有效量為約 50mg（每天二次）至約 500mg（每天二次）。
24. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其藥理學上有效量為 100mg（每天二次）至 300mg（每天二次）。