

# 發明專利說明書 200402289

(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：92113062 9>11 3062

※申請日期：92.5.18

※IPC 分類：A61C 21/138

A61P 1/00

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

胃腸及生殖道泌尿疼痛疾病之治療方法

METHODS OF TREATING GASTROINTESTINARY AND GENITOURINARY PAIN  
DISORDERS

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

Wyeth

代表人：(中文/英文)

依岡 E. 貝格/Egon E. Berg

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms Madison, New Jersey 07940-0874 U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/USA

## 參、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 羅賓蓋爾卡士達/Robyn Gail KARLSTADT

2. 理查布萊安林恩/Richard Brian LYNN

3. 麥克史考特波頓/Michael Scott BURTON

4. 莫文丹尼爾維茲/Mervyn DANIELWITZ

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國紐澤西州 08003 櫻桃崗朵拉道 402 號

402 Doral Drive, Cherry Hill, New Jersey 08003, U.S.A.

2. 美國賓夕法尼亞州 19004 巴拉辛園萊爾巷 204 號

204 Rhyle lane, Bala Cynwyd, Pennsylvania 19004, U.S.A.

3. 美國賓夕法尼亞州 19085 蘭斯戴爾釘書街 525 號

525 Bookbinder Way, Lansdale, Pennsylvania 19446, U.S.A.

4. 美國賓夕法尼亞州 19085 維拉諾瓦田野巷 900 號

900 Field Lane, Villanova, Pennsylvania 19085, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 4. 美國 / USA

#### 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. 美國 2003.05.17 60/381,305

2.

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。

2. 美國賓夕法尼亞州 19004 巴拉辛園萊爾巷 204 號

204 Rhyle lane, Bala Cynwyd, Pennsylvania 19004, U.S.A.

3. 美國賓夕法尼亞州 19085 蘭斯戴爾釘書街 525 號

525 Bookbinder Way, Lansdale, Pennsylvania 19446, U.S.A.

4. 美國賓夕法尼亞州 19085 維拉諾瓦田野巷 900 號

900 Field Lane, Villanova, Pennsylvania 19085, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 4. 美國 / USA

#### 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. 美國 2003.05.17 60/381,305

2.

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：

### (一)發明所屬技術領域

(1-[2-(二甲胺基)-1-(4-甲氧苯基)乙基]環己醇)，或其製劑學上可接受的鹽類，一般最爲人們所知道的是速悅® (venlafaxine)，其相似物已揭示在美國專利 4,535,186 (Husbands et al)。此類的化合物在以往中常作抗抑憂鬱劑使用，在美國專利執照 4,535,186 中揭示速悅及相關之相似物製造方法可供參考。

速悅和其活性代謝物對-脫甲基速悅(O-desmethylvenlafaxine)，已被證實可強力抑制單胺神經傳導物質攝取，具有臨床抗憂鬱活性之機轉。因其新穎之結構，速悅具有和其他抗憂鬱藥物不同之作用機轉，如屬於三環系抗憂鬱藥之德斯皮林(desipramine)、諾斯皮林(nostriptyline)、普垂皮林(protriptyline)、乙咪皮林(imipramine)、阿米皮名(amitriptyline)、垂米皮林(trimipramine)和多慮平(doxepin)等。

速悅之作用機轉被認為與強力抑制單胺神經傳導物質5-羥色胺及正腎上腺素攝取有關。在較次要的層面上，速悅也會抑制多巴胺的再吸收，但它不具抑制單胺氧化酵素的活性。對-脫甲基速悅爲速悅在人體內產生的主要代謝物，其呈現與速悅相似的藥理性質。速悅抑制正腎上腺素和5-羥色胺(5-HT)攝取之功效，凌駕於其對手三環系抗憂鬱藥之上一事已被預測(Stuart A. Montgomery, M.D., J. Clin. Psychiatry, 54:3, March 1993)。

與傳統的三環系抗憂鬱藥相反，速悅事實上在活體外對蕈毒鹼性(muscarinic)、組織胺性(histaminergic)或腎上腺素性受體不具親和性。三環系抗憂鬱藥會和此類受體作用使其具各式抗乙醯膽鹼、鎮靜及心血管效應之藥理活性。

## (二) 先前技術

機能性腸胃道及泌尿生殖道失調，包括過敏性的腸道症狀、胃食道逆流症(GERD, Gastro esophageal Reflux Disease)、過敏性的食道、非潰瘍性的消化不良、非心臟病的胸痛、膽汁的排出障礙、oddi氏括約肌機能不良、有間隙的膀胱炎(過敏性膀胱炎)、及慢性的骨盆疼痛(包括但不限於外陰痛、攝護腺痛和肛門疼痛)。

機能性腸胃道及泌尿生殖道失調為慢性疾病、並無特殊結構性、生化性或感染性病因。

過敏性腸道症候群(IBS)，又被稱為“結腸痙攣”，一種常見於結腸及小腸的失調，其定義為因腸道習慣改變導致腹痛的症狀。IBS之典型病症為伴隨者便秘之腹瀉，雖然某些病患依其自身的體驗已能控制其中之一或其餘的症狀。其他 IBS 常見腸胃道失調症狀尚含腹部膨脹，腸蠕動引起的疼痛、頻糞引起的疼痛、脫糞引起的疼痛、排出黏液及因不完全的排泄而引起的不快。

非潰瘍性的消化不良為一種胃及十二指腸機能性失調，其特徵為伴有與腹瀉或便秘無關在上腹部之持續不斷或週期性的不適、疼痛之感覺。不適為一種負面的感覺、其

特徵為含如易飽，餐後的飽足感或膨脹感等一種或多種的症狀。

由非心臟病的胸絞痛病患之豐富經驗再現其發病時之疼痛，乃因食道膨脹鼓起之容積比需要使無症狀的人引起疼痛的小。內臟過敏症或許有助於詮釋病人的疼痛。

膽汁排出障礙的病人會覺得身體右上四分之一處或上腹部疼痛，或可使其喪失持續數分至數小時行為能力。此種疼痛或許會反射至背部或肩膀病可能伴隨著噁心及嘔吐。

有 12%的過敏性腸道症候群患者會拜訪第一線的內科醫生，另有 25-50%的過敏性腸道症候群患者會拜訪胃腸專科醫生。雖然過敏性腸道症候群被認為是良性的，它是一種慢性、週期性的失調，但值得注目的是患者會因接受相關之醫學檢查、研究、藥物治療或工作時數減少，導致直接開支增加會對優良的生活品質帶來衝擊。

三環類抗抑鬱藥 TCAs 如阿米皮名、多慮平及乙咪皮林已被證明對過敏性腸道症候群的治療是有效的。因其副作用如鎮靜和便秘及用藥安全上的考量。因其副作用如鎮靜和便秘及用藥安全上的考量，TCAs 的使用是受限的。也有用 SSRI 來治療 IBS 的報導。但對健康者或 IBS 患者而言，SSRI 並無法改變藥物停留在整個腸道的時間，不像 TCAs，如乙咪皮林可延長藥物在盲腸內的停留。

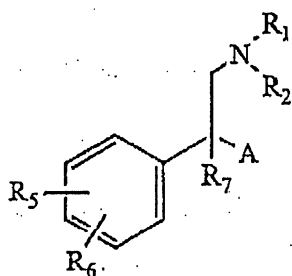
### (三)發明內容

本發明係對於哺乳動物，尤其是人類的機能性胃腸疾

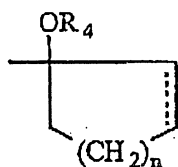
病，如過敏性腸道症候群、慢性腹痛、非潰瘍性的消化不良及合併症，提供治療、預防及控制病情方法。

#### (四)實施方式

本發明之方法含對哺乳動物投與有效劑量之經一或數種官能基取代苯乙胺化合物。本發明化合物含之方法具下列結構：



A 表結構式之一部分



其中點線代表選擇性不飽和鍵；

R1 是氫原子或 C1-6 烷基；

R2 是烷基；

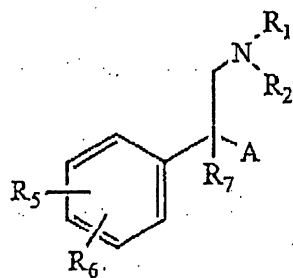
R4 是氫原子、C1-6 烷基、甲醯基或 C2-7 烷醇；

R5 和 R6 分別是獨立的氫原子、羥基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C2-7 烷醇氧基、氰基、硝基、C1-6 烷巯基、胺基、C1-6 烷胺基、二烷胺基其每一烷基為 C1-6、C2-7 烷醯胺基、鹵素、三氟甲基或融合在一起的二氧甲烯基；

R7 是氫原子或 C1-6 烷基；而 n 是指 0, 1, 2, 3 或 4

；或一製劑學上可接受的鹽類。

應用在本發明方法時，以具有下列結構式之化合物為佳：



A 的定義如前所述；

R1 是氫原子或 C1-3 烷基；

R2 是 C1-3 烷基；

R5 是氫原子、羥基、C1-3 烷氧基、氨基、溴基、三氟甲基或 C1-3 烷基；

R6 是 C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、羥基、氨基、溴基、三氟甲基或 C1-3 烷醇氧基；

R7 是氫原子或 C1-3 烷基；

；或一製劑學上可接受的鹽類。

本發明中具最佳療效之化合物為 R5 和 R6 兩者皆位於間位 (meta position) 或者 R5 或 R6 其一位在對位 (para position) 且 n 為 2。

值得注意的是 1-〔(2-二甲胺基)-1-(4-甲氧苯基)乙基〕環己醇和 1-〔(2-二甲胺基)-1-(4-羥苯基)乙基〕環己醇和其映像立體異構物及和製劑學上可接受的鹽類



當 R4 是甲醯基或為 C2-7 的烷氧基時，如同其他具自由羥基相關衍生物一樣不具效力。在以醯氧基衍生物作長期治療時，其在體內經胃酸水解或經酵素分解後成為具有活性的前藥。

本發明之鹼性化合物其製劑學上可接受的鹽類，係指自由的鹼基與等量之酸形成不具毒性鹽類之反應。可使用無機酸或有機酸，包括鹽酸、氫溴酸、甲酸、蘋果酸、琥珀酸、硫酸、磷酸、酒石酸、醋酸、檸檬酸、草酸及其他類似的酸類。非經腸製劑以用水溶性鹽類是較佳，雖以符合製劑學上可接受鹽類的自由鹼基之本發明抗憂鬱劑作於口服或非經腸給藥也是可以接受的。R5 或 R6 之鹵素取代基可為含氯、溴、碘或氟之取代基。

含本發明化合物之醫藥組成物可依本發明之投與方式給藥。該活性組成物可加在任何常用的口服製劑中，包括錠劑、膠囊和加入著色劑、香料、穩定劑及矯味劑之液體製劑如酏劑、懸浮劑。為調製成口服劑型，可將主成分與製劑上常用製成錠劑的物質，如澱粉、碳酸鈣、乳糖、蔗糖和磷酸鈣混合以便於製造錠劑或膠囊。若有需要時，可添加硬脂酸鎂作潤滑劑。

主成分也可溶於若懸浮於製劑上可接受之無菌液態載體中，如無菌水或無菌有機溶劑或二者的混合物中。較佳的液態載體為適於非經腸注射所用者。主成分在以生理食鹽水為載體時，具有高溶解度故可溶於任何有機溶劑中，

如乙二醇水溶液或聚乙烯乙二醇溶液。乙二醇水溶液中適合之乙二醇的重量濃度以在 10-75%。在其他的例子中，可將微細的主成分分散在澱粉水溶液或羧酸甲基纖維素鈉鹽的溶液或適宜的油劑如花生油中。當液體製劑組成物是無菌的液體或懸浮液時，可為肌肉內、腹膜內或皮下注射之用。

該醫藥組成物以單一劑型較佳，例如錠劑或膠囊。在此種劑型中以將組成物分裝成含適當劑量組成份之單一包裝；含該組成物單一劑型包裝如包裝好之粉劑、小瓶或安瓶。此單一劑型藥物也可為膠囊、扁囊或錠劑或含適當數目之上述劑型。醫藥組成物單一劑型中主成份劑量依其需要及主成分活性而定可從 2mg 調整到 50 mg 或更多。速悅對人類的一般每日口服劑量建議在介於 75 到約 200 mg 之間，分 2-3 次服用，以和食物併服較佳。人類的每日最大口服劑量為 375 mg，需了解的是在特殊情況下可由對此非常專精者來決定本發明劑量。

對此非常專精者也需了解本發明投與途徑之重要性。除常見之口服給藥外，可持續釋出劑型也是受歡迎的。其他可接受但不受限於此的投與方式包括靜脈內、肌肉內和腹膜內注射，皮下注射、皮下植入；可在臉頰、舌下、經皮、直腸、陰道和鼻內給藥之給藥方法。也可使用生物腐蝕性（bioerodible）、非生物腐蝕性、生物分解性（biodegradable）及非生物分解性給藥系統。

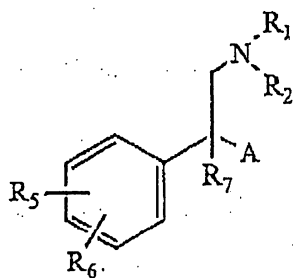
也需了解的是本發明乃涵蓋針對哺乳動物，尤其是人

類之過敏性腸道症候群症狀所有的治療理由及方法。本發明的目的是對哺乳動物投與本發明組成物以治療過敏性腸道症候群包括所有的預防性、治療性、進而抑制、矯正、維護、治癒、或其它的治療、養生之道或投與速悅所收預期之效。

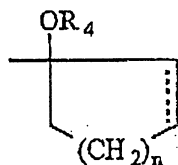
(五)圖式簡單說明：無

## 伍、中文發明摘要：

本發明係提供一種治療哺乳動物的機能性胃腸道及泌尿生殖道疾病的方法，對哺乳動物投與具有有效劑量之經環烷苯乙胺化合物，其結構式如下：



A 表結構式之一部分



其中點線代表選擇性不飽和鍵；

R<sub>1</sub> 是氫原子或烷基；

R<sub>2</sub> 是烷基；

R<sub>4</sub> 是氫原子、烷基、甲醯基或烷醇；

R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 分別是獨立的氫原子、羥基、烷基、烷氧基、  
 烷醇氧基、氰基、硝基、烷巰基、胺基、烷胺  
 基、二烷胺基、烷醯胺基、鹵素、三氟甲基或  
 融合在一起的二氧甲烯基；

R<sub>7</sub> 是氫原子或烷基；而 n 是指 0, 1, 2, 3 或 4

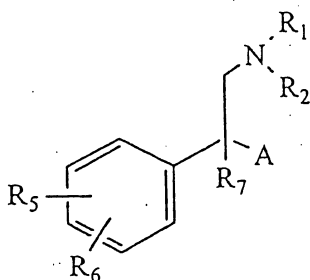
；或一製劑學上可接受的鹽類。

陸、英文發明摘要：

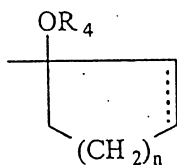
ABSTRACT

METHODS OF TREATING GASTROINTESTINARY AND  
GENITOURINARY PAIN DISORDERS

This invention provides a method of treating functional gastrointestinal and genitourinary disorders in a mammal by administering to the mammal an effective amount of a hydroxycycloalkane phenethylamine of the following structural formula:



in which A is a moiety of the formula



where

the dotted line represents optional unsaturation;

R<sub>1</sub> is hydrogen or alkyl;

R<sub>2</sub> is alkyl;

R<sub>4</sub> is hydrogen, alkyl, formyl, or alkanol;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are, independently, hydrogen, hydroxyl, alkyl, alkoxy, alkanoyloxy, cyano, nitro, alkylmercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanamido, halo, trifluoromethyl, or taken together, methylene dioxy;

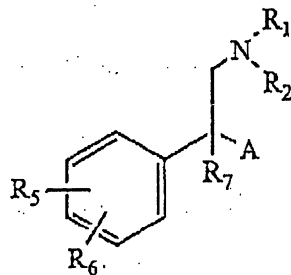
R<sub>7</sub> is hydrogen or alkyl; and

n is 0, 1, 2, 3, or 4;

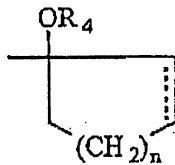
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種治療哺乳動物機能性胃腸道及泌尿生殖道疾病的治療方法，其係對哺乳動物投與具下列結構式化合物之有效劑量：



A 表結構式之一部分



其中點線代表選擇性不飽和鍵；

R1 是氫原子或 C1-6 烷基；

R2 是 C1-6 烷基；

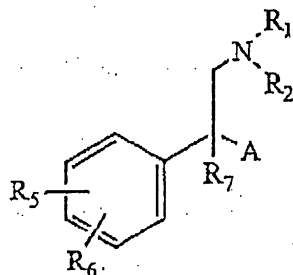
R4 是氫原子、C1-6 烷基、甲醯基或 C2-7 烷醇基；

R5 和 R6 分別是獨立的氫原子、羥基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C2-7 烷醇氧基、氰基、硝基、C1-6 烷巯基、胺基、C1-6 烷胺基、二烷胺基其每一烷基為 C1-6、C2-7 烷醯胺基、鹵素、三氟甲基或融合在一起的二氧甲烯基；

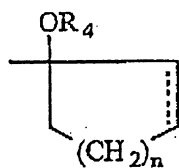
R7 是氫原子或 C1-6 烷基；而 n 是指 0, 1, 2, 3 或 4

；或一製劑學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中化合物為



A 表結構式之一部分



其中點線代表選擇性不飽和鍵；

R1 是氫原子或 C1-3 烷基；

R2 是 C1-3 烷基；

R5 是氫原子、羥基、C1-3 烷氧基、氨基、溴基、三氟甲基或 C1-3 烷基；

R6 是 C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、羥基、氨基、溴基、三氟甲基或 C1-3 烷醇氧基；

R7 是氫原子或 C1-3 烷基；

；或一製劑學上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 R5 和 R6 兩者皆位於間位 (meta position) 或者 R5 或 R6 其一在對位 (para position)，且 n 為 2。

4. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該化合物為 1-[(2-

- 二甲胺基) -1-(4-甲氧苯基) 乙基] 環己醇或其製劑學上可接受的鹽類。
5. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該化合物為 1-[(2-二甲胺基) -1-(4-羥苯基) 乙基] 環己醇或其製劑學上可接受的鹽類。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中所含每日有效劑量在 35 到約 75 mg 之間。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中所含每日有效劑量在 50 到約 375 mg 之間。
8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中所含每日有效劑量在 75 到約 200 mg 之間。
9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中受試者為人類。
10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸失調為過敏性腸道症候群 (IBS)。
11. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為有症候的 GERD (Gastro esophageal Reflux Disease 胃食道逆流疾病)。
12. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為過敏性食道。
13. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為非潰瘍性消化不良。
14. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為非心臟病的胸痛。
15. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為



膽汁排出障礙。

16.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為  
歐笛（ODDI）氏括約肌機能不良。

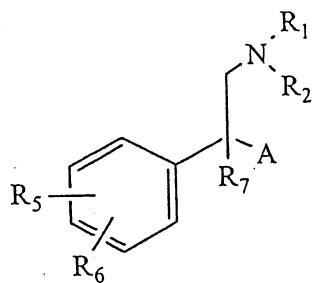
17.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為  
慢性的骨盆疼痛。

18.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中機能性胃腸疾病為  
間隙性膀胱炎。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：



捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：