

發明人 2

姓名：(中文) 裘斯 路易斯 卡貝洛

(英文) JOSE LUIS CABERO

住居所地址：(中文) 瑞典蒙德爾市 S-43183 亞斯托哈索公司

(英文)

國籍：(中文) 瑞典

(英文) SE

發明人 3

姓名：(中文) 安卓 惲

(英文) ANDREW DRAY

住居所地址：(中文) 加拿大魁北克省聖勞倫市費德里克-班汀街 7171 號亞
斯托蒙特利爾研究中心

(英文)

國籍：(中文) 英國

(英文) GB

發明人 4

姓名：(中文) 安 金

(英文) ANNE KING

住居所地址：(中文) 英國里茲市費里茲大學沃斯里大廈生物科學研究院

(英文)

國籍：(中文) 英國

(英文) GB

捌、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：_____

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 瑞典 SE 1998/04/28 9801494-7
2. 瑞典 SE 1998/11/18 9803954-8
3. _____

☐ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 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】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

發明範圍

本發明係關於使用含 NMDA拮抗劑活性之醫藥化合物治療胃腸道某些狀況，例如功能性胃腸障礙，尤其是腸過敏徵候群 (IBS)，其中已知內臟過敏反應之狀況是所發現徵狀的主因。本發明也關於欲治療 IBS之醫藥組合物。

發明背景

含 NMDA(N-甲基-D-天門冬胺酸鹽)拮抗劑活性之化合物在本藝中人盡皆知，例如見 Watkins等人，醫藥科學的趨勢，11:25，1990。

特別是 EP-A 279937揭示某些含 NMDA拮抗劑活性之化合物，可用於治療各種 CNS障礙，如癲癇和帕金森氏症。由 EP-A 279937已知，瑞馬司胺 (remacemide)之化合物做為 NMDA拮抗劑也顯示會有鈉管道拮抗劑之作用 (Wamil等人，癲癇研究，23:1 1996)。目前令人驚訝的發現是當以靜脈內給予劑量而非脊髓腔內給予劑量時，NMDA受體拮抗劑在鼠體內對於內臟運動對結腸與直腸膨大的反應有減緩效果。除此發現外，也發現化合物在骨盆神經傳入活性模式中亦顯示出減緩效果，其係意味著這些 NMDA拮抗劑的效果至少部份視周圍成份而定。不過，減緩對結腸與直腸膨大的反應時，無法判定脊柱或脊柱上方階層之其它功用。結果，預期含 NMDA拮抗劑活性之化合物在某些例子中可與鈉管道拮抗劑活性結合，而且可用於治療胃腸道的某些狀況，其中包括內臟過度過敏之現象，例如功能性腸障礙

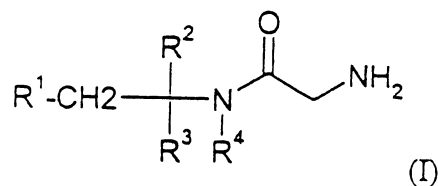
和尤其是腸過敏徵候群。

適宜之 NMDA 拮抗劑包括該些 WO 94/13295 所列者，例如 a) 管道阻斷劑，即以非競爭性或無競爭性方法操作，以阻斷 NMDA 受體管道之拮抗劑，b) 與 NMDA 競爭作用在 NMDA 結合部位之受體拮抗劑，c) 作用於甘胺酸共激動劑部位或數個調節部位中任何部位，例如鋅部位、鎂部位、氧化與還原作用調節部位或多胺部位的治劑，d) 抑制 NMDA 受體刺激作用後續效果之治劑，例如抑制由 NMDA 刺激、抗氧化劑和減少磷脂醯肌醇代謝作用之治劑活化蛋白激酶 C 活化作用之治劑。

過敏狀態，例如患有功能性腸障礙之病人可能發生者，係因過多受體活化造成的結果。然而，以非競爭性或無競爭性方法操作之拮抗劑，當受體呈活化狀態時會提供只阻斷受體之優點，而呈非活化狀態時則否。因此過多受體活性會減少。

本發明使用之較佳化合物的實施例包括，但不限於美曼錠 (memantine) (Merz) 和瑞馬司胺及其代謝物。

特別適宜之化合物有該些 EPA 279937 揭示者，例如式 (I) 化合物：



(3)

發明說明書

其中：

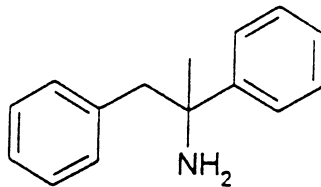
R^1 和 R^2 是各自獨立的苯基或 4-氯苯基；

R^3 是氫， C_{1-6} 烷基或甲氧羰基；

R^4 是氫或甲基；

和其皆呈游離基之新陳代謝產物與異構物及其醫藥上可接受的鹽。

較佳之式 (I) 化合物包括 2-胺基-N-(1-甲基-1,2-二苯基乙基)乙醯胺(瑞馬司胺)或其新陳代謝產物，例如化合物 2,3-二苯基-2-丙胺或具有下列構造之醫藥上可接受的鹽：



其它較佳之化合物包括該些 WO 93/20052 揭示者，尤其是 (S)-1-苯基-2-(2-吡啶基)乙胺和本文實驗部份提及的化合物。本文提及的某些化合物能以包括對映體之立體異構物形式存在，而且本發明會擴及這些個別單獨立體異構形式以及其包括外消旋物之任何混合物。本發明也擴及提及之化合物的任何互變異構體形式和其混合物。

上文述及之化合物的適宜鹽包括所有已知之醫藥上可接受的鹽，例如酸加成鹽，而最好是氫氯酸鹽。

具有抗發炎特性之化合物可用於預防臨床痛覺過敏和與

慢性疼痛有關之其它病原，如神經病變和關節發炎。能治療的特殊發炎障礙包括關節炎的情況、濕疹、乾癬、皮膚炎和其它發炎狀況，如曬傷；眼睛發炎狀況，如葡萄膜炎和結膜炎；有發炎之肺障礙，如氣喘和支氣管炎；GI狀況，包括口瘡潰瘍、齒齦炎、克隆氏(Crohn's)症，萎縮性胃炎、胃炎 varialoforme、潰瘍性結腸炎、腹腔疾病、區域性迴腸炎、胃潰瘍、IBS、胃灼熱、疼痛(包括發炎引起的疼痛)和對GI道的其它傷害，例如像幽門螺桿菌引起感染之傷害，或以非類固醇抗發炎藥治療而出現不希望有的副作用。

發明概要

在較佳具體實施例中已發現某些NMDA拮抗劑可用於治療或預防GI道的某些狀況，特別是功能性腸障礙。

因此本發明另一方面係提供使用NMDA拮抗劑治療或預防腸過敏徵候群(IBS)。適宜的NMDA拮抗劑包括該些上述所列者。本發明特別較佳的方面係關於使用無競爭性NMDA拮抗劑，如美曼錠治療IBS，治療或預防IBS的其它較佳化合物包括瑞馬司胺以及式I化合物，如(S)-1-苯基-2-(2-吡啶基)乙胺、2-胺基-N-(1-甲基-1,2-二苯基乙基)乙醯胺氫氯化物、 α -苯基-1H-吡啶基-1-乙胺氫氯化物、(+)-N-乙基-1-苯基-2-(3-吡啶基)乙胺氫氯化物和2-脒基-6-(2-胺基-2-苯基)-乙基吡啶三氫氯化物。

在較佳具體實施例中，本發明係提供一種治療或預防

IBS的方法，其中包括對有需要的病人施予含NMDA拮抗劑活性之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明也提供使用含NMDA拮抗劑活性之化合物於製造可用於預防或治療IBS之藥劑，和含此種化合物及醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

本發明化合物可治療的其它疾病包括如 Rome團體於"功能性胃腸障礙"；D.Drossman 版，Little Brown & Co.1994, 370 頁定義的功能性胃腸障礙。尤其是腸過敏徵候群和功能性消化不良(非潰瘍性消化不良)，以及推測源自食道之功能性胸痛、功能性心口灼熱、功能性吞嚥困難、非心因性胸痛、徵狀性胃食道疾病、胃炎、吞氣症、功能性心悸、功能性下痢、錯亂、慢性功能性腹痛、功能性膽道疼痛、功能性失禁、功能性肛門直腸痛、骨盆底部 dyssnergia、未特定功能性肛門-直腸障礙。其它狀況包括膽囊絞痛、間質性膀胱炎、經痛、性交疼痛、癌症有關的疼痛、偏頭痛、骨關節炎和類風濕性關節炎。

本發明之用途

含NMDA拮抗劑活性之化合物適宜的每日劑量範圍約1.0毫克/公斤至約100毫克/公斤。單位劑量能以傳統一天一次或一次以上施藥，例如一天2、3或4次，以一天1或2次較常見。

以下實施例係說明本發明。

實施例 1

無競爭性NMDA天冬胺酸鹽受體拮抗劑對於由結腸直

腸膨大 (CRD) 引起之內臟運動反應 (VMR) 的效果方法：

動物

以 Sprague-Dawley 成熟公鼠 (250-350 克, Harlan, 聖地牙哥, 加州) 做為動物受檢者。每籠飼養 5-6 隻老鼠, 使其能自由取食和飲水, 並保持 12 小時光-暗循環 (光亮時間為 06.00 至 18.00 小時間)。

外科準備

由腹膜腔內施予戊巴比妥鈉 (45 毫克/公斤, Nembutal, 亞培實驗室, 北芝加哥, 伊利諾州) 使老鼠完全麻醉。將電極 (塗有鐵弗龍的不銹鋼線, Cooner Wire Sales, Chatworth, 加州) 縫進腹骨溝韌帶上方的外斜肌以記錄肌電圖 (EMG)。電極誘導由皮下穿入, 在頸背穿出以利未來操作。一些動物也在股靜脈植入靜脈導管以利靜脈內施藥。椎管內 (i. t.) 施藥時, 將椎管內導管 (PE-10 管子, 8.5 公分長) 穿過寰椎-枕骨關節上的硬膜, 而且像線般穿過達腰膨大部的階層 (Yaksh 和 Rudy, 1976)。利用外科手術將靜脈或椎管內導管固定在頸背肌肉上, 與電極誘導一起由肌肉穿出。傷口以 4-0 絲線逐層縫合。老鼠單獨飼養並使其在至少在試驗前 3-5 天恢復健康。

行為試驗

所使用的刺激先前已敘述過 (Gebhart 和 Sengupta, 1996)。簡言之, 利用綁在軟管附近 6 公分長柔軟的乳膠汽球利用控制壓力的空氣膨脹使下結腸和直腸膨大 (Tygon)。氣球經潤滑後 (Surgilube, E. Fougere 和 Co., Melville, NY), 由肛門內插入且以帶子將氣球導管縛在尾巴基部。藉助於裝置

(Astra Hassle公司發明的)達到有害相CRD(80毫米汞柱, 20秒)。持續連線監看結腸內的壓力。經定量之行為反應有內臟運動反應、腹部和後肢收縮(Ness和Gebhart, 1988)。利用計算平均振幅定量外斜肌的EMG活性(Dr. Alfred Bayati Astra Hassle)。每種膨大試驗持續60秒, 而且在膨大前20秒(基準)、膨脹期間和膨大後20秒定量EMG活性。膨大期間, 和基準相比較, 此EMG振幅增加的部份即記錄為反應。

實驗記錄

試驗當天, 短暫以美多芬(Metophane)[®]麻醉動物、而且插入氣球, 並如上文般確定其位置。使老鼠甦醒30-40分鐘後, 獲得兩種對CRD的安定控制反應(80毫米汞柱, 20秒, 4分鐘刺激間隔)。

經椎管施予的藥物藉由整個在內的導管進入股骨靜脈。全部的施藥劑量達體積230微升, 接著用100微升不含防腐劑的鹽水沖洗30秒。使用累積劑量範例產生劑量反應曲線。第一次椎管內注射在第二個控制反應後2分鐘進行。接著的劑量則相隔8分鐘注射, 因而使得每種劑量後出現兩次膨大。記錄的數據為對兩次膨大的平均反應。

在一群動物中, 美曼錠係藉助16號注射針以某長度之聚乙烯管子(PE-10)連結25微升Hamilton針筒, 由在內的椎管導管對腰椎膨大處施藥。全部劑量是以5微升體積施藥, 接著以10微升不含防腐劑的鹽水沖洗1分鐘。注射過程持續以管內空氣氣泡陸續的移動監看。使用累積劑量範例產生劑量反應曲線。第一次椎管內注射在第二個控制反應後2分鐘進行。接著的劑量則相隔8分鐘注射, 因而使得每種

劑量後出現兩次膨大。記錄的數據為對兩次膨脹的平均反應。

藥物

本研究使用的藥物為美曼錠氫氯化物(國際生化研究, Natick, MA)和 2-胺基-N-(1-甲基-1,2-二苯基乙基)乙醯胺氫氯化物、 α -苯基-1H-吡唑基-1-乙胺氫氯化物、(+)-N-乙基-1-苯基-2-(3-吡咩基)乙胺氫氯化物和 2-脛基-6-(2-胺基-2-苯基)-乙基吡啶三氫氯化物(Astra Arcus, Rochester, NY)。以蒸餾水溶解藥物製備新鮮的儲存溶液, 爾後有需要則稀釋。

結果：

所有經靜脈施予藥物之天然動物中, 其有害 CRD (80 毫米汞柱) 的 VMR 會隨著劑量而減弱, 但不會產生任何明顯運動效果。試驗最有效劑量時, 美曼錠 (10 毫克/公斤) 會使 VMR 減弱成控制組的 28%, 2-胺基-N-(1-甲基-1,2-二苯基乙基)乙醯胺氫氯化物 (60 毫克/公斤) 減弱成控制組的 40%, α -苯基-1H-吡唑基-1-乙胺氫氯化物 (100 毫克/公斤) 減弱成控制組的 10%, (+)-N-乙基-1-苯基-2-(3-吡咩基)乙胺氫氯化物 (60 毫克/公斤) 減弱成控制組的 5%, 而 2-脛基-6-(2-胺基-2-苯基)-乙基吡啶三氫氯化物減弱成控制組的 13%。

相反地, 椎管內施予美曼錠 (1-100 微莫耳) 不會有減弱 VMR 對 CRD 的效果。其它研究也支持此結果, 除了會產生運動傷害的劑量外, 椎管內施予 NMDA 受體拮抗劑對於正常內臟感受傷害的反射無效 (Rice 和 McMahon, 1994; Coutinho 等

人，1996a；Ide等人，1997)。

這些數據意味著美曼錠和其它待測的開放性管道阻斷劑會與周圍的NMDA受體相互作用。

因此，周圍的NMDA受體活性很明顯地在調節對CRD的反應上扮演重要角色。

結果說明於圖1至4，其圖顯示如下：

圖1.說明靜脈內(i.v.)施予美曼錠氫氯化物對於內臟運動反應(VMR)對意識清醒老鼠之無害結腸直腸膨大的效果。當靜脈內給予1-10毫克/公斤美曼錠時，隨劑量增加而減弱VMR。

圖2.椎管內(i.t.)施予美曼錠氫氯化物對於意識清醒老鼠內臟運動反應(VMR)對無害結腸直腸膨大的效果。當椎管內給予劑量達100微莫耳之美曼錠時，不會減弱VMR。

圖3.靜脈內(i.v.)施予四種化合物對於意識清醒老鼠之內臟運動反應(VMR)對無害結腸直腸膨大的效果。這四種化合物隨著劑量(1-10毫克/公斤)增加而減弱VMR。

化合物1是2-脒基-6-(2-胺基-2-苯基)-乙基吡啶三氫氯化物
化合物2是2-胺基-N-(1-甲基-1,2-二苯基乙基)乙醯胺
氫氯化物
化合物3是(+)-N-乙基-1-苯基-2-(3-吡啶基)乙胺
氫氯化物

化合物4是 α -苯基-1H-吡啶基-1-乙胺氫氯化物

圖4.是椎管內(i.t.)施予三種化合物對於意識清醒老鼠之內臟運動反應(VMR)對無害結腸直腸膨大的效果。這三

種化合物即使劑量達300微莫耳仍無法減弱VMR。

化合物1是2-脒基-6-(2-胺基-2-苯基)-乙基吡啶三氫氯化物

化合物2是2-胺基-N-(1-甲基-1,2-二苯基乙基)乙醯胺氫氯化物

化合物4是 α -苯基-1H-吡唑基-1-乙胺氫氯化物

實施例2

無競爭性NMDA天冬胺酸鹽受體拮抗劑對於骨盆傳入神經活性之效果

一般步驟：最初以戊巴比妥鈉(40-45毫克/公斤，腹腔內注射)麻醉Sprague-Dawley公鼠(425-450克)，而且以氯醛糖(60毫克公斤⁻¹h⁻¹)維持著。氣管插管以利機械通入室溫空氣。左邊常見的頸動脈插管記錄血壓。股動脈和靜脈分別裝入導管供注射藥物和麻醉。以潘庫溴胺(pancuronium bromide)(0.3毫克/公斤，靜脈內注射)使老鼠麻痺，並交換房間內的空氣(55-60沖程/分鐘，而沖程量為3-4毫升)。在實驗過程中，補充給予潘庫溴胺劑量(0.2-0.3毫克公斤⁻¹h⁻¹)以維持麻痺。持續監看平均動脈血壓，並維持在>80毫米汞柱，若有需要則由靜脈內注射給予1至1.5毫升含5%溶有糊精之鹽水的丸劑。在老鼠和迴饋控制熱燈下利用熱-水循環熱墊使中心體溫維持在36°C。(將熱探針插入胸食道內)。實驗結束時，以靜脈內注射過量戊巴比妥鈉殺死老鼠。

外科步驟：在下腹部左腰窩側邊有3-4公分長切口。膀胱

排空而且將導管(PE-100)穿過基底。導尿管綁在靠近陰莖入口，而且時常藉由基底導管排空尿液。

骨盆神經很靠近主要骨盆神經節而且是呈分離狀。一對除頂端裸露外其餘塗有鐵弗龍的不銹鋼線纏繞在骨盆神經附近並以不會反應的Wacker凝膠封住。分離並截斷下腹、陰部和股骨神經。坐骨神經接近整個坐骨切跡並被截斷。以絲線縫合腹部。

使用椎板切除術($T_{13}-S_2$)使腰與之脊髓曝露出來，而且由胸脊椎和坐骨脊柱夾使老鼠暫時不動。背部皮膚向側邊反射，而且綁在一起成為礦油集中處。小心取出硬膜，以溫(37°C)礦油覆蓋脊髓。結腸直腸膨大(CRD)時，如上述般將6-7公分長直徑2-3公分之弛緩柔軟的乳膠氣球插入下結腸和直腸。

記錄傳入神經作用電位:確認 S_1 背側神經根並在使其偏離進入脊髓的入口。由主要傳入纖維之中央突的遠切口端完成記錄。浸在溫(37°C)礦油中黑色小底部平盤上覆蓋某長度的神經纖維。背部小神經根分為薄神經纖維束，由該神經纖維束中分離出細纖維絲而獲得單一神經元。藉由將以針挑開的纖維放置於雙極銀-銀氯電極的一臂上，單極記錄單一神經元的電子活性；結締組織的細股纖維則置於電極的另一極上。持續以類似延緩監看作用電位，而且最初經由低噪音交流電差示放大器放大後在儲存示波器上顯現。作用電位在整個視窗鑑別器中進行，並連線使用示蹤2-ced 1401數據取得方法計算脈搏頻率(1秒binwidth)。刺

激周圍的時間組織圖(PSTH)、尿道膀胱或結腸膨脹壓力及血壓也一起顯示。

實驗記錄: 骨盆神經傳入S₁背部神經根最初是由骨盆神經的電子刺激作用所確認(在5-8 mA時單次直角波脈沖為0.5分鐘)。器官神經支配係由對相CRD(80毫米汞柱, 2-3秒)之反應確認。若纖維對CRD反應, 則每間隔4分鐘在相膨大壓力為5、10、20、30、40、60、80和100毫米汞柱30秒下測量刺激-反應作用。

NMDA-拮抗劑美曼錠的效果係以對機械敏感之骨盆神經傳入對80毫米汞柱CRD的反應測定。藥物係以累積劑量範例經動脈內施予。每次施予藥物劑量時為CRD前2分鐘。獲得施予1、3、6和10毫克/公斤美曼錠之累積劑量-反應關係。

圖5顯示美曼錠的結果, 而圖6顯示以2-脒基-6-(2-胺基-苯基)-乙基吡啶之相應結果。

結果和結論: 動脈內注射的美曼錠減少時, 由結腸膨大(80毫米汞柱)引起的骨盆神經活性會隨著劑量減少而降低, 如圖5所見。

本文提供的觀察與其中無競爭性NMDA拮抗劑美曼錠會降低由功用之周圍機制引起結腸膨大之骨盆神經活性的模式一致。

圖6顯示當重覆以2-脒基-6-(2-胺基-2-苯基)乙基吡啶實驗時獲得之數據。

參考文獻:

Coutinho S.V., Meller S.T.和 Gebhart, G.F.(1996a)結腸內酵母聚糖會使老鼠產生由脊椎NMDA和非NMDA受體調節的內臟痛覺過敏。腦部研究, 736, 7-15。

Coutinho S.V., Urban, M.O.和 Gebhart, G.F.(1996b) NMDA和非NMDA受體對發炎結腸引起結腸直腸膨大之RVM調節反應。於:第8屆世界疼痛研討會摘要, 第251頁, IASP出版物, 西雅圖, WA。

Gebhart, G.F.和 Sengrupsa, J.N. (1996)內臟疼痛的評估。胃腸藥理學方法之手冊(Gaginella T.S.版), 第359-374頁, CRC出版物, Boca Raton。

Ide, Y., Maehara, Y., Tsukahara, S., Kitahata, L.M.和 Collins, J.G.(1997)椎管內NMDA受體拮抗劑(AP5)對於在老鼠體內以turpentine使結腸直腸發炎引起之行為改變的效果。生命科學, 60, 1359-1363。

Ness T.J.和 Gebhart, G.F.(1988)結腸直腸膨大做為有害內臟之刺激:老鼠之假效反射的生理和藥理特性。腦部研究。450, 153-169。

Rice, A.S.C和 McMahon, S.B.(1994)在永久性內臟疼痛模式中,椎管內施予NMDA受體拮抗劑(AP5)能優先預防反射過強。疼痛57, 335-340。

Yaksh, T.L和 Rudy, T.A.(1976)脊髓蜘蛛膜下腔緩慢插入導管。生理行為, 17, 1031-1036。

圖示簡單說明

圖1.說明靜脈內(i.v.)施予美曼錠氫氯化物對於內臟運

(14)



動反應 (VMR) 對意識清醒老鼠之無害結腸直腸膨大的效果。

圖 2. 椎管內 (i.t.) 施予美曼錠氫氯化物對於意識清醒老鼠內臟運動反應 (VMR) 對無害結腸直腸膨大的效果。

圖 3. 靜脈內 (i.v.) 施予四種化合物對於意識清醒老鼠之內臟運動反應 (VMR) 對無害結腸直腸膨大的效果。

圖 4. 是椎管內 (i.t.) 施予三種化合物對於意識清醒老鼠之內臟運動反應 (VMR) 對無害結腸直腸膨大的效果。

圖 5. 動脈內注射的美曼錠減少時，由結腸膨大 (80 毫米汞柱) 引起的骨盆神經活性會隨著劑量減少而降低。

圖 6. 顯示當重覆以 2-脘基-6-(2-胺基-2-苯基) 乙基吡啶實驗時獲得之數據。

肆、中文發明摘要

本發明係關於使用含NMDA拮抗劑活性之醫藥化合物治療胃腸道某些狀況，例如功能性胃腸障礙，且尤其是腸過敏徵候群(IBS)。本發明亦關於用於治療IBS之醫藥組合物及含此種化合物與醫藥上可接受之載體的產物。

伍、英文發明摘要

The invention relates to the use of pharmaceutical compounds having NMDA antagonist activity for treating certain conditions in the gastrointestinal tract, such as functional gastrointestinal disorders, and in particular irritable bowel syndrome (IBS). The invention also relates to pharmaceutical compositions to be used in the treatment of IBS and product comprising such compounds and a pharmaceutical acceptable carrier.

陸、(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：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

圖式

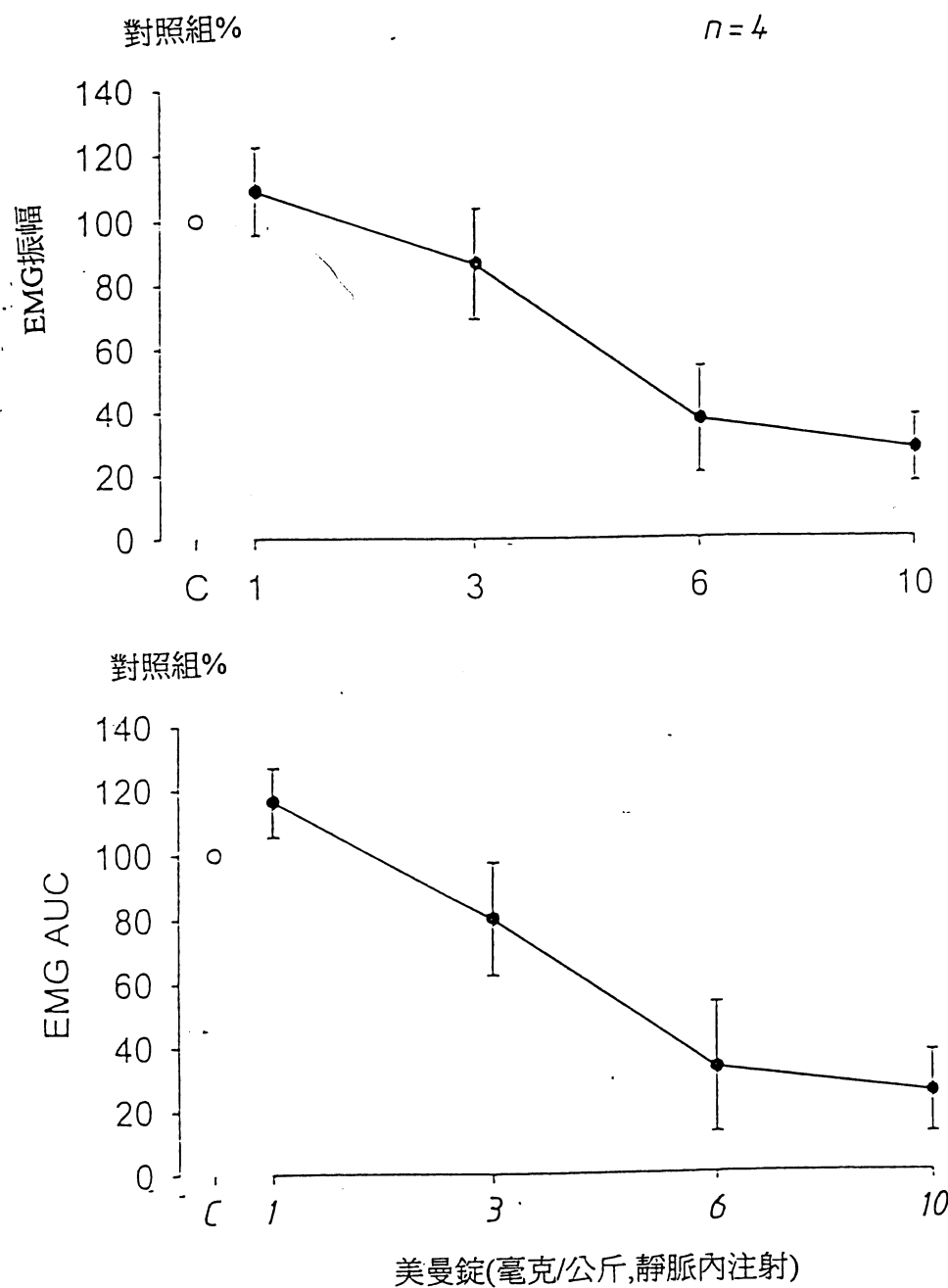
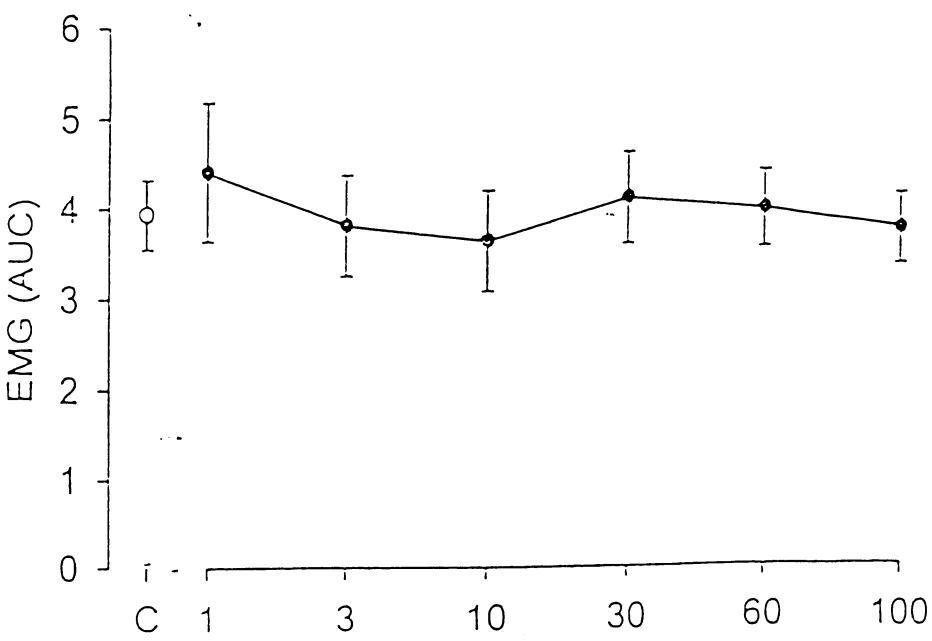
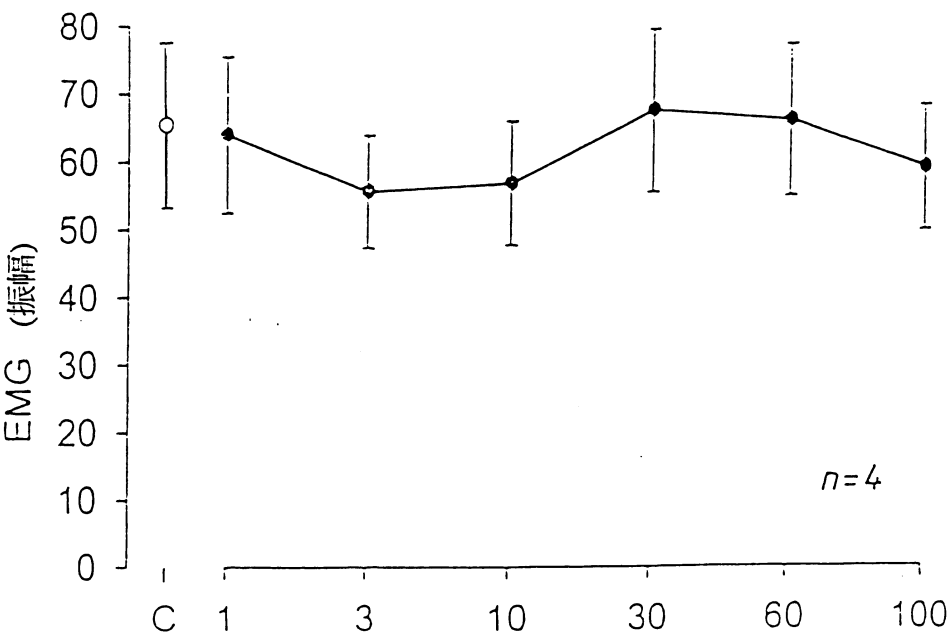


圖1

圖式



美曼錠(微莫耳,椎管內注射)

圖2

圖式

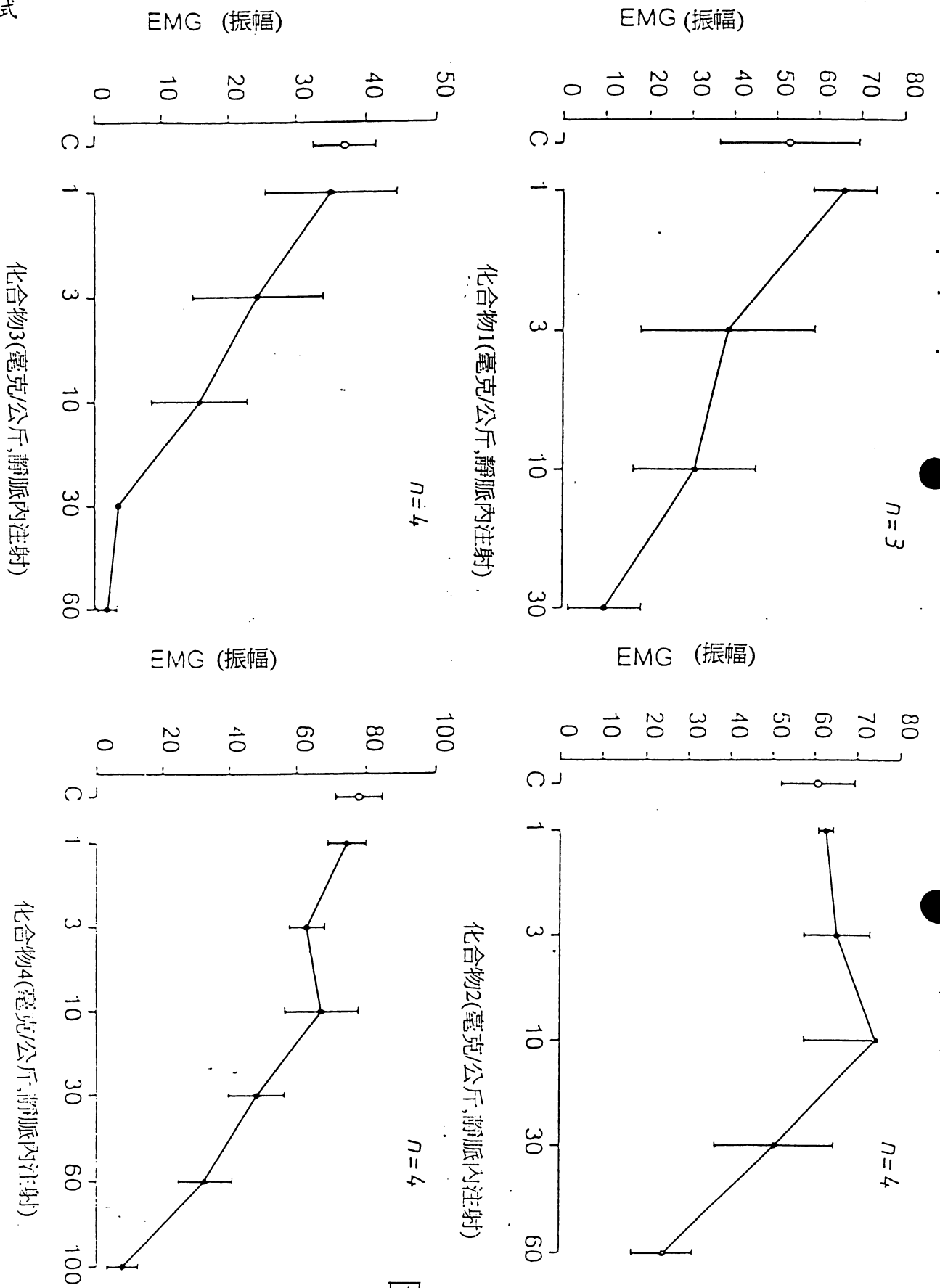


圖 3

圖式

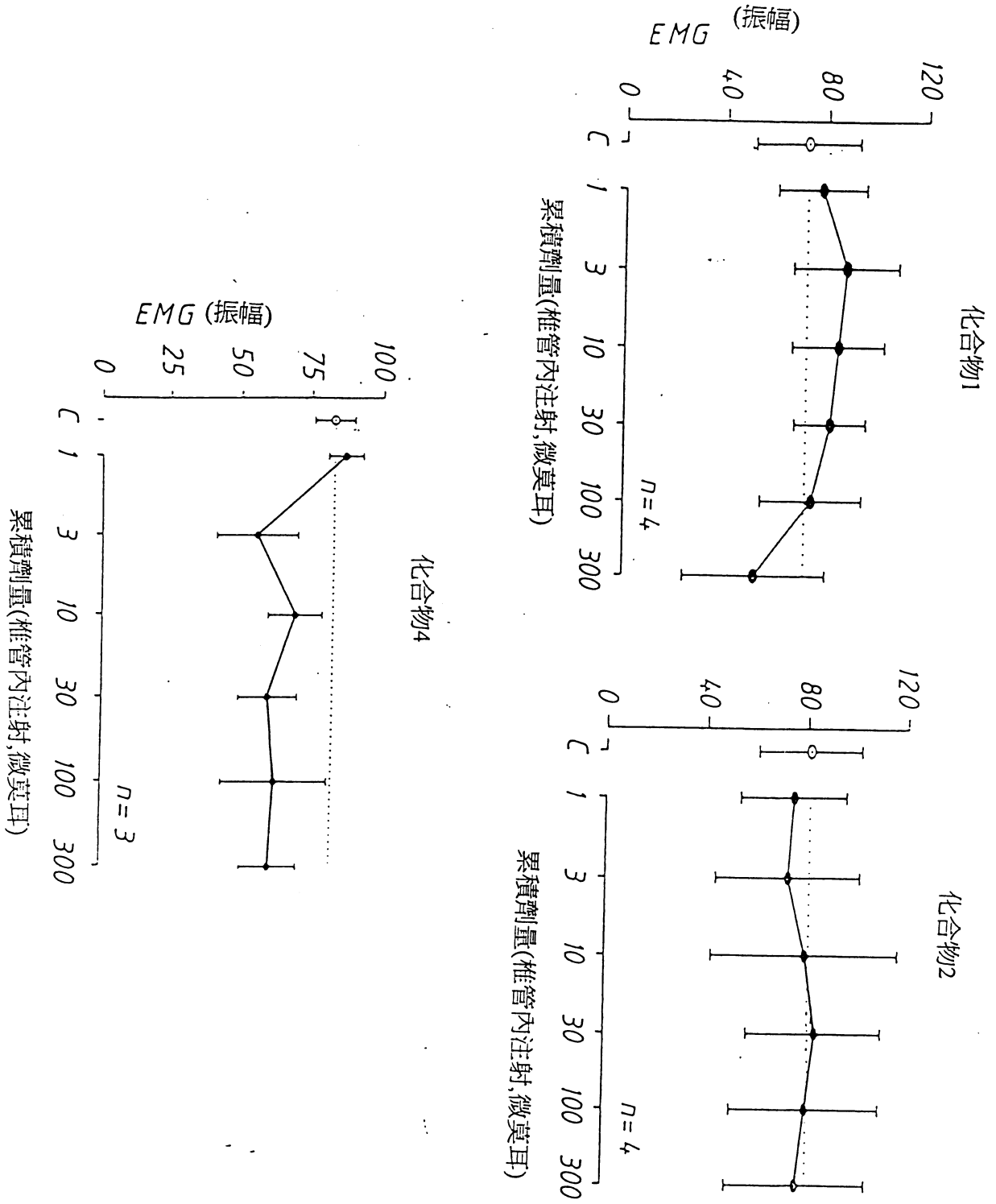


圖4

圖式

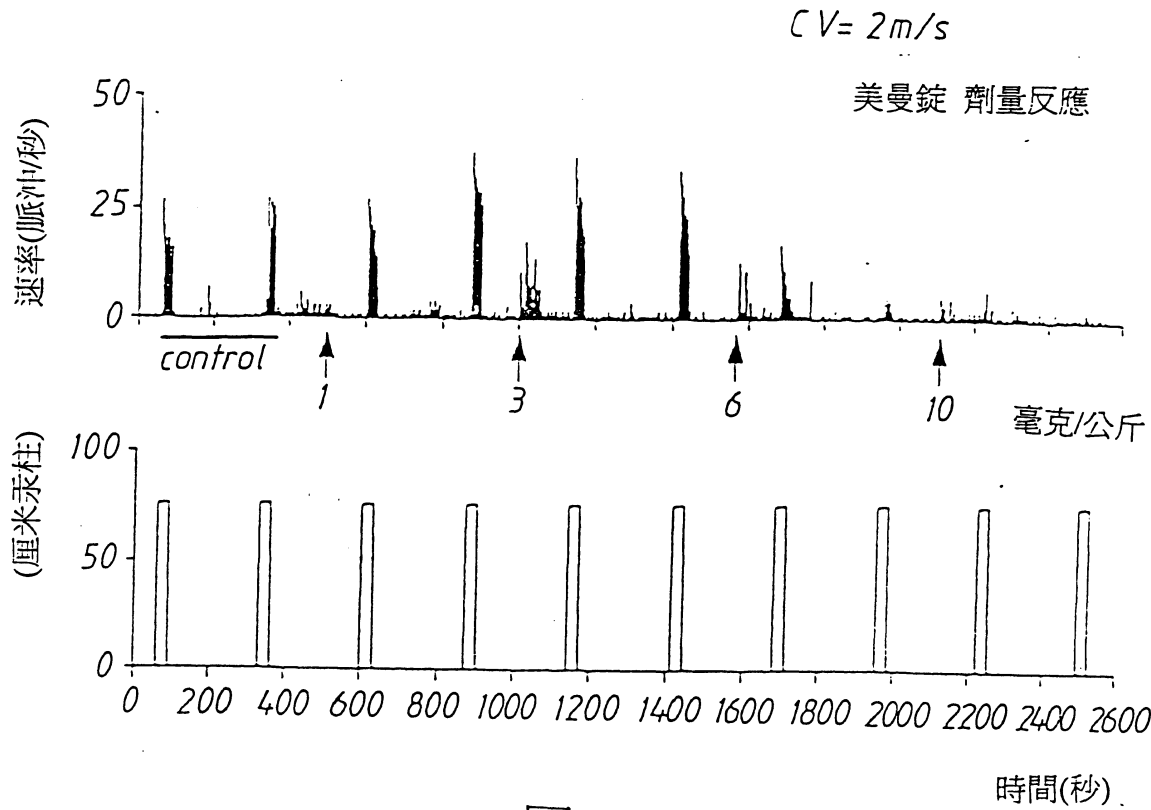


圖5

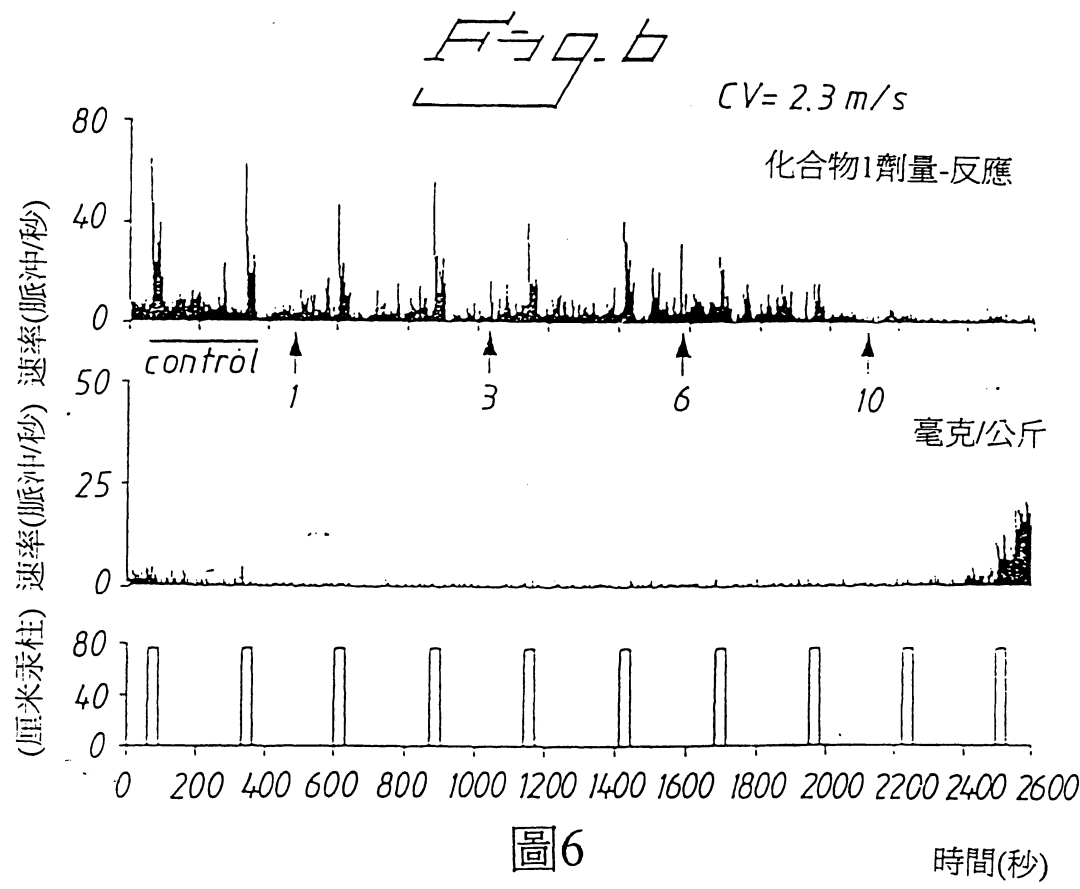


圖6



發明專利說明書

570793

中文說明書替換本(92 年 8 月)

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：088113888 ※IPC 分類：A61K 31/16

※ 申請日期：88.8.13

壹、發明名稱

(中文) 用於治療腸過敏徵候群之包括 NMDA 拮抗劑之醫藥組合物

(英文) PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AN NMDA
ANTAGONIST FOR TREATING IRRITABLE BOWEL SYNDROME

貳、發明人 (共 4 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 阿夕茲 艾斯葛賀

(英文) AZIZ ASGHAR

住居所地址：(中文) 英國里斯市里斯大學渥絲里建築

(英文)

國籍：(中文) 英國

(英文) GB

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 瑞典商亞斯托股份有限公司

(英文) ASTRA AKTIEBOLAG

住居所或營業所地址：(中文) 瑞典賽得特來 S-15185 克瓦伯蓋格街 16 號

(英文)

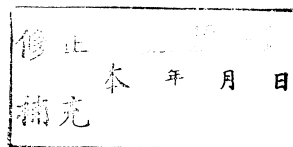
國 籍：(中文) 瑞典

(英文) SE

代表人：(中文) 克萊斯·威赫姆森

(英文) CLAES WILHELMSSON

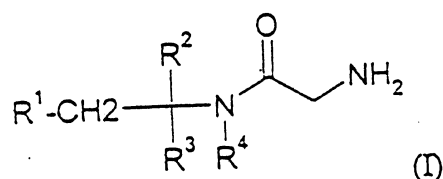
第 088113888 號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(92年10月)



拾、申請專利範圍

1. 一種治療腸過敏徵候群之醫藥組合物，其係包括含 NMDA拮抗劑活性之化合物，該化合物係選自以下所組成之群：

式 (I) 化合物：



其中：

R¹和 R²是各自獨立的苯基或 4-氯苯基；

R³是氫，C₁₋₆烷基或甲氧羰基；

R⁴是氫或甲基；

及其醫藥上可接受的鹽；以及美曼錠(memantine)、 α -苯基-1H-吡唑基-1-乙胺、(+)-N-乙基-1-苯基-2-(3-吡咩基)乙胺及 2-脒基-6-(2-胺基-2-苯基)乙基吡啶三氫氧化物或其醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中式 (I) 化合物是瑞馬司胺(remacemide)或其醫藥上可接受的鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 NMDA拮抗劑是美曼錠或其醫藥上可接受的鹽。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中化合物是 2-胺基-N-(1-甲基-1,2-二苯基乙基)乙醯胺， α -苯基-1H-吡唑基-1-乙胺，(+)-N-乙基-1-苯基-2-(3-吡咩基)

乙胺或2-脒基-6-(2-胺基-2-苯基)乙基吡啶或其醫藥上可接受的鹽。

5. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係以靜脈內投予。