(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/55
A61K 31/16

(11) 공개번호 10-2004-0081492
(43) 공개일자 2004년09월21일

(21) 출원번호 10-2004-7012191
(22) 출원일자 2004년08월06일
번역문 제출일자 2004년08월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/001227
(87) 국제공개번호 WO 2003/066062
(86) 국제출원출원일자 2003년02월07일
(87) 국제공개일자 2003년08월14일

(30) 우선권주장 0203061.7 2002년02월08일 영국(GB)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 포자드,존,알.
프랑스 에프-68220 헤겡헴 뤼 드 슝가요 2 2

베버,에크하르트
스위스 4054 바젤 임 랑겐 로 145

판쿠헤,한스-위르겐
독일 79576 바일 피어르타우엔 17

(74) 대리인 장수길
김영

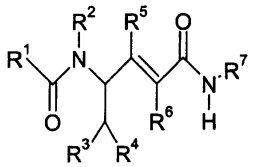
심사청구 : 없음

(54) 아실아미노알케닐렌-아미드 유도체의 기능성 내장 운동장애에 있어서의 용도

요약

본 발명은 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I 화합물의 기능성 내장 운동 장애 치료용 의약 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



색인어

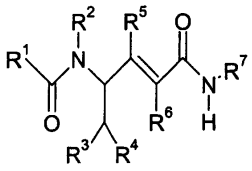
기능성 내장 운동 장애, 아실아미노알케닐렌-아미드 유도체, 용도

명세서

본 발명은 유기 화합물, 및 구체적으로는 그의 제약으로서의 용도에 관한 것이다.

한 측면에서, 본 발명은 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I 화합물의 기능성 내장 운동 장애 치료용 의약 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

화학식 I



상기 식에서,

R^1 은 할로겐, C_1-C_7-알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시 및 C_1-C_7-알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐이고,

R^2 는 수소 또는 C_1-C_7-알킬이고,

R^3 은 수소, C_1-C_7-알킬, 또는 할로겐, C_1-C_7-알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시 및 C_1-C_7-알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐이고,

R^4 는 할로겐, C_1-C_7-알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시 및 C_1-C_7-알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 나프틸, 1H-인돌-3-일 또는 1-C_1-C_7-알킬-인돌-3-일이고,

R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소 또는 C_1-C_7-알킬이되, R^5 와 R^6 중 적어도 하나는 수소이며,

R^7 은 C_3-C_8-시클로알킬, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일이다.

다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 상기 정의된 화학식 I의 화합물을 기능성 내장 운동 장애의 치료가 필요한 대상체 (특히, 인간 대상체)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기능성 내장 운동 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명에 따라 기능성 내장 운동 장애를 치료하는 것은 징후성이거나 예방 성 (예방)일 수 있다.

본 발명에 따라 치료되는 기능성 내장 운동 장애로는 내장 과민증 및(또는) 변형된 운동 반응 (전해질/물 분비 포함)과 연관된 장애, 예를 들어 과민성 장 증후군 (IBS), 변비, 설사, 기능성 소화불량, 위-식도 역류병, 기능성 복부 팽창 및 기능성 복부 통증과 같은 기능성 장 장애 및 기능성 위장관 장애; 수술후 내장 통증, 내장 민무늬근 경련 및 방광 과민증과 같은 내장 과민증과 연관된 다른 증상; 및 다른 기능성 장 장애 (반드시 내장 과민증 또는 비정상적인 운동 반응과 연관되어 있지는 않음)가 있다. 본 발명은 과민성 장 증후군 (IBS), 특히 설사-우위성 IBS 및 기능성 소화불량 (FD)을 치료하는 데 특히 중요하다.

바람직하게는, 상기 및 하기에 사용된 일반적인 용어가 하기의 의미를 갖는다:

C_1-C_7-알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸이고, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬이고, 구체적으로는 메틸 또는 에틸이며, 보다 구체적으로는 메틸이다.

할로겐은, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

할로페닐은, 예를 들어 (플루오로-, 클로로-, 브로모- 또는 요오도-)페닐이고, 바람직하게는 플루오로페닐 또는 클로로페닐이고, 구체적으로는 4-플루오로페닐 또는 4-클로로페닐이며, 보다 구체적으로는 4-클로로페닐이다.

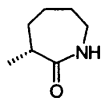
디할로페닐은, 예를 들어 디클로로페닐, 디플루오로페닐 또는 클로로플루오로페닐이고, 바람직하게는 디클로로페닐 또는 디플루오로페닐이고, 구체적으로는 3,4-디클로로페닐 또는 3,4-디플루오로페닐이며, 보다 구체적으로는 3,4-디클로로페닐이다.

트리할로페닐은, 예를 들어 트리플루오로페닐 또는 트리클로로페닐이다.

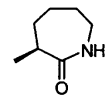
1-C_1-C_7-알킬-인돌-3-일은, 예를 들어 1-메틸-인돌-3-일이다.

C_3-C_8-시클로알킬- 및 이와 유사한 C_5-C_7-시클로알킬-은 각각의 경우에 지시된 개수의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼이다. 따라서, C_3-C_8-시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸이고, 바람직하게는 시클로헥실이다.

D-아자시클로헵탄-2-온-3-일은 3-위치에서 (아미노-)치환된 D(+)-ε-카프로락탐 [≈ D-3-아미노-ε-카프로락탐 = (R)-3-아미노-헥사히드로-2-아제피논]으로부터 유도된 하기 기에 상응한다.

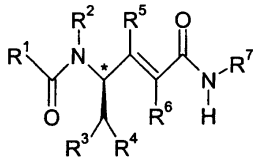


이와 유사하게, L-아자-시클로-헵탄-2-온-3-일은 3-위치에서 (아미노-)치환된 L(-)-ε-카프로락탐 [≈ L-3-아미노-ε-카프로락탐 = (S)-3-아미노-헥사히드로-2-아제피논]으로부터 유도된 하기 기에 상응한다.



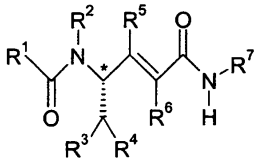
화학식 I의 화합물은 화학식 IA의 화합물 또는 화학식 IB의 화합물일 수 있다.

<화학식 IA>



(*는 R 형태를 나타내고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 상기 정의된 바와 같음)

<화학식 IB>



(*는 S 형태를 나타내고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 상기 정의된 바와 같음)

통상적으로 화학식 IA의 화합물을 본 발명에 따라 사용하는 것이 바람직하다.

염기성 기를 갖는 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 할로겐화수소산, 황산 또는 인산과 같은 적합한 무기산과의 산 부가염 (예를 들어, 염산염, 브롬화수소산 염, 황산염, 황산수소염 또는 인산염)을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 산성 기를 함유하는 경우에는 상응하는 염기와의 염 (예를 들어, 상응하는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염), 또는 암모니아 또는 유기 아민과의 염 (예를 들어, 암모늄염))도 형성할 수 있

다.

바람직하게는, 본 발명은

R^1 이 페닐, 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐 또는 3,4,5-트리메톡시페닐이고,

R^2 가 수소 또는 C_1-C_7-알킬이고,

R^3 이 수소 또는 페닐이고,

R^4 가 페닐, 할로-페닐, 디할로-페닐, 트리할로-페닐, 2-나프틸, 1H-인돌-3-일 또는 1-C_1-C_7-알킬-인돌-3-일이고,

R^5 및 R^6 이 서로 독립적으로 수소 또는 C_1-C_7-알킬이되, R^5 와 R^6 중 적어도 하나는 수소이며,

R^7 이 C_5-C_7 시클로알킬, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일인 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

구체적으로, 본 발명은

R^1 이 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐이고,

R^2 가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R^3 이 수소 또는 페닐이고,

R^4 가 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3-플루오로-4-클로로-페닐, 3,4,5-트리플루오로-페닐, 2-나프틸, 1H-인돌-3-일 또는 1-메틸-인돌-3-일이고,

R^5 및 R^6 이 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이되, R^5 와 R^6 중 적어도 하나는 수소이며,

R^7 이 시클로헥실, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일인 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

보다 구체적으로, 본 발명은

R^1 이 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐이고,

R^2 가 수소 또는 메틸이고,

R^3 이 수소 또는 페닐이고,

R^4 가 페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로-페닐, 2-나프틸, 1H-인돌-3-일 또는 1-메틸-인돌-3-일이고,

R^5 및 R^6 이 수소이며,

R^7 이 시클로헥실, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일인 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

화학식 I 화합물 기의 각각의 서브-기를 구체적으로 언급하여야 한다:

(1) R^7 이 D-아자시클로헵탄-2-온-3-일인 화학식 I의 화합물; (2) R^5 및 R^6 이 수소인 화학식 I의 화합물; (3) R^1 이 페닐, 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐 또는 3,4,5-트리메톡시페닐인 화학식 I의 화합물; (4) 유리 형태의 (즉, 염의 형태가 아닌) 화학식 I의 화합물.

화학식 I 화합물의 구체적인 예로는

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(1-메틸-인돌-3-일)-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(1-메틸-인돌-3-일)-펜트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(1-메틸-인돌-3-일)-펜트-2-엔산 N-시클로헥실-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(1-메틸-인돌-3-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-시클로헥실-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(1-메틸-인돌-3-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(1-메틸-인 돌-3-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-(N'-메틸-N'-벤조일-아미노)-5-(1-메틸-인돌-3-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(나프트-2-일)-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-(N'-메틸-N'-벤조일)-아미노-5-(나프트-2-일)-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε -카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(나프트-2-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,4,5-트리메톡시-벤조일)-아미노]-5-(나프트-2-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(나프트-2-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(나프트-2-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-시클로헥실-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(1-메틸-인돌-3-일)-펜트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(4-클로로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(4-클로로 벤질)-부트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(4-클로로벤질)-부트-2-엔산 N-시클로헥실-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(3,4-디클로로벤질)-부트-2-엔산 N-시클로헥실-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(3,4-디플루오로벤질)-부트-2-엔산 N-시클로헥실-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-시클로헥실아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-펜트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(4-클로로벤질)-2-메틸-부트-2-엔산 [(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-에틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(4-클로로페닐)-펜트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-5-(4-클로로페닐)-3-메틸-펜트-2-엔산 N-시클로헥실-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(4-클로로벤질)-3-메틸-부트-2-엔산 [(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(4-클로로 벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(3,4-디클로로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)- 및 (4S)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(3-플루오로-4-클로로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)- 및 (4S)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(3,4-디플루오로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)- 및 (4S)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(3,4-디브로모벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)- 및 (4S)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(3,4,5-트리플루오로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)- 및 (4S)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-아미노]-4-(4-플루오로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)- 및 (4S)-[N'-(3,5-비스트리플루오로메틸-벤조일)-N'-메틸-아미노]-5,5-디페닐-펜트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

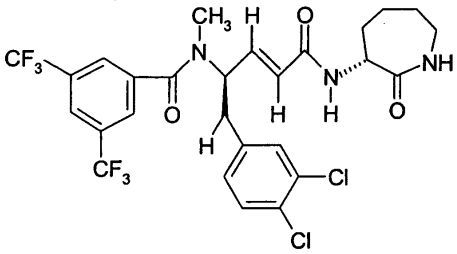
(4S)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸벤조일)아미노]-4-(3,4-디클로로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드,

(4R)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸벤조일)아미노]-4-(3,4-디클로로벤질)-부트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드, 및

(4S)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸벤조일)아미노]-4-(3,4-디클 로로벤질)-부트-2-엔산 N-[(S)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드가 있다.

가장 중요하게는, 본 발명은 (4R)-4-[N'-메틸-N'-(3,5-비스트리플루오로메틸벤조일)아미노]-4-(3,4-디클로로벤질)-부트-2-엔산 N-[(R)-ε-카프로락탐-3-일]-아미드 (즉, 화학식 II의 화합물)의 용도에 관한 것이다.

화학식 II



유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 WO 98/07694 또는 WO 01/85696에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 문헌에서 언급한 바와 같이, 상기 화학식 I의 화합물은 이들의 수화물 형태일 수 있고(있거나) 다른 용매 (예를 들어, 화합물을 고체 형태로 결정화시키는 데 사용할 수 있는 용매)를 포함할 수 있다.

변하는 치환기의 특성 및 상응하는 비대칭 중심의 개수에 따라, 또한 선택된 출발 물질 및 방법에 따라, 화학식 I의 화합물은 입체이성질체의 혼합물 (예를 들어, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 에난티오머의 혼합물 (예를 들어, 라세메이트)), 또는 순수한 입체이성질체 형태로 수득될 수 있다. 상기 방법에 따라, 또는 몇몇 다른 방법에 의해 수득할 수 있는 부분입체이성질체의 혼합물은 통상적인 방법을 이용하여, 예를 들어 구성성분들 사이의 물리-화학적 차이에 기초한 분획 결 정화, 증류법 및(또는) 크로마토그래피에 의해 공지된 방법을 이용하여, 에난티오머의 혼합물 (예를 들어, 라세메이트) 또는 각각의 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 유리하게, 보다 활성인 이성질체를 단리한다.

상기 방법에 따라, 또는 몇몇 다른 방법에 의해 수득할 수 있는 에난티오머의 혼합물 (구체적으로는, 라세메이트)은 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학적으로 활성인 용매로부터의 재결정화, 미생물의 도움, 크로마토그래피, 및(또는) 광학적으로 활성인 보조 화합물 (예를 들어, 염기, 산 또는 알콜)과 반응시켜 부분입체이성질체의 염 또는 기능성 유도체 (예를 들어, 에스테르)의 혼합물을 형성하여 이들을 분리하고 원하는 에난티오머로 유리시키는 방법에 의해 각각의 에난티오머로 분리할 수 있다. 유리하게, 보다 활성인 에난티오머를 단리한다.

본 발명에 따라 장애를 치료하는 경우, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 임의의 적절한 경로로 투여할 수 있으며, 예를 들어 정제, 캡슐 또는 액체 형태로 경구 투여하거나, 예를 들어 주사 용액 또는 현탁액 형태로 비경구 투여하거나, 예를 들어 적절한 비강내 전달 장치 (예를 들어, 당업계에 공지된 비강 스프레이)를 이용하는 에어로졸 또는 다른 분무가능한 제형으로 비강내 투여할 수 있다.

유리 형태 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 제약 조성물로 투여될 수 있다. WO 98/07694에 기재된 바와 같이, 상기 조성물은 예를 들어, WO 98/07694의 실시예 A 내지 E에 기재된 정제, 캡슐, 액체, 주사 용액, 주입 용액 또는 흡입 현탁액일 수 있거나, 또는 당업계에 공지된 다른 제제 성분 및 기술을 이용하여 제조할 수 있다.

유리 형태 또는 염 형태의 화학식 I 화합물의 투여량은 활성 성분의 활성 및 작용 기간, 치료되는 증상의 중증도, 투여 방식, 및 대상체의 종, 성별, 인종, 연령 및 체중, 및(또는) 이들의 개별 상태와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 정상적인 경우, 온혈 동물 (특히, 체중이 약 75 kg인 인간)에게 투여 (예를 들어, 경구 투여)할 때의 일일 투여량은 대략 1 내지 대략 1000 mg (구체적으로는, 대략 5 내지 대략 200 mg)일 것으로 예상된다. 이러한 투여량은 예를 들어 단일 투여 형태로 투여할 수도, 또는 이를 예를 들어 5 내지 100 mg으로 나누어 수회에 걸쳐 투여하는 분할 투여 형태로 투여할 수도 있다.

화학식 I 화합물의 상기 기재된 장애 치료에 있어서의 유용성은 내장 과민증의 생체 내 모델 (예를 들어, 실시예 1에 기재됨), 연동 역류 모델 (예를 들어, 실시예 2에 기재됨), 또는 상피 분비 모델 (예를 들어, 실시예 3에 기재됨)에서 입증될 수 있다.

본 발명을 하기 실시예에 의해 설명한다.

실시예

실시예 1

의식있는 기니아 피그 (guinea pig)에게 i) 구속 스트레스 (동물을 튜브에 고정시킴), ii) 결장 조직 자극 (아세트산의 결장 자극, 염수 중 0.6%, 1.5 ml, 항문에 인접하는 부분 2 cm)의 두가지 실험 패러다임을 적용하여 내장 과민증을

유도하였다. 내장 과민증을 유도하기 전후에 10분 동안, (결장벽에서) 순압 20 mmHg (26.7 mbar)로 풍선을 팽창시킴으로써 직장결장을 팽창시켰다. 팽창시키는 동안, 내장 운동 반응 (즉, 복부 수축의 횟수 및 능력; 아치형으로의 신체 변형 및 골반 구조의 상승)을 기록하고, 블라인드 (blind) 형식으로 정량하였다 (문헌 [Al-Chaer et al., Gastroenterology 2000; 119: 1276-1285]). 기본 직장결장 팽창 프로토콜을 수행한 후, 직장결장을 2차 팽창시키기 1 시간 전에 비히클 또는 화학식 II의 화합물 (3 및 10 mg/kg)을 경구 투여하였으며, 이는 내장 과민증을 유도한 후에 수행하였다. 비히클 및 화학식 II 화합물의 효과를 6-8마리의 동물에서 평가하였다. 구속 스트레스 및 아세트산의 결장내 주입에 의한 국부 조직 자극은 직장결장 팽창시 내장 운동의 반응을 기본 수준에 비하여 각각 54.5% 및 29.1%만큼 상당히 악화시켰다. 화학식 II의 화합물은 구속 스트레스-유도된 직장 과민증 및 조직 자극-유도된 직장 과민증 둘 모두에서 직장결장 풍선 팽창시 악화된 행동 통증 반응을 전도시켰다. 통증 반응의 전도는 3 및 10 mg/kg p.o.의 시험된 두 가지 투여량 모두에서 통계학적으로 유의하였다 ($p<0.05$; 아노바 사후 던넷 시험 (ANOVA post-hoc Dunnett's test)).

실시예 2

서브스턴스 P (Substance P)에 의해 매개된 연동 운동 악화를 기니아 피그 회장의 단리된 부분을 사용하여 메이플라워 (Mayflower) 기관 조 (organ bath)에서 연구하였다 (문헌 [Holzer et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 274: 322-328]). 회장 부분의 루멘 (lumen)에 크렙스-헨셀릿 (Krebs-Henseleit) 용액을 살포하고, 루멘 내의 압력을 연속적으로 기록하였다. 살포 과정에서 각각의 회장 부 분을 점진적으로 채워갔기 때문에, 루멘 내의 압력은 연동 (즉, 연동 수축의 구강외 운동 파동)이 촉발되는 역치에 도달할 때까지 상승하였다. 임의의 연동 수축 파동은 루멘 내의 압력을 갑작스럽게 증가시켜, 수축 부위로부터 부분적으로 유체가 비어있게 된다. 연동 수축을 촉발하는 역치 압력을 이용하여 화학식 II 화합물의 효과를 정량하였다. 서브스턴스 P를 점증적으로 투여 (1 nM에서 30 μM까지)하면 연동 수축을 촉발시키는 데 필요한 역치가 낮아져 연동 사건이 다시 악화되었다. 서브스턴스 P는 농도-의존성 효과를 나타내었다 (pD_2 값: 7.20). 화학식 II의 화합물 (30 nM 및 100 nM)은 서브스턴스 P에 의한 연동 운동 악화를 경쟁적으로 억제하였다 (겉보기 pA_2 값이 각각 7.35 및 7.23임).

실시예 3

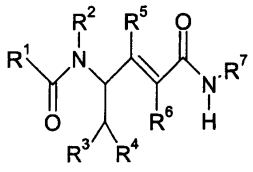
상피 분비는 기니아 피그 결장의 점막하층/점막 제제로 시험하였다. 우씽 (Ussing) 챔버 기술 (문헌 [Frieling et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1999; 359: 71-79])을 이용하여 누전 전류를 기록하고, 서브스턴스 P를 점증적으로 (0.1 nM에서 10 μM까지) 처리하여 상피 분비 (전기생성 염화물 분비)를 자극시켰으며, 이는 농도 의존성 형식 (pD_2 =7.50)으로 분비를 촉발시켰다 (누전 전류 증가). 화학식 II의 화합물 (30 nM, 100 nM, 및 300 nM)은 서브스턴스 P에 의해 유도된 전기생성 염화물의 분비를 경쟁적으로 억제하였으며, 쉴드 (Schild) 플롯 분석 결과 pA_2 값이 7.94였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I 화합물의 기능성 내장 운동 장애 치료용 의약 제조에 있어서의 용도.

<화학식 I>



(상기 식에서,

R^1 은 할로겐, C_1-C_7-알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시 및 C_1-C_7-알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐이고,

R^2 는 수소 또는 C_1-C_7-알킬이고,

R^3 은 수소, C_1-C_7-알킬, 또는 할로겐, C_1-C_7-알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시 및 C_1-C_7-알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐이고,

R^4는 할로겐, C_1-C_7-알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시 및 C_1-C_7-알콕시로 구 성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 나프틸, 1H-인돌-3-일 또는 1-C_1-C_7-알킬-인돌-3-일이고,

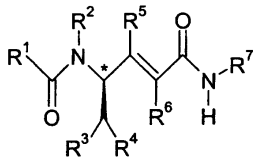
R^5 및 R^6은 서로 독립적으로 수소 또는 C_1-C_7-알킬이되, R^5와 R^6 중 적어도 하나는 수소이며,

R^7은 C_3-C_8-시클로알킬, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일임).

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 IA의 화합물인 용도.

<화학식 IA>



(상기 식에서, *는 R 형태를 나타내고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7은 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 페닐, 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐 또는 3,4,5-트리메톡시페닐이고,

R^2가 수소 또는 C_1-C_7-알킬이고,

R^3이 수소 또는 페닐이고,

R^4가 페닐, 할로-페닐, 디할로-페닐, 트리할로-페닐, 2-나프틸, 1H-인돌-3-일 또는 1-C_1-C_7-알킬-인돌-3-일이고,

R^5 및 R^6이 서로 독립적으로 수소 또는 C_1-C_7-알킬이되, R^5와 R^6 중 적어도 하나는 수소이며,

R^7이 C_5-C_7 시클로알킬, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일인 용도.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐이고,

R^2가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R^3이 수소 또는 페닐이고,

R^4가 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3-플루오로-4-클로로-페닐, 3,4,5-트리플루오로-페닐, 2-나프틸, 1H-인 돌-3-일 또는 1-메틸-인돌-3-일이고,

R^5 및 R^6이 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이되, R^5와 R^6 중 적어도 하나는 수소이며,

R^7이 시클로헥실, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일인 용도.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이 3,5-비스트리플루오로메틸-페닐이고,

R^2 가 수소 또는 메틸이고,

R^3 이 수소 또는 페닐이고,

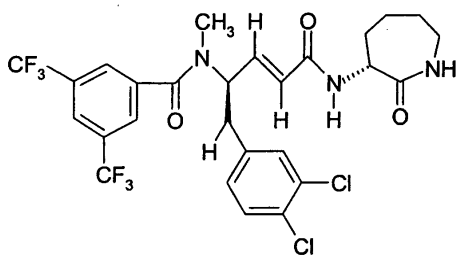
R^4 가 페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로-페닐, 2-나프틸, 1H-인돌-3-일 또는 1-메틸-인돌-3-일이고,

R^5 및 R^6 이 수소이며,

R^7 이 시클로헥실, D-아자시클로헵탄-2-온-3-일 또는 L-아자시클로헵탄-2-온-3-일인 용도.

청구항 6.
제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 II의 화합물인 용도.

<화학식 II>



청구항 7.
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 내장 과민증 및(또는) 변형된 운동 반응과 연관된 것인 용도.

청구항 8.
제7항에 있어서, 장애가 기능성 장 장애 또는 기능성 위장관 장애인 용도.

청구항 9.
제8항에 있어서, 장애가 과민성 장 증후군 또는 기능성 소화불량인 용도.