

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516994

(P2005-516994A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/166	A 6 1 K 31/166	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/10	A 6 1 P 1/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁) 最終頁に続く		

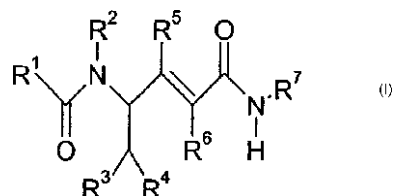
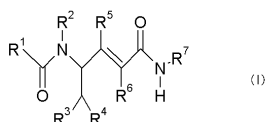
(21) 出願番号	特願2003-565486 (P2003-565486)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成15年2月7日 (2003.2.7)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月30日 (2004.7.30)		スイス国、4 0 5 6 パーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/001227		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02003/066062	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003.8.14)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	0203061.7	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成14年2月8日 (2002.2.8)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃
		(72) 発明者	ジョン・アール・フォザード
			フランス、エフー 6 8 2 2 0 エジェネム、
			リュ・デュ・シュンドゴ 2 番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内臓の機能的運動障害におけるアシルアミノアルケニレンーアミド誘導体の使用

(57) 【要約】

内臓の機能的運動障害の処置用医薬の製造のための遊離の形態または医薬上許容される塩の形態の式 (I)

【化 1】



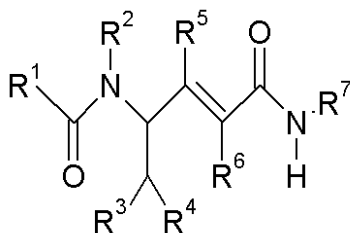
で示される化合物の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

内臓の機能性運動障害の処置用医薬の製造のための遊離の形態または医薬上許容される塩の形態の式 I

【化 1】



I

10

〔式中、

R^1 は、非置換、またはハロゲン、 $C_1 - C_7$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシからなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されたフェニルであり、

R^2 は、水素または $C_1 - C_7$ - アルキルであり、

R^3 は、水素、 $C_1 - C_7$ - アルキル、あるいは非置換、またはハロゲン、 $C_1 - C_7$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシからなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されたフェニルであり、

20

R^4 は、非置換、またはハロゲン、 $C_1 - C_7$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシからなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されたフェニル；あるいはナフチル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 - $C_1 - C_7$ - アルキル - インドール - 3 - イルであり、

R^5 および R^6 は、それぞれ互いに独立して、水素または $C_1 - C_7$ - アルキルであり、 R^5 および R^6 の少なくとも一方は、水素であり、そして

R^7 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである。〕

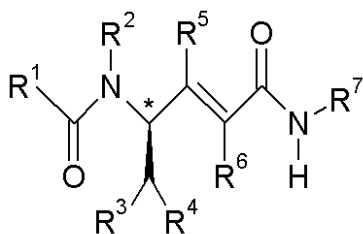
で示される化合物の使用。

【請求項 2】

30

式 I の化合物が式 I A

【化 2】



IA

〔式中、* は R 配置を示し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は請求項 1 において定義したとおりである。〕

40

で示される化合物である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

R^1 が、フェニル、3,5 - ビストリフルオロメチル - フェニルまたは 3,4,5 - トリメトキシフェニルであり、

R^2 が、水素または $C_1 - C_7$ - アルキルであり、

R^3 が、水素またはフェニルであり、

R^4 が、フェニル、ハロ - フェニル、ジハロ - フェニル、トリハロ - フェニル、2 - ナフチル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 - $C_1 - C_7$ - アルキル - インドール - 3 - イルであり、

50

R⁵ および R⁶ が、それぞれ互いに独立して、水素または C₁ - C₇ - アルキルであり、
 R⁵ および R⁶ の少なくとも一方は、水素であり、そして
 R⁷ が、C₅ - C₇ シクロアルキル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは
 L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである、
 請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

R¹ が、3,5 - ビストリフルオロメチル - フェニルであり、
 R² が、水素、メチルまたはエチルであり、
 R³ が、水素またはフェニルであり、
 R⁴ が、フェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、3,4 - ジクロロ - フェニル、3,4 - ジフルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロ - フェニル、3,4,5 - トリフルオロ - フェニル、2 - ナフチル、1H - インドール - 3 - イルまたは 1 - メチル - インドール - 3 - イルであり、
 R⁵ および R⁶ が、それぞれ互いに独立して、水素またはメチルであり、R⁵ および R⁶ の少なくとも一方は、水素であり、そして
 R⁷ が、シクロヘキシル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである、
 請求項 1 または 2 に記載の使用。

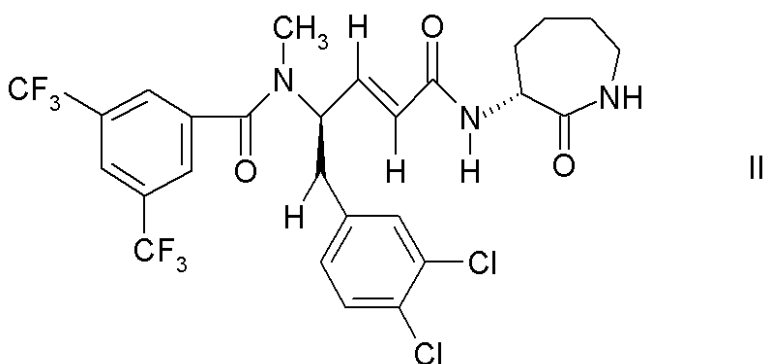
【請求項 5】

R¹ が、3,5 - ビストリフルオロメチル - フェニルであり、
 R² が、水素またはメチルであり、
 R³ が、水素またはフェニルであり、
 R⁴ が、フェニル、4 - クロロフェニル、3,4 - ジクロロ - フェニル、2 - ナフチル、1H - インドール - 3 - イルまたは 1 - メチル - インドール - 3 - イルであり、
 R⁵ および R⁶ が、水素であり、そして
 R⁷ が、シクロヘキシル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである、
 請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 6】

式 I の化合物が、式

【化 3】



で示される化合物である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

障害が内臓過敏性および / または運動応答性の変化に関連する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

障害が機能性腸障害または機能性胃腸障害である、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

障害が過敏性腸症候群または機能性消化不良である、請求項 8 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

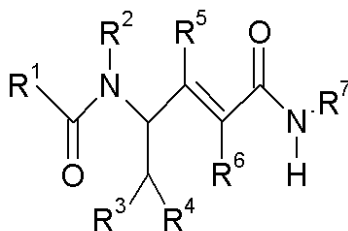
【0001】

本発明は、有機化合物、特に医薬としてのそれらの使用に関する。

【0002】

本発明は、1つの態様において、内臓の機能性運動障害の処置用医薬の製造のための遊離の形態または医薬上許容される塩の形態の式 I

【化1】



10

〔式中、

R¹ は、非置換、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよび C₁ - C₇ - アルコキシからなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されたフェニルであり、

R² は、水素または C₁ - C₇ - アルキルであり、

R³ は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、あるいは非置換、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよび C₁ - C₇ - アルコキシからなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されたフェニルであり、

20

R⁴ は、非置換、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよび C₁ - C₇ - アルコキシからなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されたフェニル；あるいはナフチル、1H - インドール - 3 - イルまたは 1 - C₁ - C₇ - アルキル - インドール - 3 - イルであり、

R⁵ および R⁶ は、それぞれ互いに独立して、水素または C₁ - C₇ - アルキルであり、

R⁵ および R⁶ の少なくとも一方は、水素であり、そして

R⁷ は、C₃ - C₈ - シクロアルキル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである。〕

30

で示される化合物の使用を提供する。

【0003】

本発明は、別の態様において、内臓 (viscera) の機能性運動障害 (functional motility disorder) を処置する方法であって、かかる処置を必要とする対象、特にヒト対象において、当該対象に有効量の先に定義した式 I の化合物を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0004】

本発明にしたがう内臓の機能性運動障害の処置は、対症的または防疫的 (予防的) であり得る。

【0005】

40

本発明にしたがって処置されるべき内臓の機能性運動障害としては、内臓過敏性 (visceral hypersensitivity) および / または運動応答性の変化 (電解質 / 水分泌を含む) に関連するもの、たとえば機能性腸障害および機能性胃腸障害、たとえば過敏性腸症候群 (IBS)、便秘、下痢、機能性消化不良、逆流性食道炎 (gastro-oesophageal reflux disease)、機能性腹部膨満、および機能性腹痛、術後の内臓痛、内臓平滑筋スパズム、ならびに被刺激性膀胱障害および他の機能性腸障害のような内臓の過敏症に関連する他の状態 (必ずしも内臓の過敏症または運動応答の異常に関連するわけではない) が挙げられる。本発明は、過敏性腸症候群 (IBS)、とりわけ下痢主訴 IBS、および機能性消化不良 (FD) の処置に特に重要である。

【0006】

50

本明細書において使用される一般的用語は、好ましくは下記の意味を有する：

【 0 0 0 7 】

C₁ - C₇ - アルキルは、たとえば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシルまたは n - ヘプチル、好ましくは C₁ - C₄ アルキル、とりわけメチルまたはエチル、およびさらにとりわけメチルである。

【 0 0 0 8 】

ハロゲンは、たとえば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

【 0 0 0 9 】

ハロフェニルは、たとえば、(フルオロ - 、クロロ - 、ブromo - またはヨード -)フェニル、好ましくはフルオロフェニルまたはクロロフェニル、とりわけ 4 - フルオロフェニルまたは 4 - クロロフェニル、およびさらにとりわけ 4 - クロロフェニルである。

10

【 0 0 1 0 】

ジハロフェニルは、たとえば、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニルまたはクロロフルオロフェニル、好ましくはジクロロフェニルまたはジフルオロフェニル、とりわけ 3, 4 - ジクロロフェニルまたは 3, 4 - ジフルオロフェニル、およびさらにとりわけ 3, 4 - ジクロロフェニルである。

【 0 0 1 1 】

トリハロフェニルは、たとえば、トリフルオロフェニルまたはトリクロロフェニルである。

20

【 0 0 1 2 】

1 - C₁ - C₇ - アルキル - インドール - 3 - イルは、たとえば、1 - メチル - インドール - 3 - イルである。

【 0 0 1 3 】

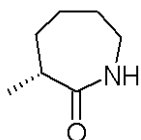
C₃ - C₈ - シクロアルキル - および同様に C₅ - C₇ - シクロアルキル - は、それぞれの場合において、示された数の環炭素原子を有するシクロアルキル基である。C₃ - C₈ - シクロアルキルは、したがって、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル、好ましくはシクロヘキシルである。

【 0 0 1 4 】

30

D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルは、下記の基

【 化 2 】



に相当し、これは、3 位が (アミノ -) 置換された D (+) - イブシロン - カプロラクタム [

40

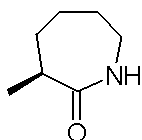
【 外 1 】

【 0 0 1 5 】

≈

D - 3 - アミノ - イブシロン - カプロラクタム = (R) - 3 - アミノ - ヘキサヒドロ - 2 - アゼピノン] に由来する。同様に、L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルは、

【化 3】



に相当し、これは、3 位が（アミノ - ）置換された L（ - ） - イブシロン - カプロラクタム [

【外 2】

【 0 0 1 6 】

10

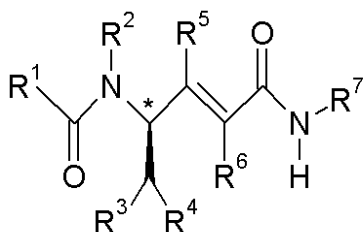
≈

L - 3 - アミノ - イブシロン - カプロラクタム = (S) - 3 - アミノ - ヘキサヒドロ - 2 - アゼピノン] に由来する。

【 0 0 1 7 】

式 I の化合物は、式 I A

【化 4】



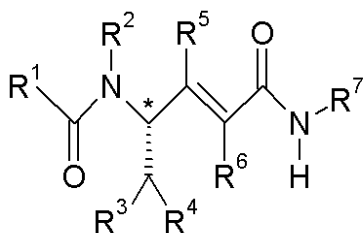
IA

20

〔式中、* は R 配置を示す。〕

で示される化合物、または式 I B

【化 5】



IB

30

〔式中、* は S 配置を示す。〕

で示される化合物であり得、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上で定義したとおりである。

【 0 0 1 8 】

式 I A の化合物は、通常、本発明にしたがう使用に好適である。

【 0 0 1 9 】

40

塩基性基を有する式 I の化合物は、たとえば、適当な鉱物酸、たとえばハロゲン化水素酸、硫酸またはリン酸との酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、またはリン酸塩を形成し得る。式 I の化合物が酸性基を有する場合、塩基との対応する塩、たとえば対応するアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、たとえばナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩、あるいはアンモニアまたは有機アミンとの塩、たとえばアンモニウム塩もまたあり得る。

【 0 0 2 0 】

本発明は、好ましくは

R^1 は、フェニル、3,5 - ビストリフルオロメチル - フェニルまたは 3,4,5 - トリメトキシフェニルであり、

50

R^2 は、水素または $C_1 - C_7$ - アルキルであり、

R^3 は、水素またはフェニルであり、

R^4 は、フェニル、ハロ - フェニル、ジハロ - フェニル、トリハロ - フェニル、2 - ナフチル、1 H - インドール - 3 - イルまたは $1 - C_1 - C_7$ - アルキル - インドール - 3 - イルであり、

R^5 および R^6 は、それぞれ互いに独立して、水素または $C_1 - C_7$ - アルキルであり、

R^5 および R^6 の少なくとも一方は、水素であり、そして

R^7 は、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである、

式 I の化合物の使用に関する。

10

【0021】

本発明は、とりわけ、

R^1 は、3,5 - ビストリフルオロメチル - フェニルであり、

R^2 は、水素、メチルまたはエチルであり、

R^3 は、水素またはフェニルであり、

R^4 は、フェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、3,4 - ジクロロ - フェニル、3,4 - ジフルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロ - フェニル、3,4,5 - トリフルオロ - フェニル、2 - ナフチル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 - メチル - インドール - 3 - イルであり、

R^5 および R^6 は、それぞれ互いに独立して、水素またはメチルであり、 R^5 および R^6 の少なくとも一方は、水素であり、そして

20

R^7 は、シクロヘキシル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである、

式 I の化合物の使用に関する。

【0022】

本発明は、さらにとりわけ、

R^1 は、3,5 - ビストリフルオロメチル - フェニルであり、

R^2 は、水素またはメチルであり、

R^3 は、水素またはフェニルであり、

R^4 は、フェニル、4 - クロロフェニル、3,4 - ジクロロ - フェニル、2 - ナフチル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 - メチル - インドール - 3 - イルであり、

30

R^5 および R^6 は水素であり、そして

R^7 は、シクロヘキシル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたは L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである、

式 I の化合物の使用に関する。

【0023】

式 I の化合物群の下記のサブグループのそれぞれを、特に言及すべきである：

(1) R^7 が D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである式 I の化合物；(2)

R^5 および R^6 が水素である式 I の化合物；(3) R^1 がフェニル、3,5 - ビストリフルオロメチル - フェニルまたは 3,4,5 - トリメトキシフェニルである式 I の化合物；(

40

4) 遊離の形態、すなわち塩の形態でない式 I の化合物。

【0024】

式 I の化合物の特定の例としては、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -

50

アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペンタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

【 0 0 2 5 】

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - (N' - メチル - N' - ベンゾイル - アミノ) - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (ナフタ - 2 - イル) - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - (N' - メチル - N' - ベンゾイル) - アミノ - 5 - (ナフタ - 2 - イル) - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド

10

20

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (ナフタ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

【 0 0 2 6 】

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (ナフタ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (ナフタ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

30

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (ナフタ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

40

【 0 0 2 7 】

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、

(4 R) - [N' - メチル - N' - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、

50

(4R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3,4 - ジフルオロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシルアミド、

【0028】

(4R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

10

(4R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - ブタ - 2 - エン酸 [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - [N' - エチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - ペンタ - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - ブタ - 2 - エン酸 [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

20

【0029】

(4R) - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3,4 - ジクロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3 - フルオロ - 4 - クロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

30

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3,4 - ジフルオロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3,4 - ジブromoベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

【0030】

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3,4,5 - トリフルオロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

40

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - フルオロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - [N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - N' - メチル - アミノ] - 5,5 - ジフェニル - ペンタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3,4 - ジクロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロ

50

ン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4 R) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) アミノ] - 4 - (3,4 - ジクロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、および

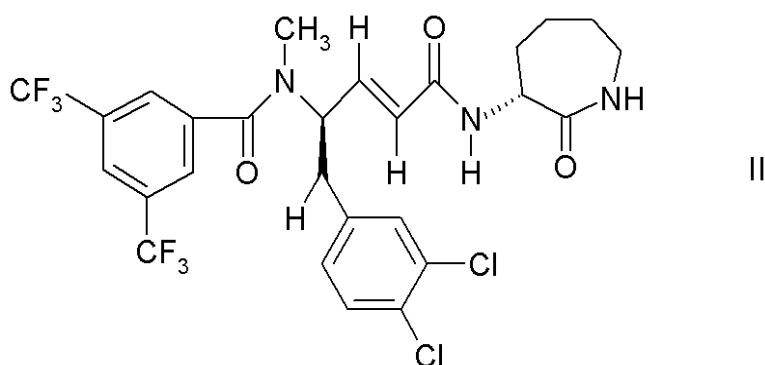
(4 S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) アミノ] - 4 - (3,4 - ジクロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(S) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド

が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

本発明は、最も重要なことには、(4 R) - 4 - [N' - メチル - N' - (3,5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) アミノ] - 4 - (3,4 - ジクロロベンジル) - ブタ - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、すなわち式

【 化 6 】



で示される化合物の使用に関する。

【 0 0 3 2 】

遊離のまたは医薬上許容される塩の形態の式 I の化合物は、WO 98 / 07694 または WO 01 / 85696 において記載されたように製造され得る。これらに記載されているように、式 I の化合物は、それらの水和物の形態であり得、そして / または他の溶媒、たとえば結晶の形態の化合物の結晶化に使用された溶媒を含み得る。

【 0 0 3 3 】

可変要素の性質および不斉中心の対応する数および選択された出発物質および手順に依存して、式 I の化合物は、立体異性体の混合物、たとえばジアステレオマーの混合物またはエナンチオマーの混合物、たとえばラセミ体の形態で、または場合によっては純粋な立体異性体の形態で得られ得る。当該方法にしたがってまたはいくつかの他の方法により得られ得るジアステレオマーの混合物は、常套の方法で、エナンチオマーの混合物、たとえばラセミ体へと、または個々のジアステレオ異性体、たとえば分別晶出による既知の方法での構成要素間の物理化学的相違に基づいて、分離され得る。有利には、より活性な異性体が単離される。

【 0 0 3 4 】

当該方法にしたがってまたはいくつかの他の方法により得られ得るエナンチオマーの混合物、とりわけラセミ体は、既知の方法により、たとえば光学活性溶媒からの再結晶により、微生物の使用により、クロマトグラフィーによりおよび / または光学活性補助化合物、たとえば塩基、酸またはアルコールとの反応により分離され、ジアステレオ異性体塩または機能性誘導体、たとえばエステルの混合物を形成させ、それらを分離し、そして所望のエナンチオマーを遊離させる。有利には、より活性なエナンチオマーが単離される。

【 0 0 3 5 】

本発明にしたがう障害の処置において、遊離の形態または医薬上許容される塩の形態の式 I の化合物は、任意の適当な経路で、たとえば経口的に、たとえば錠剤、カプセル剤または液剤の形態で、非経口的に、たとえば注射可能な溶液または懸濁液の形態で、あるいは

10

20

30

40

50

は鼻腔内に、たとえばエアロゾルまたは適当な鼻腔内送達デバイス、鼻腔用スプレー（たとえば当分野で既知のもの）を用いる他の噴霧可能な製剤で投与され得る。

【0036】

遊離または塩の形態の式 I の化合物は、医薬上許容される希釈剤または担体とともに医薬組成物で投与され得る。かかる組成物は、WO 98/07694 において記載されているとおりであり、たとえば WO 98/07694 の実施例 A ~ E において記載されている錠剤、カプセル剤、液剤、注射溶液、点滴溶液または吸入用懸濁剤であり得るか、または当分野において既知の他の製剤成分および技術を用いて製造され得る。

【0037】

遊離または塩の形態の式 I の化合物の用量は、さまざまな要因、たとえば活性成分の活性および作用時間、処置されるべき状態の重度、投与様式、対象の種、性別、種族的起源、年齢および体重ならびに / または個々の状態に依存し得る。通常の場合において、温血動物、特に体重約 75 kg のヒトへの投与、たとえば経口投与のための 1 日用量は、約 1 mg ~ 約 1000 mg、とりわけ約 5 mg ~ 約 200 mg と推定される。その量は、たとえば、5 ~ 100 mg を単回用量で、または数回に分割した用量で投与され得る。

10

【0038】

本明細書において前記した障害の処置における式 I の化合物の有用性は、内臓の過敏症のインビボモデル、たとえば以下の実施例 1 において記載されたものにおいて、蠕動反射モデル、たとえば以下の実施例 2 において記載されたものにおいて、または上皮分泌モデル、たとえば以下の実施例 3 において記載されたものにおいて実証され得る。

20

【0039】

本発明は、下記の実施例により実証される。

【0040】

実施例 1

非麻酔のモルモットにおいて、2つの実験的パラダイム、i) 拘束ストレス（チューブにおける動物の固定）および ii) 結腸組織の刺激（酢酸、生理食塩水 0.6%、1.5 ml、肛門から 2 cm のところへの滴下）を適用して、内臓の過敏症を誘導する。直腸結腸の膨張は、（結腸壁にて）20 mmHg（26.7 mbar）の正味圧力までバルーンを 10 分間ふくらませ、その後、内臓の過敏症が誘発される。膨張期間中、内臓の働きの応答（visceromotor response）、すなわち腹部の収縮（体をアーチ形にし、そして骨盤構造を持ち上げること）の数および質を、盲検様式で記録し、そして定量する（Al-Chaer et al., Gastroenterology 2000; 119: 1276-1285）。ベースライン結腸直腸膨張プロトコルの実施の後に、ビヒクルまたは式 II の化合物（3 および 10 mg/kg）を、第 2 の結腸直腸膨張の 1 時間前に経口的に投与する。これは、内臓の過敏症の誘導の後に行われる。ビヒクルおよび式 II の化合物の効果を 6 ~ 8 匹の動物で評価する。拘束ストレスおよび酢酸の直腸内滴下による局所的組織刺激は、結腸直腸膨張に対する内臓の働きの応答を著しく悪化させる（ベースラインよりそれぞれ 54.5% および 29.1%）。式 II の化合物は、拘束ストレス誘導性および組織刺激誘導性直腸過敏症における結腸直腸バルーン膨張に対する悪化した行動性疼痛応答を反転させる。疼痛応答におけるこの反転は、試験された両方の用量、3 および 10 mg/kg（経口）で統計的に有意である（ $p < 0.05$; ANOVA post-hoc Dunnett 検定）。

30

40

【0041】

実施例 2

サブスタンス P 介在性悪化蠕動を、メイフラワー器官槽（Mayflower organ bath）中で、モルモットの回腸の単離断片を用いて試験する（Holzer et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 274: 322-328）。回腸断片の内腔を、クレブス - ヘンゼライト（Krebs-Henseleit）溶液で灌流し、そして内腔内圧を連続的に記録する。灌流中、個々の回腸断片を徐々に満たすと、内腔内圧は、それらが蠕動誘発の閾値、すなわち蠕動収縮の反口端への移動波（aborally moving wave）に到達するまで上昇する。いかなる蠕動収縮波も、内腔内圧のスパイク用増加をもたらし、そして断片からの体液（fluid）の部分的枯渇を引き

50

起こす。蠕動収縮を誘発する圧力閾値は、式 I I の化合物の効果を定量するために使用される。サブスタンス P の反復投与 ($1 \text{ nM} \sim 30 \text{ } \mu\text{M}$) は、蠕動収縮を誘発するのに必要な閾値を低下させることにより、蠕動イベントの悪化を引き起こす。サブスタンス P の効果は濃度依存性であって、 7.20 の pD_2 値を有する。式 I I の化合物 (30 nM および 100 nM) は、サブスタンス P 誘発性の蠕動の悪化を競合的に阻害し、それぞれ、 7.35 および 7.23 の pA_2 値を有する。

【 0 0 4 2 】

実施例 3

上皮分泌を、モルモット結腸の粘膜下 / 粘膜調製物において試験する。ユッシング (Using) チャンバー技術 (Frieling et al., Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 199 10
9; 359: 71-79) を用いて、短絡電流を記録し、そして上皮分泌 (起電性クロライド分泌) を、サブスタンス P ($0.1 \text{ nM} \sim 10 \text{ } \mu\text{M}$) での反復処理にて刺激する ; それは、濃度依存様式 ($\text{pD}_2 = 7.50$) で分泌 (短絡電流の増加) を誘発する。式 I I の化合物 (30 nM 、 100 nM 、および 300 nM) は、サブスタンス P 誘導起電性クロライド分泌を競合的に阻害する ; シルド (Schild) プロット解析により、 7.94 の pA_2 値が明らかとなる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/01227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/55 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 929 067 A (VEENSTRA SIEM JACOB ET AL) 27 July 1999 (1999-07-27) examples, especially 1/18, 19/13, 39/2, 44 column 6, paragraph 2 - paragraph 3; claims 1-9	1-9
X	US 6 319 917 B1 (GERSPACHER MARC ET AL) 20 November 2001 (2001-11-20) column 3, paragraph 3 - paragraph 4; example 22	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 May 2003

Date of mailing of the international search report

11/07/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Markopoulos, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/01227

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	TOUGH IAIN R ET AL: "Dual and selective antagonism of neurokinin NK(1) and NK(2) receptor-mediated responses in human colon mucosa." NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY. GERMANY FEB 2003, vol. 367, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 104-108, XP002240089 ISSN: 0028-1298 discussion ----	1-9
P,X	WO 02 051440 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 4 July 2002 (2002-07-04) abstract page 4 ----	1-9
Y	RENZI D ET AL: "Substance P (neurokinin-1) and neurokinin A (neurokinin-2) receptor gene and protein expression in the healthy and inflamed human intestine." AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY. UNITED STATES NOV 2000, vol. 157, no. 5, November 2000 (2000-11), pages 1511-1522, XP002240090 ISSN: 0002-9440 page 1520, column 2, paragraph 3 ----	1-9
Y	GERSPACHER, MARC ET AL: "Dual neurokinin NK1/NK2 antagonists: N-[(R,R)-(E)-1-arylmethyl-3-(2-oxo-azepan-3-yl)carbamoyl]allyl-N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamides and 3-N'-3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl-N-arylmethyl-N'-methylhydrazino]-N-[(R)-2-oxo-azepan-3-yl]propionamides" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2001), 11(23), 3081-3084 , 2001, XP002240091 abstract page 3082, column 1, paragraph 2 -page 3084, column 1, paragraph 1 ----	1-9
P,A	CALLAHAN MICHAEL J: "Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds." JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY. UNITED STATES JUL 2002, vol. 35, no. 1 Suppl, July 2002 (2002-07), pages S58-S67, XP001147207 ISSN: 0192-0790 page S61, column 1 -page S62, column 2 -----	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/01227

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5929067	A	27-07-1999	AT	178886 T		15-04-1999
			AU	701560 B2		28-01-1999
			AU	4623396 A		11-09-1996
			BR	9607335 A		25-11-1997
			CA	2213080 A1		29-08-1996
			CN	1175944 A ,B		11-03-1998
			CZ	9702662 A3		12-11-1997
			DE	69602087 D1		20-05-1999
			DE	69602087 T2		09-09-1999
			DK	810991 T3		25-10-1999
			EA	2348 B1		25-04-2002
			WO	9626183 A1		29-08-1996
			EP	0810991 A1		10-12-1997
			ES	2132882 T3		16-08-1999
			FI	973221 A		20-10-1997
			GR	3030626 T3		29-10-1999
			HU	9800051 A2		28-05-1998
			IL	117209 A		11-01-2001
			JP	11500436 T		12-01-1999
			NO	973857 A		01-10-1997
			NZ	300942 A		23-12-1998
			PL	322001 A1		05-01-1998
			SK	113997 A3		04-02-1998
			TR	9700834 T1		21-01-1998
			ZA	9601364 A		22-08-1996
US 6319917	B1	20-11-2001	AT	224875 T		15-10-2002
			AU	721850 B2		13-07-2000
			AU	4299397 A		06-03-1998
			BR	9711350 A		17-08-1999
			CN	1233238 A		27-10-1999
			CZ	9900581 A3		16-06-1999
			DE	69715886 D1		31-10-2002
			DK	923550 T3		06-01-2003
			WO	9807694 A1		26-02-1998
			EP	0923550 A1		23-06-1999
			ES	2184083 T3		01-04-2003
			HU	0001165 A2		28-11-2000
			JP	2001503387 T		13-03-2001
			NO	990786 A		25-03-1999
			NZ	334736 A		29-09-2000
			PL	331740 A1		02-08-1999
			PT	923550 T		31-01-2003
			RU	2185375 C2		20-07-2002
			SK	22199 A3		14-02-2000
			TR	9900363 T2		21-04-1999
TW	438777 B		07-06-2001			
ZA	9707493 A		03-08-1998			
WO 02051440 0		A	NONE			

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/12	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 13/10	A 6 1 P 13/10	

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,I
E,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D
Z,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NO,NZ,OM
,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 エクハルト・ヴェーバー

スイス、ツェーハー - 4 0 5 4 パーゼル、イム・ランゲン・ロー 1 4 5 番

(72)発明者 ハンス - ユルゲン・プファンクヒェ

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 5 7 6 ヴァイル、フィーアトハウエン 1 7 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC13 BC31 GA07 MA01 NA14 ZA66 ZA69 ZA72
ZA73 ZA81
4C206 AA01 AA02 GA08 GA23 GA28 GA30 MA01 NA14 ZA66 ZA69
ZA72 ZA73 ZA81