

發明人 2

姓名：(中文) 艾克哈德 威伯

(英文) ECKHARD WEBER

住居所地址：(中文) 德國威爾安瑞恩市史坦奈克街 16 號

(英文) STEINACKERSTR. 16, 79576 WEIL AM RHEIN,
GERMANY

國籍：(中文) 德國 (英文) GERMANY

發明人 3

姓名：(中文) 漢斯-裘根 芬庫契

(英文) HANS-JURGEN PFANNKUCHE

住居所地址：(中文) 德國威爾市維沙恩路 17 號

(英文) VIERTHAUEN 17, 79576 WEIL, GERMANY

國籍：(中文) 德國 (英文) GERMANY

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. 英國；2002年02月08日；0203061.7

2. _____

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. 英國；2002年02月08日；0203061.7

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。

(1)

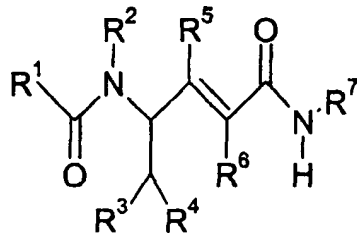
玖、發明說明

(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)

技術領域

本發明關係於一種有機化合物，且特別是指關於其作為醫藥之用途。

本發明於一方面提供式 I 化合物之用途



該化合物係呈游離形式或醫藥上可接受之鹽的形式，該用途係製備治療內臟功能性運動失調的藥劑，其中：

R^1 係苯基，該苯基未被取代或被 1、2 或 3 個取代基所取代，該等取代基選自於由鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、三氟甲基、羥基與 C_1 - C_7 -烷氧基所組成之群組，

R^2 係氫或 C_1 - C_7 -烷基，

R^3 係氫、 C_1 - C_7 -烷基或苯基，該苯基係未被取代或被 1、2 或 3 個取代基所取代，該等取代基選自於由鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、三氟甲基、羥基與 C_1 - C_7 -烷氧基所組成之群組，

R^4 係苯基，該苯基係未被取代或被 1、2 或 3 個取代基所取代，該等取代基選自於由鹵素、 C_1 - C_7 -烷基、三氟甲基、羥基與 C_1 - C_7 -烷氧基所組成之群組；或為萘基，1H-吡啶-3-基或 1- C_1 - C_7 -烷基-吡啶-3-基

R^5 與 R^6 每一者係個別之另一個氫或 C_1 - C_7 -烷基， R^5 或 R^6 兩者中至少一個是氫，並且

R^7 係 C_3 - C_8 -環烷基、D-氮雜環庚烷-2-酮-3-基或 L-氮雜環庚烷-

2- 酮 -3- 基。

另一方面，本發明提供一種治療患者(尤其是人類患者)內臟功能性運動失調之方法，其包括投藥有效量之式I的化合物(上文中已定義)至該患者。

先前技術

根據本發明對內臟功能性運動失調之治療，可以是徵候性或預防性的(預防)。

根據本發明要治療的內臟功能性運動失調，包括這些那些與以下所述有關聯者：內臟過敏症及/或運動神經反應的改變(包括電解質-/水的分泌)，例如，功能性腸失調與功能性胃腸失調(例如，燥腸徵候群(IBS)、便秘、腹瀉、功能性消化不良、胃-食道逆流疾病、功能性腹部鼓脹與功能性腹部疼痛)，其他與內臟過敏症有關聯的病況，例如，有手術後的內臟疼痛、腸平滑肌痙攣與應激性的膀胱與其他功能性腸失調(未必與內臟過敏症或異常的運動反應有關聯)。本發明對治療燥腸徵候群(IBS)尤其重要，特別是腹瀉-主燥腸徵候群(IBS)，與功能性消化不良(FD)。

上文與下文所使用的一般用語以具有下列含義為較佳：

C₁-C₇ 烷基係例如甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、新戊基、正-己基或正-庚基，以 C₁-C₄- 烷基為較佳，特別是甲基或乙基，以甲基為特佳。

鹵素係例如氟、氯、溴或碘。

鹵苯基係例如(氟基-、氯基-、溴基-或碘基-)苯基，以氟

(3)

苯基或氯苯基為較佳，以4-氯苯基或4-氯苯基為特佳，以4-氯苯基更為特佳。

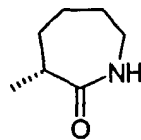
二鹵苯基係例如二氯苯基、二氟苯基或氯氟苯基，以二氯苯基或二氟苯基為較佳，以3,4-二氯苯基或3,4-二氟苯基為特佳，以3,4-二氯苯基更為特佳。

三鹵苯基係例如三氯苯基或三氟苯基。

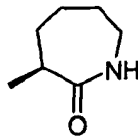
1-C₁-C₇-烷基-吡啶-3-基係例如1-甲基-吡啶-3-基。

在每一案例中，C₃-C₈-環烷基-與類似的C₅-C₇-環烷基-係環烷基基團，其具有所顯示的碳原子環數目。因此，C₃-C₈-環烷基係例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，以環己基為較佳。

對應如下群組之D-氮雜環庚烷-2-酮-3-基

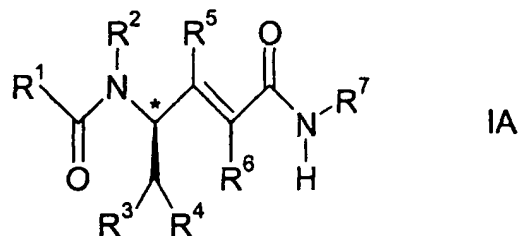


其衍生自在位置3被取代的D(+)-ε-己內醯胺(胺基)[≈D-3-胺基-ε-己內醯胺=(R)-3-胺基-六氫-2-氮雜酮]。類似地，L-氮雜環庚烷-2-酮-3-基 對應如下之基團



其衍生自在位置3被取代的L(-)-ε-己內醯胺(胺基)[≈L-3-胺基-ε-己內醯胺=(S)-3-胺基-六氫-2-氮雜酮]。

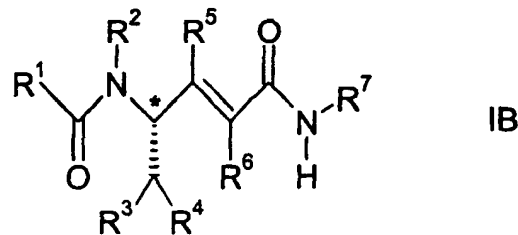
式I的化合物可具有式IA



IA

(4)

其中的 * 代表 R 組態，或者可具有式 IB



其中之 * 代表 S 組態，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 與 R^7 係如前文中所定義般。

根據本發明，通常以使用式 IA 的化合物為較佳。

具有鹽基之式 I 的化合物，可例如與適合的礦物酸形成酸加成鹽，該適合的礦物酸係諸如氫鹵酸、硫酸或磷酸，例如鹽酸鹽、氫溴鹽、硫酸鹽、硫化氫或磷酸鹽。當式 I 的化合物含有酸基團時，亦可能是帶有鹼之對應的鹽，例如，對應的鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如，鈉、鉀或鎂鹽，或帶有氨或有機胺的鹽，例如銨鹽。

發明內容

本發明以關於式 I 的化合物之用途為較佳，其中

R^1 係苯基、3,5-雙三氟甲基-苯基或 3,4,5-三甲氧苯基，

R^2 係氫或 C_1 - C_7 烷基，

R^3 係氫或苯基，

R^4 係苯基、鹵苯基、二鹵苯基、三鹵苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或 1- C_1 - C_7 烷基-吡啶-3-基，

R^5 與 R^6 每一者各自係另外的氫或 C_1 - C_7 烷基， R^5 與 R^6 兩者中至少一個是氫，與

R^7 係 C_5 - C_7 環烷基、D-氮雜環庚烷-2-酮-3-基或 L-氮雜環庚烷-2-酮-3-基。

(5)

本發明特別關係於式I的化合物之用途，其中

R^1 係3,5-雙三氟甲基-苯基，

R^2 係氫、甲基或乙基

R^3 係氫或苯基，

R^4 係苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氯基-苯基、3,4-二氟苯基、3-氟基-4-氯苯基，3,4,5-三氟基-苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或1-甲基-吡啶-3-基，

R^5 與 R^6 每一個別係另外的氫或甲基， R^5 與 R^6 兩者中至少一個是氫，與

R^7 係環己基、D-氮雜環庚烷-2-酮-3-基或L-氮雜環庚烷-2-酮-3-基。

本發明更特別關係於式I的化合物之用途，其中

R^1 係3,5-雙三氟甲基-苯基，

R^2 係氫或甲基，

R^3 係氫或苯基，

R^4 係苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或1-甲基-吡啶-3-基，

R^5 與 R^6 係氫，與

R^7 係環己基、D-氮雜環庚烷-2-酮-3-基或L-氮雜環庚烷-2-酮-3-基。

應特別提及的是式I化合物之群組下列的每一次群組：

(1)式I的化合物，其中的 R^7 係D-氮雜環庚烷-2-酮-3-基；(2)式I的化合物，其中的 R^5 與 R^6 係氫；(3)式I的化合物，其中的 R^1 係苯基、3,5-雙三氟甲基-苯基或3,4,5-三甲氧基；(4)呈游

(6)

發明說明續頁

離形式之式 I 的化合物，亦即不是呈鹽之形式。

式 I 化合物之特定實例包括：

1. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

2. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-第五-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

3. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-第五-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

4. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

5. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

6. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

7. (4R)-(N'-甲基-N'-苯甲醯基-胺基)-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

8. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(萘-2-基)-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

9. (4R)-(N'-甲基-N'-苯甲醯基)-胺基-5-(萘-2-基)-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

10. (4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(7)

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-第五-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(4-氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(4-氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(4-氯苄基)-第四-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3,4-二氯苄基)-第四-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3,4-二氯苄基)-第四-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(4-氯苄基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(4-氯苄基)-2-甲基-第五-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(4-氯苄基)-2-甲基-第四-2-烯酸 [(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-乙基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(4-氯苄基)-第五-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-5-(4-氯苄基)-3-甲基-第五-2-烯酸 N-環己基-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(4-氯苄基)-3-甲基-第四-2-烯酸 [(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(4-氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3,4-二氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-及(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3-氟-4-氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-及(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3,4-二氟苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-及(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3,4-二溴苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-及(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3,4,5-三氟苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-及(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(4-氟苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4R)-及(4S)-[N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)N'-甲基-胺基]-5,5-聯苯-第五-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-4-(3,4-二氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，

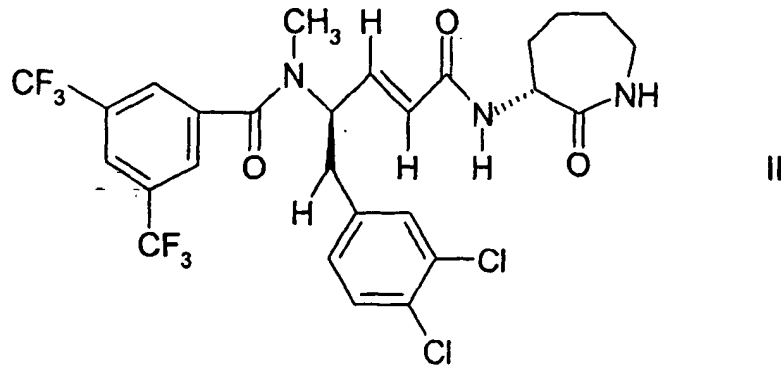
(9)

發明說明續頁

(4R)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基苯甲醯基)胺基]-4-(3,4-二氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺，與

(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基苯甲醯基)胺基]-4-(3,4-二氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(S)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺。

本發明最重要的係關於(4R)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-雙三氟甲基苯甲醯基)胺基]-4-(3,4-二氯苄基)-第四-2-烯酸 N-[(R)-ε-己內醯胺-3-基]-醯胺之用途，即，式II的化合物



式I的化合物，呈游離或醫藥上可接受之鹽之形式，可如WO 98/07694或WO 01/85696中所描述的製備。就如本文中所提及的，其等可呈其等的水合物之形式及/或可包括其他溶劑，例如，可能已被用於呈固體形式之化合物結晶之溶劑。

視變化的性質與不對稱中心的對應數目，以及視所選方法的初始物質而定，可得到呈立體異構物的混合物形式之式I化合物，例如，非對映異構物混合物或對掌異構物混合物(例如，外消旋物)，或亦可能得到呈純立體異構物形式之式I化合物。可依本方法或藉由一些其他方法獲得的非對映異構物混合物，可以慣用的方式分開成為對掌異構物混合物(例如外消旋物)，或成為個別的非對映異構物，例如以組份間的理化差異為基礎，以習知方式藉由經分級結晶

、蒸餾及/或色層分析等已知的方法後，基本在於在結構間之不相同。有利的是很多活性異構物被離析。

依本方法或藉由一些其他方法獲得的對掌異構物混合物，特別是外消旋物，可以習知方法()分開成為個別的對掌異構物，該習知方法係例如，從一種光學活性溶劑經再結晶，加上微生物的幫助，經色層分析及/或藉由與光學活性輔助化合物(例如鹼、酸或醇)反應，形成非對映異構物鹽混合物鹽之混合物或功能性的衍生物(例如酯)，將其分離並且使所欲的對掌異構物游離。有利的是分離出活性更高的對掌異構物。

當依據本發明治療失調時，呈游離形式或以醫藥上可接受之鹽的形式之式I化合物，可經任何適合的路徑來投藥，例如口服(例如，錠劑、膠囊或藥水形式)、非經腸的(例如呈血管注射液或懸浮液之形式)或經鼻的(例如呈氣霧劑或其他可噴霧的調配物之形式)，使用一種適合經鼻的運送裝置(例如，此技藝中所已知的嗅覺噴霧器)。

呈游離或鹽之形式的式I的化合物，可以醫藥組合物連同醫藥上可接受之稀釋液或載劑一起投藥。此類組合物可如WO 98/07694中所描述般，例如，如WO 98/07694實例A至E中所描述之錠劑、膠囊、液體、注射溶液、灌注溶液或吸入懸浮液，或可使用其他調配成份與此項技藝已知之技術來備製。

呈游離或鹽之形式的式I化合物之配藥式，視各種因素而定，例如，活性成份作用的活性與持久性、欲治療的病況

嚴重程度、投藥模式、人種、性別、種族血統、年齡與病患之體重及/或個體別情況。正常情況下，例如對體重約75公斤之溫血動物(特別是人類)口服投藥之每日投藥劑量估計係從大約1毫克至大約1000毫克，特別是從大約5毫克至大約200毫克。該劑量可以例如單一劑量或呈數個部分之劑量(例如從5至100毫克)投藥。

上文描述的式I化合物在治療失調的效用，可以如下文實施例1中所描述之內臟過敏活體模式，例如，以下文實施例2中所描述之蠕動性反射模式，例如如下文實施例3中所描述之上皮分泌物模式得到證明。

實施方式

本發明經下列實施例來說明。

實施例 1

在有知覺的天竺鼠身上，施予兩個實驗範例以誘使內臟過敏，(i)圈制緊迫(將動物固定在管筒內)與(ii)刺激結腸組織(將含1.5毫升之0.6%醋酸的鹽水，在接近肛門2釐米處作結腸灌注)。先以經充氣成壓力淨值(對結腸壁)為20毫米水銀柱(mmHg)(26.7毫巴)之汽球完成結腸直腸的膨脹10分鐘，之後誘使內臟過敏。在膨脹階段，內臟運動的反應期亦即，腹部收縮(身體呈拱形並抬高骨盆的結構)的數量與質量皆被紀錄且被量化在以盲目方式(blinded fashion)量化(Al-Chaer等人，腸胃病學2000；119：1276-1285)。完成基底結腸直腸的膨脹手續後，於第二次膨脹結腸直腸前一小時，口服投予載劑或式II的化合物(3與10毫克/公斤)這些在誘導內臟過敏後完成

(12)

。以 6-8 隻動物評估載劑與式 II 的化合物之效果。圈制緊迫與經結腸內灌注醋酸的局部組織刺激，分別明顯使結腸直腸膨脹時之內臟運動反應比基底時的反應擴大到 54.5% 與 29.1% 的。在圈制緊迫-誘導與組織刺激-誘導結腸過敏此兩者上，式 II 的化合物使結腸直腸膨脹時擴大的行為性疼痛反應逆轉。疼痛反應之逆轉在 3 與 10 毫克/公斤 (p.o.) 之劑量試驗兩者上具有統計上的意義 ($p < 0.05$; ANOVA post-hoc Dunnett's 試驗)。

實施例 2

在 Mayflower 器官浴中用分離的天竺鼠迴腸節段研究物質 P 所造成的擴大蠕動 (Holzer 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 274: 322-328)。用 Krebs-Henseleit 溶液灌注迴腸節段的內腔，並持續紀錄管腔內的壓力。灌注時逐漸充滿每一迴腸節段，因此，管腔內的壓力升高直到其等達到引發蠕動之閾值，即，蠕動收縮的離口移動波動。任何蠕動收縮的波動，造成管腔內的壓力呈長釘狀增加，並且部分清空節段的流體。壓力閾值觸動蠕動收縮係被用來量化式 II 的化合物之效果。累積施用物質 P (1 nM 至多 30 μ M) 藉由降低觸動蠕動收縮所需之閾值以引發擴大的蠕動事件。物質 P 的效果是與 7.20 之 pD_2 值呈濃度-相關。式 II 化合物 (30 nM 與 100 μ M) 分別以 7.35 與 7.23 之明顯的 pA_2 值競爭性地抑制物質 P-引起的擴大蠕動。

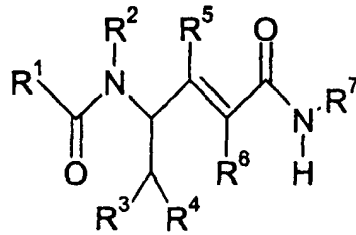
實施例 3

以在天竺鼠結腸之黏膜下層/黏膜的製備物測試上皮分泌物驗。利用小室 (chamber) 技術 (Frieling 等人, Naunyn Schmiedebergs

Arch. Pharmacol. 1999; 359: 71-79) 記錄短週電流，並經由漸增的物質 P (0.1 nM 至多 10 μ M) 處理刺激上皮分泌 (電解基因氯化分泌物)；其以濃度 - 取決之方式 ($pD_2 = 7.50$) 觸發分泌 (增加短週電流)。式 II 的化合物 (30 nM、100 nM 與 300 nM) 競爭性地抑制物質 P- 所誘導的電解基因氯化分泌物；Schild 標繪圖分析顯示 pA_2 值為 7.94。

肆、中文發明摘要

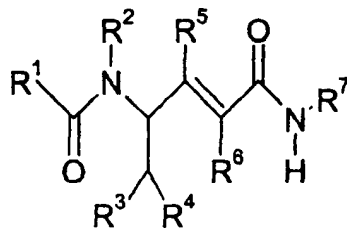
式 I 化合物的用途，該化合物係呈游離之形式或醫藥上可接受之鹽的形式，該用途係製備治療內臟功能性運動失調的藥劑。



I

伍、英文發明摘要

The use of a compound of formula I



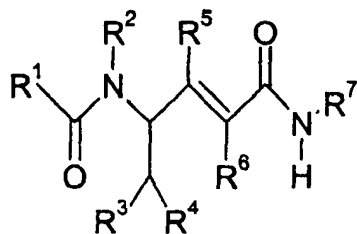
I

in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt for the preparation of a medicament for the treatment of a functional motility disorder of the viscera.

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：

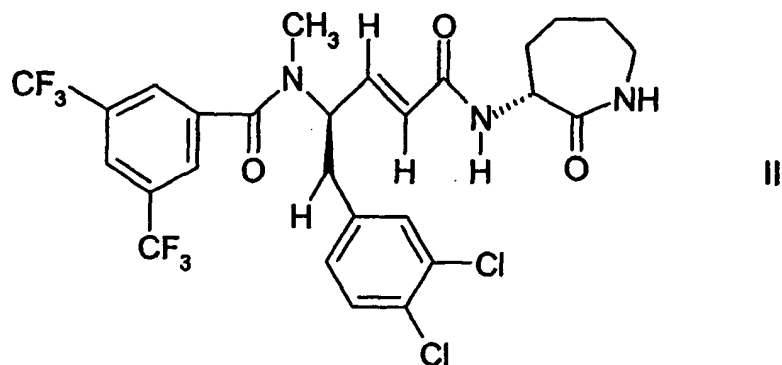
柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



99*5*20

拾、申請專利範圍

1. 一種如式 II 化合物之用途，



該化合物係呈游離之形式或醫藥上可接受之鹽之形式，該用途係製備治療燥腸徵候群的藥劑。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該燥腸徵候群係腹瀉-主燥腸徵候群。