



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2011년07월29일  
 (11) 등록번호 10-1052804  
 (24) 등록일자 2011년07월25일

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/191* (2006.01) *A61K 31/192* (2006.01)  
*A61P 13/10* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2005-7020792  
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월24일  
 심사청구일자 2009년02월09일  
 (85) 번역문제출일자 2005년11월02일  
 (65) 공개번호 10-2006-0009886  
 (43) 공개일자 2006년02월01일  
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2004/004048  
 (87) 국제공개번호 WO 2004/098586  
 국제공개일자 2004년11월18일  
 (30) 우선권주장  
 103 20 084.3 2003년05월05일 독일(DE)  
 103 23 837.9 2003년05월23일 독일(DE)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 EP1095932 A  
 전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자  
**깃세이 야쿠힌 교교 가부시킴가이샤**  
 일본 399 나가노켄 마즈모토시 요시노 19반 48고  
 (72) 발명자  
**야마자키 요시노부**  
 일본 399-8304 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마  
 치 오아자가시와바라 4365-1 깃세이 야쿠힌 교교  
 가부시킴가이샤 주오켄쿠쇼 내  
**고지마 마사미**  
 일본 399-8304 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마  
 치 오아자가시와바라 4365-1 깃세이 야쿠힌 교교  
 가부시킴가이샤 주오켄쿠쇼 내  
 (74) 대리인  
**송봉식, 정삼영**

심사관 : 이수형

**(54) 과활동방광을 치료하기 위한 페녹시아세트산 유도체의 사용**

**(57) 요약**

본 발명은 유럽특허출원 공개 제1095932호 명세서에 기재된 페녹시아세트산 유도체에 대한 신규 적응 분야에 관한 것이다. 이번에 여기에 기재된 화합물이 과활동성 방광(과활동 방광: Overactive Bladder)의 치료용 약제의 제조에 적합하다는 사실이 밝혀졌다. 따라서, 이 활성 물질을 이용한 이 비뇨기 증후군의 치료법을 제공한다.

**특허청구의 범위**

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 과활동방광의 치료용 제약제.



**청구항 21**

제 14 항에 있어서, 화합물이 에틸(-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산, 에틸(-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염 또는 (-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산인 것을 특징으로 하는 의약제제.

**청구항 22**

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 경구 투여제인 것을 특징으로 하는 의약제제.

**청구항 23**

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 좌약인 것을 특징으로 하는 의약제제.

**청구항 24**

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 경피 고약인 것을 특징으로 하는 의약제제.

**청구항 25**

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 과활동방광이 신경성 방광 과활동인 것을 특징으로 하는 의약제제.

**청구항 26**

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 과활동방광이 특발성 방광 과활동인 것을 특징으로 하는 의약제제.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 유럽특허출원 공개 제1095932호 명세서에 개시되어 있는 페녹시아세트산 유도체의 신규 적응 영역에 관한 것이다. 이번에 이 명세서에 기재된 화합물이 과활동방광(Overactive Bladder: OAB)의 치료약으로 바람직하다는 사실을 발견하였다. 그러므로, 이 화합물을 이용함으로써 이 비뇨기 질환의 치료 방법을 제공할 수 있다.

**배경기술**

[0002] 방광기능장애인 OAB는 광범위한 만성 질환으로, 선진 공업국에서 약 5000만 명 이상이 감염되어 있는 것으로 추정되고 있다. 국제 요실금 학회가 2002년에 발표한 새로운 용어법에 따라서 OBA는 증후에 기초하여 진단된다. OAB의 증상으로는 요의 절박감이 필수적이며, 요실금의 여부와 관계없이 일반적으로 빈뇨나 야간 빈뇨를 수반하는데, 반드시 그런 것은 아니다. 또한, OAB는 어떠한 자극에 의해 유발되거나, 또는 자연발생적으로 발생하는 배뇨근의 불수의 수축을 특징으로 한다. 배뇨근 과활동은 2종류로 분류할 수 있으며, 배뇨근 과활동이 신경학적 원인에 의한 경우(예를 들어, 파킨슨병, 뇌졸중, 어떠한 다발성 경화증 또는 척수손상 등)에는 신경성 배뇨근 과활동으로 알려져 있다. 또한, 원인이 명확하지 않은 경우에는 특발성 배뇨근 과활동으로 알려져 있다. OAB는 유사한 증상을 보이는 다른 질환과 구별되는 고유한 임상 그림을 가지고 있으며, 다른 질환군, 예를 들어 하부요로 감염증, 요로 상피성 악성종양, 뇨배출장애 등과 혼동되어서는 안된다.

[0003] 치료 방법은 그다지 확립되어 있지 않으며, 항무스카린 작용약을 활성 성분으로 하는 약물 요법이 있다. 몇몇 이러한 활성 물질은 방광에 대한 선택성이 부족하므로 내성이 불충분하거나, 구강 건조를 초래할 수 있다. 이러한 부작용에 의해 치료가 제한될 수 있다.

[0004] 유럽특허출원 공개 제1095932호 명세서는 카테콜아민류인 다양한 페녹시아세트산 유도체를 개시하고 있다. 이들 화합물은 벤질기를 포함한 수산기와 호모벤질기를 포함한 아미노기가 키랄 탄소 원자에 결합되어 있는 점을 제외하고는, 노르아드레날린과 유사한 특성을 가지고 있다. 이들 화합물은 요실금 치료에 효과를 가진다고 기



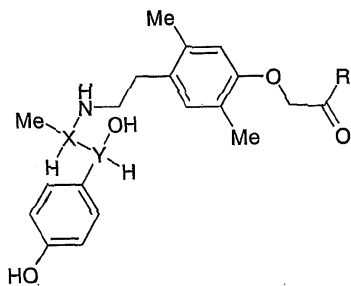
브롬 원자(Br) 또는 요오드 원자(I)를 의미하고; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이란 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 등의 탄소수 1~6의 분기상 또는 직쇄상의 알킬기를 의미하고; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시란 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 헥실옥시 등의 탄소수 1~6의 분기상 또는 직쇄상의 알콕시기를 의미하고; 아릴이란 페닐 또는 나프틸을 의미하고; 모노 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노기란 1개 또는 2개의 동종 또는 이종의 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 갖는 아미노기를 의미하고; 모노 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)카바모일기란 1개 또는 2개의 동종 또는 이종의 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 질소 관능기 상에 갖는 카바모일기를 의미한다.

[0018] 상기 화합물의 제조 방법은 유럽특허출원 공개 제1095932호 명세서에 개시되어 있다. 유사한 제조 방법을 트리플루오로메틸 유도체의 합성에 사용할 수 있다.

[0019] 상기 화학식 I의 화합물에서 바람직한 화합물은, X가 S-배치인 키랄 탄소 원자이고; Y가 R-배치인 키랄 탄소 원자이고; R1이 수산기, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시기 또는 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시)기이고; R2 및 R3 중 어느 하나의 기(바람직하게는 R2)가 수소 원자이며, 다른 하나의 기는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬기이고; R4가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬기인 화합물, 또는 그 약리학적으로 허용되는 염이다.

[0020] 본 발명에서 하기 화학식 II의 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염이 특히 바람직하다.

**화학식 II**



[0021] 상기 식에서, X는 R- 또는 S-배치인 키랄 탄소 원자이며, 바람직하게는 S-배치인 키랄 탄소 원자이고; Y는 R- 또는 S-배치인 키랄 탄소 원자이며, 바람직하게는 R-배치인 키랄 탄소 원자이고; 2개의 입체 중심 X 및 Y는 바람직하게는 반대되는 배치, 즉 (R:S) 또는 (S:R)이고; R은 수산기, 메톡시기 또는 에톡시기, 바람직하게는 수산기 또는 에톡시기다.

[0023] 가장 바람직한 화합물은 에틸(-)-2-[4-(2-((1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산; 및

[0024] (-)-2-[4-(2-((1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산이다.

[0025] 본 발명의 사용 및 제제는 유리 화합물을 사용하여 실시할 수도 있고, 산 부가 염 또는 용매 화합물을 사용하여 실시할 수도 있다. 예를 들어, 그러한 염으로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등의 무기산 또는 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 말산, 숙신산, 푸마르산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, 락트산, 아스코르브산 등의 유기산과의 염을 들 수 있다. 이들 염은 유리 화합물로부터 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0026] 가장 바람직한 염은 염산염이다. 이 점에 대해서는 특히 국제 공개 제2003/ 024916호 팜플릿을 들어 참조할 수 있다. 상기 염 중 국제 공개 제2003/024916호 팜플릿에 기재된 에틸(-)-2-[4-(2-((1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염이 본 발명의 범위에서 특히 바람직하다.

[0027] 상기 화학식 I 또는 II에 의해 특징지어진 화합물은 본 발명의 의약제제 또는 약제의 구성요소이다. 본 발명에 의해 본 발명의 화합물, 의약제제 또는 약제를 투여함으로써 과활동방광을 치료할 수 있다.

[0028] 본 발명의 약제는 경구, 흡입, 정맥내 혹은 경피적 경로 또는 좌약으로서 투여할 수 있다. 경구 투여가 바람직

하다.

- [0029] 본 발명의 사용 및 제제에 대하여 유효 성분의 최적 용량을 결정하기 위해서는, 예를 들어 환자의 연령이나 체중, 병의 소인이나 상태 등 각종 요인을 고려하여야 한다. 인체에 대하여 바람직한 용량은 하루 0.001mg~1g이고, 바람직하게는 10mg~500mg이다. 어느 경우에는 감량해도 되고, 또 증량이 필요한 경우도 있다. 일일 용량은 치료 계획에 따라 1회이거나, 또는 수회로 나누어서 투여할 수 있다. 이러한 치료 계획은 하루를 초과하는 복용 간격으로 처방하는 것도 가능하다.
- [0030] 경구 투여를 위해서는 다양한 의약제제를 사용할 수 있으며, 예를 들어 고형제, 액제, 분말제, 정제, 당의정, 캡슐제, 코팅된 정제, 과립제, 현탁액, 용액, 시럽제, 설하정 또는 기타 제형이다.
- [0031] 산제는, 예를 들어 유효 성분의 입자를 적당한 크기로 분쇄함으로써 제조할 수 있다. 희석 산제는 분말상의 유효 성분을, 예를 들어 유당 등의 무독성 담체와 함께 잘게 분쇄하여 분말화함으로써 제조할 수 있다. 그 밖의 적용가능한 담체 물질로는 전분 또는 만니톨 등의 다른 탄수화물을 들 수 있다. 이들 분말은 적당히 향미제, 보존제, 분산제, 착색제 및 기타 의약품 첨가물들을 포함하는 것이 가능하다.
- [0032] 캡슐제는 상술한 각종 분말 또는 다른 분말을 이용하여 이를 캡슐, 바람직하게는 젤라틴캡슐 내에 충전하고, 그런 다음 이 캡슐을 단음으로써 제조할 수 있다. 선행 기술로부터 공지된 활택제를 이 캡슐 내에 충전하거나 또는 두 개의 캡슐부를 단기 위하여 사용하는 것도 가능하다. 경구 복용에서 캡슐제의 유효성은, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 탄산칼슘, 탄산나트륨 등의 붕괴제 또는 용해 보조제를 첨가함으로써 증강할 수 있다. 유효 성분은 칼슘 내에서 고체로서 뿐만 아니라, 계면 활성제 등을 이용하여, 예를 들어 식물유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린 중에 현탁된 상태로 존재하는 것도 가능하다.
- [0033] 정제는 분말화한 혼합물을 압축하고, 이어서, 예를 들어 과립으로 더 가공함으로써 제조할 수 있다. 정제에는, 예를 들어 전분, 유당, 자당, 포도당(예를 들어, 질용 정제용), 염화나트륨, 주사용 정제용 혹은 용해용 요소, 아밀로오스, 상술한 바와 같이 서로 다른 다양한 형태의 셀룰로오스류 등의 다양한 의약품 첨가물들을 포함할 수 있다. 보습제로는, 예를 들어 글리세린이나 전분을 사용할 수 있다. 붕괴제로는, 예를 들어 전분, 알긴산, 알긴산 칼슘, 펙틴산, 분말화한 한천, 포름알데히드젤라틴, 탄산 칼슘, 중탄산나트륨, 과산화마그네슘 및 아밀로오스 등을 사용할 수 있다. 붕괴 억제제 또는 용해 지연제로는, 예를 들어 자당, 스테아린, 고체 파라핀(바람직하게는, 50~52℃의 용융 범위를 갖는 것), 카카오 기름, 경화유 등을 들 수 있다. 흡수 촉진제에는, 특히 제4급 암모늄 화합물, 라우릴 황산 나트륨, 사포닌이 적합하다. 결합제로는, 예를 들어 에테르를 사용할 수 있고, 친수화제 또는 붕괴 촉진제로는 세틸알콜, 모노스테아르산 글리세린, 전분, 유당, 습윤제(예를 들어, 에어로졸 OT(Aerosol OT), 플루로닉스(Pluronic), 트윈스(Tweens)) 등을 사용할 수 있다.
- [0034] 기타 일반적으로 사용될 수 있는 의약품 첨가물로서는, 에어로실(+Aerosil), 에어로졸 OT 에틸셀룰로오스(Aerosol OT ethylcellulose), 엠버라이트 수지, XE-88, 아미젤(Amijel), 아미스테를, 아밀로오스, 아비셀 미결정 셀룰로오스(Avicel microcrystalline-cellulose), 벤토나이트, 황산칼슘, 카보왁스 4000 및 6000(Carbowax 4000, 6000), 카라기닌, 피마자유, 셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 텍스트란, 텍스트린, 의약 정제용 기제, 카올린, 분무건조유당(USP), 락토실, 스테아르산 마그네슘, 만니톨, 과립만니톨 N.F. 메틸셀룰로오스, 미글리올 812 중성유(Miglyol 812 neutral oil), 분유, 유당, nal-tab, 네폴-아밀로오스(Nepol-amylose), Pœfizer 결정 소르비톨, 플라스돈(Plasdone), 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 프레시롤(Precirol), 우각유(경화유), 구강내 용해정 기제, 실리콘, 스타빌린(Stabiline), Sta-rx 1500, 사이로이드(Syloid), Waldhof 정제 기제, 태블릿톨(tablet-tol), 탈컴 세틸라텀 및 스테아라텀(talcum cetylalum, stearatum), Tego 금속 비누, 프럭토오스 및 킬로오스를 들 수 있다. 그 중에서도 정제화 보조 물질 K(M25)이 특히 적합하며, 이하 약전(DAB, Ph, Eur, BP 및 NF)의 필요조건도 만족시킨다. 또, 종래로부터 알려져 있는 기타 의약품 첨가물들도 사용할 수 있다.
- [0035] 정제는, 예를 들어 직접 압축에 의해 제조할 수 있다. 용액, 시럽제, 엘리시르제 등의 경구 투여용의 다른 제형도 제조할 수 있다. 경우에 따라서는 이 화합물을 마이크로캡슐화할 수 있다.
- [0036] 비경구 투여는 화합물을 액체에 용해하고, 피하, 근육내 또는 정맥내 경로에 의해 주사함으로써 행할 수 있다. 용매로서, 예를 들어 물 또는 유성 매체가 적합하다.
- [0037] 좌약, 예를 들어 질용 좌약의 제조를 위해서는 화합물을 폴리에틸렌글리콜, 카카오 기름, 고급 에스테르(예를 들어, 모에리스틸, 팔미트산 에스테르) 또는 이들의 혼합물 등의 수용성 또는 비수용성의 저융점 물질을 이용하

여 제제화할 수 있다.

[0038] 경피 제제를 제조하기 위해서는 연고, 크림 또는 고약을 사용할 수 있다.

**실시예**

[0049] 에틸(-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산의 활성대사물인 신규  $\beta_3$  자극약 (-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산의 원숭이 단리 배뇨근 및 래트 방광에 대한 작용에 대하여

[0050] 본 실험은 (-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산의 원숭이 단리 배뇨근 및 래트 방광에 대한 작용을 입증하는 것이다.

[0051] 실시예 1

[0052] 원숭이 적출 배뇨근의 장력에 대한 작용

[0053] [방법]

[0054] 사이노몰거스 원숭이(암수)의 배뇨근를 적출하여 표본을 제작하였다. 기관, 심방 및 요도의 표본도 제작하였다. 이어서, (-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산의 배뇨근 표본의 장력에 대한 작용을 시험하였다. 동일하게, 기관 표본의 카르바콜 유발 긴장성 수축, 심방 표본의 심박수 및 요도 표본의 엔도텔린-1 유발 긴장성 수축에 대하여 마그누스법을 이용하여 평가하였다.

[0055] [결과]

[0056] (-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산 및 이소프로테레놀은 모두 원숭이 적출 배뇨근의 장력을 저하시켰다. 두 물질의  $EC_{50}$  값은 각각  $8.2 \times 10^{-7} M$  및  $1.9 \times 10^{-7} M$ 이었다. 항무스카린 작용물질인 프로피페린 또는 옥시부티닌은 모두 유의한 이완이 나타나지 않았다. 이소프로테레놀은 각각 농도의존적으로 적출 기관의 카르바콜 유발 긴장성 수축( $\beta_2$ -AR 자극 기능)을 저하시키고, 적출 심방의 심박수( $\beta_1$ -AR 자극 기능)을 상승시켰다. 한편, (-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산의 기관 및 심방에 대한 작용은 약했다. (-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산의 배뇨근 선택성은 (기관에 대해) 약 1200배, (심방에 대해) 약 80배 높았다. (-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산은 적출 요도의 엔도텔린-1 유발 긴장성 수축에 대하여 작용을 나타내지 않았다.

[0057] 실시예 2

[0058] 프로스타글란딘(PG) E<sub>2</sub> 유발 래트 과활동 방광 모델에서의 작용

[0059] [방법]

[0060] 래트를 펜토바르비탈 나트륨으로 마취하고, 방광내 및 위내에 각각 캐놀러를 삽입하고, 피하를 통과시켜 경배부에 결찰한 다음 폐쇄하였다. 캐놀러 삽입 7일 후에 의식 있는 무구속 래트로 방광 내압 측정을 행하였다. 생리식염액을 매 시간마다 6mL의 속도로 방광 내에 지속적으로 주입하였다. 방광 내압 곡선이 안정화된 후, 생리식염액 대신에 PGE<sub>2</sub>(60 μmol/L) 함유 생리식염수를 지속적으로 주입하였다. 그 조건하에서 안정된 배뇨간격의 단축이 확인된 후, 에틸(-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염(자유물체 환산용량으로 0(용매), 0.1, 1 또는 10mg/kg)을 위내투여하였다. 투여 후 4시간까지 배뇨동태를 측정하여, 투여전(0시) 값에 대한 백분율로 나타내었다.

[0061] [결과]

[0062] PGE<sub>2</sub>의 방광내 주입에 의해 배뇨간격의 단축 및 배뇨량이 감소되었음을 확인하였다. 에틸(-)-2-[4-(2-{(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노}에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염은 PGE<sub>2</sub>

유발 래트 과활동 방광 모델에서 용량의존적으로 배뇨간격을 연장시키고 배뇨량을 증가시켰다(도 1 내지 6).

[0063] 실시예 3

[0064] 척수손상 유발 과활동 방광 모델에서의 작용

[0065] [방법]

[0066] 에테르 마취하에 래트의 Th9와 Th10 사이의 부위에서 척추손상 수술을 행하였다. 각 래트는 아미카신(amicasin) 10mg/body(근육내)로 7일간 처치하고, 방광의 과도한 팽창을 방지하기 위하여 수술 후 2주간 1일 2회의 배뇨관리를 행하였다. 척수 수술 약 6주 후에 래트를 펜토바르비탈 나트륨으로 마취하고, 방광 및 위내에 각각 카테테르(PE-50: 일본 벡톤디킨슨)를 삽입하고, 피하를 통과시켜 경배부에 결찰한 다음 폐쇄하였다. 캐뉼러 삽입 7일 후에 방광 내압 측정을 행하였다. 생리식염수를 매 시간마다 12mL의 속도로 방광 내에 주입하고, 1회 배뇨시마다 주입을 멈추었다. 축뇨시의 안정적인 불수의 수축이 확인된 후, 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염을 위내투여하였다. 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염의 투여 1시간 후의 배뇨동태를 측정하여 투여전(0시) 값에 대한 백분율로 나타내었다.

[0067] [결과]

[0068] 척수손상 래트에서 축뇨시 불수의 수축이 일어남을 확인하였다. 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염은 이 척추손상 유발 과활동 방광 모델에서 축뇨시의 불수의 방광 수축의 빈도를 저하시켰다.

[0069] 실시예 4

[0070] 하부요로 부분폐색 래트 과활동 방광 모델에서의 작용

[0071] [방법]

[0072] 래트를 펜토바르비탈 나트륨으로 마취하고, 굵기 1mm의 튜브를 요도와 함께 봉합사로 결찰한 다음 튜브를 제거하였다. 하부요로 수술 6주 후에 삽입된 봉합사를 제거하고, 방광내 및 위내에 각각 카테테르를 삽입하고, 피하를 통과시켜 경배부에 결찰한 다음 폐쇄하였다. 다음날, 의식 있는 무구속 래트로 방광 내압 측정을 행하였다. 생리식염수를 매 시간마다 12mL의 속도로 방광 내에 지속적으로 주입하고, 1회 배뇨시마다 주입을 멈추었다. 축뇨시에 발생하는 불수의 수축이 안정된 것을 확인한 후, 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산 염산염을 위내투여하였다. 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염 또는 톨테로딘(tolterodine)의 투여 1시간의 배뇨동태를 측정하여, 투여전(0시) 값에 대한 백분율로 나타내었다.

[0073] [결과]

[0074] 하부요로 부분폐색 6주 후의 래트에서 축뇨시 불수의 수축이 일어났다. 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염의 위내투여는 불수의 수축의 크기 및 빈도를 용량의존적으로 감소시켰다. 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염의 작용은 항무스카린제인 톨테로딘보다 강력했다(도 8 및 9). 한편, 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염은 배뇨시 수축압에는 영향을 미치지 않았다(도 10). 이들 결과로부터, 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염은 축뇨시의 불수의 수축을 배뇨시 수축압에 영향을 미치지 않고 억제하는 것으로 나타났으며, 이 화합물은 과활동 방광의 예방 및 치료에 유효하다는 것이 시사되었다.

[0075] [결론]

[0076] (-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산은 배뇨근 선택성을 나타내었다. 또한, 에틸(-)-2-[4-(2-((1S, 2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염의 위내투여는 용량의존적으로 배뇨간격을 연장시키고 배뇨량을 증가시켜 불수의 수축의 크기 및 빈도를 저하시켰다.

[0077] 이들로부터, 에틸(-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산은 과활동방광 치료를 위한 치료약인 (-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산의 "프로드러그"로서 사용할 수 있고, 또한 기존의 활성 물질보다 부작용이 적은 것으로 나타났다.

**산업상 이용 가능성**

[0078] 상술한 바와 같이 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 및 그 약리학적으로 허용되는 염은 과활동방광의 치료에 매우 유용하다.

**도면의 간단한 설명**

[0039] 도 1은 에틸(-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시]아세트산·염산염(화합물 1)의 위내투여에 따른 의식 있는 PGE<sub>2</sub> 유발 방광 과활동 래트의 배뇨간격에 대한 투여 1시간 후의 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 배뇨간격(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

[0040] 도 2는 화합물 1의 위내투여에 따른 의식 있는 PGE<sub>2</sub> 유발 방광 과활동 래트의 배뇨간격에 대한 투여 2시간 후의 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 배뇨간격(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

[0041] 도 3은 화합물 1의 위내투여에 따른 의식 있는 PGE<sub>2</sub> 유발 방광 과활동 래트의 배뇨간격에 대한 투여 4시간 후의 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 배뇨간격(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

[0042] 도 4는 화합물 1의 위내투여에 따른 의식 있는 PGE<sub>2</sub> 유발 방광 과활동 래트의 배뇨량에 대한 투여 1시간 후의 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 배뇨량(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

[0043] 도 5는 화합물 1의 위내투여에 따른 의식 있는 PGE<sub>2</sub> 유발 방광 과활동 래트의 배뇨량에 대한 투여 2시간 후의 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 배뇨량(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

[0044] 도 6은 화합물 1의 위내투여에 따른 의식 있는 PGE<sub>2</sub> 유발 방광 과활동 래트의 배뇨량에 대한 투여 4시간 후의 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 배뇨량(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

[0045] 도 7은 화합물 1의 위내투여에 따른 척수손상 유발 과활동 방광 모델의 축뇨시의 불수의 수축의 빈도에 대한 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 자발활동의 빈도(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품을 나타낸다.

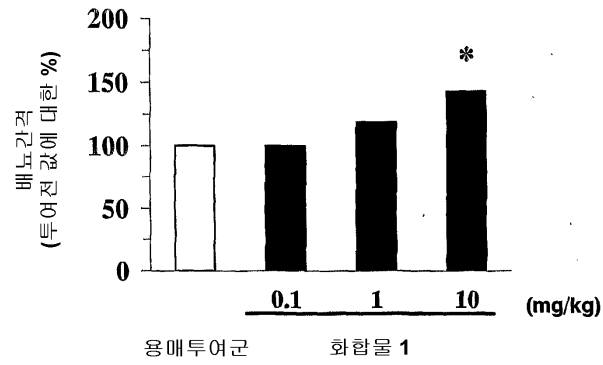
[0046] 도 8은 화합물 1의 위내투여에 따른 하부요로 부분폐색 과활동 방광 모델의 축뇨시의 불수의 수축의 크기에 대한 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 자발활동의 크기(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

[0047] 도 9는 화합물 1의 위내투여에 따른 하부요로 부분폐색 과활동 방광 모델의 축뇨시의 불수의 수축의 빈도에 대한 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 자발활동의 빈도(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

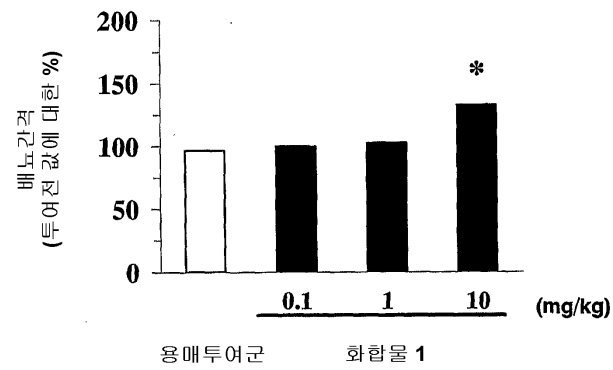
[0048] 도 10은 화합물 1의 위내투여에 따른 하부요로 부분폐색 과활동 방광 모델의 축뇨시의 불수의 수축의 배뇨시 수축압에 대한 작용을 도시한 그래프이다. 세로축은 배뇨시 수축압(투여 전 값에 대한 %), 가로축은 약품 및 투여량(mg/kg)을 나타낸다. 도면에서 기호 \*은 용매투여군에 대한 유의차(p<0.05)를 나타낸다.

도면

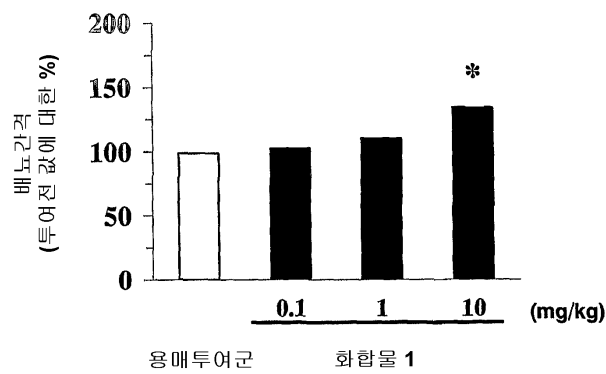
도면1



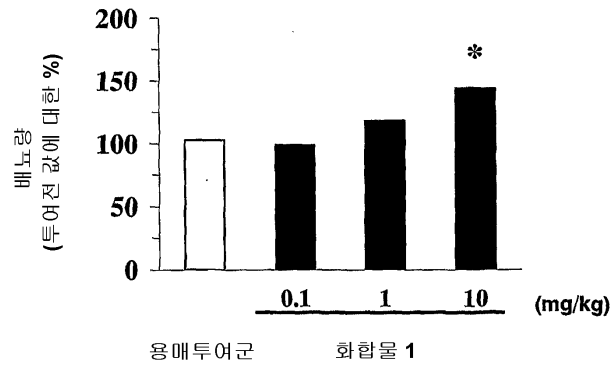
도면2



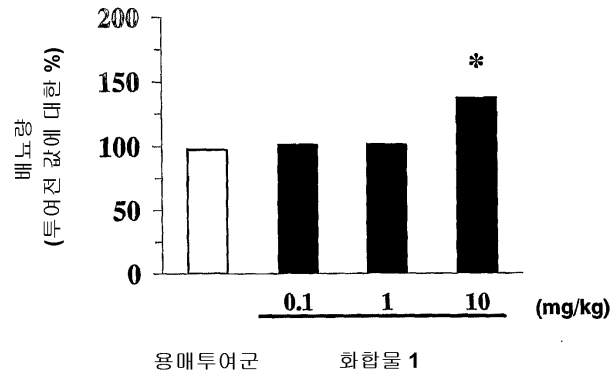
도면3



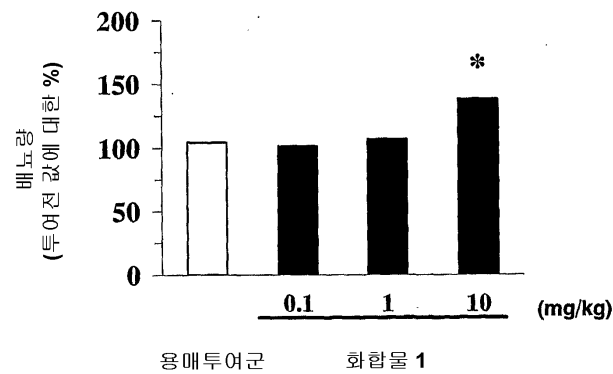
도면4



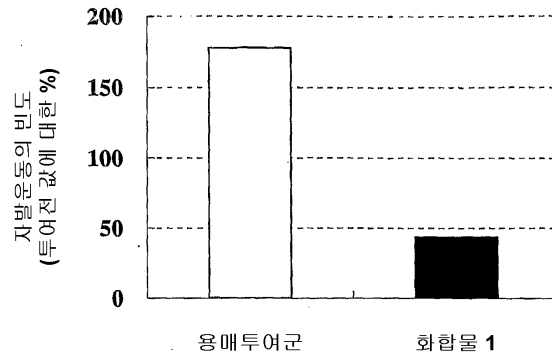
도면5



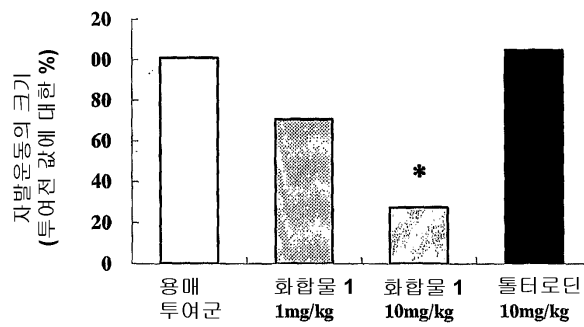
도면6



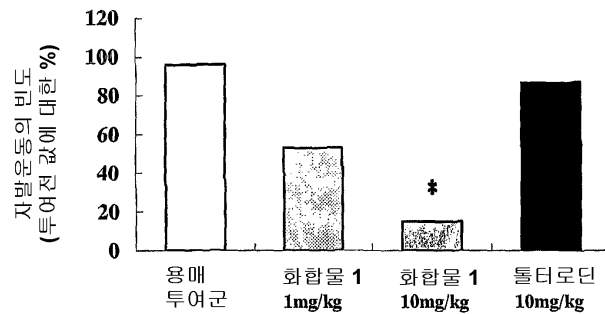
도면7



도면8



도면9



도면10

