

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.

Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869

Fax: (571) 6161889

2302/P

39
37

Superintendencia / Comercio
Radicación: 00006272
Fecha RAD: 2000-01-25 15:50:00
Folio: 25
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 00006272 ✓
Solicitud de Patente en nombre de
HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Santafé de Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD., solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial el siguiente documento:

Copia certificada de la solicitud de Patente Número 27030/1999 presentada en Japón el día 4 de febrero de 1999, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

38²
40

Oficina de Patentes del Japón

Se certifica que los mencionados en los documentos adjuntos son idénticos a lo descrito en los siguientes datos de solicitud de patente:

Fecha de Solicitud: 4 de febrero de 1.999
Numero de Solicitud: 027030 de 1.999
Solicitante: Hokuriku Pharmaceutical Company Limited

Dado el 18 de febrero de 2.000

(Sello)
Takahiko KONDO
Director General
Oficina de Patentes

No. de Presentación: 2000 - 3008592

Nombre de Documento: Resumen

Tarea: Suministrar un medicamento con pocos efectos secundarios que cuenta con una acción aceleradora para el movimiento del tubo digestivo, capaz de ser administrado por vía oral.

Método de Solución:

Un nuevo derivado de benzamida o una sal fisiológicamente aceptable, caracterizado por la siguiente fórmula (en donde R representa un radical alquilo en cadena normal o ramificada que contiene entre 3 y 6 carbonos), por permitir la administración oral y contar con una excelente acción aceleradora para el tracto digestivo con pocos efectos secundarios, se constituye en un útil agente terapéutico para una enfermedad digestiva o uno que mejora la función de movilidad del tubo digestivo.

(la fórmula)

Esquema de sección : no hay

Historia de Solicitante

No de Identificación: 000242622
Fecha de Modificación: 4 de diciembre de 1.992
Causa de Modificación: Por cambio de dirección.
Dirección: 1 - 1 Inoguchi 37, ciudad de Katsuyama, prefectura de Fukui.
Nombre: Hokuriku Pharmaceutical Company Limited

Traducido de un original en japonés por:

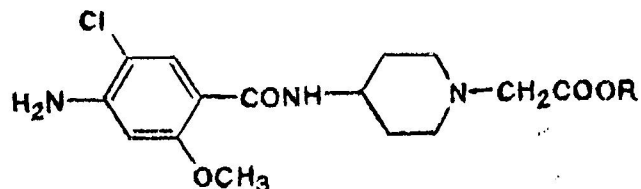

KENICHI KOMATSU
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 140 Minjusticia 1.991

Marzo 31 de 2.000

41
39

Derivado de Benzamida y medicamento que lo contiene

1. Un derivado de benzamida representado por la siguiente fórmula general:



donde R representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 3 a 6 átomos de carbono o una sal farmacológicamente aceptable de él.

2. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de él, de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 4 a 5 átomos de carbono.
3. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de él, de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R es un grupo n-butilo o un grupo n-pentilo.
4. Un medicamento el cual contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

5. Un agente para tratamiento terapéutico de una enfermedad digestiva, el cual contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.
6. Un agente para mejorar la función de motilidad del tracto gastrointestinal, el cual contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, como un ingrediente activo.

438
41

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 2月 4日

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第027030号

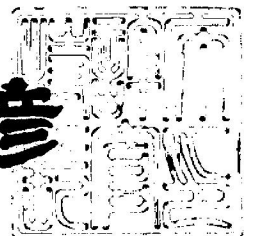
出 願 人
Applicant (s):

北陸製薬株式会社

2000年 2月18日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3008592

44
42

【書類名】 特許願

【整理番号】 P10009

【提出日】 平成11年 2月 4日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D211/06
A61K 31/445

【発明の名称】 ベンズアミド誘導体及びそれを含有する医薬

【請求項の数】 6

【発明者】

 【住所又は居所】 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社
 内

 【氏名】 加藤 日出男

【発明者】

 【住所又は居所】 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社
 内

 【氏名】 加戸 典幸

【発明者】

 【住所又は居所】 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社
 内

 【氏名】 坂口 順

【特許出願人】

 【識別番号】 000242622

 【住所又は居所】 福井県勝山市猪野口37号1番地1

 【氏名又は名称】 北陸製薬株式会社

 【代表者】 伊藤 正則

 【電話番号】 0779-88-5111

【手数料の表示】

 【納付書番号】 98000050859

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

46
44

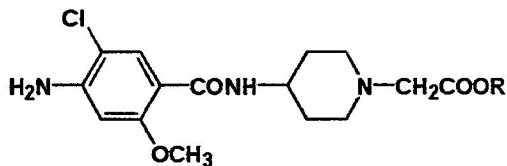
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズアミド誘導体及びそれを含有する医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式

【化 1】



(式中、Rは炭素数3個から6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を表す。)

で示されるベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 2】 Rが炭素数4個から5個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基である請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 3】 Rがn-ブチル基又はn-ペンチル基である請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 4】 請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

【請求項 5】 請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する消化器系疾患治療剤。

【請求項 6】 請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動機能改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は優れた消化管運動亢進作用を有し、消化器系疾患治療剤、特に消化管運動機能改善剤として有用である新規なベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

特開平 5-262724 号公報には、4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メ

トキシベンズアミド) - 1 - ピペリジン酢酸並びにそのエチルエステル誘導体が、消化管機能亢進作用(上部消化管運動亢進作用及び下部消化管運動亢進作用)を有することが開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

上記の化合物は、上部消化管及び下部消化管に対して運動亢進作用を有することが知られているが、4 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシベンズアミド) - 1 - ピペリジン酢酸は経口吸収の面で問題があり、そのエチルエステル誘導体は嘔吐等の望ましくない副作用を発現するため、経口投与に適さない等、薬効及び安全性の面において必ずしも満足すべきものではなく、問題点を残しているのが現状である。従って、4 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシベンズアミド) - 1 - ピペリジン酢酸の経口吸収性を改善し、且つそのエチルエステル誘導体の様な副作用を示さない薬剤の開発が求められている。

【0004】

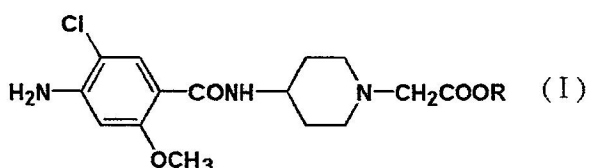
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、これらの問題点を解決すべく上記既知のベンズアミド誘導体につき鋭意研究した結果、本発明に係る新規なベンズアミド誘導体、即ち既知ベンズアミド誘導体の炭素数の大きいアルキルエステル誘導体である、炭素数3個から6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキルエステル誘導体が、一般的予測性に反し、優れた消化管運動亢進作用を有し、且つエチルエステル体で見られた嘔吐誘発作用が少なく経口投与も可能なことから、消化器系疾患治療剤、特に消化管運動機能改善剤、例えば排便促進剤として極めて有用であることを見だし、本発明を完成させた。

【0005】

即ち、本発明は次の一般式(I)

【化2】



(式中、Rは炭素数3個から6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を表す。)
で示される新規なベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

【0006】

本発明の好ましい態様によれば、前記一般式(I)で示される化合物中、Rが炭素数4個から5個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基である化合物が提供され、例えば、Rとしてn-ブチル基又はn-ペンチル基である化合物が提供される。

【0007】

又、本発明の別の観点からは、前記一般式(I)で示される化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬が提供される。本発明により提供される医薬は、例えば、消化管系疾患治療剤、特に消化管運動機能改善剤として好適に用いることができる。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の前記一般式(I)中、Rで示される炭素数3個から6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基としては、例えば、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0009】

本発明の前記一般式(I)で示される化合物は、必要に応じて薬理学的に許容しうる塩に変換することも、又は生成した塩から遊離塩基に変換することもできる。本発明化合物の薬理学的に許容しうる塩としては酸付加塩が挙げられ、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸塩、あるいは酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸塩が挙げられる。

【0010】

また、本発明の前記一般式(I)で示される化合物又はその薬理学的に許容し

49
47

うる塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、任意の水和物又は溶媒和物として存在することもできるが、これらの結晶形や水和物又は溶媒和物及びそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

【0011】

本発明の化合物の具体例として、以下のような化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

- (1) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-プロピル
- (2) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸イソプロピル
- (3) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-ブチル
- (4) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸イソブチル
- (5) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-ペンチル
- (6) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸イソペンチル
- (7) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-ヘキシル
- (8) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸イソヘキシル

【0012】

更に、本発明の好ましい化合物として、以下のような化合物を挙げることができる。

- (1) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-ブチル
- (2) 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-ペンチル

50
48

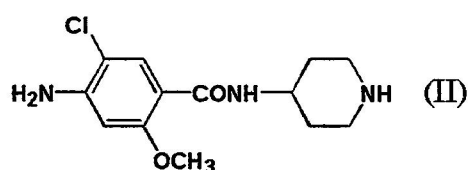
【0013】

本発明の前記一般式（I）で示される化合物は、例えば以下の方法により製造することができるが、当該化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。

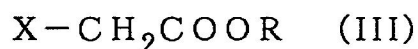
【0014】

本発明に係る化合物の製造方法の第一の様式によれば、前記一般式（I）で示される化合物は、次の式（II）

【化3】



で示されるアミンと、次の一般式（III）



（式中、Rは前述と同意義を、Xはハロゲン原子又はp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。）

で示される化合物とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0015】

本製造方法において使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、2-メトキシエタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が、使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基が挙げられ、反応は室温から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

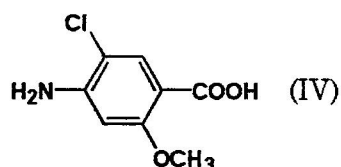
【0016】

本発明に係る化合物の製造方法の第二の様式によれば、前記一般式（I）で示

51
A9

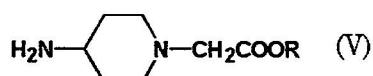
される化合物は、次の式 (IV)

【化 4】



で示されるカルボン酸に、常法によりカルボン酸活性化剤を反応させて酸クロリド又は混合酸無水物等に誘導した後、次の一般式 (V)

【化 5】



(式中、R は前述と同意義を表す。)

で示されるアミンを、溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下で反応させることにより製造することができる。

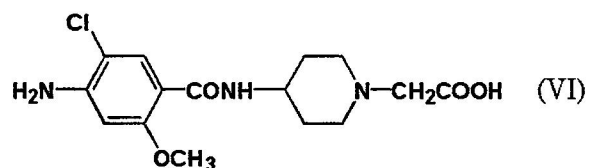
【0017】

本製造方法において使用されるカルボン酸活性化剤としては、例えば、塩化チオニル、オキサリルクロリド、クロロギ酸エチル、塩化ピバロイル、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、プロピルホスホン酸無水物等が挙げられ、使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。又、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基が挙げられ、反応は 0℃ から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0018】

本発明に係る化合物の製造方法の第三の様式によれば、前記一般式 (I) で示される化合物は、次の式 (VI)

【化 6】



で示されるカルボン酸と、次の一般式 (VII)



(式中、Rは前述と同意義を、Yはハロゲン原子又はp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。)

で示される化合物とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0019】

本製造方法において使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられ、使用される塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基が挙げられ、反応は0℃から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0020】

本発明に係る化合物の製造方法の第四の様式によれば、前記一般式 (I) で示される化合物は、前記式 (VI) で示されるカルボン酸と、次の一般式 (VIII)



(式中、Rは前述と同意義を表す。)

で示されるアルコールとを、酸触媒の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0021】

本製造方法において使用される酸触媒としては、例えば、塩化水素、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。また、使用される前記一般式(VIII)で示されるアルコールは反応溶媒も兼ねて大過剰に用いられ、反応は室温から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0022】

尚、本発明化合物の製造方法において用いられる原料化合物は、一部を除き公知の化合物であり、新規の化合物については、その製造方法を参考例として記載した。

【0023】

本発明の前記一般式(I)で示される新規なベンズアミド誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等の経口投与製剤、あるいは坐剤等の非経口投与製剤として投与される。これらの製剤は薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口投与製剤及び坐剤にあつては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、基剤(ポリエチレングリコール、ハードファット等)等の製剤用成分が使用される。

【0024】

本発明化合物の治療患者への投与量は、患者の症状、年齢等により異なるが、通常成人の場合、経口投与で0.1~500mg、非経口投与で0.01~300mgを、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0025】

【実施例】

以下、本発明を実施例によって説明するが、本発明はこれらの例の特定の細部

5A
52

に限定されるものではない。

【0026】

実施例 1

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-ブチル・メタンスルホン酸塩

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸 68.0 g, 炭酸カリウム 27.5 g 及び無水N, N-ジメチルホルムアミド 510 ml の混合物を外温 60℃ で 1.5 時間攪拌し、臭化n-ブチル 22.4 ml の無水N, N-ジメチルホルムアミド 26 ml 溶液を滴下し、更に同温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去した。残渣にn-ヘプタンを加えて析出した結晶を濾取して、無色結晶 57.6 g を得た。常法によりメタンスルホン酸塩とし、含水イソプロパノールから再結晶して、融点 209~211.5℃ の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$

理論値 C, 48.63; H, 6.53; N, 8.51

実験値 C, 48.37; H, 6.81; N, 8.44

【0027】

実施例 1 の方法に従って、実施例 2~7 の化合物を得た。

【0028】

実施例 2

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸n-プロピル・メタンスルホン酸塩

性状 無色針状晶 (iso-PrOH)

融点 209~210℃

元素分析値 $C_{18}H_{26}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$

理論値 C, 47.54; H, 6.30; N, 8.75

実験値 C, 47.47; H, 6.41; N, 8.69

【0029】

58
53

実施例 3

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン
酢酸イソプロピル・塩酸塩

性状 無色針状晶 (iso-PrOH)

融点 125~130℃

元素分析値 $C_{18}H_{26}ClN_3O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

理論値 C, 47.37; H, 6.85; N, 9.21

実験値 C, 47.46; H, 6.67; N, 9.14

【0030】

実施例 4

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン
酢酸イソブチル・メタンスルホン酸塩

性状 無色針状晶 (iso-PrOH)

融点 207~208℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 48.19; H, 6.57; N, 8.43

実験値 C, 48.14; H, 6.80; N, 8.36

【0031】

実施例 5

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン
酢酸n-ペンチル・メタンスルホン酸塩

性状 無色針状晶 (iso-PrOH)

融点 202.5~203℃

元素分析値 $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$

理論値 C, 49.65; H, 6.75; N, 8.27

実験値 C, 49.46; H, 6.98; N, 8.22

【0032】

実施例 6

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン

56
54

ン酢酸イソペンチル・メタンスルホン酸塩

性状 無色針状晶 (iso-PrOH)

融点 199.5~201℃

元素分析値 $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S \cdot 3/4 H_2O$

理論値 C, 48.36; H, 6.86; N, 8.06

実験値 C, 48.24; H, 6.64; N, 8.02

【0033】

実施例 7

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン
ン酢酸n-ヘキシル・塩酸塩

性状 無色板状晶 (iso-PrOH)

融点 133~137℃

元素分析値 $C_{21}H_{32}ClN_3O_4 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 53.50; H, 7.27; N, 8.91

実験値 C, 53.26; H, 7.27; N, 8.82

【0034】

実施例 8

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン
ン酢酸n-ブチル・塩酸塩

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン
ン酢酸 5.00 g の n-ブタノール 75 ml 懸濁液に硫酸 1.80 g を加え、混合物
を 3 時間還流した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣に炭酸カリウム水溶液を加
え液性を pH 9~10 に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水
で洗浄し、脱水後溶媒を留去した。残渣に水を加えて 10% 塩酸で液性を pH 2
に調整し、析出結晶を濾取して、水とジイソプロピルエーテルで順次洗浄して、
淡黄色結晶 5.51 g を得た。n-ブタノールから再結晶して、融点 133~136.5℃ の微褐色針状晶を得た。

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

理論値 C, 50.45; H, 6.91; N, 9.29

57
55

実験値 C, 50.56; H, 6.80; N, 9.28

【0035】

参考例 1

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ピペリジン酢酸n-ブチル

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 1.0 g 及びトリエチルアミン 0.72 ml の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 懸濁液を、内温 50℃ で攪拌下、クロロ酢酸n-ブチル 0.79 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取し、水とn-ヘプタンで順次洗浄し、融点 115.5~116.5℃ の無色鱗片状晶 1.46 g を得た。

元素分析値 $C_{16}H_{30}N_2O_4$

理論値 C, 61.12; H, 9.62; N, 8.91

実験値 C, 60.90; H, 9.60; N, 8.88

【0036】

参考例 2

4-アミノ-1-ピペリジン酢酸n-ブチル

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ピペリジン酢酸n-ブチル 1.35 g に塩化水素イソプロパノール溶液 6 ml を加えて、室温で 15 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にテトラヒドロフラン 5 ml 及びトリエチルアミン 1.3 ml を加え、析出する固体を濾去し、濾液の溶媒を留去して 1.04 g の無色液体を得た。

マスペクトル m/z : 214 (M^+)

IR スペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 2960, 2940, 1746

NMR スペクトル δ ($CDCl_3$) ppm: 0.93(3H, t, $J=7.5Hz$), 1.37(2H, sex, $J=7.5Hz$), 1.45-1.55(2H, m), 1.55-1.65(2H, m), 1.86(2H, d, $J=12Hz$), 2.02(2H, brs), 2.20-2.30(2H, m), 2.65-2.75(1H, m), 2.90(2H, d, $J=12Hz$), 3.21(2H, s), 4.12(2H, t, $J=7.5Hz$)

【0037】

実施例 9

4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジ

ン酢酸n-ブチル・メタンスルホン酸塩

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 1065 g の無水テトラヒドロフラン 11 L 懸濁液に、トリエチルアミン 821 ml を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。反応混合物にクロロギ酸エチル 526 ml を滴下し、氷冷下で 1.5 時間攪拌後、4-アミノ-1-ピペリジン酢酸n-ブチル 1260 g の無水テトラヒドロフラン 2.4 L 溶液を滴下し、氷冷下で 2 時間攪拌した。析出固体を濾去し、濾液の溶媒を留去した。残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、メチルイソブチルケトンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶 1759 g を得た。常法によりメタンスルホン酸塩とし、含水イソプロパノールから再結晶して、融点 209~211.5℃ の無色結晶を得た。得られた化合物は、実施例 1 の化合物と IR スペクトル及び NMR スペクトルで一致した。

【0038】

製剤例 1

下記の方法により、錠剤を製造した。

実施例 1 の化合物	5 mg
乳糖	適量
トウモロコシデンプン	15 mg
ポリビニルピロリドン	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4 mg
ポリエチレングリコール	0.5 mg
酸化チタン	0.5 mg
	100 mg

【0039】

製剤例 2

下記の方法により、カプセル剤を製造した。

実施例 1 の化合物	10 mg
乳糖	適量

59
57

カルボキシメチルセルロースカルシウム	5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	80 mg

【0040】

製剤例 3

下記の方法により、散剤を製造した。

実施例 1 の化合物	10 mg
乳糖	適量
D-マンニトール	500 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20 mg
タルク	2 mg
	1000 mg

【0041】

製剤例 4

下記の方法により、坐剤を製造した。

実施例 1 の化合物	5 mg
ハードファット	1295 mg
	1300 mg

【0042】

以下、本発明化合物が有する優れた作用の一例として、無麻酔イヌの結腸運動に対する作用を、副作用としてはフェレットにおける嘔吐誘発作用の各試験結果を示した。尚、対照化合物として、特開平 5-262724 号公報に開示されている 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸・塩酸塩（対照化合物 1）及び 4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸エチル・塩酸塩（対照化合物 2）を用いた。

【0043】

試験例 1：無麻酔イヌの結腸運動に対する作用

伊藤らの方法〔日本平滑筋学会雑誌 13 巻, 33 頁(1977 年)] に従い、体重 7.9~12.0 kg の雌雄ビーグル犬に全身麻酔下で、張力トランスデューサを盲腸より 10 cm 肛門側の上行結腸における輪状筋の収縮運動が測定できる方向に慢性的に縫着した。また、サイラスティックチューブを十二指腸に植え込み、十二指腸内投与用カテーテルとした。手術より 2 週間以上経過したビーグル犬に、1% 乳酸含有生理食塩水に溶解した被験化合物を、食後 2 時間以上経過後に、十二指腸内(i.d.)投与し、投与後 40 分間の上行結腸の巨大収縮運動の発現を観察した。結果を表 1 に示す。

【0044】

【表 1】

被験化合物	例数	投与量 (mg/kg, i.d.)	巨大収縮 発現例数
コントロール	5	1.0	0
実施例 1	4	1.0	4
実施例 2	5	1.0	4
実施例 4	5	1.0	5
実施例 5	5	1.0	4
実施例 7	5	1.0	4
対照化合物 1	5	1.0	0
対照化合物 2	4	1.0	4

【0045】

本発明化合物は、対照化合物 1 に比べ十二指腸内投与時の結腸収縮作用が極めて強く、対照化合物 2 とほぼ同等の結腸収縮作用を示した。

【0046】

試験例 2：フェレットにおける嘔吐誘発作用

体重 0.9~1.3 kg の雄性フェレットを 16 時間絶食後、10% ジメチルスルホキシド水溶液に溶解した被験化合物を経口投与(p.o.)し、投与後 2 時間の嘔吐の有無を観察した。結果を表 2 に示す。

【0047】

61
59

【表 2】

被験化合物	例数	投与量 (mg/kg, i.d.)	嘔吐例数
コントロール	8	10	0
実施例 1	8	10	0
実施例 2	8	10	2
実施例 4	8	10	1
実施例 5	8	10	0
実施例 7	8	10	1
対照化合物 1	8	10	0
対照化合物 2	8	10	8

【0048】

本発明化合物は対照化合物 2 で見られるような、経口投与時の嘔吐発現が見られないかもしくは極めて弱かった。

【0049】

【発明の効果】

本発明の新規なベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩は、優れた消化管運動亢進作用を有し、且つ副作用が少なく経口投与も可能なことから、消化器系疾患治療剤あるいは消化管運動機能改善剤、例えば排便促進剤として極めて有用である。

62
60

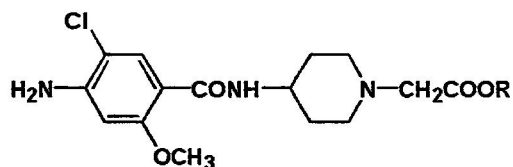
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副作用が少なく経口投与も可能な消化管運動亢進作用を有する薬剤を提供する。

【解決手段】 次の一般式

【化 1】



(式中、Rは炭素数3個から6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を表す。)

で示される新規なベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容しうる塩は、優れた消化管運動亢進作用を有し、且つ副作用が少なく経口投与も可能なことから消化器系疾患治療剤あるいは消化管運動機能改善剤等として極めて有用である。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000242622]

1. 変更年月日 1992年12月 4日
- [変更理由] 住所変更
- 住 所 福井県勝山市猪野口37号1番地1
- 氏 名 北陸製薬株式会社