



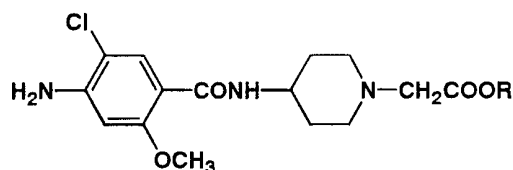
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 C07D 211/58, A61K 31/4468, A61P 1/14		A1	(11) 国際公開番号 WO00/46201
			(43) 国際公開日 2000年8月10日(10.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00560 (22) 国際出願日 2000年2月2日(02.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/27030 1999年2月4日(04.02.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 北陸製薬株式会社 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号 1 番地1 Fukui, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 加藤日出男(KATO, Hideo)[JP/JP] 加戸典幸(KADO, Noriyuki)[JP/JP] 坂口 順(SAKAGUCHI, Jun)[JP/JP] 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号 1 番地1 北陸製薬株式会社内 Fukui, (JP) (74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: BENZAMIDE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME (54)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 (I)			
(57) Abstract Novel benzamide derivatives represented by general formula (I) or salts thereof; and drugs containing these derivatives as the active ingredient: wherein R represents C₃₋₆ alkyl. These drugs have an excellent effect of promoting digestive motion while showing little side effect and can be orally administered. Owing to these characteristics, the above drugs are highly useful as remedies for digestive diseases, agents for improving digestive motor function, etc.			

(57)要約

次の一般式



(式中、Rは炭素数3個から6個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塩、及び該誘導体を有効成分として含む医薬。上記医薬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であることから、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。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

ベンズアミド誘導体及びそれを含有する医薬

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塩に関するものである。

背景技術

本出願人が先に開示した特開平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-ピペリジン酢酸及び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。

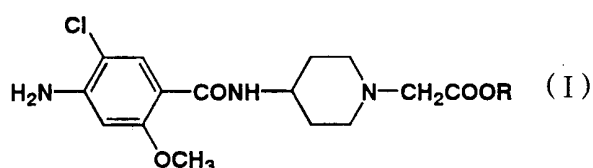
上記の既知化合物は、上部消化管及び下部消化管に対して運動亢進作用を有することが知られているが、4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸は経口吸収の面で問題があり、そのエチルエステル誘導体は嘔吐等の望ましくない副作用を発現するため、経口投与に適さない等、薬効及び安全性の面において必ずしも満足すべきものではなく、問題点を残しているのが現状である。従って、4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)-1-ピペリジン酢酸の経口吸収性を改善し、且つそのエチルエステル誘導体の様な副作用が発現しないか、又は軽減された薬剤の開発が求められている。

発明の開示

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の酢酸エステルの挙動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より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 個のアルキルエステル誘導体が、予期しえない優れた消化管運動亢進作用を有し、且つエチルエステル誘導体で見られた嘔吐誘発作用が軽減又は消去されたことから、経口投与も可能な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。

即ち、本発明は次の一般式 (I) :



(式中、R は炭素数 3 個から 6 個のアルキル基、好ましくは炭素数 3 個から 6 個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を表す。)

で示される新規な化合物又はその塩に関するものである。

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 個のアルキル基、好ましくは炭素数 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。

また、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生理学的に許容されるその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、消化器系疾患の治療及び／又は予防のための医薬、特に消化管運動機能改善のための医薬として好適に用いることができる。

さらに本発明の別の観点からは、上記の医薬の製造のための前記一般式 (I) で示される化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用、消化器系疾患の治療及び／又は予防方法であって、前記一般式 (I) で示される化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与

する工程を含む方法、及び消化管運動機能の改善方法であって、前記一般式 (I) で示される化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

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個のアルキル基は、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよいが、好ましくは直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を用いることができる。炭素数3個から6個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、シクロプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、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、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。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。

本発明の前記一般式 (I) で示される化合物は、必要に応じて塩、好ましくは生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。本発明の化合物の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、燐酸等の鉱酸塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、アクリル酸、オレイン酸、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、マロン酸、乳酸、グルタル酸、セバシン酸、グルコン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、ウンデカン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、フタル酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ニコチン酸、ピクリン酸、アジピン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、1

0-カンファースルホン酸及びこれらの光学活性体等の有機酸塩が挙げられる。

また、本発明の前記一般式（I）で示される化合物又はその塩は、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、水和物及び溶媒和物並びにそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。さらに、本発明の前記一般式（I）で示される化合物は、Rの種類により1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学活性体又はジアステレオ異性体、あるいはそれらの任意の混合物又はラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

本発明の前記一般式（I）で示される化合物の具体例として、以下の化合物及びそれらの塩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

さらに、本発明の好ましい化合物として、以下の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

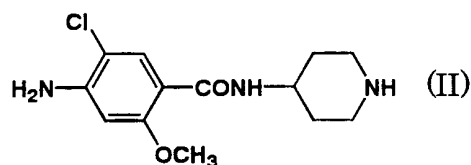
ジン酢酸 n-ブチル

(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

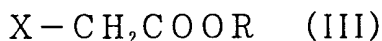
ジン酢酸 n-ペンチル

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。

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) :



で示されるアミンと、次の一般式 (III) :



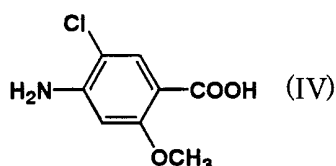
(式中、Rは前述の定義と同意義であり、Xはハロゲン原子又は p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。)

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

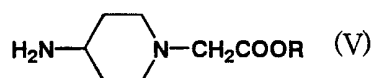
本製造方法において使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、2-メトキシエタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジ

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。

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) で示される化合物は、次の式 (IV) :



で示されるカルボン酸を、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) :



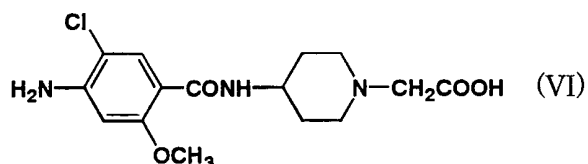
(式中、Rは前述の定義と同意義である。)

で示されるアミンと、溶媒中、塩基の存在下又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。

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-

ージオキサン，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。また、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。

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）：



で示されるカルボン酸と、次の一般式（VII）：



（式中、Rは前述の定義と同意義であり、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、溶媒中で塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

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

ージアザビシクロ [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。

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は前述の定義と同意義である。)

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。

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、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。

なお、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。

本発明の前記一般式 (I) で示される化合物又は生理学的に許容されるその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。これらの製剤は本発明の前記一般式 (I) で示される化合物又は生理学的に許容されるその塩に薬理的、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。経口投与製剤又は坐剤において用いられる薬理的、製剤学的に許容しうる添加剤としては、例えば、賦形剤 (乳糖、D-マンニトール、白糖、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、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン等)、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、硬化油、ジメチルポリシロ

キサン，含水二酸化ケイ素，軽質無水ケイ酸，カルナウバロウ等），可塑剤（クエン酸トリエチル，グリセリン脂肪酸エステル，ポリエチレングリコール等），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。

本発明の医薬の投与量は、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。

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に限定されるものではない。

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、さらに同温で 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

実施例 1 の方法に従って、実施例 2 ～ 7 の化合物を得た。

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 (イソプロパノール)

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

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 (イソプロパノール)

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

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 (イソプロパノール)

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

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 (イソプロパノール)

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

<L-酒石酸塩>

性状 無色針状晶 (イソプロパノール)

融点 155.5~156.5℃

元素分析値 $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_6$

理論値 C, 51.29; H, 6.46; N, 7.48

実験値 C, 51.13; H, 6.30; N, 7.40

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-ピペリジン酢酸イソペンチル・メタンスルホン酸塩

性状 無色針状晶 (イソプロパノール)

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

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-ピペリジン酢酸 n-ヘキシル・塩酸塩

性状 無色板状晶 (イソプロパノール)

融点 133~137°C

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

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°C の微褐色針状晶を得た。さらに、イソプロパノールから再結晶して、融点 141~144°C の無色針状晶を得た。

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

実験値 C, 50.37; H, 6.58; N, 9.26

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 1.00 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°C 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て、融点 115.5~116.5°C 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

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, $J=7.5Hz$)

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 1.1 L 懸濁液に、トリエチルアミン 8.21 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 5.26 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 12.60 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（遊離塩基）17.59 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 20.9~21.1 °C の無色結晶を得た。得られた化合物は、実施例 1 で得られた化合物と IR スペクトル及び NMR スペクトルで一致した。

上記の遊離塩基を使用して、以下の酸付加塩を常法により合成した。

<臭化水素酸塩>

性状 無色針状晶（イソプロパノール）

融点 19.8~20.1 °C

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

理論値 C, 45.93; H, 6.29; N, 8.46

実験値 C, 45.85; H, 6.09; N, 8.41

<硝酸塩>

性状 黄色プリズム状晶（イソプロパノール）

融点 16.8~17.0 °C

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot HNO_3$

理論値 C, 49.51; H, 6.34; N, 12.16

実験値 C, 49.52; H, 6.20; N, 12.10

<硫酸塩>

性状 無色針状晶（含水イソプロパノール）

融点 22.0~22.3 °C（分解）

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot H_2O_4S$

理論値 C, 46.01; H, 6.10; N, 8.47

実験値 C, 45.99; H, 5.93; N, 8.38

<燐酸塩>

性状 無色針状晶 (イソプロパノール)

融点 100~104℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot H_3O_4P \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 45.60; H, 6.35; N, 8.40

実験値 C, 45.54; H, 6.08; N, 8.40

<フマル酸塩>

性状 無色プリズム状晶 (イソプロパノール)

融点 178~180℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_4O_4$

理論値 C, 53.75; H, 6.28; N, 8.18

実験値 C, 53.49; H, 6.09; N, 8.15

<マレイン酸塩>

性状 無色プリズム状晶 (イソプロパノール)

融点 124~126℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 52.82; H, 6.36; N, 8.03

実験値 C, 52.60; H, 6.19; N, 8.07

<p-トルエンスルホン酸塩>

性状 無色針状晶 (イソプロパノール)

融点 208~211℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_7H_8O_3S$

理論値 C, 54.78; H, 6.36; N, 7.37

実験値 C, 54.55; H, 6.34; N, 7.35

<L-酒石酸塩>

性状 無色プリズム状晶 (イソプロパノール)

融点 186～187℃ (分解)

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_6$

理論値 C, 50.41; H, 6.25; N, 7.67

実験値 C, 50.14; H, 6.13; N, 7.57

<マロン酸塩>

性状 無色プリズム状晶 (イソプロパノールージイソプロピルエーテル)

融点 105～106℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_3H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 51.71; H, 6.51; N, 8.08

実験値 C, 51.41; H, 6.24; N, 8.18

<コハク酸塩>

性状 無色プリズム状晶 (イソプロパノールージイソプロピルエーテル)

融点 110～111℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_4$

理論値 C, 53.54; H, 6.64; N, 8.14

実験値 C, 53.34; H, 6.50; N, 8.11

<D-(+)-リンゴ酸塩>

性状 無色プリズム状晶 (イソプロパノールージイソプロピルエーテル)

融点 111～112℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_5$

理論値 C, 51.93; H, 6.44; N, 7.90

実験値 C, 51.76; H, 6.28; N, 7.93

<L-(-)-リンゴ酸塩>

性状 無色プリズム状晶 (イソプロパノールージイソプロピルエーテル)

融点 111～112℃

元素分析値 $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_5$

理論値 C, 51.93; H, 6.44; N, 7.90

実験値 C, 51.71; H, 6.30; N, 7.87

製剤例 1 (錠剤)

常法により下記の成分を混合し、錠剤を製造した。

実施例 1 (又は 9) 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

製剤例 2 (カプセル剤)

常法により下記の成分を混合し、硬カプセルに充填して、カプセル剤を製造した。

実施例 9 の化合物	10 mg
乳糖	適量
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

製剤例 3 (散剤)

常法により下記の成分を混合し、散剤を製造した。

実施例 9 の化合物	1 0 mg
乳糖	適量
D-マンニトール	5 0 0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2 0 mg
タルク	2 mg
	1 0 0 0 mg

製剤例 4 (坐剤)

常法により下記の成分を混合し、坐剤を製造した。

実施例 9 の化合物	5 mg
ハードファット	1 2 9 5 mg
	1 3 0 0 mg

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示し、また、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。なお、実施例 5 の化合物はメタンスルホン酸塩を用い、また、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。

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 (1976 年) 又はガストロエンテロロジヤ・ジャポニカ (Gastroenterologia Japonica), 12 巻, 4 号, 18 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ーを盲腸より 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。

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	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

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とほぼ同程度の結腸収縮作用を示した。

試験例2：フェレットにおける嘔吐誘発作用

体重0.9～1.3kg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。

表 2

被験化合物	例数	投与量 (mg/kg, p.o.)	嘔吐例数
コントロール	8	0	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

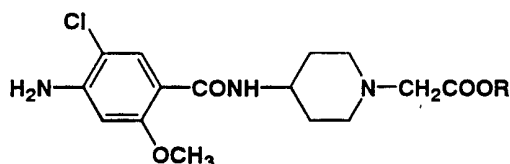
本発明化合物は対照化合物 2 で見られるような、経口投与時の嘔吐発現が見られないかもしくは極めて弱かった。

産業上の利用可能性

本発明の新規なベンズアミド誘導体又はその塩は、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、消化器系疾患の治療及び／又は予防のための医薬、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。

請求の範囲

1. 次の一般式



(式中、Rは炭素数3個から6個のアルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩。

2. Rが炭素数3個から6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基である請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

3. 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の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

4. Rがn-ブチル基又はn-ペンチル基である請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

5. 請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬。

6. 消化器系疾患の治療及び／又は予防に用いる請求の範囲第5項に記載の医薬。

7. 消化管運動機能改善のために用いる請求の範囲第5項に記載の医薬。

8. 請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含有する消化管運動機能改善剤。

9. 請求の範囲第6項～第7項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用。

10. 消化器系疾患の治療及び／又は予防方法であって、請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

11. 消化管運動機能の改善方法であって、請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療及び／又は予防有効

量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D211/58, A61K31/4468, A61P1/14

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)

Int.Cl.⁷ C07D211/58, A61K31/4468, A61P1/14

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 practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 640601, A (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 01 March, 1995 (01.03.95) & WO, 640601, A1 & JP, 5-262724, A & US, 5395832, A & US, 5500422, A	1-9
PA	JP, 11-292846, A (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 26 October, 1999 (26.10.99) (Family: none)	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family 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
01 May, 2000 (01.05.00)Date of mailing of the international search report
16 May, 2000 (16.05.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00560

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10,11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 10 and 11 relates to a "method for treatment of the human body by operation or therapy" stipulated in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D211/58, A61K31/4468, A61P1/14		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D211/58, A61K31/4468, A61P1/14		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 640601, A (北陸製薬株式会社), 1. 3月. 1995 (01. 03. 95) &WO, 640601, A1 &JP, 5-262724, A &US, 5395832, A &US, 5500422, A	1-9
PA	JP, 11-292846, A (北陸製薬株式会社), 26. 10月. 1999 (26. 10. 99) ファミリーなし	1-9
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 05. 00	国際調査報告の発送日 16.05.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 星 野 紹 英 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3491	4P 8217

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10, 11 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。