

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2759

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/27030**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/JP00/00560**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/46201**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/58

A 61 K 31/4468

A 61 P 1/14

(71) Přihlašovatel:

HOKURIKU SEIYAKU CO. LTD., Katsuyama-shi, JP;

(72) Původce:

Kato Hideo, Katsuyama-shi, JP;

Kado Noriyuki, Katsuyama-shi, JP;

Sakaguchi Jun, Katsuyama-shi, JP;

(74) Zástupce:

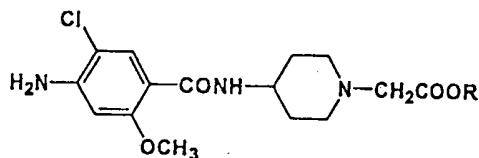
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát benzamidu a lék obsahující tuto látku

(57) Anotace:

Nový derivát benzamidu reprezentovaný obecným vzorcem I, kde R představuje alkylovou skupinu mající 3 až 6 uhlíkových atomů, nebo jeho sůl, a lék obsahující řečený derivát jako aktivní složku. Lék má výborný zvyšující účinek na motilitu gastrointestinálního traktu a je perorálně dostupný při snížených vedlejších účincích. Proto je tento lék extrémně užitečný jako látka pro terapii zažívacích chorob, jako látka zlepšující motilitu gastrointestinálního traktu a podobně.



(I)

Derivát benzamidu a lék obsahující tuto látku

2001-2459

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového derivátu benzamidu, nebo jeho soli, který má výborný zvyšující účinek na motilitu gastrointestinálního traktu a je užitečný jako látka pro terapii zažívacích chorob, obzvláště jako látka zlepšující motilitu gastrointestinálního traktu.

Dosavadní stav techniky

Patent Japanese Patent Unexamined Publication (Kokai) č. 5-262724/1993 zaregistrovaný současným předkladatelem uvádí, že 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidin octová kyselina a její etylesterový derivát mají zvyšující účinky na funkce gastrointestinálního traktu (zvyšující účinek na motilitu horní části gastrointestinálního traktu a zvyšující účinek na motilitu dolní části gastrointestinálního traktu).

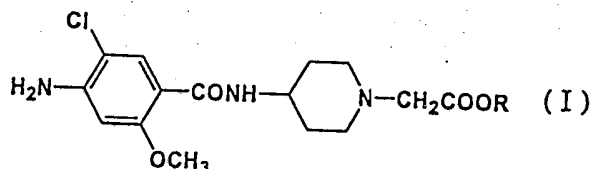
Bylo odhaleno, že výše zmíněné sloučeniny mají zvyšující účinek na motilitu horní části gastrointestinálního traktu a dolní části gastrointestinálního traktu. Problémem 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidin octové kyseliny je však nedostatečná perorální absorpce. Její etylesterový derivát má také problém z pohledu účinnosti a bezpečnosti, derivát například není vhodný pro perorální podání, protože způsobuje nežádoucí vedlejší účinky, jako je například zvracení. Z tohoto důvodu je žádoucí vyvinout lék, který má zlepšenou perorální dostupnost ve srovnání s 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidin-octovou kyselinou a má snížené nebo žádné vedlejší účinky způsobované jejím etylesterovým derivátem.

Popis vynálezu

Vynálezci předkládaného vynálezu provedli intenzivní zkoumání esterů kyseliny octové výše zmíněného derivátu benzamidu, aby vyřešili výše zmíněné problémy. Ve svém výsledku našli, že nové benzamidové deriváty, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, tj. esterové deriváty alkyly majícího 3 až 6 uhlíkových atomů, které mají větší počet uhlíkových atomů, než známé deriváty benzamidu, mají neočekávaně zvyšující účinky na motilitu gastrointestinálního traktu. Také prokázali, že emetický účinek způsobený derivátem etyl esteru byl u těchto sloučenin nižší nebo byl eliminován, a tyto sloučeniny byly extrémně užitečné jako látka pro terapeutickou léčbu zažívacích chorob, kteréžto sloučeniny mohou být podány perorálně,

obzvláště jako látka zlepšující funkci motility zažívacího traktu, jako například jako látka stimulující defekaci. Předkládaný vynález byl dosažen na základě těchto nálezů.

Předkládaný vynález se tedy týká nových sloučenin reprezentovaných následujícím vzorcem (I) nebo jejich solemi:



kde R představuje alkylovou skupinu mající 3 až 6 uhlíkových atomů, přednostně představuje nevětvenou nebo větvenou alkylovou skupinu mající 3 až 6 uhlíkových atomů.

Podle přednostních forem předkládaného vynálezu jsou poskytnuty sloučeniny reprezentované výše zmíněným obecným vzorcem (I), kde R představuje alkylovou skupinu mající 4 až 5 uhlíkových atomů, přednostně nevětvenou nebo větvenou alkylovou skupinu mající 4 až 5 uhlíkových atomů. Například jsou poskytnuty sloučeniny mající jako R n-butylovou nebo n-pentylovou skupinu.

Z jiného pohledu předkládaného vynálezu jsou poskytnuty léky obsahující sloučeninu reprezentovanou výše uvedeným obecným vzorcem (I), nebo její fyziologicky přijatelnou solí jako aktivní složkou. Léky poskytnuté předkládaným vynálezem jsou vhodně používány například jako lék pro terapii a prevenci zažívacích chorob, obzvláště jako lék zlepšující funkci motility gastrointestinálního traktu.

Z jiného aspektu předkládaného vynálezu je poskytnuto použití sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I), nebo její fyziologicky přijatelnou solí pro výrobu výše uvedených léků; způsob pro terapii a prevenci zažívacích chorob, který zahrnuje krok podání savci včetně člověka terapeuticky a/nebo preventivně účinného množství sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I) nebo její fyziologicky přijatelnou solí; a způsob zlepšení funkce motility gastrointestinálního traktu, který zahrnuje krok podání savci včetně člověka terapeuticky a/nebo preventivně účinného množství sloučeniny reprezentované výše uvedeným obecným vzorcem (I) nebo její fyziologicky přijatelnou solí.

Nejlepší způsob provedení vynálezu

Ve výše zmíněném obecném vzorci (I) podle předkládaného vynálezu mohou být alkylové skupiny mající 3 až 6 uhlíkových atomů reprezentované R nevětvené, větvené, cyklické nebo jejich kombinace, a přednostně alkylové skupiny s nevětveným nebo větveným řetězcem. Příklady alkylové skupiny mající 3 až 6 uhlíkových atomů zahrnují například n-propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, sec-butylovou skupinu, tert-butylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopropylmetylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, izopentylovou skupinu, neopentylovou skupinu, tert-pentylovou skupinu, 1-cyklopropyletylovou skupinu, 2-cyklopropyletylovou skupinu, 2-methylcyklopropylmetylovou skupinu, cyklobutylmetylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, izohexylovou skupinu, cyklopentylmetylovou skupinu a podobně. Příklady alkylové skupiny s nevětveným nebo větveným řetězcem zahrnují například n-propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, sec-butylovou skupinu, tert-butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, izopentylovou skupinu, neopentylovou skupinu, tert-pentylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, izohexylovou skupinu, a podobně.

Sloučeniny reprezentované výše zmíněným obecným vzorcem (I) podle předkládaného vynálezu mohou být přeměněny na soli, přednostně fyziologicky přijatelné soli, podle požadavků. Vytvořené soli mohou být dále přeměněny na své volné báze. Příklady sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují kyselé adiční soli. Příklady zahrnují soli s minerálními kyselinami, jako jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná a kyselina fosforečná, soli s organickými kyselinami, jako jsou například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná, kyselina valerová, kyselina pivalová, kyselina trifluoroctová, kyselina akrylová, kyselina olejová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina citrónová, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina malonová, kyselina mléčná, kyselina glutarová, kyselina sebaková, kyselina glukonová, kyselina laurová, kyselina stearová, kyselina undekanová, kyselina mandlová, kyselina metansulfonová, kyselina etansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina nikotinová, kyselina pikrová, kyselina adipová, kyselina aspartová, kyselina glutamová,

kyselina 10-kamforsulfonová, jejich opticky aktivní substance, a podobně.

Sloučeniny reprezentované výše zmíněným obecným vzorcem (I) nebo jejich soli podle předkládaného vynálezu mohou existovat v jakékoli krystalické formě v závislosti na výrobních podmínkách, a mohou také existovat jako hydráty nebo solváty. Krystalické formy, hydráty, solváty a jejich směsi také spadají do rozsahu předkládaného vynálezu. Navíc sloučeniny reprezentované výše zmíněným obecným vzorcem (I) podle předkládaného vynálezu mohou mít jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů v závislosti na typu R. V rozsahu vynálezu jsou také všechny opticky aktivní sloučeniny nebo diastereomery založené na jednom nebo více asymetrických uhlíkových atomů, a také jakékoli jejich směsi či racemáty.

Specifické příklady sloučenin reprezentovaných výše zmíněným obecným vzorcem (I) podle předkládaného vynálezu zahrnují následující sloučeniny a jejich soli. Předkládaný vynález však není omezen na tyto příklady.

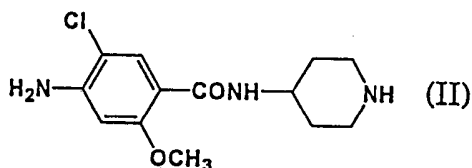
- | | | |
|-----|------------------------------|---|
| (1) | n-Propyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| (2) | Izopropyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| (3) | n-Butyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| (4) | Izobutyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| (5) | n-Pentyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| (6) | Izopentyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| (7) | n-Hexyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| (8) | Izohexyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |

Přednostní sloučeniny předkládaného vynálezu zahrnují následující sloučeniny.

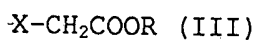
- | | | |
|----|-----------------------------|---|
| 1) | n-Butyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |
| 2) | n-Pentyl
piperidinacetát | 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1- |

Sloučeniny reprezentované výše zmíněným obecným vzorcem (I) podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny například způsoby vysvětlenými níže. Avšak způsoby přípravy sloučenin nejsou omezeny na tyto způsoby.

Podle první formy přípravy sloučenin, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, může být sloučenina reprezentovaná výše zmíněným obecným vzorcem (I) připravena reakcí aminové sloučeniny reprezentované následujícím vzorcem (II):



v rozpouštědle v přítomnosti zásady se sloučeninou reprezentovanou následujícím obecným vzorcem (III):

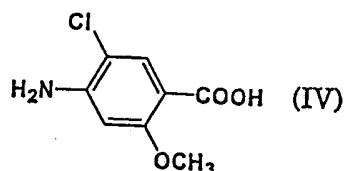


kde R má stejný význam, jako je definováno výše, a X představuje halogenový atom nebo odstupující skupinu, jako je například p-toluensulfonyloxy skupina a metansulfonyloxy skupina.

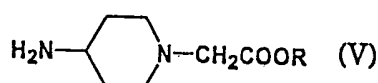
Rozpouštědla použitá v preparátu mohou být jakákoli rozpouštědla, pokud neinhibují reakci. Příklady zahrnují alkoholická rozpouštědla, jako je například metanol, etanol, izopropanol, tert-butanol a 2-metoxyetanol, aromatická uhlovodíková rozpouštědla, jako jsou například benzen, toluen a xylen, aprotická polární rozpouštědla, jako jsou například etylacetát, aceton, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, N,N-dimethylformamid a dimetysulfoxid, a podobně. Příklady zásady zahrnují například anorganické zásady, jako jsou například uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný, a podobně. Reakce může být provedena v teplotním rozmezí od pokojové teploty do refluxní teploty rozpouštědla.

Podle druhé formy přípravy sloučenin, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, může být sloučenina reprezentovaná výše zmíněným obecným vzorcem (I) připravena konvenčním způsobem reakcí karboxylové kyseliny reprezentované následujícím vzorcem (IV):

10.08.01



s aktivátorem karboxylové kyseliny, aby došlo k přeměně karboxylové kyseliny na kyselý chlorid, smíšený kyselý anhydrid, a podobně, a poté reakcí výsledného produktu v rozpouštědle v přítomnosti nebo za absence zásady s aminovou sloučeninou reprezentovanou následujícím obecným vzorcem (V):

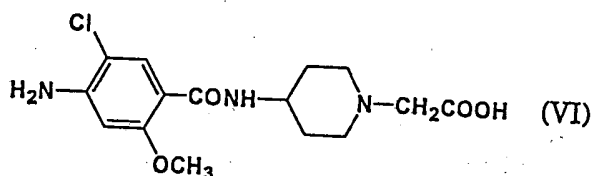


kde R má stejný význam, jako je definováno výše.

Příklady aktivátoru karboxylové kyseliny používaného ve výše uvedeném preparátu zahrnují například thionyl chlorid, oxalyl chlorid, etyl chloroformát, pivaloyl chlorid, 1,1'-karbonyldiimidazol, 1,3-dicyklohexylkarbodiimid, anhydrid kyseliny propylfosfonové, a podobně. Použitá rozpouštědla mohou být jakákoli rozpouštědla, pokud neinhibují reakci. Příklady zahrnují halogenované uhlovodíková rozpouštědla, jako je například metylen chlorid, chloroform a 1,2-dichloreatan, aromatická rozpouštědla, jako jsou například benzen, toluen a xylen, aprotická polární rozpouštědla, jako jsou například etylacetát, aceton, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, N,N-dimetylformamid a dimetysulfoxid, a podobně. Příklady zásady zahrnují například organické zásady, jako jsou například triethylamin, N,N-diizopropyletylamin, 1,8-diazabicyklo (5,4,0)-7-undecen, pyridin a 4-dimethylaminopyridin, anorganické zásady, jako jsou například uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný, a podobně. Reakce může být provedena v teplotním rozmezí od teploty 0°C do refluxní teploty rozpouštědla.

Podle třetí formy přípravy sloučenin, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, může být sloučenina reprezentovaná výše

zmíněným obecným vzorcem (I) připravena reakcí karboxylové kyseliny reprezentované následujícím vzorcem (VI):



v rozpouštědle v přítomnosti zásady se sloučeninou reprezentovanou následujícím obecným vzorcem (VII):

Y-R (VII)

kde R má stejný význam, jako je definováno výše a Y reprezentuje halogenový atom nebo odstupující skupinu, jako je například p-toluensulfonyloxy skupina a metansulfonyloxy skupina.

Použitá rozpouštědla mohou být jakákoli rozpouštědla, pokud neinhibují reakci. Příklady zahrnují aprotická polární rozpouštědla, jako jsou například etylacetát, aceton, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, N,N-dimetylformamid, dimetysulfoxid, a podobně. Příklady zásady zahrnují například anorganické zásady, jako jsou například hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, a organické zásady, jako jsou například triethylamin, N,N-diizopropyletylamin, metoxid sodný, etoxid sodný, 1,8-diazabicyklo (5,4,0)-7-undecen, a podobně. Reakce může být provedena v teplotním rozmezí od teploty 0°C do refluxní teploty rozpouštědla.

Podle čtvrté formy přípravy sloučenin, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, může být sloučenina reprezentovaná výše zmíněným obecným vzorcem (I) připravena reakcí karboxylové kyseliny reprezentované následujícím vzorcem (VIII):

HO-R (VIII)

kde R má stejný význam, jako je definováno výše.

Příklady kyselinového katalyzátoru používaného v preparátu zahrnují například kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu metansulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou, a podobně. Alkoholová

sloučenina reprezentovaná výše zmíněným vzorcem (VIII) je použita ve velkém nadbytku, takže může také sloužit jako reakční rozpouštědlo. Reakce je prováděna v teplotním rozmezí od teploty 0°C do refluxní teploty rozpouštědla.

Výchozí materiály používané pro přípravu sloučenin, které jsou předmětem předkládaného vynálezu jsou známé sloučeniny s několika výjimkami. Jako u nových sloučenin je jejich příprava popsána jako Referenční příklady.

Léky obsahující jako aktivní složku sloučeninu reprezentovanou výše zmíněným obecným vzorcem (I), nebo její fyziologicky přijatelnou soli podle předkládaného vynálezu jsou obecně podávány jako preparáty pro perorální podávání, jako jsou například kapsle, tablety, jemné granule, granule, prášky a sirupy, nebo jako preparáty pro parenterální podání, jako jsou například čípky. Tyto preparáty mohou být vyrobeny konvenčním způsobem přidáním jedné nebo více farmakologicky nebo farmaceuticky přijatelných látek ke sloučenině reprezentované výše zmíněným obecným vzorcem (I), nebo k její fyziologicky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu. Jako farmakologicky přijatelné aditivní látky pro preparáty pro perorální podání nebo pro čípky, mohou být použity aditivní látky pro farmaceutické preparáty, jako jsou například excipientní látky, jako například laktóza, D-manitol, sacharóza, kukuřičný škrob a krystalická celulóza; dezintegrační látky, jako jsou například karboxymethylcelulóza, kalcium karboxymethylcelulóza, částečně předem gelatinizovaný škrob, sodná zesíťovaná karmelóza a zesíťovaný povidon; lubrikační látky, jako jsou například magnézium stearát, talek, hydrogenovaný olej, dimethylpolysiloxan, hydratovaný silikon dioxid, koloidní silikon dioxid a karnaubský vosk; plastické látky, jako jsou například trietyl citrát, estery mastných kyselin glycerinu a polyetylen glykol; potahovací látky, jako jsou například hydroxypropylmethylcelulóza, sacharóza a titanový oxid; zásady, jako jsou například polyetylen glykol, a ztužené tuky a podobně.

Dávky léku, který je předmětem předkládaného vynálezu, se mohou lišit v závislosti na příznacích nebo věku pacienta, a podobně. Obecně může být dospělému podána dávka v množství 0,1 až 500 mg pro perorální podání, nebo 0,01 až 300 mg pro parenterální podání, jedenkrát nebo vícekrát za den v rozdělených částech.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález bude dále vysvětlen odkazem na příklady provedení vynálezu. Předkládaný vynález však není omezen jakýmkoli specifickými detaily popsány v těchto příkladech.

Příklad 1: n-Butyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát metansulfonát

Směs 68,0 g 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidin octové kyseliny, 27,5 g uhličitanu draselného a 510 ml suchého N,N-dimetylformamidu byla promíchávána při vnější teplotě 60°C po dobu 1,5 hodiny a byl do ní po kapkách přidán roztok 22,4 ml n-butyl bromidu v 26 ml suchého N,N-dimetylformamidu. Směs byla dále promíchávána při stejné teplotě po dobu 1,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda a byla provedena extrakce etylacetátem. Extrakt byl promyt postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen, a poté bylo rozpouštědlo odpařeno. K reziduu byl přidán n-heptan a precipitované krystaly byly sbírány filtrací a bylo získáno 57,6 g bezbarvých krystalů. Metansulfonát produktu byl připraven konvenčním způsobem a rekrystalizován z vlhkého izopropanolu, čímž došlo k získání bezbarvých krystalů (bod tání: 209-211,5°C).

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$

Vypočteno % C, 48,63; H, 6,53; N, 8,51

Nalezeno % C, 48,37; H, 6,81; N, 8,44

Stejným způsobem, jako je popsáno v Příkladu 1, byly získány sloučeniny z Příkladů 2 až 7.

Příklad 2: n-Propyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát metansulfonát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 209-210°C

Analýza $C_{19}H_{26}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$

Vypočteno % C, 47,54; H, 6,30; N, 8,75

Nalezeno % C, 47,47; H, 6,41; N, 8,69

Příklad 3: Izopropyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát metansulfonát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 125-130°C

Analýza $C_{18}H_{26}ClN_3O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Vypočteno % C, 47,37; H, 6,85; N, 9,21

Nalezeno % C, 47,46; H, 6,67; N, 9,14

10.08.01

Příklad 4: Izobutyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát metansulfonát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 207-208°C

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S \cdot 1/4H_2O$

Vypočteno % C, 48,19; H, 6,57; N, 8,43

Nalezeno % C, 48,14; H, 6,80; N, 8,36

Příklad 5: n-Pentyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát

metansulfonát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 202,5-203°C

Analýza $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S$

Vypočteno % C, 49,65; H, 6,75; N, 8,27

Nalezeno % C, 49,46; H, 6,98; N, 8,22

L-tartarát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 155,5-156,5°C

Analýza $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_6$

Vypočteno % C, 51,29; H, 6,46; N, 7,48

Nalezeno % C, 51,13; H, 6,30; N, 7,40

Příklad 6: Izopentyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát metansulfonát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 199,5-201°C

Analýza $C_{20}H_{30}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S \cdot 3/4H_2O$

Vypočteno % C, 48,36; H, 6,86; N, 8,06

Nalezeno % C, 48,24; H, 6,64; N, 8,02

Příklad 7: n-Hexyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát hydrochlorid

Vzhled: bezbarvé destičky (izopropanol)

bod tání: 133-137°C

Analýza $C_{21}H_{32}ClN_3O_4 \cdot CH_4O_3S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

Vypočteno % C, 53,50; H, 7,27; N, 8,91

Nalezeno % C, 53,26; H, 7,27; N, 8,82

10.08.01

Příklad 8: n-Butyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinacetát hydrochlorid

K suspenzi 5,00 g 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidinoctové kyseliny v 75 ml n-butanolu bylo přidáno 1,80 g kyseliny sírové a směs byla zahřívána pod zpětným chlazením po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo reakční směsi bylo odpařeno a reziduum bylo upraveno na pH 9 až 10 přidáním vodného roztoku uhličitanu draselného. Poté byla směs extrahována metylen chloridem. Extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen a poté bylo rozpouštědlo odpařeno. K reziduu byla přidána voda a pH bylo upraveno na hodnotu 2 pomocí 10% kyseliny chlorovodíkové. Precipitované krystaly byly sbírány filtrací a promyty postupně vodou a diizopropyl éterem za vzniku 5,51 g nažloutlých krystalů. Krystaly byly rekrystalizovány z n-butanolu za vzniku nahnědlých jehliček (bod tání: 133-136,5°C). Krystaly byly dále rekrystalizovány z izopropanolu za vzniku bezbarvých jehliček (bod tání: 141-144°C).

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

Vypočteno % C, 50,45; H, 6,91; N, 9,29

Nalezeno % C, 50,37; H, 6,58; N, 9,26

Referenční Příklad 1: n-Butyl 4-tert-butoxykarbonylamino-1-piperidinacetát

Suspenze 1,00 g 4-(tert-butoxykarbonylamino)piperidinu a 0,72 ml triethylaminu v 6 ml suchého N,N-dimetylformamidu byla promíchávána při vnitřní teplotě 50°C a byl do ní po kapkách přidán roztok 0,79 g n-butyl chloroacetátu v 4 ml suchého N,N-dimetylformamidu. V promíchávání bylo pokračováno při stejné teplotě po dobu 1 hodiny. Poté byla do směsi přidána voda a precipitované krystaly byly sbírány filtrací. Krystaly byly promyty postupně vodou a n-heptanem a bylo získáno 1,46 g bezbarvých šupinek (bod tání: 115,5-116,5°C)

Analýza $C_{16}H_{30}ClN_2O_4$

Vypočteno % C, 61,12; H, 9,62; N, 8,91

Nalezeno % C, 60,90; H, 9,60; N, 8,88

Referenční Příklad 2: n-Butyl 4-amino-1-piperidinacetát

Roztok kyseliny chlorovodíkové v izopropanolu (6 ml) byl přidán k 1,35 g n-butyl 4-tert-butoxykarbonylamino-1-piperidinacetátu a směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 15 minut. Rozpouštědlo bylo odpařeno a k reziduu bylo přidáno 5 ml tetrahydrofuranu a 1,3 ml triethylaminu. Precipitovaná pevná látka byla zfiltrována a rozpouštědlo filtrátu bylo odpařeno za vzniku 1,04 bezbarvého oleje.

10.08.01

Hmotové spektrum m/z : 214 (M^+)

IR spektrum ν (tek.) cm^{-1} : 2960, 2940, 1746

NMR spektrum δ (CDCl_3) ppm: 0,93 (3H), t, $J=7,5$ Hz), 1,37 (2H, sex, $J=7,5$ Hz), 1,45-1,55 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,86 (2H, d, $J=12$ Hz), 2,02 (2H, brs), 2,20-2,30 (2H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,90 (2H, d, $J=12$ Hz), 3,21 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=7,5$ Hz).

Příklad 9: n-Butyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxbenzamido)-1-piperidinacetát

Metansulfonát

K suspenzi 1065 g 4-amino-5-chloro-2-metoxbenzoové kyseliny v 11 l suchého tetrahydrofuranu bylo přidáno 821 ml triethylaminu a směs byla promíchávána při chlazení ledem po dobu 1 hodiny. K reakční směsi bylo po kapkách přidáno 526 ml etylchlorofomátu a promícháváno při chlazení ledem po dobu 1,5 hodiny. K reakční směsi byl přidán roztok 1260 g n-butyl 4-amino-1-piperidinacetátu v 2,4 l suchého tetrahydrofuranu a směs byla promíchávána při chlazení ledem po dobu 2 hodin. Precipitovaná pevná látka byla zfiltrována a rozpouštědlo filtrátu bylo odpařeno. K reziduu byl přidán roztok vodného uhličitany draselného a byl extrahován metyl izobutyl ketonem. Extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen a poté bylo rozpouštědlo odpařeno. Reziduum bylo promyto diizopropyl éterem za vzniku 1759 g bezbarvých krystalů (volá base). Metansulfonát produktu byl připraven konvenčním způsobem a rekrytalizován z vlhkého izopropanolu za vzniku bezbarvých krystalů (bod tání: 209-211,5°C). Získaná sloučenina byla identická se sloučeninou získanou v Příkladu 1 v IR spektru a v NMR spektru.

Za použití výše zmíněné volné base byly konvenčním způsobem připraveny následující kyselé adiční soli.

Hydrobromid

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 198-201°C

Analýza $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Vypočteno % C, 45,93; H, 6,29; N, 8,46

Nalezeno % C, 45,85; H, 6,09; N, 8,41

Nitrát

Vzhled: bezbarvé hranoly (izopropanol)

bod tání: 168-170°C

Analýza $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{HNO}_3$

Vypočteno % C, 49,51; H, 6,34; N, 12,16

Nalezeno % C, 49,52; H, 6,20; N, 12,10

10.08.01

Sulfát

Vzhled: bezbarvé jehličky (vlhký izopropanol)

bod tání: 220-223°C (dekompozice)

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot H_2O_4S$

Vypočteno % C, 46,01; H, 6,10; N, 8,47

Nalezeno % C, 45,99; H, 5,93; N, 8,38

Fosfát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 100-104°C

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot H_3O_4P \cdot 1/4 H_2O$

Vypočteno % C, 45,60; H, 6,35; N, 8,40

Nalezeno % C, 45,54; H, 6,08; N, 8,40

Fumarát

Vzhled: bezbarvé hranoly (izopropanol)

bod tání: 178-180°C

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_4O_4$

Vypočteno % C, 53,75; H, 6,28; N, 8,18

Nalezeno % C, 53,49; H, 6,09; N, 8,15

Maleát

Vzhled: bezbarvé hranoly (izopropanol)

bod tání: 124-126°C

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$

Vypočteno % C, 52,82; H, 6,36; N, 8,03

Nalezeno % C, 52,60; H, 6,19; N, 8,07

p-Toluensulfonát

Vzhled: bezbarvé jehličky (izopropanol)

bod tání: 208-211°C

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_7H_6O_3S$

Vypočteno % C, 54,78; H, 6,36; N, 7,37

Nalezeno % C, 54,55; H, 6,34; N, 7,35

L-tartarát

Vzhled: bezbarvé hranolky (izopropanol)

bod tání: 186-187°C (dekompozice)

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_6$

Vypočteno % C, 50,41; H, 6,25; N, 7,67

Nalezeno % C, 50,14; H, 6,13; N, 7,57

10.08.01

Malonát

Vzhled: bezbarvé hranolky (izopropanol-diizopropyléter)

bod tání: 105-106°C (dekompozice)

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_3H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$

Vypočteno % C, 51,71; H, 6,51; N, 8,08

Nalezeno % C, 51,41; H, 6,24; N, 8,18

Sukcinát

Vzhled: bezbarvé hranolky (izopropanol-diizopropyléter)

bod tání: 110-111°C (dekompozice)

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_4$

Vypočteno % C, 53,54; H, 6,64; N, 8,14

Nalezeno % C, 53,34; H, 6,50; N, 8,11

D(+)Malát

Vzhled: bezbarvé hranolky (izopropanol-diizopropyléter)

bod tání: 111-112°C (dekompozice)

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_5$

Vypočteno % C, 51,93; H, 6,44; N, 7,90

Nalezeno % C, 51,76; H, 6,28; N, 7,93

L(-)Malát

Vzhled: bezbarvé hranolky (izopropanol-diizopropyléter)

bod tání: 111-112°C (dekompozice)

Analýza $C_{19}H_{28}ClN_3O_4 \cdot C_4H_6O_5$

Vypočteno % C, 51,93; H, 6,44; N, 7,90

Nalezeno % C, 51,71; H, 6,30; N, 7,87

Příklad 1 složení preparátu

Pro výrobu tablety byly následující složky smíšeny konvenčním způsobem.

Sloučenina z Příkladu 1

5 mg

Laktóza

Dostatečné množství

Kukuřičný škrob

15 mg

Polyvinylpyrolidon

2 mg

Magnéziumstearát

1 mg

Hydroxypropylmethylcelulóza

4 mg

Polyetylenglykol

0,5 mg

Titanový oxid

0,5 mg

100 mg

Příklad 2 složení preparátu

Pro výrobu kapsle byly následující složky smíšeny konvenčním způsobem, a naplněny do tvrdé kapsle.

Sloučenina z Příkladu 9	10 mg
Laktóza	Dostatečné množství
Kalcium karboxymethylcelulóza	5 mg
Hydroxypropylcelulóza	1 mg
Magnézium stearát	1 mg
	80 mg

Příklad 3 složení preparátu (prášek)

Pro výrobu prášku byly následující složky smíšeny konvenčním způsobem.

Sloučenina z Příkladu 9	10 mg
Laktóza	Dostatečné množství
D-manitol	500 mg
Hydroxypropylcelulóza	20 mg
Talek	2 mg
	1000 mg

Příklad 4 složení preparátu (čípek)

Pro výrobu čípku byly následující složky smíšeny konvenčním způsobem.

Sloučenina z Příkladu 9	5 mg
Ztužený tuk	1295 mg
	1300 mg

Účinky na motilitu tlustého střeva u psů při vědomí jsou uvedeny jako příklady demonstrující výborné účinky sloučenin, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, a výsledky testů demonstrující jejich emetické účinky u fretek jsou také uvedeny jako vedlejší efekt. Testovaná sloučenina z Příkladu 5 byla použita jako sůl metansulfonové kyseliny a následující sloučeniny uvedené v patentu Japanese Patent Unexamined Publication No. 5-262724/1993 byly použity jako referenční sloučeniny:

Referenční sloučenina 1: hydrochlorid 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidin octové kyseliny,
Referenční sloučenina 2: hydrochlorid etyl 4-(4-amino-5-chloro-2-metoxybenzamido)-1-piperidin octové kyseliny.

Testovací příklad 1: Účinek na motilitu tlustého střeva u psů při vědomí

Podle způsobu autorů Itoh et al. (Japanese J. Smooth Muscle Research, sv. 13, str. 33, 1976; nebo Gastroenterologia Japonica, sv. 12, č. 4, str. 18, 1977) byl do vzestupného tračníku stavěcích psů obojího pohlaví vážících 7,9 až 12,0 kg z celkové anestézie našit kalibrovaný snímač napětí ve směru, který umožnil měření kontrakcí cirkulárních svalů části vzestupného tračníku 10 cm distálně od céka v anu. Do duodenální stěny byly implantována elastická kanyla jako katétr pro intraduodenální podání. Po 2 týdnech nebo déle od chirurgického zákroku byly testované sloučeniny rozpuštěné v solném roztoku obsahujícím 1% kyselinu mléčnou podány stavěcím psům intraduodenálně (i.d.) 2 hodiny nebo déle po krmení. Byl pozorován vzhled velkých kontrakcí ve vzestupném tračníku během 40 minut po podání. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1

Testovaná sloučenina	Počet testovaných psů	Dávka (mg/kg, i.d.)	Počet psů s velkými kontrakcemi tlustého střeva
Kontrola	5	0	0
Příklad 1	4	1,0	4
Příklad 2	5	1,0	4
Příklad 4	5	1,0	5
Příklad 5	5	1,0	4
Příklad 7	5	1,0	4
Referenční sloučenina 1	5	1,0	0
Referenční sloučenina 2	4	1,0	4

Sloučeniny, které jsou předmětem předkládaného vynálezu vykazovaly po intraduodenálním podání extrémně silný účinek na kontrakci tlustého střeva ve srovnání s referenční sloučeninou 1 a téměř srovnatelný s účinkem na kontrakci tlustého střeva referenční sloučeniny 2.

Testovací příklad 2: Emetický účinek u fretek

Každá sloučenina rozpuštěná v 10% vodném roztoku dimetylsulfoxidu byla podána fretkám samčího pohlaví vážícím 0,9 až 1,3 kg, a hladovějícím 16 hodin. Po 2 hodinách po podání byla pozorována incidence zvracení. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 2.

10.08.01

Tabulka 2

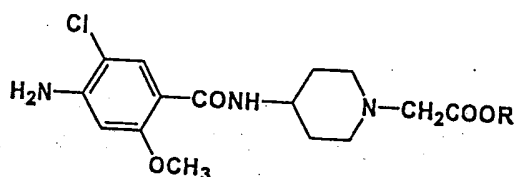
Testovaná sloučenina	Počet testovaných fretek	Dávka (mg/kg, p.o.)	Počet psů se zvracením
Kontrola	8	0	0
Příklad 1	8	10	0
Příklad 2	8	10	2
Příklad 4	8	10	1
Příklad 5	8	10	0
Příklad 7	8	10	1
Referenční sloučenina 1	8	10	0
Referenční sloučenina 2	8	10	8

Incidence zvracení pozorována pro perorálně podanou referenční sloučeninu 2 nebyla indukována, nebo jen velmi mírně indukována sloučeninami předkládaného vynálezu.

Průmyslová využitelnost

Nové benzamidové deriváty nebo jejich soli mají vynikající zvyšující účinky na motilitu gastrointestinálního traktu a jsou perorálně dostupné se sníženým výskytem vedlejších účinků a jsou proto extrémně užitečné jako léky pro terapii a/nebo prevenci zažívacích nemocí, nebo jako látky zlepšující motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou například látky stimulující defekaci.

1. Sloučenina reprezentovaná následujícím obecným vzorcem:



kde R představuje alkylovou skupinu mající 3 až 6 uhlíkových atomů, nebo její sůl.

2. Sloučenina nebo její sůl podle patentového nároku 1, kde R je alkylová skupina s větveným nebo nevětveným řetězcem mající 3 až 6 uhlíkových atomů.
3. Sloučenina nebo její sůl podle patentového nároku 1, kde R je alkylová skupina s větveným nebo nevětveným řetězcem mající 4 až 5 uhlíkových atomů.
4. Sloučenina nebo její sůl podle patentového nároku 1, kde R je n-butylová skupina nebo n-pentylová skupina.
5. Lék, který obsahuje jako aktivní složku sloučeninu nebo její fyziologicky přijatelnou sůl podle jakéhokoli z patentového nároku 1 až 4.
6. Lék podle patentového nároku 5, který je používán pro léčbu a/nebo prevenci zažívacích chorob.
7. Lék podle patentového nároku 5, který je používán pro zlepšení motility zažívacího traktu.
8. Látka zlepšující motilitu gastrointestinálního traktu, kterážto látka obsahuje jako aktivní složku sloučeninu nebo její fyziologicky přijatelnou sůl podle jakéhokoli z patentových nároků 1 až 4.
9. Použití sloučeniny nebo její fyziologicky přijatelné soli podle jakéhokoli z patentového nároku 1 až 4 pro výrobu léku podle patentových nároků 6 nebo 7.
10. Způsob léčby a/nebo prevence zažívacích chorob, kterýžto způsob zahrnuje krok podání savci včetně člověka terapeuticky a/nebo preventivně účinného množství sloučeniny nebo její fyziologicky přijatelné soli podle jakéhokoli z patentových nároků 1 až 4.
11. Způsob pro zlepšení motility gastrointestinálního traktu, kterýžto způsob zahrnuje krok podání savci včetně člověka terapeuticky a/nebo preventivně účinného množství sloučeniny nebo její fyziologicky přijatelné soli podle jakéhokoli z patentových nároků 1 až 4.