(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年3 月25 日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/024143 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/40, A61P 1/14, C07D 207/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP2002/009390

(22) 国際出願日: 2002 年9 月12 日 (12.09.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ナガセケムテックス株式会社 (NAGASE CHEMTEX CORPORATION) [JP/JP]; 〒550-8668 大阪府 大阪市 西区新町１丁目１番１７号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北島 昭彦 (KITAJIMA,Akihiko) [JP/JP]; 〒664-0898 兵庫県 伊丹市千僧５－４１ ナガセケムテックス株式会社 伊丹工場内 Hyogo (JP). 加守田 修 (KAMODA,Osamu) [JP/JP]; 〒664-0898 兵庫県 伊丹市 千僧５－４１ ナガセケムテックス株式会社 伊丹工場内 Hyogo (JP). 大迫 秋広 (OHSAKO,Akihiro) [JP/JP]; 〒664-0898 兵庫県 伊丹市 千僧５－４１ ナガセケムテックス株式会社 伊丹工場内 Hyogo (JP). 柳 利治 (YANAGI,Toshiharu) [JP/JP]; 〒664-0898 兵庫県 伊丹市 千僧５－４１ ナガセケムテックス株式会社 伊丹工場内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI,Ryo); 〒530-0003 大阪府 大阪市 北区堂島２丁目１番２７号 桜橋千代田ビル５階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV,

[続葉有]

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) Abstract: An ameliorant for improving the movement of the digestive tract which is rich in binding affinity for a serotonin receptor 4 ($5HT_4$), causes no disorders such as arteritis and thrombus formation, and contains as an active ingredient 4-amino-5-chloro-2-methoxy-N-[(2S,4S)-2-hydroxymethyl-4-pyrrolidinyl]benzamide or an acid addition salt thereof, which is a product of metabolism of 4-amino-5-chloro-2-methoxy-N-[(2S,4S)-1-ethyl-2-hydroxymethyl-4-pyrrolidinyl]benzamide or an acid addition salt thereof; a medicinal composition for improving the movement of the digestive tract which comprises the ameliorant and a pharmaceutically acceptable support, is rich in binding affinity for a serotonin receptor 4 ($5HT_4$), and causes no disorders such as arteritis and thrombus formation; and a treatment for enhancing the movement of the digestive tract which comprises using the medicinal composition.

(57) 要約:

本願発明は、セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の発症が起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の代謝物である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とする消化管運動機能改善剤又は当該改善剤と製薬上許容される担体とからなるセロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の発症が起こらない消化管運動機能改善医薬組成物或いは当該消化管運動機能改善医薬組成物を使用する消化管運動機能亢進のための治療を提供する。

WO 2004/024143 A1

MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SG, SI, TJ, TM, TN, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— *AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SG, SI, TJ, TM, TN, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ARIPO* 特許 *(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),* ユーラシア特許 *(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),* ヨーロッパ特許 *(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI* 特許 *(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て *(*規則*4.17(ii))*

— *US*のみのための発明者である旨の申立て *(*規則*4.17(iv))*

添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 補正書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

医薬組成物

技術分野

この発明は、消化管、取り分け胃の運動を活発にして、摂取した食物の当該器管における異常な滞留を速やかに解消することに適した、作用点が末梢性であって、動脈炎等の副作用をもたない化合物、即ち、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とする人又は動物用消化管運動機能改善剤、更には、これと医薬上許容される担体とからなる医薬組成物、更に、当該化合物の有効量を含む組成物を患者に投与することからなる消化管運動機能低下症状を改善する方法、及び当該組成物を製造するための当該化合物の使用に関するものである。

背景技術

一般名をメトクロプラミドとする化合物は、胃の運動機能を促進する性質を持つ化合物として、広く知られているが、中枢神経への作用のために、錐体外路症状その他好ましくない症状を誘発する。又、一般名をシサプリドとする化合物も消化管運動賦活剤として実用されていたが、心室性不整脈の誘発のため、使用を中止することとなった。

中枢神経への作用が無いか、その作用が極めて弱いものであるとされている４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド（ＴＫＳ１５９と記述することもある）又はその酸付加塩は、消化管、取り分け胃の運動機能を亢進する作用を備えている化合物として知られているものである（特開平５－

１７４３４号公報）。しかしながら、本願出願人は、上記公報の発明の代表化合物であるＴＫＳ１５９の開発を進め、実験動物取り分け、ビーグル犬を使っての安全性試験において、ＴＫＳ１５９を反復経口投与した場合、血栓形成、動脈炎、脳軟化等の症状の所見を見た。斯かる症状の発現は、畢竟、医薬としての使用に適するものではないことを如実に示すものである。本発明者らは、マウスやラットでは現われることのなかったこれらの諸症状がビーグル犬に特異的に生成する当該化合物の代謝産物であることが見いだされた４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩により発生している症状の所見と考え、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を使用し、ビーグル犬への反復経口投与を行ったが、意外なことに、ＴＫＳ１５９を投与した際に見られた種々の症状の所見は見られないことが判った。それだけでなく、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩がＴＫＳ１５９又はその酸付加塩と同等乃至はこれに勝る消化管運動機能改善能を備えている化合物であることが見いだされた。即ち、血栓形成、動脈炎、脳軟化等の症状の発現を回避することができる４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩が、これを有効成分とする消化管運動機能改善剤として有効に使用できることが見いだされた。治療に使用される薬物の属性として望まれるべきは、必要とされる作用を充分に備えていることは当然のことながら、その薬物に必然不可避的に付随しているために回避することが不可能とされる好ましからざる作用の発現が取り除かれている薬物の提供は、広く求められているところである。生命に直接影響する疾病以外の疾病においては、かかる傾向は一段と強い。必要とする作用は充分に備えていながら、回

避することができない若干の好ましからざる作用の発現が回避できないために、治療用薬物として、現実にはその役目を果たすことができなかった例が数多く存在していることは、広く知られているところである。なお、上記の公報には４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－（５―ヒドロキシメチルピロリジン－３－イル）ベンズアミドの記載があるが、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミドは立体異性的に又は光学異性的に新規化合物である。

発明の開示

本願発明は、上記知見に基づいてなされたものであって、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分として含む動脈炎等の副作用を回避した消化管運動機能改善剤に関するものであり、更に、当該４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩と医薬上許容される担体とからなる、人又は哺乳動物（例えば犬、ネコ、牛、馬、羊など）に投与するための新規医薬組成物に関するものである。

本願発明の消化管運動機能改善剤乃至これを含む新規医薬組成物は、血栓形成、動脈炎等４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩において付随発生する副作用を避けることができる化合物、即ち、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド（ＴＭ１６１と記述することもある）又はその酸付加塩乃至これと製薬上許容される担体とから成る新規医薬組成物に関するものである。

当該化合物ＴＭ１６１又はその酸付加塩は、生体殊に、ビーグル犬に、４－

アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド化合物又はその酸付加塩を投与した際において、その代謝産物として見いだされるものであるところ、驚くべきことに、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミドの投与においては不可避的に付随発生した血栓形成、動脈炎等の副作用の発現を回避することができる特性を有することが本願発明者らの研究において明らかにされた。加えて、消化管運動機能の改善能においてはＴＫＳ１５９又はその酸付加塩に勝っていることも明らかにされた。更に、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩は、セロトニン４（$5HT_4$）受容体への結合が、そのほかの受容体、例えば、ドーパミンD_2受容体への結合に優先するアゴニストとして作用するものであることも明らかにされた。

これによって、ドーパミンD_2への結合により生ずるとされている、沈静作用、錐体外路症状、プロラクチンの分泌亢進等の副作用が低　減し得る化合物であることも明らかにされた。

本願発明は斯かる種々の新たな知見に基づいてなされたものであって、本願発明によれば、セロトニン受容体４（$5HT_4$）に対する結合親和性に富む４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を活性成分とし、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の投与において不可避的に付随発生する血栓形成、動脈炎等の副作用の発現を回避することができる消化管運動機能改善剤又はこれを活性成分として含み、製薬上許容される担体とから成る医薬組成物が提供される。副作用の回避が可能な限り極められていることが医薬品化合物の属性として必要不可欠であるこ

とに鑑み、本願発明の意義は重要である。

真の医薬発明とは、有用な薬理活性のみならず、重篤な副作用がないことが確認されてはじめて成立するものであるからである。すなわち本発明は有効にして且つ副作用の発現を伴わない安全な薬物であることが確かめられている消化管運動機能改善剤に関する。

本発明は、

（1） セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とする消化管運動機能改善剤、

（2） セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とし、製薬上許容される担体とからなる消化管運動機能改善医薬組成物、

（3） セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とする消化管運動機能改善剤又はこれと製薬上許容される担体とからなる消化管運動機能改善医薬組成物を使用する消化管運動機能促進のための治療方法、

（4） ４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－〔（２Ｓ，４Ｓ〕－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩、又はこれと製薬上許容される担体を含む医薬組成物を、人又は哺乳動物に投与することを特徴とする、動脈炎、血栓形成又は脳軟化症の発現を避けつつ、人又は動物の消化管の運動機能を改善する方法、

（5） 4－アミノ－5－クロロ－2－N－〔（2S，4S〕－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル）ベンズアミド又はその酸付加塩、

（6） 4位のアミノ基又は／及びピロリジニル基のアミノ基が保護されていてもよい4－アミノ－5－クロロ－2－N－〔（2S，4S〕－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル）ベンズアミド又はその酸付加塩、

（7） アミノ基が保護されていてもよい4－アミノ－5－クロロ－2－メトキシ安息香酸又はその反応性誘導体と（2S，4S）－4－アミノ－N－アシル－2－ヒドロキシメチルピロリジンとを反応させ、4－アミノ－5－クロロ－2－メトキシ－N－［（2S，4S）－1－アシル－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を得、次いでアシル基に保護基が使用されている場合は保護基及びアシル基の脱離を行うことを特徴とする4－アミノ－5－クロロ－2－メトキシ－N－［（2S，4S）－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の製造方法、

（8） アミノ基が保護されていてもよい（2S，4S）－4－アミノ－N－アシル－2－ヒドロキシメチルピロリジン、

（9） アミノ基の保護基がアシル基であって、当該アシル基及びN－アシルのアシル基がホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルから選ばれる前記（8）に記載の化合物、

（10） アシル基がアセチルである前記（8）に記載の化合物、

に関する。

以下に、具体例を記述して本願発明を更に詳細に説明するが、本願発明はこれによって限定等制限的に解釈されるものではない。

図面の簡単な説明

第1図は検体薬物のセロトニン受容体4への結合的親和性の変化を示す。横

軸は検体薬物の濃度（モル濃度　対数表示）を、縦軸はセロトニン受容体４と［^{3}H］ＧＲ１１３８０８の結合割合を示す。○――○は実施例９で得た検体化合物を、●――●はＴＫＳ１５９塩酸塩を示す。

検体薬物の濃度が高くなるに従って、セロトニン受容体４に結合している［^{3}H］ＧＲ１１３８０８の量が少なくなっている。即ち、検体薬物がセロトニン受容体４に結合する［^{3}H］ＧＲ１１３８０８に拮抗して結合することを示している。実施例９で得た検体薬物のセロトニン受容体４への親和性がＴＫＳ１５９塩酸塩の親和性に比べて強いことが解る。

第２図は検体薬物のドーパミンD_2受容体への結合的親和性の変化を示す。横軸は検体薬物の濃度（モル濃度　対数表示）を、縦軸はドーパミンD_2受容体と［^{3}H］－ｓｐｉｐｅｒｏｎｅの結合割合を示す。○――○は実施例９で得た検体化合物を、●――●はＴＫＳ１５９塩酸塩を示す。

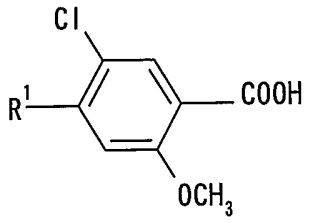
検体薬物の濃度が高くなるに従って、ドーパミンD_2受容体に結合している［^{3}H］－ｓｐｉｐｅｒｏｎｅの量が少なくなっている。即ち、検体薬物がドーパミンD_2受容体に結合する［^{3}H］－ｓｐｉｐｅｒｏｎｅに拮抗して結合することを示している。実施例９で得た検体薬物のドーパミンD_2受容体への親和性がＴＫＳ１５９塩酸塩の親和性に比べて弱いことが解る。

第３図は検体薬物のラット摘出標本における弛緩反応の程度を示す。横軸は検体薬物の濃度（モル濃度　対数表示）を、縦軸はラット摘出標本における弛緩の割合を示す。○――○は実施例９で得た検体化合物を、●――●はＴＫＳ１５９塩酸塩を示す。検体薬物の濃度が高くなるに従って、標本の弛緩が濃度依存して起こっており、実施例９で得た薬物の作用がＴＫＳ１５９塩酸塩に比べて強いことが解る。

発明を実施するための最良の形態

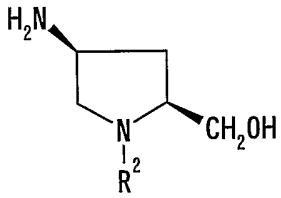
本発明の４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－

2－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩は、式（Ｉ）



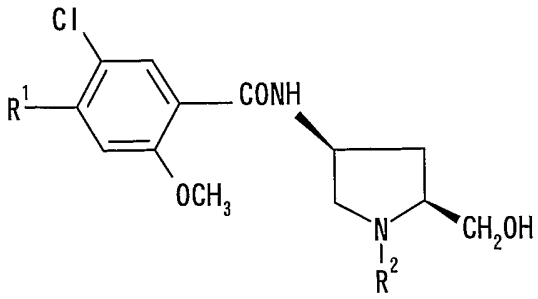
（Ｉ）

（式中、Ｒ[1]は保護されていてもよいアミノ基を示す。）で表されるアミノ基が保護されていてもよい４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ安息香酸又はその反応性誘導体と、式（Ⅱ）



（Ⅱ）

（式中、Ｒ[2]は水素原子又はイミノ基の保護基を示す。）で表されるイミノ基が保護されていてもよい（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－ヒドロキシメチルピロリジンとを反応させて式（Ⅲ）



（Ⅲ）

（式中、R^1とR^2は前記と同意義。）で表される化合物を製造し、所望によりアミノ基の保護基又は／及びイミノ基の保護基を除去することにより製造される。

上記のように、アミノ基又は／及びイミノ基の少なくとも一が保護基で保護されている式（Ⅲ）で表される化合物は、新規化合物である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド（ＴＭ１６１）又はその酸付加塩の合成中間体として重要であるばかりでなく、アミノ基の保護基又は／及びイミノ基の保護基が、化合物（Ⅲ）の生体内に投与後に生体内で除去される場合は、ＴＭ１６１と同様に、血栓形成、動脈炎、脳軟化症などの副作用を避けつつ、ＴＫＳ１５９よりも優れた消化管運動機能改善効果を奏するので、ＴＭ１６１と同様に使用されうる。アミノ基の保護基及びイミノ基の保護基としては、例えばアシル基（例えばアセチル基）、ＢＯＣ基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。アミノ基又は／及びイミノ基を保護して生体内で離脱可能な保護基は、従来十分確立されていて、本発明においても保護基としてそのような生体内で離脱可能な保護基を採用してもよい。具体的には、生体内で離脱可能な保護基としては、アシル基（例えばアセチル、プロピオニルなどの低級アルキルカルボニル基）、アルキルオキシカルボニル基（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニルなどの低級アルキルオキシカルボニル基）などが好ましい。

本願発明のセロトニン受容体４（$5HT_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩は、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の代謝物であるところ、このものはより好ましくは次のよ

うにして造られる。即ち、適宜媒体中、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ安息香酸もしくはそのアミノ基を保護した誘導体又はその反応性誘導体（例えば酸ハライド、活性エステル、酸無水物等）と（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－アシル－２－ヒドロキシメチルピロリジンとを、場合により縮合剤を使用して、縮合反応に付して造られる。アシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられるが、好適にはアセチルである。アミノ基の保護基は上記アシル基であってよい。

得られた化合物は、縮合方法の如何により酸付加塩として得られることもあるが、塩基物を酸付加塩に誘導する場合には、適宜溶媒に溶解し、所望の酸の添加により酸付加塩に誘導することができる。ここにおいて、縮合反応に使用される適宜媒体としては、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、石油系炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、オクタン、石油ベンジン等）、ジメチルホルムアミド、ピリジン、トリエチルアミン、アセトニトリル、クロロホルム等原料乃至縮合剤に不活性なものを使用する。４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ安息香酸を反応性誘導体に変えて使用する場合における誘導体としての酸ハライドは塩化チオニル、三臭化リンによる酸クロリドや酸ブロミドであり、酸無水物はクロル炭酸エチルエステルとの混合酸無水物、活性エステルはエチルアルコールやｐ－ニトロフェノールとのエステル、更に、Ｎ，Ｎ－ジカルボニルジイミダゾール、Ｎ，Ｎ－カルボニルジピロールとの反応により得られる酸イミダゾリド、酸ピロリゾリドが挙げられる。これら反応性誘導体を反応に供する場合、ピリジン、ピコリン、Ｎ－エチルモルホリン、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基を使用すると良い。又場合により縮合剤を使用する場合とは、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ安息香酸を反応性誘導体に変換しないで反応に供する場合を指し、斯かる場合には縮合剤を使用する。使用される縮合剤としては、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１、１－スルフィニルジイミダゾール、１、１－カルボニルジイミダ

ゾール、四塩化チタン、三塩化リン、オキシ塩化リン、ジエチルクロルホスファイト、ｏ－フェニレンクロルホスファイト等が挙げられる。

縮合反応は、室温乃至は加温下に撹拌して、好適に行うことができる。かくて得られる４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－アシル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミドは、場合により酸付加塩として生成することもあるが、塩基として生成した場合、適宜の酸付加塩に誘導する。斯かる酸付加塩に誘導するための酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、ヨウ化水素、炭酸、リン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、フマール酸、クエン酸等が挙げられる。酸付加塩への誘導は、塩基として生成した４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－アシル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミドを上記の酸のうち所望の酸と適宜の溶媒中で混合撹拌することによって、所望の酸付加塩を得ることができる。酸付加塩は、通常薬理学的に許容しうる塩である。

ここに得られた４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－アシル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩は、アシル基の脱離を経て、ＴＫＳ１５９又はその酸付加塩において不可避的に発現する動脈炎、血栓形成、脳軟化等の副作用を回避することができる４－アミノ－５－クロロ―２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩に誘導される。ここにおいてアシル基の脱離は、アルコール（メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール等）中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を加え、加熱還流することによって達成される。

かくてセロトニン受容体４（$5HT_4$）に対する結合親和性に富み、動脈

炎、血栓形成等のＴＫＳ１５９又はその酸付加塩に付随的に発現する副作用を回避できる消化管運動機能改善剤、即ち、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の代謝物である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を得ることができる。

なお、上記の製造方法に用いられるアミノ基が保護された（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－ヒドロキシメチルピロリジンは下記の方法で製造することができる。４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンアルキルエステルのイミノ基に保護基を導入してＮ－保護－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンアルキルエステルを製造し、このようにして製造されたＮ－保護－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンアルキルエステルのヒドロキシル基をメシルオキシ基に変換してＮ－保護－４－メシルオキシ－Ｌ－プロリンアルキルエステルを製造し、このようにして製造されたＮ－保護－４－メシルオキシ－Ｌ－プロリンアルキルエステルのメシルオキシ基をアジド基に変換してＮ－保護－４－アジド－Ｌ－プロリンアルキルエステルを製造し、このようにして製造されたＮ－保護－４－アジド－Ｌ－プロリンアルキルエステルを還元反応に付してＮ－保護－（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジド－２－ヒドロキシメチルピロリジンを製造し、そしてこのように製造されたＮ－保護－（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジド－２－ヒドロキシメチルピロリジンをさらに還元反応に付してイミノ基が保護された（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－ヒドロキシメチルピロリジンを工業的有利に製造することができる。

この製造方法における保護基としては、上記したイミノ基の保護基が用いられ、好ましくはアセチル基である。アルキル基は炭素数１～４の低級アルキル基が好ましく、例えばメチル基又はエチル基が例示される。また、最初の還元反応は、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用いて行うのが好ましく、二番目の還元反応は接触還元で行うのが好ましい。

ここに得られたセロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等のＴＫＳ１５９又はその酸付加塩に付随的に発現する副作用を回避できる消化管運動機能改善剤である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩は、製薬上許容される適宜の担体と共に製剤化され消化管運動機能改善医薬組成物として、実用に供される。

ここにおいて、製薬上許容される適宜の担体としては、賦形剤である乳糖、ブドウ糖、馬鈴薯澱粉、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、軽質無水珪酸等、崩壊剤であるデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウム、精製タルク、ステアリン酸カルシウム等、結合剤であるデンプンのり液、ヒドロキシプロピルセルロース液、カルボキシメチルセルロース液、アラビアゴム液、ゼラチン液、ヒドロキシプロピルメチルセルロース液等、その他着色剤や矯味剤が挙げられる。これらは所望する剤型に合わせて選択のうえ、処方され、製剤化される。

本願発明におけるセロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等ＴＫＳ１５９又はその酸付加塩に付随的に発現する副作用を回避できる消化管運動機能改善剤である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩と適宜の担体とから成る製剤化された消化管運動機能改善医薬組成物である製剤としては、錠剤、カプセル剤、細粒剤、顆粒剤、注射剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等が挙げられる。これらの製剤の各々に適した担体を上記した担体の中から選んで使用する。例えば、製剤化され消化管運動機能改善医薬組成物である製剤が錠剤である場合、セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等ＴＫＳ１５９又はその酸付加塩に付随的に発現する副作用を回避できる消化管運動

機能改善剤である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の所定量を乳糖、結晶セルロースの所定量と共に流動層造粒機に入れ、結合剤の水溶液を噴霧しながら、造粒を行う。次いで、崩壊剤、滑沢剤を添加、混合する。ここに得られる造粒物を所定の大きさ、重量の錠剤となるように打錠機にて加圧成型して、錠剤を造る。

製剤中に含まれる活性成分であるセロトニン受容体４（$5HT_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等ＴＫＳ１５９又はその酸付加塩に付随的に発現する副作用を回避できる消化管運動機能改善剤である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の含有量は、一日当たりの活性成分総投与量と関係するところ、０．０５～１０ｍｇ／１回投与量とする。投与回数は症状、投与期間、活性成分に対する個人の鋭敏さ等により医師の判断によって加減されるが、一日１～３回投与するのが一般的である。

本願発明における活性成分であるセロトニン受容体４（$5HT_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等ＴＫＳ１５９又はその酸付加塩に付随的に発現する副作用を回避できる消化管運動機能改善剤である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩は、急性毒性試験において、経口投与においてはＴＫＳ１５９又はその酸付加塩よりも急性毒性が小さく、従って経口投与に向いている。セロトニン受容体４（$5HT_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の代謝物である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とする消化管

運動機能改善剤乃至はこれと担体とからなる消化管運動機能改善医薬組成物が提供される。

実施例

[実施例１]

４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド一塩酸塩のセロトニン受容体４への作用の測定：

Ｈａｒｔｌｅｙ系雄性モルモットから摘出した線条体を５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ－ＮａＯＨ緩衝液（ｐＨ７．４）中でホモジナイズした後、遠心・懸濁を繰り返して、セロトニン受容体４標品を作製した。当該受容体標品と放射性リガンド０．１ｎＭの［^{3}Ｈ］－ＧＲ１１３８０８及び実施例３で得た検体薬物を所定濃度に含有せしめた液とを反応させて、マルチフィルターＭＦ－１２Ｇ（グラスフィルター（Ｗｈａｔｍａｎ ＧＦ／Ｃを装着））を使って吸引濾過し、濾紙の放射活性をシンチレーションカウンター（ＬＳ６５００ Ｂｅｃｋｍａｎ）を使って測定し、検体薬物のセロトニン受容体４への親和性を測定した。別に、ＴＫＳ１５９塩酸塩についても同様に行いその親和性を比較した。

結果は第１図に示すとおりであった。IC_{50}は０．２５μＭであり、ＴＫＳ１５９塩酸塩の０．４５μＭより低濃度であった。

[実施例２]

４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド一塩酸塩のドーパミンD_2受容体への作用の測定：

Ｗｉｓｔｅｒ系雄性ラットから摘出した線条体を５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ７．７）中でホモジナイズした後、遠心・懸濁を繰り返して、

ドーパミンD_2受容体標品を作製した。当該受容体標品と放射性リガンド0．25nMの［^{3}H］－ｓｐｉｐｅｒｏｎｅ及び実施例３で得た検体薬物を所定濃度に含有せしめた液とを反応させて、マルチフィルターＭＦ－１２Ｇ（グラスフィルター（Ｗｈａｔｍａｎ　ＧＦ／Ｃを装着））を使って吸引濾過し、濾紙の放射活性をシンチレーションカウンター（ＬＳ６５００　Ｂｅｃｋｍａｎ）を使って測定し、検体薬物のドーパミンD_2受容体への親和性を測定した。別に、ＴＫＳ１５９塩酸塩についても同様に行いその親和性を比較した。

結果は第２図に示すとおりであった。IC_{50}は３４μＭであり、ＴＫＳ１５９塩酸塩の３．８μＭより高濃度であった。

［実施例３］

Ｎ－アセチル－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンエチルエステルの合成：

４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンエチルエステル塩酸塩６００ｇ、トリエチルアミン６８３ｇ、クロロホルム２．４Ｌの懸濁液に無水酢酸３４５ｇを冷却しながら１０℃以下で滴下した。２時間攪拌後、水（０．６Ｌ）を加えて分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥処理した後、減圧濃縮しＮ－アセチル－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンエチルエステル１０２０ｇを油状物で得た。

ＩＲ（ｎｅａｔ）ν cm^{-1}：３４０２，１７４０，１６２６，１４５６，１２７８，１１９５，１０８５，１０３５，９６７，８６４，５６８

［実施例４］

Ｎ－アセチル－４－メシルオキシ－Ｌ－プロリンエチルエステルの合成：

Ｎ－アセチル－４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンエチルエステル１０２０ｇ、トリエチルアミン４３５ｇ、クロロホルム１．９Ｌの溶液にメタンスルホニルクロライド４５７ｇを冷却しながら１５℃以下で滴下した。３０分攪拌後、１Ｎ塩酸（０．６Ｌ）を加えて分液した。有機層を５％重曹水洗浄（６００ｇ）、

水洗浄（０．６Ｌ）を順次行ってから硫酸マグネシウムで乾燥処理した後、減圧濃縮しＮ－アセチル－４－メシルオキシ－Ｌ－プロリンエチルエステル８０２ｇを油状物で得た。

ＩＲ（ｎｅａｔ）νｃｍ$^{-1}$：３４６２，１７４２，１６５２，１４２２，１３５３，１２６８，１１９６，１１７５，９５８，９０５，５３１

［実施例５］

Ｎ－アセチル－４－アジド－Ｌ－プロリンエチルエステルの合成：

Ｎ－アセチル－４－メシルオキシ－Ｌ－プロリンエチルエステル８０２ｇ、ＤＭＦ２．４Ｌの溶液にアジ化ナトリウム２４３ｇを添加し、内温７０℃で７時間反応し、冷却後氷水（４．８Ｌ）にあけてクロロホルム（３．２Ｌ）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥処理した後、減圧濃縮しＮ－アセチル－４－アジド－Ｌ－プロリンエチルエステル６４４ｇを油状物で得た。

ＩＲ（ｎｅａｔ）νｃｍ$^{-1}$：３４７２，２１０９，１７４６，１６５６，１４１８，１３７０，１２６９，１１９５，１０５５，１０２９，６１５，５６１

［実施例６］

（２Ｓ，４Ｓ）－Ｎ－アセチル－４－アジド－２－ヒドロキシメチルピロリジンの合成：

エタノール２．５Ｌ、水素化ホウ素ナトリウム１６２ｇの懸濁液にエタノール７００ｍＬで溶解したＮ－アセチル－４－アジド－Ｌ－プロリンエチルエステル６４４ｇを冷却しながら１０℃以下で滴下した。終夜反応後、３５％塩酸（５９４ｇ）を冷却しながら２０℃以下で滴下し重曹（２４ｇ）で中和した。濾別後、イソプロピルアルコール１．３Ｌで溶媒置換しながら減圧濃縮し（２Ｓ，４Ｓ）－Ｎ－アセチル－４－アジド－２－ヒドロキシメチルピロリジン５３４ｇを油状物で得た。

^{1}H−NMR（CDCL3）δ：1．8（1H，ddd），2．1（3H，s），2．4（1H，ddd），2．9（1H，d），3．5（1H，dd），3．8（2H，m），4．2（1H，ddd），4．3（1H，m），4．7（1H，OH）

IR（neat）νcm^{-1}：3371，2104，1626，1445，1362，1327，1269，1048，907，617，560

［実施例7］

（2S，4S）−N−アセチル−4−アミノ−2−ヒドロキシメチルピロリジンの合成：

N−アセチル−4−アジド−2−ヒドロキシメチルピロリジン534g、メタノール2．6Lの溶液に10％Pd−C　92．4gを添加し、常圧で原料が消失するまで1時間毎に容器内を水素ガス交換しながら水素添加した（30時間）。濾別後、減圧濃縮し（2S，4S）−N−アセチル−4−アミノ−2−ヒドロキシメチルピロリジン、より詳しくは（2S，4S）−（−）−1−アセチル−4−アミノ−2−ヒドロキシメチルピロリジン411gを油状物で得た。

［α］$_D^{20}$＝−57．1°（c＝1．28，MeOH）

IR（neat）νcm^{-1}：3343，1625，1446，1361，1238，1199，1037，957，915，757，612

［実施例8］

4−アセチルアミノ−5−クロロ−2−メトキシ−N−［（2S，4S）−1−アセチル−2−ヒドロキシメチル−4−ピロリジニル］ベンズアミドの合成：

4−アセチルアミノ−5−クロロ−2−メトキシ安息香酸9．84g，トリ

エチルアミン４．５ｇをジクロロメタン４０ｍｌに溶解し、１０℃以下でクロロ炭酸エチル４．６０ｇを滴下した。同温で３０分撹拌した後、（２Ｓ，４Ｓ）－（－）－１－アセチル－４－アミノ－２－ヒドロキシメチルピロリジン７．０３ｇのジクロロメタン（２０ｍｌ）溶液を滴下した。同温で終夜撹拌した後、水（２０ｍｌ）を加え析出した結晶を濾取し、得られた結晶を５０－５５℃で温風乾燥し４－アセチルアミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド１１．７４ｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣＬ３）δ：１．７（１Ｈ，ｄｄｄ），２．１（３Ｈ，ｓ），２．３（３Ｈ，ｓ），２．５（１Ｈ，ｄｄｄ），３．４（１Ｈ，ｄｄ），３．７（１Ｈ，ｄｄ），３．９（１Ｈ，ｄｄ），４．０（３Ｈ，ｓ），４．１（１Ｈ，ｄｄ），４．３（１Ｈ，ｍ），４．６（２Ｈ，ｍ），７．８（１Ｈ，ｓ），８．１（１Ｈ，ｄ），８．２（１Ｈ，ｓ），８．４（１Ｈ，ｓ）

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２８．１３，２８．９７，３８．３８，５２．０４，５３．２４，５９．６６，６１．３９，６３．２０，６７．０２，１２４．５８，１３５．９８，１４３．５５，１６１．１３，１６１．１８，１６７．８８，１４１．１７，１７４．３７

ＩＲ（ＫＢｒ）νｃｍ$^{-1}$：３２５１，１６９７，１６２９，１５６３，１５１１，１４５７，１３９７，１３０９，１２３８，１１９４，１０８０，１０４９，１０１３，９８０，６３８

［実施例９］

４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド一塩酸塩の合成：

４－アセチルアミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド１１．

７４ｇをエチルアルコール（６０ｍｌ）で溶解し、水酸化ナトリウム（２．７ｇ）を加えた後、８．５時間過熱還流した。水（２０ｍｌ）を加え１時間室温で撹拌し不溶物を濾別し、水（５０ｍｌ）で十分洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣にｎ－ブチールアルコール（５０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）を加え分液した後、ｎ－ブチールアルコール（３０ｍｌ）で再抽出した。抽出液を減圧濃縮した後、残渣にメチルアルコール（５０ｍｌ）を加え溶解した後、ｐＨ６になるように１８％（ｗ／ｗ）塩酸含有メチルアルコール（６．５ｇ）を徐々に加えた。氷冷し析出した結晶を濾取、少量のメチルアルコールで洗浄した。得られた結晶をエチルアルコールで再結晶し目的化合物である４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド一塩酸塩を５．５ｇ得た。

ｍｐ２１９－２２２℃　$[\alpha]_D^{20}$：＋４．２°（ｃ＝１．００，ＥｔＯＨ）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：１．９８（1Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．１，５．５Ｈｚ）、２．５８（1Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６８．３，８．３Ｈｚ）、３．３８（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ）、３．５４（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，７．０Ｈｚ）、３．７９（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．１Ｈｚ）、３．８０（1Ｈ，ｍ）、３．９２（3Ｈ，ｓ）、３．９２（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．０Ｈｚ）、４．６８（1Ｈ，ｍ）、６．５１（1Ｈ，ｓ）、７．８２（1Ｈ，ｓ）

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：３３．１７，５０．３１，５２．１８，５６．６７，６１．０３，６２．３３，９８．５４，１１０．８６，１１１．６２，１３３．２９，１５０．７５，１５９．８３，１６７．２２．

ＩＲ（ＫＢｒ）νcm^{-1}：３４１８，３３８５，３３２５，３２１２，２４３７，１６３７，１５８８，１４５５，１２０７，１１６１，１０４８，８３２．

［実施例１０］

ビーグル犬三頭を被験動物とし、実施例９で得た４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド一塩酸塩を、投与量１００ｍｇ／ｋｇとして、一日一回、四週間反復経口投与した。その後、麻酔下、頸動脈より放血屠殺した後、脳、大動脈、心臓、肺、肝臓等を摘出し、肉眼的判定と０．１％リン酸緩衝１０％ホルマリン溶液で固定し、保存した。各器官はパラフィン包埋して薄切し、ヘマトキシン・オレンジ染色標本を作製した後、光学顕微鏡を用いて、病理組織学的検査をした。いずれの臓器にも肉眼的に異常は見られなかった。又、病理組織学的検査においても異常は見られず、脳軟化、動脈炎、血栓形成は認められなかった。

［実施例１１］

Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｙ系雄性ラット４週齢のものを８日間検疫と訓化を兼ねて飼育し、体重１６０．３～１６９．５ｇのものを一群５匹とし、対象区、３００ｍｇ／ｋｇ投与区、１０００ｍｇ／ｋｇ投与区、２０００ｍｇ／ｋｇ投与区の４群に分けた。実施例９で得た４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド一塩酸塩を乳鉢で磨砕後、当該化合物が０．５％メチルセルロース水溶液（和光純薬工業製、日局注射用水を使用して調製）１０ｍｌ中に、３００ｍｇ、１０００ｍｇ、２０００ｍｇ含まれるように加え撹拌して投与検体を調製した。投与検体は１週間に１回、７日分を一度に調製して、冷蔵庫に保存し使用した。１回の投与量を１０ｍｌ／ｋｇと定め、投与経路は経口投与とし、１日１回、９時～１２時に、２８日間、ラット用胃管を用いて強制投与した。対象区には０．５％メチルセルロース水溶液のみを１０ｍｌ／ｋｇ投与した。

尚、訓化及び薬物投与期間中は、固形飼料（ＣＥ－２日本クレア製）及び水道水を自由に摂取させた。

投与期間終了後、全例を剖検し、脳、心臓、大動脈、肺、膵臓、肝臓、大静脈等の器官・組織の肉眼的観察と組織学的観察をし、病理組織学的検査をした。いずれの臓器にも肉眼的に異常は見られなかった。又、病理組織学的検査においても異常は見られず、脳軟化、動脈炎、血栓形成は認められなかった。

[実施例１２]

４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド一塩酸塩のラット摘出標本における弛緩反応の測定：

実施例９で得た薬物について、消化管運動促進作用の程度をラット摘出の食道標本を用いて測定した。

Ｗｉｓｔｅｒ系雄性ラットから胸腔内の食道を摘出し、縦走筋、輪走筋を含む固有筋層を取り除き、長さ約２ｃｍの粘膜筋層標本を作製した。標本を栄養液（ＮａＣｌ　１１８．５，ＫＣｌ　４．７，$CaCl_2$　１．３，$MgSO_4$　０．６，$NaHCO_3$　２５．０，KH_2PO_4　１．２、グルコース　１１．１を含む。（単位mM）に浸し、３２℃で、９５％O_2／５％CO_2混合ガスを流しながら、カルバコール３×10^{-6}Ｍを使って、標本の収縮と、その収縮の安定を確かめた後、メチセルジド、ケタンセリン、グラニセトロンをそれぞれ１μＭ添加し、３０分後実施例９で得た薬物を公比３で累積的に適用し、弛緩の程度をトランデューサを介し、等張性（静止張力約０．５ｇ）に測定した。別に、ＴＫＳ１５９塩酸塩についても同様に行い、その作用の強さを比較した。

結果は第３図に示すとおりであった。EC_{50}は０．７μＭであり、ＴＫＳ１５９塩酸塩の１．１μＭより低濃度であった。

[実施例１３]

ｄｄｙ系雄性マウスを使用して、実施例９で得た薬物及びＴＫＳ１５９を経

口投与には０．５％メチルセルロース懸濁、静脈投与には生理食塩液に溶かした。これをゾンデを使用した強制的経口投与並びに静脈投与よる方法で投与し、急性毒性を観察した。

投与量　ｍｇ／ｋｇ

投与方法	投与物	投与量ｍｇ／ｋｇ	生存
経口投与	実施例９薬物	１０８０	５匹中５匹生存
		１３２０	５匹中３匹生存
	ＴＫＳ１５９塩酸塩	７２０	４匹中３匹生存
		８８０	５匹中１匹生存
		１０８０	２匹中生存なし
静脈投与	実施例９薬物	３２	６匹中６匹生存
		４８	５匹中１匹生存
		５９	６匹中１匹生存
		７２	６匹中１匹生存
	ＴＫＳ１５９塩酸塩	７２	６匹中５匹生存
		８８	６匹中４匹生存
		１０８	６匹中４匹生存
		１３２	６匹中生存なし

［実施例１４］

実施例９で得た薬物５０ｇ、乳糖６５０ｇ、結晶セルロース２００ｇを秤取し、これを流動層造粒機に入れ、結合剤ヒドロキシプロピルセルロース３０ｇを５％水溶液にして噴霧し、造粒末を得た。次いで、崩壊剤カルボキシメチルセルロースカルシウム５０ｇと滑沢剤ステアリン酸マグネシウム２０ｇを造粒末に加え、混合した。得られた打錠用造粒末を、１錠の重さが１００ｍｇとなるようにして、加圧成型し、錠剤を得た。

ここに得られた錠剤を使用して、別に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース４８ｇ。ポリエチレングリコール６０００　７．２ｇ、タルク１．８ｇ、酸化チタン３ｇ及び精製水５５０ｃｃを用いて調製したフィルムコーティング液を、１錠の重さが１０５ｍｇになるまでコーティングを施し、フィルムコー

ティング錠を得た。

［参考例］

ＴＫＳ１５９を１０、３０および１００ｍｇ／ｋｇの投与用量で、各群ともに雄２匹のビーグル犬に４週間反復経口投与し、観察を行った結果、１００ｍｇ／ｋｇ投与群の死亡例で肺動脈内および心臓冠状動脈内に血栓形成、脳実質の血管周囲腔に軽度の出血が認められた。１００ｍｇ／ｋｇ投与群の生存例では、左心室内に大型の血栓形成、腎臓の弓状動脈および小葉間動脈内の血栓形成が認められた。また、ビーグル犬を雌雄ともに６、４、４および６匹からなる４群に分け、そのうち３群にはそれぞれ２．５、６．０および１５．０ｍｇ／ｋｇの投与用量でＴＫＳ１５９を、対照群には賦形剤を１３週間反復経口投与し、一般状態の観察および各種検査を行った。さらに、対照群および１５．０ｍｇ／ｋｇ投与群の一部の例については１３週間の反復投与期間の後、４週間休薬した回復試験をして同様の検査を行った。検査の結果、１５．０ｍｇ／ｋｇ投与群の２例では動脈炎が認められており、その部位は、脊髄神経根付近や肋骨動脈、脳軟膜、胸腺および膀胱であった。他の１例では、小脳軟膜や肺、冠状動脈、肝臓、膀胱、胃、膣、腸、横隔膜等で、動脈中隔の壊死と周囲の細胞浸潤が認められた。また、ビーグル犬を雌雄ともに５、３、３および５匹からなる４群に分け、そのうち３群にはそれぞれ０．２５、０．７５および２．２５ｍｇ／ｋｇの投与用量でＴＫＳ１５９を、対照群には賦形剤を５２週間反復経口投与し、一般状態の観察および各種検査を行った。さらに、対照群および２．２５ｍｇ／ｋｇ投与群の一部の例については５２週間の反復投与期間の後、４週間休薬した回復試験をして同様の検査を行った。検査の結果、５２週間反復投与毒性試験においては、２．２５ｍｇ／ｋｇ投与群の雄５例中１例に、大腿骨骨髄および縦隔リンパ節に動脈炎が認められ、他の１例に梨状葉および海馬に軟化がみられた。

産業上の利用可能性

本願発明においては、セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富む４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を活性成分とし、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の投与において不可避的に付随発生する血栓形成、動脈炎等の副作用の発現を回避することができる消化管運動機能改善剤又はこれを活性成分として含み、製薬上許容される担体とから成る医薬組成物を提供することができる。副作用の回避が可能な限り極められていることが医薬品化合物の属性として必要不可欠であることに鑑み、本願発明は有効にして且つ副作用の発現を伴わない安全な薬物であることから、医薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1． セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とする消化管運動機能改善剤。

2． セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とし、製薬上許容される担体とからなる消化管運動機能改善医薬組成物。

3． セロトニン受容体４（５ＨＴ$_4$）に対する結合親和性に富み、動脈炎、血栓形成等の起こらない、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を有効成分とする消化管運動機能改善剤又はこれと製薬上許容される担体とからなる消化管運動機能改善医薬組成物を使用する消化管運動機能促進のための治療方法。

4． ４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－〔（２Ｓ，４Ｓ〕－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル〕ベンズアミド又はその酸付加塩、又はこれと製薬上許容される担体を含む医薬組成物を、人又は哺乳動物に投与することを特徴とする、動脈炎、血栓形成又は脳軟化症の発現を避けつつ、人又は動物の消化管の運動機能を改善する方法。

5． 4－アミノ－5－クロロ－2－N－〔（2S，4S〕－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル）ベンズアミド又はその酸付加塩。

6． 4位のアミノ基又は／及びピロリジニル基のアミノ基が保護されていてもよい4－アミノ－5－クロロ－2－N－〔（2S，4S〕－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル）ベンズアミド又はその酸付加塩。

7． アミノ基が保護されていてもよい4－アミノ－5－クロロ－2－メトキシ安息香酸又はその反応性誘導体と（2S，4S）－4－アミノ－N－アシル－2－ヒドロキシメチルピロリジンとを反応させ、4－アミノ－5－クロロ－2－メトキシ－N－［（2S，4S）－1－アシル－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を得、次いでアシル基に保護基が使用されている場合は保護基及びアシル基の脱離を行うことを特徴とする4－アミノ－5－クロロ－2－メトキシ－N－［（2S，4S）－2－ヒドロキシメチル－4－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の製造方法。

8． アミノ基が保護されていてもよい（2S，4S）－4－アミノ－N－アシル－2－ヒドロキシメチルピロリジン。

9． アミノ基の保護基がアシル基であって、当該アシル基及びN－アシルのアシル基がホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルから選ばれる請求の範囲第8項に記載の化合物。

10． アシル基がアセチルである請求の範囲第8項に記載の化合物。

補正書の請求の範囲［２００３年４月２日（０２．０４．０３）国際事務局受理：出願当初の請求の範囲５及び６は補正された；他の請求の範囲は変更なし。（１頁）］

５．　４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－〔（２Ｓ，４Ｓ〕－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル）ベンズアミド又はその酸付加塩。

６．　４位のアミノ基又は／及びピロリジニル基のアミノ基が保護されていてもよい４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－〔（２Ｓ，４Ｓ〕－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル）ベンズアミド又はその酸付加塩。

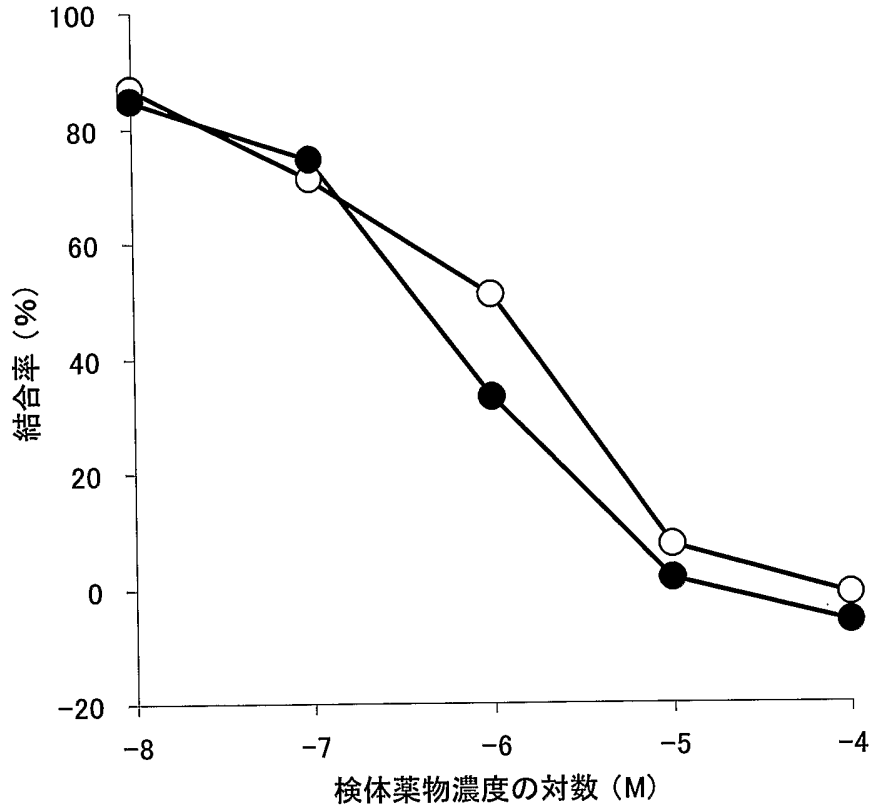
７．　アミノ基が保護されていてもよい４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ安息香酸又はその反応性誘導体と（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－アシル－２－ヒドロキシメチルピロリジンとを反応させ、４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－アシル－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩を得、次いでアシル基に保護基が使用されている場合は保護基及びアシル基の脱離を行うことを特徴とする４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－４－ピロリジニル］ベンズアミド又はその酸付加塩の製造方法。

８．　アミノ基が保護されていてもよい（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－アシル－２－ヒドロキシメチルピロリジン。

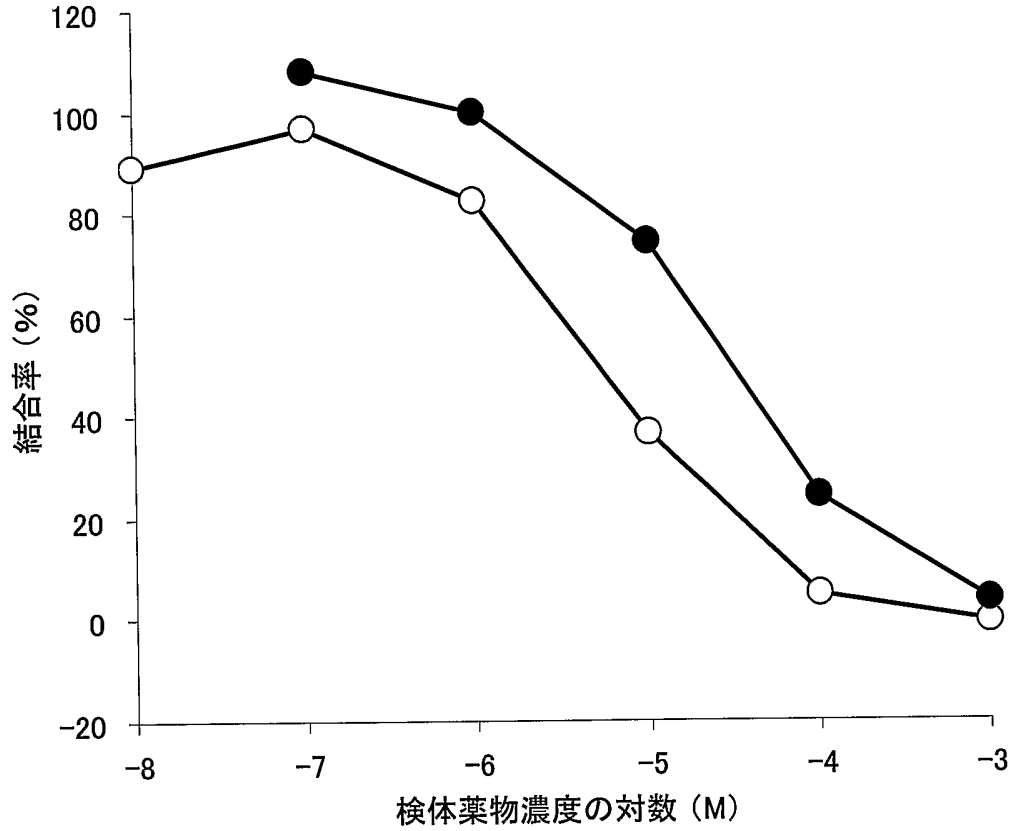
９．　アミノ基の保護基がアシル基であって、当該アシル基及びＮ－アシルのアシル基がホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルから選ばれる請求の範囲第８項に記載の化合物。

１０．　アシル基がアセチルである請求の範囲第８項に記載の化合物。

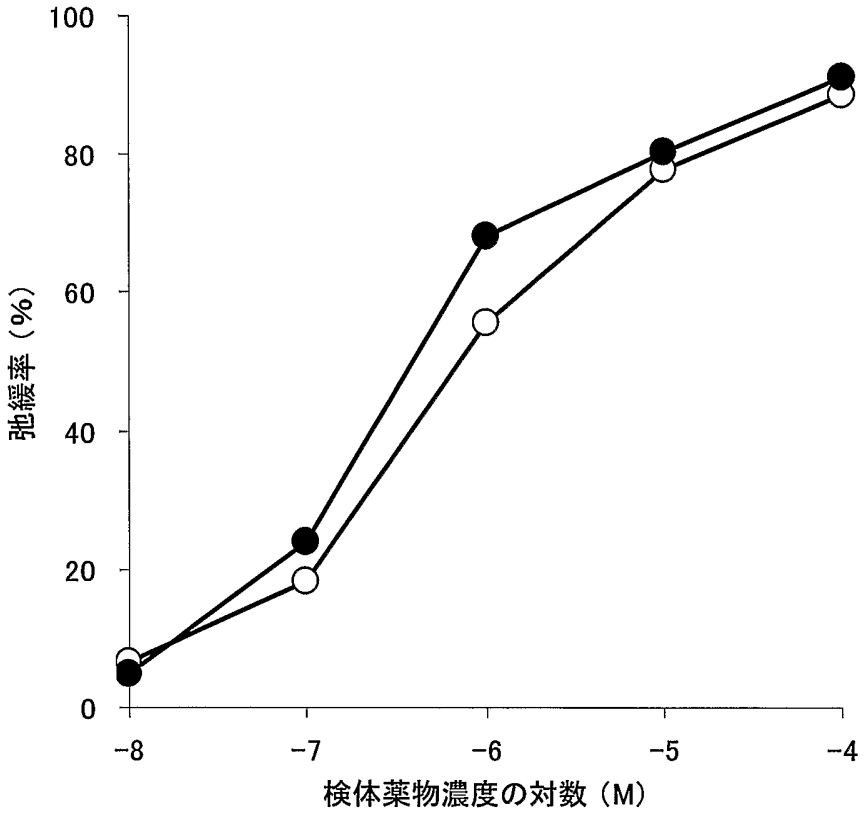
第１図



第２図



第３図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/09390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/40, A61P1/14, C07D207/08

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] A61K31/40, C07D207/08

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)
CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-17434 A (Teikoku Chemical Industry Co., Ltd.), 26 January, 1993 (26.01.93), Full text & EP 481756 A	1,2,7-10

☐ 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	Date of mailing of the international search report
08 October, 2002 (08.10.02)	29 October, 2002 (29.10.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/09390

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. [X] Claims Nos.: 3 and 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 3 and 4 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.

2. [X] Claims Nos.: 5 and 6
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:
It is difficult to understand as to what chemical structure is meant by the compound name given in claims 5 and 6. (It is thought that "methoxy-" should be inserted between "···5-chloro-2-" and "N-[···" in the compound name given. If so, this international search has been completed.)

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 3 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.

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP02／09390

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl⁷ A61K31／40, A61P1／14, C07D207／08

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. Cl⁷ A61K31／40, C07D207／08

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）
CA（STN）, REGISTRY（STN）, WPIDS（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	JP　5－17434　A（帝国化学産業株式会社）1993．01．26，文献全体　＆　EP　481756　A	1,2,7-10

☐ 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の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	国際調査報告の発送日
08．10．02	29.10.02

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）
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	内藤　伸一　4P　8615 電話番号　03－3581－1101　内線　3492

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／０９３９０

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．[X] 請求の範囲　３，４　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲３，４の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2．[X] 請求の範囲　５，６　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、

請求の範囲５，６に記載された化合物名は、いかなる化学構造を表すものか理解し難い。（該化合物名の記載中の「・・・５－クロロ－２－」と「Ｎ－［・・・」の間に、「メトキシ－」が抜けているのではないか。もしそうなら、この国際調査は完結している。）

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ので、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ので、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。