修正補充 89.10.27

專利申請案第 85106627 號
ROC Patent Appln. No.85106627
中文說明書修正頁 － 附件(三)
Amended Pages of the Chinese Specification – Encl.(Ⅲ)
(民國 89 年 10 月 乙 日修正並送呈)
(Amended & Submitted on October 乙 , 2000)

A4
C4

申請日期	85. 6. 4
案號	85106627
類別	C07D 265/30, 405/04, A61K 31/535

（以上各欄由本局填註）

公告本

505639

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	(2-嗎啉基甲基)苯甲醯胺衍生物，其製法及含其之醫藥組合物
	英文	(2-Morpholinylmethyl) benzamide derivatives, their preparation and pharmaceutical composition containing the same
二、發明創作人	姓名	1. 范喬治(已故)Georges Henri Paul Van Daele(deceased) 2. 瑪蘭斯 Frans Maria Alfons Van den Keybus 3. 賈馬克 Marc Gustaaf Celine Verdonck
	國籍	1.-3.比利時
	住、居所	1. 比利時得河自治區B-2300,寇恩史爵街156號 Kongostraat 156, B-2300-Turnhout, Belgium 2. 比利時依森自治區B-2190,寇恩史爵街16號 Kortestraat 16, B-2190-Essen, Belgium 3. 比利時吉爾自治區B-2275,洛日得街71號 Lozijde 71 B-2275-Gierle, Belgium
三、申請人	姓名（名稱）	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國籍	比利時
	住、居所（事務所）	比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
	代表人姓名	汪狄克 Dirk Wante

專利中代理人

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

歐洲 國（地區） 申請專利，申請日期：1995年5月23日 案號：95.201.350.6，☐有 ☑無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

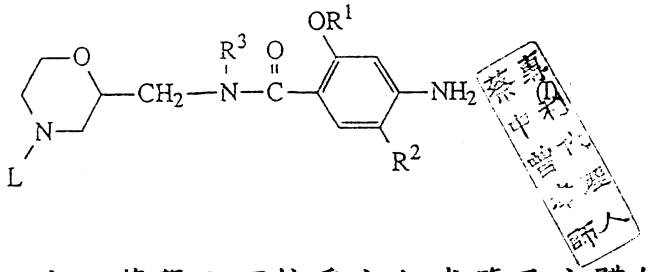
五、發明說明（ 1）

本發明係關於新穎(2-嗎啉基甲基)苯甲醯胺衍生物，其具有有利之胃腸能動性刺激性質，特別是其會加速胃排空作用。其進一步關於包含彼等之醫藥組合物，製備該化合物與組合物之方法，及其作爲醫藥之用途。

於1987年11月4日公告之歐洲專利 EP-A-0,243,959，揭示多種(2-嗎啉基烷基)苯甲醯胺衍生物，作爲胃腸能動性加強劑，與胃復安(metoclopramide)相較，其對於中樞神經系統具有較少不利作用。

本發明化合物與該先前技藝化合物不同之處在於嗎啉基部份之氮上取代基，意即在式(I)中之取代基L，不變地含有羰基官能性。本發明化合物令人意外地顯示有利之胃腸能動性刺激性質。更特定言之，其會加速胃排空作用。

本發明係關於新穎(2-嗎啉基甲基)苯甲醯胺衍生物，其具有下式



其N-氧化物形式，藥學上可接受之加成鹽及立體化學異構物形式，其中

R^1爲C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；

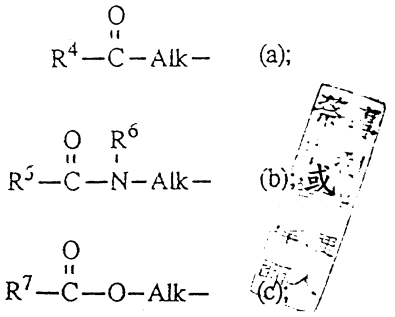
R^2爲氫、鹵基或C_{1-6}烷基磺醯基胺基；

R^3爲氫或C_{1-6}烷基；

L 爲下式基團

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 2 ）



其中

各Alk 係獨立爲C_{1-12}烷二基；

R^4爲氫；羥基；C_{1-6}烷基；C_{1-6}烷氧基；胺基；單－或二(C_{1-6}烷基)胺基；1-六氫吡啶基；被1或2個取代基取代之1-六氫吡啶基，取代基係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單-或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；1－四氫吡咯基；被1或2個取代基取代之1-四氫吡咯基，取代基係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單-或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；1－六氫吡咔基；被1或2個取代基取代之1-六氫吡咔基，取代基係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單－或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；六氫-1H-二氮七圜-1-基或被1或2個取代基取代之六氫-1H-二氮七圜-1-基，取代基係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單-或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；

R^5與R^7各獨立爲氫；C_{1-6}烷基；C_{1-6}烷氧基；胺基；單-或二(C_{1-6}烷基)胺基；1-六氫吡啶基；被1或2個取代基取代之1-六氫吡啶基，取代基係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單-或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；1－四氫吡咯基；被1或2個取代基取代之1-四氫吡咯基，取代基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 3）

係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單-或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；1-六氫吡咔基；被1或2個取代基取代之1-六氫吡咔基，取代基係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單-或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；六氫-1H-二氮七圜-1-基或被1或2個取代基取代之六氫-1H-二氮七圜-1-基，取代基係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、胺基、單-或二(C_{1-6}烷基)胺基或芳基；

R^6爲氫或C_{1-6}烷基；及

芳基爲苯基，或被1、2或3 個取代基取代之苯基，取代基係選自鹵基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。

當在前文定義及於後文中使用時，於1-六氫吡咔基環上之取代，可在4 位置中之氮原子上，或在任何碳原子上；於六氫-1H-二氮七圜-1-基環上之取代，可在4位置中之氮原子上，或在任何碳原子上；鹵基爲氟基、氯基、溴基及碘基之總稱；C_{1-6}烷基係定義具有1至6個碳原子之直鏈與分枝狀飽和烴基團，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、戊基、己基及其類似物；C_{2-6}烯基係定義具有一個雙鍵並具有2至6個碳原子之直鏈或分枝狀烴基團，例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基及其類似物；C_{2-6}炔基係定義具有一個參鍵並具有2至6個碳原子之直鏈或分枝狀烴基團，例如乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基及其類似物；C_{1-6}烷二基係定義含有1至6個碳原子之二價直鏈或分枝狀烴基團，例如1,2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 4 ）

乙烷二基、1,3-丙烷二基、1,4-丁烷二基、1,5-戊烷二基、1,6-己烷二基及其分枝狀異構物；C_{1-12}烷二基係定義C_{1-6}烷二基及其具有7至12 個碳原子之高碳同系物，例如1,7-庚烷二基、1,8-辛烷二基、1,9-壬烷二基、1,10-癸烷二基、1,11-十一烷二基、1,12-十二烷二基及其分枝狀異構物。

如上文所述之藥學上可接受之加成鹽，係意謂包括式(I)化合物能夠形成之具治療活性之無毒性鹼與酸加成鹽形式。此等酸加成鹽形式可合宜地經由以適當酸處理式(I)化合物之自由態鹼形式而獲得。適當酸包括例如無機酸類，譬如氫鹵酸，如鹽酸或氫溴酸；硫酸；硝酸；磷酸及類似酸類；或有機酸，例如醋酸、丙酸、羥基醋酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、柳酸、對-胺基柳酸、雙羥萘酸及類似酸類。反之，可使用鹼處理，使加成鹽形式轉化成其自由態鹼形式。

亦可將含有酸性質子之式(I)化合物，轉化成其無毒性鹼，意即金屬或胺加成鹽形式，其方式是使用適當有機與無機鹼處理。適當鹼鹽形式包括例如銨鹽，鹼金屬與鹼土金屬鹽，例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等，與有機鹼之鹽，例如苄星 (benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺鹽，及與胺基酸之鹽，例如精胺酸、離胺酸鹽等。反之，可將鹼加成鹽形式以酸處理而轉化成其自由態酸形式。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 5）

於上文中使用之加成鹽一詞，亦包括式(Ⅰ)化合物以及其鹽能夠形成之溶劑合物。此種溶劑合物爲例如水合物、醇化物及其類似物。

於前文使用之"立體化學異構物形式"一詞，係定義式(Ⅰ)化合物可具有之所有可能之異構物形式。除非另有提及或指示，否則化合物之化學命名均表示所有可能立體化學異構物形式之混合物，該混合物含有該基本分子結構之所有非對映異構物與對掌異構物。更特定言之，立體原中心可具有R-或S-組態；於二價環狀飽和基團上之取代基，可具有順式-或反式-組態。式(Ⅰ)化合物，其中R^1爲C_{2-6}烯基者，可以E-與Z-形式之混合物存在，或成爲純E-形式或純Z-形式。式(Ⅰ)化合物之立體化學異構物形式，顯然係意欲包含在本發明之範圍內。

一些式(Ⅰ)化合物亦可以其互變異構形式存在。此種形式雖然並未明確地顯示在上文式中，但係意欲包含在本發明之範圍內。

式(I)化合物之N-氧化物形式，係意謂包含以下之式(I)化合物，其中一或數個氮原子係被氧化成所謂N-氧化物，特別是其中嗎啉-氮被N-氧化之N-氧化物。

於後文中任何時候使用時，式(Ⅰ)化合物一詞係意謂亦包含其N-氧化物形式、藥學上可接受之加成鹽及所有立體異構物形式。

式(Ⅰ)化合物之特定族群，係爲其中適用一或多個下列限制者：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 6 ）

a) R^1爲C_{1-6}烷基，較佳爲甲基；

b) R^2爲鹵基，較佳爲氯基；

c) R^3爲氫；

d) L 爲式(a)基團；

e) Alk 爲C_{1-6}烷二基；較佳爲1,3-丙烷二基、1,4-丁烷二基或1,5-戊烷二基。

較佳化合物爲以下之式(Ⅰ)化合物，其中R^1爲甲基，R^2爲氯基，R^3爲氫，Alk 爲1,3-丙烷二基、1,4-丁烷二基或1,5-戊烷二基，及L 爲式(a) 基團，其中R^4爲C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基或1-四氫吡咯基。

最佳化合物爲

2-[[(4-胺基-5-氯基-2-甲氧苯甲醯基)胺基]甲基]-N,N-二乙基-4-嗎啉丁醯胺；

4-胺基-5-氯基-2-甲氧基-N-[[4-[4-氧基-4-(1-四氫吡咯基)丁基]-2-嗎啉基]甲基]苯甲醯胺 ；其藥學上可接受之加成鹽及立體化學異構物。

於後文中任何時候使用時，R^1至R^3及L 均如式(Ⅰ)中之定義，除非另有述及。

於下述製備中，可將反應產物自反應混合物中分離，及若需要則根據此項技藝中一般已知之方法進一步純化，例如萃取、蒸餾、結晶、研製及層析。

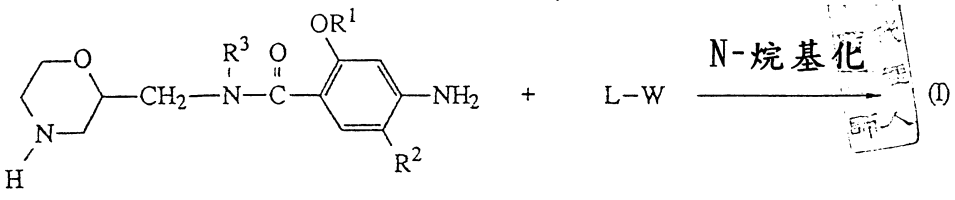
式(Ⅰ)化合物可一般性地根據歐洲專利EP-A-0,243,959中所述之方法製備。

特定言之，式(Ⅰ)化合物可經由以式(III)中間物使式(

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

II)嗎啉衍生物N-烷基化而製成，其中W爲反應性脫離基，例如鹵基，如氯基、溴基或碘基，或磺醯氧基，如甲烷磺醯氧基、甲苯磺醯氧基及類似脫離基。



(II) (III)

該N-烷基化作用可合宜地在對反應呈惰性之溶劑中進行，例如N,N-二甲基甲醯胺或甲基異丁基酮，於適當鹼存在下，例如碳酸鈉或二乙基乙胺，其可用以捕獲反應過程期間所釋出之酸。在一些情況中，添加碘化物鹽，較佳爲鹼金屬碘化物，或冠狀醚，例如1,4,7,10,13,16－六氧環十八烷及其類似物，均可能適合。攪拌及提高溫度可提高反應速率。此外，可有利地在惰性大氣下，譬如在不含氧之氬氣或氮氣下，進行該N-烷基化作用。

可進一步製備式(Ⅰ)化合物，其方式是根據技藝上已知之基團轉換反應，使式(Ⅰ)化合物互相轉化。

亦可將式(Ⅰ)化合物轉化成其相應之N-氧化物形式，其係按照技藝上已知之程序，使三價氮轉化成其N-氧化物形式。該N-氧化反應可一般性地經由將式(Ⅰ)起始物質與適當有機或無機過氧化物反應而進行。適當無機過氧化物包括例如過氧化氫，鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如過氧化鈉、過氧化鉀；適當有機過氧化物可包括過氧酸，例如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 8 ）

苯碳過氧酸或鹵基取代之苯碳過氧酸，例如3-氯苯碳過氧酸，過氧烷酸，例如過氧醋酸，烷基氫過氧化物，例如氫過氧化第三－丁烷。適當溶劑爲例如水，低碳烷醇類，例如乙醇及其類似物，烴類例如甲苯，酮類例如2-丁酮，鹵化烴類例如二氯甲烷，及此等溶劑之混合物。

用以合成本發明化合物所需要之試劑及式 (II)與(III)之中間物，係爲易於市購而得或可根據已知程序製備。例如EP-A-0,243,959係描述一些式(II)中間物之製備，及在1989年3月29日公告之歐洲專利EP-A-0,309,043 係描述一些式(III)中間物之製備。

式(Ⅰ)化合物、N-氧化物形式、藥學上可接受之加成鹽及其可能的立體異構物形式，均具有有利之胃腸能動性刺激性質。特定言之，本發明化合物對於胃排空作用顯示出顯著能動性加強作用。後述性質可藉由後文所述 "於老鼠中液體餐飲之胃排空作用" 試驗中所獲得之結果証實，且可進一步藉由"在有知覺狗中，於投予利達脒(lidamidine)後，無熱量餐飲之胃排空作用"試驗証實。

此外，大部份本發明式(Ⅰ)化合物、N-氧化物形式、藥學上可接受之加成鹽及其可能的立體異構物形式，均顯示與5-羥色胺能-$5HT_1$及5-羥色胺能-$5HT_2$受體之極少或無受體結合親和力，及具有極少或無多巴胺能拮抗活性。

鑒於主題化合物之有用胃腸能動性加強性質，故可將其調配成供投藥目的用之各種形式。

可引用所有經常用於系統投藥之組合物，作爲適當醫藥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 9 ）

組合物。爲製備本發明之醫藥組合物，係將作爲活性成份之治療上有效量之特定化合物，視需要呈加成鹽形式，與藥學上可接受之載劑，合併成密切互混物，其可採取極多種形式，依欲供投藥之製劑形式而定。此等醫藥組合物係令人滿意地呈單一劑量形式，較佳地適合供口服投藥或藉非經腸注射使用。例如，在製備呈口服劑量形式之組合物中，可採用任何常用醫藥媒質，在譬如懸浮液、糖漿、酏劑及溶液之口服液體製劑之情況中，係爲例如水、二醇類、油類、醇類及其類似物；或在粉末、丸劑、膠囊及片劑之情況中，爲固體載劑，譬如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物。由於片劑與膠囊易於投藥，故其係代表最有利之口服劑量單位形式，於此情況中顯然係採用固體醫藥載劑。對非經腸組合物而言，載劑通常包含無菌水，至少是大部份，惟其他成份，例如用以幫助溶解者，亦可包含在內。例如，可製備可注射溶液，其中載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物。亦可製備可注射懸浮液，於此種情況中，可採用適當液體載劑、懸浮劑及其類似物。式(Ⅰ)化合物之加成鹽，由於其增加之水溶解度，高於其相應之自由態鹼或酸形式，故顯然更適用於含水組合物之製劑中。

尤其有利的是，調配前述醫藥組合物呈劑量單位形式，以提供投藥簡易性及劑量均勻性。於本專利說明書及本文申請專利範圍中之劑量單位形式，係指適合作爲單一劑量之物理上分開之單位，各單位含有經計算以產生所要治療

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

作用之預定量活性成份，並伴隨著所需要之醫藥載劑。此種劑量單位形式之實例，係爲片劑（包括經刻劃或塗層片劑）、膠囊、丸劑、粉末包、扁片、可注射溶液或懸浮液、茶匙量藥、大匙量藥等，及其分離多重藥劑。

鑒於本發明化合物刺激胃腸系統能動性之能力，且特別是其加速胃排空作用之能力，故主題化合物可用以使患有經擾亂能動性病患中之胃與腸排空作用正常化或改良，該病症例如食道及／或胃及／或小腸及／或大腸之減退蠕動。

鑒於式(Ⅰ)化合物之利用性，故本發明亦提供一種治療患有胃腸系統能動性病症之溫血動物之方法，該病症例如食道炎、胃輕癱、氣積性消化不良、非潰瘍性消化不良、假阻塞、受傷害之結腸變遷及類似病症。該方法包括對溫血動物系統性投予有效胃腸刺激量之式(Ⅰ)化合物。因此，提供式(Ⅰ)化合物作爲醫藥之用途，且特別是式(Ⅰ)化合物於製造醫藥以治療涉及減退的胃腸能動性症狀上之用途。

熟諳此種能動性病症之治療者，可從後文所提出之試驗結果決定出有效刺激量。日服有效量爲約0.1 毫克／公斤至約40毫克／公斤體重，更佳爲約0.5毫克／公斤至約5毫克／公斤體重。治療方法亦可包括在每天二至四次攝取之間之服用法下，投予活性成份。

下述實例係欲予說明而非限制本發明之範圍。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（11 ）

實驗部份

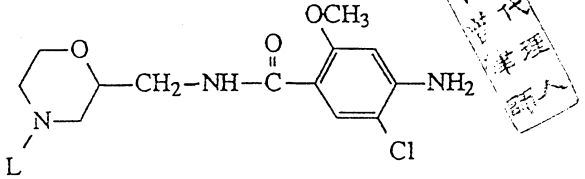
A. 式(I)化合物之製備

實例 1

將4-氯-N,N-二乙基丁醯胺(2.16 克)、4-胺基-5-氯-2-甲氧基-N-(2-嗎啉基甲基)苯甲醯胺(3克)(按歐洲專利EP-A-0,243,959中所述之程序製成)及碳酸鈉(1.58克)在N,N-二甲醯胺(90毫升)中之混合物，於70℃下攪拌48小時。蒸發溶劑並將水添加至殘留物中。將此混合物以二氯甲烷萃取兩次，並將合併之萃液以水洗滌，乾燥，過濾及蒸發溶劑。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化（溶離劑： $CHCl_3$/CH_3OH 95/5）。收集第一份溶離份，並蒸發溶劑。使殘留物在2-丙醇與二異丙基醚中轉化成其鹽酸鹽。將此鹽濾出並自乙腈結晶。濾出沉澱物並乾燥，產生1.43克(30.4%)(±)-2-[[(4-胺基-5-氯-2-甲氧苯甲醯基)胺基]甲基]-N,N-二乙基-4-嗎啉-丁醯胺單鹽酸鹽半水合物(化合物1；熔點122.2℃)。

以類似方式，製備表 1 中之化合物。

表 1



專利代理人

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12）

化合物編號	L	物理數據(熔點，℃)
1	N,N-二乙基丁醯胺	(±)/HCl.1/2H_2O/122.2
2	4-氧基戊基	(±)/129.2
3	2-(4-甲基-1-六氫吡咔基)-5-氧基戊基	(±)/2HCl.1/2H_2O/257.4
4	4-氧基-4-(1-六氫吡啶基)丁基	(±)/118.7
5	2-(4-甲基-1-六氫吡咔基)-2-氧乙基	(±)/H_2O/118.7
6	6-(4-甲基-1-六氫吡咔基)-6-氧己基	(±)/123.8
7	4-氧基-4-(4-苯基-1-六氫吡咔基)丁基	(±)/224.2
8	4-氧基-4-(1-四氫吡咯基)丁基	(±)/120.0

常在 校核

B. 藥理學實例

實例 2："於老鼠中液體餐飲之胃排空作用"試驗

根據最初由 Reynell與Spray 所設計方法(J. Physiol, 131, 452-456(1956)) 之修正變型方法，度量老鼠中之胃排空作用。於24小時期間，剝奪老鼠食物並隔離在個別籠子中。試驗餐飲，係由200 毫克酚紅在40毫升蒸餾水中之溫熱懸浮液所組成，其係在皮下投予式(Ⅰ)化合物或鹽水後半小時，藉口腔插管法給予(0.4 毫升／老鼠)。於半小時後，藉頸部脫位使老鼠犧牲。然後藉剖腹術使胃曝露出，迅速在幽門與貫門處結紮，並移除之。將胃切碎，並以100毫升0.1N氫氧化鈉萃取其內容物。以比色方式，在558毫微米下，於分光光度計中檢測此萃液之酚紅含量。於鹽水處理之動物中，獲得平均值1.41 消光單位。表2顯示在試驗注射2.5毫克／公斤待測化合物後之平均消光單位。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13 ）

表 2

化合物編號	平均消光單位
1	0.63
2	1.01
3	1.12
4	0.89
5	1.35
6	0.98
7	0.71
8	0.52

C. 組合物實例

在整個此等實例中所使用之"活性成份"(A.I.)，係關於式(Ⅰ)化合物、N-氧化物、藥學上可接受之加成鹽或其立體化學異構物形式。

實例 3：口服溶液

將9克4-羥基苯甲酸甲酯與1克4-羥基苯甲酸丙酯溶解於4升沸騰之純水中。於3升此溶液中，首先溶解10克2,3-二羥基丁二酸，然後是20克 A.I。將後述溶液與前述溶液之其餘部份合併，並於其中添加12升1,2,3- 丙三醇與3升花

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14 ）

楸醇70%溶液。將40克糖精鈉溶解於0.5 升水中，並添加2毫升紅複盆子與2毫升醋栗精。將後述溶液與前者合併，添加水足量至20升，提供每茶匙量(5毫升)包含5毫克A.I.之口服溶液。將所形成之溶液充填在適當容器中。

實例 4：薄膜塗覆片劑

片劑核芯之製備

將100克 A.I.、570克乳糖及200克澱粉之混合物充分混合，接著使用5 克硫酸十二酯鈉與10克聚乙烯基四氫吡咯酮在約200 毫升水中之溶液濕化。將濕粉末混合物篩濾、乾燥及再一次篩濾。然後添加100 克微晶性纖維素及15克氫化植物油。將整體充分混合並壓縮成片劑，獲得10,000個片劑，各包含10毫克活性成份。

塗層

於10克甲基纖維素與75 毫升變性乙醇之溶液中，添加5克乙基纖維素與150 毫升二氯甲烷之溶液。然後，於其中添加75毫升二氯甲烷與2.5毫升1,2,3-丙三醇。使10克聚乙二醇熔融，並溶解於75毫升二氯甲烷中。將後述溶液添加至前者中，然後添加2.5克十八酸鎂、5克聚乙烯基四氫吡咯酮及30毫升濃的處理著色懸浮液，並使整體均化。將片劑核芯在塗覆裝置中，以如此獲得之混合物塗覆。

實例 5：可注射溶液

將1.8克4-羥基苯甲酸甲酯與0.2克4-羥基苯甲酸丙酯溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（15 ）

解於約0.5 升煮沸之注射用水中。於冷卻至約50℃後，添加4克乳酸、0.05克丙二醇及4克A.I.，同時攪拌。使溶液冷卻至室溫，並補充注射用水足量至1升體積，獲得4毫克A.I./毫升之溶液。將此溶液藉過濾殺菌(美國藥典 XVII第811頁)，並充填在無菌容器中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

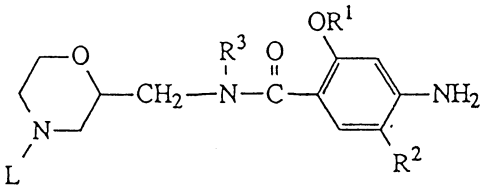
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

修正補充 87年10月2日

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　(2-嗎啉基甲基)苯甲醯胺衍生物，其製法及含其之醫藥組合物　）

本發明係關於新穎(2-嗎啉基甲基)苯甲醯胺衍生物，其具有下式



其藥學上可接受之加成鹽及立體化學異構物形式，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基；R^2 為鹵基；R^3 為氫；L 為式 R^4-C(=0)-Alk- (a)；其中各 Alk 係獨立為 C_{1-12} 烷二基；R^4 為氫、C_{1-6} 烷基、胺基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、1-六氫吡啶基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡咔基或被 1 或 2 個選自於 C_{1-4} 烷基或苯基之取代基所取代之 1-六氫吡咔基。其進一步關於包含彼等之醫藥組合物，製備該化合物與組合物之方法，及其作為醫藥之用途，特別是在涉及減退的胃排空作用之症狀上。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

87年10月2日 修正補充

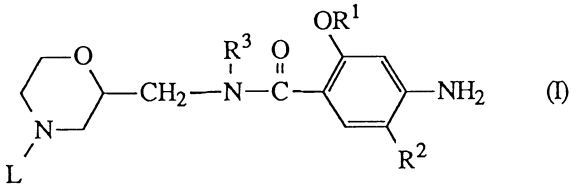
A5
B5

四、英文發明摘要（發明之名稱：

(2-MORPHOLINYLMETHYL)BENZAMIDE DERIVATIVES THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

專利代理人 蔡中曾律師

The present invention concerns novel (2-morpholinylmethyl)benzamide derivatives having the formula



(I)

the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein R^1 is C_{1-6}alkyl; R^2 is halo; R^3 is hydrogen; L is a radical of formula R^4-C(=O)-Alk- (a); wherein each Alk is independently C_{1-12}alkanediyl; R^4 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, amino, mono- or di(C_{1-6}alkyl)amino; 1- piperidinyl; 1-pyrrolidinyl; 1-piperazinyl or 1-piperazinyl substituted with 1or 2 substituents selected from C_{1-4}alkyl or phenyl. It further relates to pharmaceutical compositions comprising them, processes for preparing said compounds and compositions, and the use thereof as a medicine, in particular in the conditions involving a decreased gastric emptying.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

公告本

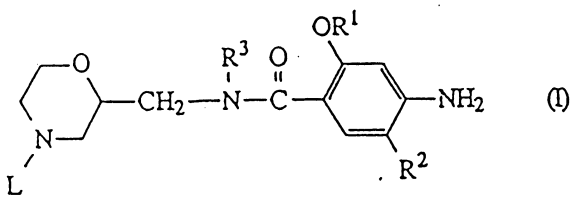
A8
B8
C8
D8

87年10月2日 修正補充

六、申請專利範圍

專利申請案第 85106627 號
ROC Patent Appln. No.85106627
修正之申請專利範圍中文本 － 附件(一)
Amended Claims in Chinese – Encl.(I)
(民國 89 年 10 月 乙 日送呈)
(Submitted on October 乙 , 2000)

1. 一種具有下式之化合物



(I)

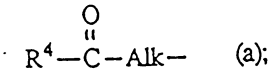
其藥學上可接受之加成鹽及立體化學異構物形式，其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為鹵基；

R^3 為氫；

L 為下式基團



(a);

其中

各 Alk 係獨立為 C_{1-12} 烷二基；

R^4 為氫；C_{1-6} 烷基；胺基；單-或二（C_{1-6} 烷基）胺基；1-六氫吡啶基；1-四氫吡咯基；1-六氫吡咔基或被 1 或 2 個選自於 C_{1-4} 烷基或苯基之取代基所取代之 1-六氫吡咔基。

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自

2-[[(4-胺基-5-氯基-2-甲氧苯甲醯基)胺基]甲基]-N,N-二乙基-4-嗎啉丁醯胺；

4-胺基-5-氯基-2-甲氧基-N-[[4-[4-氧基-4-(1-四氫吡咯基)丁基]-2-嗎啉基]甲基]苯甲醯胺；

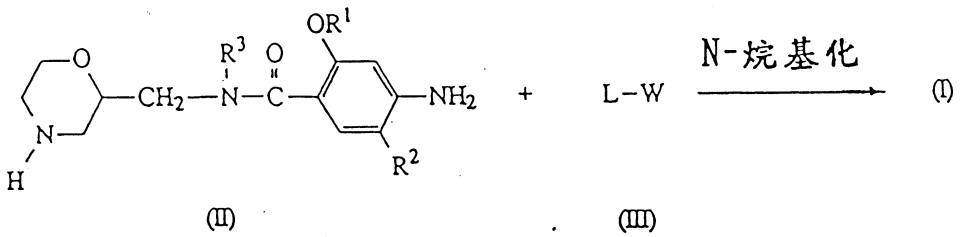
其藥學上可接受之加成鹽或立體化學異構物形式。

3. 一種供治療涉及胃腸能動性降低之病症的醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載體以及治療有效量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物做為活性成份。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係作為供治療涉及胃腸能動性降低之病症的醫藥使用。

5. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其特徵在於：

於鹼性條件下且於 0℃至 150℃之溫度下，使用式(III)化合物將式(II)中間物 N-烷基化，



其中 R^1、R^2、R^3 及 L 係如申請專利範圍第 1 項中所界定者，且 W 係為選自於鹵基與磺醯氧基中之反應性脫離基，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

六、申請專利範圍

及視需要藉官能基轉換反應，使式(I)化合物互相轉化；及若需要則將式(I)化合物轉化成藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，或反之，使用鹼或酸，使酸或鹼加成鹽轉化成自由態鹼或自由態酸形式；及／或製備其立體化學異構物形式。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）