(12) **PATENT**

(19) NO (11) **326580** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20043397	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.01.13 PCT/EP03/00276
(22)	Inng.dag	2004.08.16	(85)	Videreføringsdag	2004.08.16
(24)	Løpedag	2003.01.13	(30)	Prioritet	2002.01.16, EP, 02075157
(41)	Alm.tilgj	2004.08.16			
(45)	Meddelt	2009.01.12			

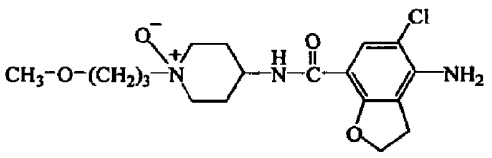
(73) Innehaver Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE
(72) Oppfinner Willy Joannes Carolus van Laerhoven,
c/o Janssen Pharmaceutics N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE
Joannes Adrianus Jacobus Schuurkes,
c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO

(54) Benevnelse **Prucaloprid-N-oksid**

(56) Anførte publikasjoner EP-A-445862, WO-A-96/16060

(57) Sammendrag

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et nytt benzamidderivat og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, farmasøytiske sammensetninger omfattende den nye forbindelse, fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene og sammensetningene. og anvendelsen derav som en medisin i behandlingen av gastrointestinale motilitetsforstyrrelser.



(I)

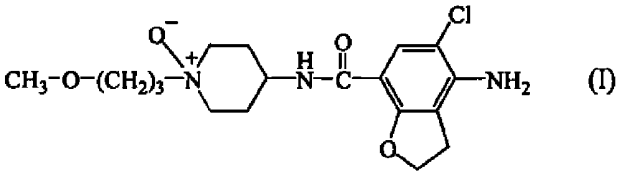
Foreliggende oppfinnelse vedrører et nytt benzamidderivat og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, farmasøytiske sammensetninger omfattende den nye forbindelse, fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene og sammensetningene, og anvendelsen derav som en medisin i behandlingen av gastrointestinale motilitetsforstyrrelser.

I EP-0 445 862-A, publisert 11. september 1991, er N-(4-piperidinyl) (dihydrobenzofuran eller dihydro-2H-benzopyran)karboksamidderivater brakt for dagen som har gastrointestinale motilitetsstimulerende egenskaper.

WO-96/16060, publisert 30. mai 1996, beskriver spesifikt forbindelsen 4-amino-5-klor-2,3-dihydro-*N*-[1-(3-metoksypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofuran-karboksamid som generisk er kjent som "prucaloprid".

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse skiller seg derfra ved det faktum at de alltid inneholder en 1-piperidin-oksidenhet og ved deres forbedrede farmakologiske egenskaper.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med formel (I)



(I)

og stereokjemisk isomere former og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

Begrepet "stereokjemisk isomere former" som anvendt i det foregående definerer alle de mulige isomere former som forbindelsene med formel (I) kan inneha. Med mindre annet er nevnt eller indikert, betegner den kjemiske angivelse av forbindelser blandingen av alle mulige stereokjemisk iso-

mere former, nevnte blandinger inneholdende alle diastereomerer og enantiomerer med basismolekylstrukturen. Mer spesielt har substituentene på piperidinenheten enten cis- eller trans-konfigurasjon. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) er åpenbart ment å bli omfattet innenfor rammen av denne oppfinnelse.

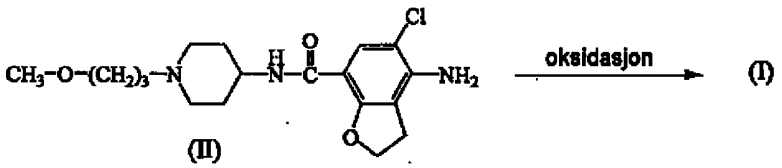
De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter som nevnt i det foregående er ment å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer som forbindelsene med formel (I) er i stand til å danne. De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan beleilig oppnås ved behandling av baseformen med slik passende syre. Passende syrer omfatter, for eksempel, uorganiske syrer slik som hydrohalosyrer, f.eks. saltsyre eller hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende syrer; eller organiske syrer slik som, for eksempel, eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre (*dvs.* etandisyre), malonsyre, ravsyre (*dvs.* butandisyre), maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, *p*-aminosalisylsyre, pamoinsyre og lignende syrer.

Omvendt kan saltformene omdannes ved behandling med en passende base til den frie baseform.

Begrepet addisjonssalt som anvendt i det foregående omfatter også solvatene som forbindelsene med formel (I) samt saltene derav, er i stand til å danne. Slike solvater er for eksempel hydrater, alkoholater og lignende.

Forbindelsene med formel (I) kan fremstilles ved å følge kjente prosedyrer i faget for å omdanne et trivalent nitrogen til dets *N*-oksidform. *N*-oksidasjonsreaksjonen kan generelt utføres ved å reagere en forbindelse med formel (II) med et passende organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider omfatter, for eksempel,

hydrogenperoksid, alkalimetall- eller jordalkalimetall-peroksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksysyrer slik som, for eksempel, benzenkarboperoksosyre eller halosubstituert benzenkarboperoksosyre, f.eks. 3-klorbenzen-karboperoksosyre, peroksoalkansyrer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. *tert*-butyl hydroperoksid. Passende løsningsmidler er, for eksempel, vann, lavere alkanoler, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsningsmidler.



Forbindelsene med formel (I) som fremstilt i den foregående beskrevne prosess kan syntetisere i form av blanding av cis- og trans-stereoisomerer som kan separeres fra hverandre ved å følge kjente oppløsningsprosedyrer i faget. Alternativt, avhengig av reaksjonsbetingelsene i oksidasjonsreaksjonen, kan oksidasjonsreaksjonen gi enten cis-stereoisomeren eller trans-stereoisomeren.

Forbindelsene med formel (II) er kjente forbindelser og kan fremstilles i henhold til prosedyrene beskrevet i WO-96/16060.

Ved oral administrasjon omdannes N-oksidforbindelsene med formel (I) av den foreliggende oppfinnelse til forbindelser med formel (II) ved bakteriell eller enzymatisk reduksjon. Videre ble det uventet funnet at systemisk eksponering for forbindelser med formel (II) var lavere ved oral administrasjon av en N-oksidforbindelse med formel (I) sammenlignet med oral administrasjon av en ekvimolar mengde av forbin-

delsen med formel (II) selv om den motilitetsøkende effekt forblir. En lavere systemisk eksponering kan være fordelaktig i reduksjon av potensielle ugunstige effekter.

Forbindelsen med formel (II), generisk kjent som prucaloprid, letter både kolinergisk og ikke-kolinergisk ikke-adrenergisk (NANC) eksitatorisk nevrotransmisjon og stimulerer kolonmotilitet og defekasjon hos dyr. Den har ingen affinitet for 5-HT_{2A}- og 5-HT_{3A}-reseptorer, men er en potent og selektiv agonist av 5-HT_4-reseptorer. Prucaloprid induserer gigantkontraksjoner i kolon som forplanter seg over lengden av kolon som en peristaltisk bølge og har derfor signifikante motilitetsøkende effekter på tykktarmen. Videre er det antatt at prucaloprid også er nyttig for behandlingen av motilitetsforstyrrelser i det øvre GI-system slik som gastroøsofageal refluks.

I betraktning av dens enterokinetiske egenskaper er prucaloprid nyttig i behandlingen av motilitetsforstyrrelser i det intestinale system, slik som, f.eks. gastroparese, dyspepsi, konstipasjon, pseudoobstruksjon, intestinal atoni, postoperativ intestinal atoni, irritabelt tarmsyndrom (IBS) og legemiddelindusert forsinket transitt. De foreliggende forbindelser kan også anvendes for å lette tykktarmsskylling eller for å lette intubasjon og/eller endoskopi. Fremgangsmåten omfatter den systemiske administrasjon av en effektiv motilitetsstimulerende mengde av prucaloprid til varmblodige dyr, inklusive mennesker.

I betraktning av anvendbarheten til forbindelsene med formel (I), følger det at den foreliggende oppfinnelse også tilveiebringer en fremgangsmåte for å behandle varmblodige dyr, inklusive mennesker, (generelt kalt pasienter heri) som lider av motilitetsforstyrrelser i det intestinale system. Følgelig tilveiebringes en fremgangsmåte for behandling for å lindre pasienter som lider av tilstander, slik som, for eksempel, konstipasjon, pseudoobstruksjon, intestinal atoni, postoperativ intestinal atoni, irritabelt

tarmsyndrom (IBS), legemiddelindusert forsinket transitt, tykktarmsskylling.

Således tilveiebringes anvendelsen av en forbindelse med formel (I) som medisin, og spesielt anvendelsen av en forbindelse med formel (I) for fremstillingen av en medisin for behandling av tilstander som involverer en forstyrret motilitet eller transitt av det øvre og nedre gastrointestinale system.

For å fremstille de farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kombineres en effektiv mengde av den spesielle forbindelse, i base- eller syreaddisjonssaltform, som den aktive ingrediens i tett blanding med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan ha en vid variasjon av former avhengig av preparatformen ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønskelig i enhetsdoseringsform passende, fortrinnsvis, for administrasjon oralt, rektalt eller ved parenteral injeksjon. For eksempel, i fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform, kan enhver av de vanlige farmasøytiske medier anvendes, slik som, for eksempel, vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfellet av orale flytende preparater slik som suspensjoner, siruper, eliksirer og løsninger; eller faste bærere slik som stivelser, sukkere, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegrerende midler og lignende i tilfellet av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres lette i administrasjon, representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsform, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart anvendes. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste for en stor del, selv om andre ingredienser, for eksempel, for å hjelpe på løselighet, kan inkluderes. Injiserbare løsninger kan, for eksempel, fremstilles hvor bæreren omfatter salineløsning, glukoseløsning eller en blanding av saline- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles i hvilket tilfelle passende flytende

bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. I sammensetningene passende for perkutan administrasjon omfatter bæreren eventuelt et penetrasjonsøkende middel og/eller et passende fuktemiddel, eventuelt kombinert med passende additiver av enhver natur i mindre proporsjoner, hvilke additiver ikke forårsaker en signifikant skadelig effekt på huden. Additivene kan lette administrasjonen til huden og/eller kan være nyttige for å fremstille de ønskede sammensetninger. Disse sammensetninger kan administreres på forskjellige måter, f.eks., som et transdermalt plaster, som en "spot-on", som en salve. Syreaddisjonssalter av (I) er på grunn av deres økte vannløselighet over den tilsvarende baseform, åpenbart mer passende i fremstillingen av vandige sammensetninger.

Det er spesielt fordelaktige å formulere de tidligere nevnte, farmasøytiske sammensetninger i doseringsenhetsform for å lette administrasjon og uniformitet av dosering. Doseringsenhetsform som anvendt i beskrivelsen og kravene heri refererer til fysisk diskrete enheter passende som enhetsdoseringer, hver enhet inneholdende en forutbestemt mengde aktiv ingrediens beregnet for å frembringe den ønskede terapeutiske effekt sammen med den krevde farmasøytiske bærer. Eksempler på slike doseringsenhetsformer er tabletter (inklusive skårne eller belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, injiserbare løsninger eller suspensjoner, teskjeer, spiseskjeer og lignende, og segregerte multipler derav.

For oral administrasjon kan de farmasøytiske sammensetninger ha form av faste doseformer, for eksempel, tabletter (både bare-svelgbare og tyggbare former), kapsler eller gelkapsler, fremstilt på konvensjonelle måter med farmasøytisk akseptable eksipienser slik som bindemidler (f.eks. pregelatinisert maisstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroksypropyl-metylcellulose); fyllstoffer (f.eks. laktose, mikrokrystallinsk cellulose eller kalsiumfosfat); smøremidler f.eks. magnesiumstearat, talk eller silika);

desintegrerende midler (f.eks. potetstivelse eller natrium-stivelseglykollat); eller fuktemidler (f.eks. natriumlaurylsulfat). Tablettene kan belegges ved velkjente metoder i faget.

Flytende preparater for oral administrasjon kan ha form av, for eksempel, løsninger, siruper eller suspensjoner, eller de kan fremstilles som et tørt produkt for konstitusjon med vann eller annet passende vehikkel før bruk. Slike flytende preparater kan fremstilles på konvensjonelle måter, eventuelt med farmasøytisk akseptable additiver slik som suspensjonsmidler (f.eks. sorbitolsirup, metylcellulose, hydroksy-propyl-metylcellulose eller hydrogenerte spiselige fett); emulgeringsmidler (f.eks. lecitin eller akasie); ikke-vandige vehikler (f.eks. mandelolje, oljeaktige estere eller etylalkohol); og konserveringsmidler (f.eks. metyl- eller propyl-p-hydroksybenzoater eller sorbinsyre).

Farmasøytisk akseptable søtemidler omfatter fortrinnsvis minst ett intenst søtemiddel slik som sakkarin, natrium- eller kalsiumsakkarin, aspartam, acesulfam-kalium, natrium-cyklamat, alitam, et dihydrochalkonsøtemiddel, monellin, steviosid eller sukralose (4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoksy*galaktos*ukrose), fortrinnsvis sakkarin, natrium- eller kalsiumsakkarin, og eventuelt et bulksøtemiddel slik som sorbitol, mannitol, fruktose, sukrose, maltose, isomalt, glukose, hydrogenert glukosesirup, xylitol, karamell eller honning.

Intense søtemidler anvendes beleilig i lave konsentrasjoner. For eksempel, i tilfellet av natriumsakkarin kan konsentrasjonen strekke seg fra 0,04 % til 0,1 % (vekt/volum) basert på totalvolumet av sluttformuleringen, og er fortrinnsvis ca 0,06 % i lavdoseringsformuleringene og ca 0,08 % i høydoseringsformene. Bulksøtemidlet kan effektivt anvendes i store mengder som strekker seg fra ca 10 % til ca 35 %, fortrinnsvis fra ca 10 % til 15 % (velt/volum).

De farmasøytisk akseptable smaksstoffer som kan maskere de bittert smakende ingredienser i lavdoseringsformuleringene er fortrinnsvis fruktsmaker slik som kirsebær-, bringebær-, solbær- eller jordbærsmak. En kombinasjon av to smaker kan gi svært gode resultater. I høydoseringsformuleringene kan sterke smaker være krevd slik som karamellsjokoladesmak, mint-avkjølende smak, fantasismak og lignende farmasøytisk akseptable sterke smaker. Hver smak kan være nærværende i sluttsammensetningen i en konsentrasjon som strekker seg fra 0,05 % til 1 % (vekt/volum). Kombinasjoner av de sterke smaker anvendes fordelaktig. Fortrinnsvis anvendes et smaksstoff som ikke undergår noen endring eller tap av smak og farge under de sure betingelser i formuleringen.

Forbindelsene av oppfinnelsen kan også formuleres som depotpreparater. Slike langtidsvirkende formuleringer kan administreres ved implantasjon (for eksempel subkutant eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injeksjon. Således kan, for eksempel, forbindelsene formuleres med passende polymere eller hydrofobe materialer (for eksempel som en emulsjon i en akseptabel olje) eller ionebytterresiner, eller som tungt oppløselig derivater, for eksempel som et tungt oppløselig salt.

Forbindelsene av oppfinnelsen kan formuleres for parenteral administrasjon ved injeksjon, beleilig intravenøs, intramuskulær eller subkutan injeksjon, for eksempel ved bolusinjeksjon eller kontinuerlig intravenøs infusjon. Formuleringer for injeksjon kan fremstilles i enhetsdoseringsform f.eks. i ampuller eller i multidosebeholdere, med et tilsatt konserveringsmiddel. Sammensetningene kan ha slike former som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeaktige eller vandige vehikler, og kan inneholde formuleringsmidler slik som isotoniserings-, suspensjons-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativet kan den aktive ingrediens være i pulverform for konstitusjon med et passende vehikkel, f.eks. sterilt pyrogenfritt vann før bruk.

Forbindelsene av oppfinnelsen kan også formuleres i rektale sammensetninger slik som suppositorier eller retensjonsklyster, f.eks. inneholdende konvensjonelle suppositoriebasiser slik som kakaosmør eller andre glyserider.

Formuleringene av den foreliggende oppfinnelse kan eventuelt inkludere et antiflatulensmiddel, slik som simeticon, alfa-D-galaktosidase og lignende. Videre kan formuleringene eventuelt omfatte andre aktive ingredienser f.eks. δ-opiatantagonister slik som naltrindol og lignende.

Generelt er det forventet at en terapeutisk effektiv mengde ville være fra ca 0,001 mg/kg til ca 2 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis fra ca 0,02 mg/kg til ca 0,5 mg/kg kroppsvekt. En fremgangsmåte for behandling kan også inkludere å administrere den aktive ingrediens i et regime på mellom to eller fire inntak per dag, eller på forespørsel.

Mengden av prucaloprid-N-oksid, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, krevd som daglig dose i behandling vil variere ikke bare med administrasjonsruten, naturen av tilstanden som behandles og pasientens alder, vekt og tilstand og vil til sist være etter skjønn hos den vakthavende lege. Generelt vil imidlertid en passende daglig dose være i området fra ca 0,05 til ca 200 mg per dag, spesielt fra ca 0,1 til 20 mg per dag, mer spesielt fra ca 0,5 til 10 mg per dag. En passende daglig dose for anvendelse i profylakse vil generelt være i det samme område. Det kan være passende å administrere den krevde dose som to, tre, fire eller flere underdoser ved passende intervaller gjennom hele dagen. Administrasjon kan være før eller etter inntaket av mat (*dvs.* preprandialt eller postprandialt).

Eksperimentell del

A. Fremstilling

For noen kjemikalier ble den kjemiske formel anvendt, f.eks. CH_3CN for acetonitril, CH_2Cl_2 for diklormetan, NH_4OAc for ammoniumacetat og CH_3OH for metanol.

Eksempel A.1

4-amino-5-klor-2,3-dihydro-*N*-[1-(3-metoksypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofuran-karboksamid (0,012 mol) ble løst i diklormetan (200 ml) og 3-klor-benzenkarboperoksosyre (0,015 mol) ble tilsatt. Denne blanding ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med vandig ammoniakk og det resulterende presipitat ble filtrert fra og omkrystallisert fra CH_3CN/2-propanol. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 2,15 g cis-4-amino-5-klor-2,3-dihydro-N-[1-(3-metoksypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofurankarboksamid, N-oksid-monohydrat (forbindelse (1), smp. 179,8 °C).

Eksempel A.2

4-amino-5-klor-2,3-dihydro-*N*-[1-(3-metoksypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofuran-karboksamid (0,05 mol) ble løst i diklormetan (500 ml) og 3-fenyl-2-(fenylsulfonyl)-oksaziridin (Davis's reagens) (0,055 mol) ble tilsatt. Denne blanding ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert til et volum på ca 200 ml og det resulterende presipitat ble filtrert fra, tørket og ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet av. Residuet ble triturert i DIPE, filtrert fra og tørket og renset ved høyytelses væskekromatografi over RP-18 (eluent: (0,5 % NH_4OAc i H_2O)/CH_3CN 85/15 vol/vol). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble triturert i DIPE, filtrert fra og tørket,

hvilket ga 1,26 g trans-4-amino-5-klor-2,3-dihydro-N-[1-(3-metoksypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofurankarboksamid, N-oksid-monohydrat (forbindelse (2), smp. 230 °C).

B. Farmakologiske eksempler

Eksempel B.1

To hann beaglehunder ble dosert oralt med 1 ml av en testformulering omfattende 2,5 mg/kg 4-amino-5-klor-2,3-dihydro-*N*-[1-(3-metoksypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofurankarboksamid ("prucaloprid").

Etter en utvaskingsperiode på fire uker ble de samme to hunder ble dosert oralt med 1 ml av en testformulering omfattende 2,61 mg/kg av forbindelse (1).

Blodprøver ble tatt via jugularvenen umiddelbart før dosering (blindprøve) og ved 0,25 time, 0,5 time, 1 time, 1,5 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 8 timer og 24 timer etter dosering. Alikvoter på 10 ml ble samlet i EDTA-rør. Umiddelbart etter samling av blodprøvene, ble plasmaprøver fremstilt ved sentrifugering ved omtrent 1700 x *g* i omtrent 10 minutter.

Konsentrasjoner av prucaloprid i plasmaprøvene ble bestemt ved LC/MS/MS. Kvantifiseringsgrensen for prucaloprid var 5,0 ng/ml.

Basert på de individuelle plasmakonsentrasjon-tidsdata, ved å anvende de faktiske prøvetakingstider, ble de følgende farmakokinetiske parametere bestemt for prucaloprid etter oral administrasjon av prucaloprid og forbindelse (1) og summert i tabell 1.

C_{max} topp-plasmakonsentrasjon, bestemt ved visuell inspeksjon av dataene

T_{max} tid for å nå topp-plasmakonsentrasjonen, bestemt ved visuell inspeksjon av dataene.

$AUC_{0-\infty}$ areal under plasmakonsentrasjon-tid ekstrapolert til uendelig.

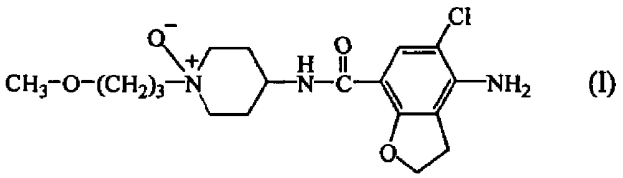
Tabell 1: farmakokinetiske parametere for prucaloprid etter enkel oral administrasjon av prucaloprid og forbindelse (1)

	oral administrasjon av prucaloprid		oral administrasjon av forbindelse (1)	
	Hund 1	Hund 2	Hund 1	Hund 2
C_{max}	556 ng/ml	660 ng/ml	222 ng/ml	488 ng/ml
T_{max}	1,0 tim	0,5 time	2,0 timer	2,0 timer
$AUC_{0-\infty}$	4226 ng.time/ml	4372 ng.time/ml	2265 ng.time/ml	4093 ng.time/ml

Som det kan ses i tabell 1, gir oral administrasjon av forbindelse (1) en lavere topp-plasmakonsentrasjon C_{max} av prucaloprid og tiden T_{max} for å nå C_{max} er senere. Således er systemisk eksponering for prucaloprid etter oral administrasjon av forbindelse (1) vesentlig lavere enn etter oral administrasjon av prucaloprid selv.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I)



(I)

og stereokjemisk isomere former og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 som har cis-konfigurasjon.

3. Forbindelse ifølge krav 1 som har trans-konfigurasjon.

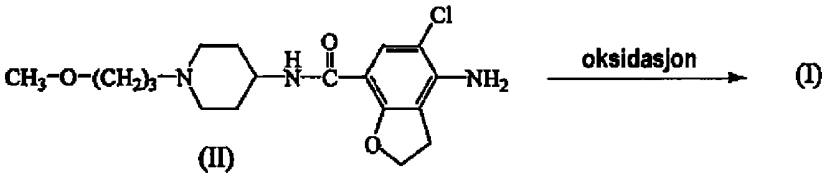
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 hvori forbindelsen med formel (I) er (1:1) hydratet.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk aktiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

6. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5 hvori en terapeutisk aktiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 blandes tett med en farmasøytisk akseptabel bærer.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse som en medisin.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ved å oksidere en forbindelse med formel (II) med en passende oksidant i et reaksjonsinert løsningsmiddel.



(II) (I)