



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309900**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 265/30, A 61 K 31/535

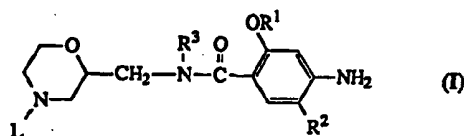
Patentstyret

(21) Søknadsnr	19975342	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.05.15, PCT/EP96/02141
(22) Inng. dag	1997.11.21	(85) Videreføringsdag	1997.11.21
(24) Løpedag	1996.05.15	(30) Prioritet	1995.05.23, EP, 95201350
(41) Alm. tilgj.	1997.11.21		
(45) Meddelt dato	2001.04.17		
(71) Patenthaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE		
(72) Oppfinner	Georges Henri Paul van Daele Frans Maria Alfons van den Keybus, Essen, BE Marc Gustaaf Celine Verdonck, Gierle, BE		
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse (2-morfolinylmetyl)benzamid-derivater

(56) Anførte publikasjoner EP A 243959

(57) Sammendrag Oppfinnelsen vedrører nye (2-morfolinylmetyl)benzamid-derivater med formel I



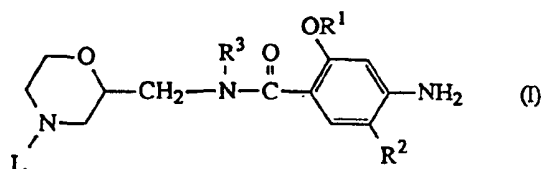
N-oksidformene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter og de stereokjemisk isomere former derav, hvor R^1 er C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl eller C_{2-6} alkynyl; R^2 er hydrogen, halogen eller C_{1-6} alkylsulfonfylamino; R^3 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl; L er et radikal med formel $R^4-C(=O)-Alk-$ (a), $R^5-C(=O)-N(R^6)-Alk$ (b), eller $R^7-C(=O)-O-Alk-$ (c); hvor hvert Alk er uavhengig C_{1-12} alkandiyl; R^4 er hydrogen, hydroksy; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloksy; amino; mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino; eller en eventuelt substituert heterocyklisk ring; R^5 og R^7 er hver uavhengig av hverandre hydrogen; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloksy; amino; mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino; eller en valgfritt substituert heterocyklisk ring; R^6 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl; og aryl er fenyl eller fenyl substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkyloksy. Den vedrører dessuten farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem, fremgangsmåter for fremstilling av nevnte forbindelser og sammensetninger, og bruken av dem som en medisin, spesielt i tilstandene som involverer en avtagende magetømming.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye (2-morfolinylmetyl)-benzamid-derivater med fordelaktige mage- og tarmbevegelighetsstimulerende egenskaper, spesielt akselererer de magetømmingen. Videre vedrører den preparater som inneholder dem, fremgangsmåter ved fremstilling av disse forbindelser og preparater og anvendelse av forbindelsene for fremstilling av medikamenter.

EP-A-0,243,959, publisert 4. november 1987, legger frem et antall (2-morfolinylalkyl)benzamid-derivater som mage- og tarmbevegelighetsøkende midler som har mindre bieffekter på sentralnervesystemet enn metoklopramid.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse skiller seg fra tidligere kjente forbindelser ved at substituenten på morfolinylldelens nitrogen, dvs. substituenten L i formel (I), konstant inneholder en karbonylfunksjon. De foreliggende forbindelser viser uventede fordelaktige mage- og tarmbevegelighetsstimulerende egenskaper. Mere spesielt akselerer de magens tømming.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye (2-morfolinylmetyl)-benzamid-derivater med formelen



N-oksidformene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter og stereokjemiske isomere former derav, hvor

R¹ er C₁₋₆alkyl;

R² er halogen;

R³ er hydrogen;

L er et radikal med formel

2



hvor

- 5 hvert Alk uavhengig er C₁₋₁₂alkandiyl;
 R⁴ er C₁₋₆alkyl; mono- eller di(C₁₋₆alkyl)amino; 1-pi-
 peridinyl; 1-pyrrolidinyl; 1-piperazinyl substituert .
 med 1 eller 2 substituenten valgt fra C₁₋₆alkyl, eller
 fenyl.

10

- Som brukt i de foregående definisjoner og heretter, kan
 substitusjon på 1-piperazinyl-ringen være på nitrogenatomet
 i 4-stilling eller på et hvilket som helst karbonatom;
 halogen er generisk for fluor, klor, brom og jod; C₁₋₆alkyl
 definerer rette og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler
 med 1 til 6 karbonatomer, slik som f.eks. metyl, etyl,
 propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl, pentyl, heksyl
 og lignende; C₁₋₆alkandiyl definerer bivalente rette eller
 forgrenede hydrokarbonradikaler som inneholder fra 1 til 6
 karbonatomer, slik som f.eks. 1,2-etandiyl, 1,3-propandiyl,
 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-heksadiyl og forgrenede
 isomerer derav; C₁₋₁₂alkandiyl definerer C₁₋₆alkandiyl og
 høyere homologer derav med 7 til 12 karbonatomer slik som
 f.eks. 1,7-heptandiyl, 1,8-oktandiyl, 1,9-nonandiyl, 1,10-
 dekandiyl, 1,11-undekandiyl, 1,12-dodekandiyl og forgrenede
 isomerer derav.

- De farmasøytisk akseptable addisjonssaltene som er nevnt
 ovenfor er ment å inkludere de terapeutisk aktive ikke-
 toksiske base- og syreaddisjonssaltformene som forbindelse-
 ne med formel (I) er i stand til å danne. Syreaddisjons-
 saltformer kan hensiktsmessig oppnås ved å behandle den
 frie baseformen av en forbindelse med formel (I) med en
 egnet syre. Egnede syrer omfatter f.eks. uorganiske syrer,
 slik hydrohalogensyrer, f.eks. saltsyre eller hydrobrom-
 syre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende
 syrer; eller organiske syrer, slik som f.eks. eddik-,

35

propan-, hydroksyeddik-, melke-, pyrodrue-, oksal-, malon-,
rav-, malein-, fumar-, eple-, vin-, sitron-, metansulfon-,
etansulfon-, benzensulfon, p-toluensulfon-, cyklam-, sali-
cyl-, p-aminosalicyl-, pamoikk- og lignende syrer. Motsatt
5 kan syreaddisjonssaltformen omdannes ved behandling med
alkali til den frie baseformen.

Forbindelsene av formel (I) som inneholder et surt proton
kan også omdannes til sin ikke-toksiske base, dvs. metall
10 eller amin, addisjonssaltformer ved behandling med passende
organiske og uorganiske baser. Passende basesaltformer
består f.eks. av ammoniumsalter, alkali- og jordalkalime-
tallsalter, f.eks. litium-, natrium-, kalium-, magnesium-,
kalsiumsalter og lignende, salter med organiske baser,
15 f.eks. benzatin-, N-metyl-D-glukamin, hydrabaminsalter, og
salter med aminosyrer slik som f.eks. arginin, lysin og
lignende. Motsatt kan baseaddisjonssaltformen omdannes ved
behandling med syre til den frie syreform.

20 Begrepet addisjonssalt brukt ovenfor innbefatter også
løselige former som forbindelsene av formel (I) såvel som
saltene derav er i stand til å danne. Slike løselige former
er f.eks. hydrater, alkoholater og lignende.

25 Uttrykket "stereokjemisk isomere former" som brukt i det
tidligere, definerer alle de mulige isomere former som
forbindelsene med formel (I) kan ha. Med mindre annet er
nevnt eller indikert så betyr den kjemiske betegnelsen av
forbindelser blandingen av alle mulige stereokjemisk iso-
30 mere former, idet nevnte inneholder alle diastereomere og
enantiomerere av den grunnleggende molekylære struksjon.
Mere spesielt kan stereogene sentra ha R- eller S-konfigu-
rasjon; substituentene på bivalente cykliske mettede radi-
kaler kan enten ha cis- eller trans-konfigurasjon. Stereo-
35 kjemisk isomere former av forbindelsene av formel (I) er
opplagt ment å være omfattet av foreliggende oppfinnelses
rekkevidde.

Noen av forbindelsene med formel (I) kan også eksistere i sine tautomere former. Slike former, selv om det ikke er eksplisitt indikert i den ovenforliggende formel er ment å være inkludert innen rekkevidden av den foreliggende oppfinnelse.

N-oksidadformene av forbindelsene av formel (I) er ment å innbefatte de forbindelser med formel (I), hvor ett eller flere nitrogenatomer er oksidert til det såkalte N-oksidet, spesielt de N-oksidentene hvor morfolin-nitrogenet er N-oksident.

Når som helst siden når uttrykket forbindelse av formel (I) brukes er det ment også å inkludere N-oksidadformene, formasøytisk akseptable addisjonssalter og alle stereoisomere former.

Foretrukne forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvor R^1 er metyl, R^2 er klor, R^3 er hydrogen, Alk er 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl eller 1,5-pentandiyl, og L er et radikal med formel (a) hvor R^4 er C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)amino eller 1-pyrrolidinyl.

Mest foretrukne forbindelser er:

2-[[[4-amino-5-klor-2-metoksybenzoyl)amino]metyl]-N,N-dietyl-4-morfolinbutanamid;
4-amino-5-klor-2-metoksy-N-[[4-[4-okso-4-(1-pyrrolidinyl)-butyl]-2-morfolinyl]metyl]benzamid; de farmasøytisk akseptable addisjonssalter og stereokjemisk isomere former derav.

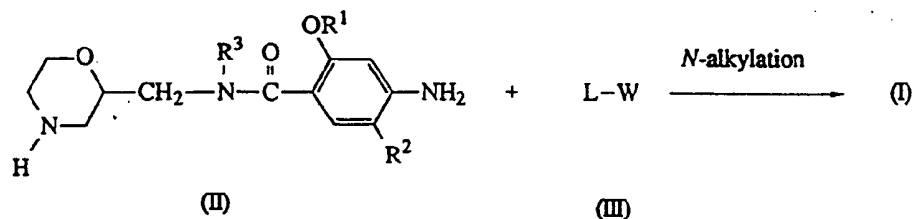
Hvor som helst når brukt heretter er R^1 til R^3 som definert under formel (I) med mindre annet er indikert.

I de følgende preparasjonene kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsblandingen og, hvis nødvendig, ytterligere renses i overensstemmelse med metodologiens generelle

kunnskap som sådan, f.eks. ekstraksjon, destillasjon, krystallisasjon, maling og kromatografi.

Forbindelsene med formel (I) kan generelt fremstilles i overensstemmelse med metodene beskrevet i EP-A-0,243,959.

Spesielt kan forbindelsene med formel (I) fremstilles ved N-alkylering av et morfolinderivat med formel (II) med et intermediat med formel (III) hvor W er en reaktiv utgående gruppe, slik som f.eks. halogen, f.eks. klor, brom eller jod, eller en sulfonyloksygruppe, f.eks. metansulfonyloksy, toluensulfonyloksy og tilsvarende utgående grupper.



Nevnt N-alkylering kan hensiktsmessig utføres i et reaksjons-inert løsemiddel, slik som f.eks. N,N-dimetylformamid eller metylisobutylketon, i nærvær av en egnet base, slik som f.eks. natriumkarbonat eller dietyletanamin, som kan benyttes for å fange opp syren som frigjøres under reaksjonsforløpet. I noen tilfeller kan tilsetningen av et jodidsalt, fortrinnsvis et alkalimetalljodid, eller en kroneeter, f.eks. 1,4,7,10,13,16-heksaoksacyklooktadekan og lignende være egnet. Omrøring og forhøyede temperaturer kan øke reaksjonshastigheten. Dessuten kan det være fordelaktig å utføre nevnt N-alkylering under en inert atmosfære, slik som f.eks. oksygenfri argon eller nitrogen.

Forbindelsene med formel (I) kan ytterligere fremstilles ved å omdanne forbindelse av formel (I) til hverandre i overensstemmelse med kjente gruppetransformasjoner i faget.

Forbindelsene av formel (I) kan også omdannes til de tilsvarende N-oksidformene ved å følge kjente prosedyrer i

faget for å omdanne et trivalent nitrogen til dets N-oksidadform. Nevnte N-oksidasjonsreaksjon kan generelt utføres ved å reagere utgangsmaterialet med formel (I) med et egnet organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider består f.eks. av hydrogenperoksid, alkalimetall- eller jordalkalimetallperoksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid, passende organiske peroksider kan bestå av peroksysyrer, slik som f.eks. benzenkarbonperoksysyre eller halosubstituert benzenkarboperoksysyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksysyre, peroksoalkanoniske syrer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. t-butyl hydroperoksid. Egnede løsningsmidler er f.eks. vann, lavere alkanoler, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan og blanding av slike løsningsmidler.

Reagensene og intermediatene av formel (II) og (III) som trenges for syntesen av forbindelsene i foreliggende oppfinnelse er enten kommersielt enkelt tilgjengelige eller kan fremstilles i samsvar med kjente prosedyrer. F.eks. beskriver EP-A-0,243,959 fremstillingen av noen av intermediatene av formel (II), og EP-A-0,309,043, publisert 29. mars 1989, beskriver fremstillingen av noen av intermediatene ned formel (III).

Forbindelsene med formel (I) N-oksidadformene, de farmasøytisk akseptable addisjonssaltene og mulige stereoisomere former derav er i besittelse av fordelaktige mage-tarmbevegelsesstimulerende egenskaper. Spesielt viser de foreliggende forbindelser signifikant bevegelsesøkende effekt på magetømming. Den siste egenskap kan komme for dagen ved resultatene oppnådd i "Gastric emptying of a liquid meal in rats"-test beskrevet nedenfor, og kan ytterligere komme for dagen i "Gastric emptying of a acaloric meal in conscious dog after administration of lidamidine"-test.

I tillegg viser de fleste av de foreliggende forbindelser med formel (I) N-oksidformene, de farmasøytisk akseptable addisjonssalter og mulige stereoisomere former derav liten eller ingen reseptorbindingsaffinitet med serotonergenisk 5HT₁ og serotonergiske 5HT₂ reseptorer og har liten eller ingen dopaminergisk antagonistisk aktivitet.

Sett i lys av deres nyttige mage-tarmbevegelsesøkende egenskaper kan de utvalgte forbindelsene formuleres på forskjellige former for administrasjonsformål.

Som hensiktsmessige preparater kan det refereres til alle sammensetninger som vanligvis benyttes for systemisk administrerte legemidler. For å fremstille denne oppfinnelses farmasøytiske sammensetning kombineres en terapeutisk effektiv mengde av den spesielle forbindelsen valgfritt i addisjonssaltform som den aktive ingrediensen i nær blanding med et farmasøytisk akseptabelt bærestoff som kan angå en vid variasjon av former avhengig av formen på preparasjonen ønsket for administrasjonen. Disse farmasøytiske sammensetninger foreligger ønskelig i enhetsdoseringsformer, egnet, fortrinnsvis, for oral administrasjon eller parenteral injeksjon. F.eks., ved tilvirkning av sammensetningene i oral doseringsform kan hvilke som helst av de vanlige farmasøytiske mediene benyttes, slik som f.eks. vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfellet av orale flytende preparasjoner, slik som suspensjoner, sirupper, eleksirer og løsninger; eller faste bærere slik som stivelser, sukke, kaolin, smøremidler, bindemidler, disintegrerende midler og lignende i tilfellet av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkle administrasjon representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale doseringsenhetsformen, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart benyttes. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis bestå av sterilt vann, i det minst i store deler, selv om andre ingredienser, f.eks. oppløselighetshjelpstoffer kan inklud-

deres. Injiserbare løsninger kan f.eks. fremstilles hvor bærereren består av saltvannsløsning, glukoseløsning eller en blanding av saltvann og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, i hvilket tilfelle passende bærevæskesuspensjonsreagenser og lignende kan benyttes. Addisjonssaltene av forbindelser med formel (I) kan, på grunn av deres økte vannløselighet i forhold til tilsvarende frie base eller sure form, opplagt være mere egnet ved fremstillingen av vandige sammensetninger.

Det er spesielt fordelaktig å formulere de tidligere nevnte preparater i doseringsenhetsformer for enkel administrasjons- og doseringsuniformitet. Doseringsenhetsform som benyttes i beskrivelsen og kravene her refererer til fysisk adskilte enheter egnet som enhetsdoseringer, idet hver enhet inneholder en forhåndsbestemt mengde av aktiv ingrediens beregnet til å frembringe den ønskede terapeutiske effekten i tilknytning til den krevede farmasøytiske bærereren. Eksempler på slike doseringsenhetsformler er tabletter (inklusive merkede eller dragerte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, injiserbare løsninger eller suspensjoner, teskjeer, spiseskjeer og lignende, og adskilte multipler derav.

I betraktning av den evne forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse har til å stimulere bevegeligheten av mage/tarmsystemet, og spesielt deres evne til å akselere magetømming er de utvalgte forbindelser anvendelige til å normalisere eller forbedre mage- og tarmtømming hos individer som lider av forstyrret bevegelighet, f.eks. en nedsatt peristaltikk av spiserøret og/eller mage- og/eller tynn- og/eller tykktarm.

Forbindelsene av formel (I) kan benyttes ved behandling av varmblodige dyr som lider av bevegelsesforstyrrelser i det gastrointestinale system, slik som f.eks. oesofagitis, gastroparesis, flatulent dyspepsia, ikke-ulcus dyspepsia,

pseudo-obstruksjon, svekket tykktarmstransitt og lignende sykdommer. Behandlingen omfatter systemisk administrasjon av en effektiv mage/tarmstimulerende mengde av en forbindelse med formel (I) til varmblodige dyre. Forbindelse med
5 formel (I) kan anvendes for fremstilling av et medikament for å behandle tilstander som involverer en redusert mage/tarmbevegelse.

De med ferdighet i behandling av slike bevegelsesforstyrrelser kunne bestemme den effektive stimulerende mengde fra
10 testresultatene presentert nedenfor. En daglig effektiv mengde ville være fra 0,1 mg/kg til ca. 40 mg/kg kroppsvekt, mere foretrukket fra c. 0,5 mg/kg til ca. 5 mg/kg kroppsvekt. En metode for behandling kan også inkludere
15 administrasjon av den aktive bestanddel til et regime på mellom to og fire intak pr. dag.

De følgende eksempler er ment å illustrere og ikke begrense rekkevidden av foreliggende oppfinnelse.

Ekspérimentell Del

A. Fremstilling av forbindelsene med formel (I)

EKSEMPEL 1

En blanding av 4-klor-N,N-dietylbutanamid (2,16 g), 4-amino-5-klor-2-metoksy-N-(2-morfolinylmetyl)benzenamid (3g)
25 fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet i EP-A-0,243,959, og natriumkarbonat (1,58 g) i N,N-dimetylformamid (90 ml) ble rørt i 48 timer ved 70°C. Løsningsmidlet ble fordampet og vann ble tilsatt residuet. Denne blanding
30 ble ekstrahert to ganger med diklormetan og de forenede ekstrakter ble vasket med vann, tørket, filtrert og løsningsmidlet fordampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi over kiselgel (eluent: CHCl₃/CH₃OH 95/5). Den første fraksjon ble samlet opp og løsningsmidlet ble fordampet. Residuet ble omdannet til hydrokloridsaltet i 2-propanol og diisopropyleter. Saltet ble filtrert av og
35 krystallisert fra acetonitril. Utfellingen ble filtrert av

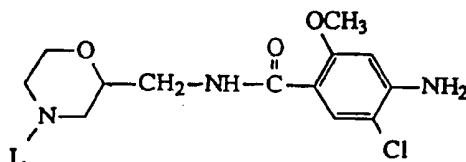
og tørket og ga 1,43 g (30,4 g (30,4%) ($\pm$)-2-[[(4-amino-5-klor-2-metoksybenzoyl) amino] metyl] -N,N-dietyl-4-morfolin-butanamidmonohydroklorid.hemihydrat (forbindelse 1: smp. 122.2°C.

5

På samme måte ble forbindelsene i tabell 1 fremstilt.

T A B E L L 1

10



15

Forb. nr.	<u>L</u>		<u>Fysikalske data.</u>
			<u>(smp. i °C)</u>
20	1	N,N-dietylbutanamid	($\pm$)/HCl.1/2 H ₂ O/122.2
	2	4-okso-pentyl	($\pm$)/129.2
	3	4-(4-metyl-1-piperazinyl)	
		-5-okso-pentyl	($\pm$)/2HCl.1/2 H ₂ O/257.4
25	4	4-okso-4-(1-piperidinyl)butyl	($\pm$)/118.7
	5	2-(4-metyl-1-piperazinyl)	
		-2-oksoetyl	($\pm$)/H ₂ O/118.7
	6	6-(4-metyl-1-piperazinyl)	
30		-6-oksoheksyl	($\pm$)/123.8
	7	4-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl	($\pm$)/224.2
	8	4-okso-4-(1-pyrrolidinyl)butyl	($\pm$)/120.0

B. Farmakologisk eksempel

EKSEMPEL 2: "Magetømming av et væskemåltid i rotter" test

Magetømming ble målt i rotter i henhold til en modifisert versjon av en metode originalt uttenkt av Reynell and Spray (J. Physiol., 131, 452-456 (1956)). Rotter ble fratatt mat

i 24 timer og isolert i individuelle bur. Test-måltidet, som besto av en varm suspensjon av 200 mg fenol rød i 40 ml destillert vann ble gitt ved oral intubasjon (0,4 ml/rotte) en halv time etter subkutan administrasjon av en forbindelse med formel (I) eller saltoppløsning. Rottene ble avlivet ved halsvridning en halv time senere. Magen ble deretter synliggjort ved laparotomi, raskt ombundet ved mageporten og magemunnen og fjernet. Magen ble kuttet opp og dets innhold ble ekstrahert med 100 ml 0,1 N natriumhydroksid. Fenolrød-innholdet fra dette ekstraktet ble analysert kolorimetrisk ved 558 nm i en spektrofotometer. En gjennomsnittsverdi på 1,41 ekstinksjonsenheter ble oppnådd i saltoppløsningsbehandlede dyr. Tabell 2 viser gjennomsnitts ekstinksjonsenheten etter test-injeksjon av 2,5 mg/kg testforbindelse.

T A B E L L 2

20	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Gjennomsnittlig ekstinksjonsenhet</u>
	1	0,63
	2	1,01
	3	1,12
	4	0,89
25	5	1,35
	6	0,98
	7	0,71
	8	0,52

30 C. Sammensetningseksempler

"Aktiv ingrediens" (A.I.) slik som brukt gjennom disse eksempler vedrører en forbindelse med formel (I), en N-oksidform, et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav.

35

EKSEMPEL 3: Orale Oppløsninger

9 g metyl 4-hydroksybenzoat og 1 g propyl 4-hydroksybenzoat

oppløses i 4 l kokende rensset vann. I 3 l av denne oppløsning oppløses først 10 g vinsyre og deretter 20 g A.I. Den siste løsning kombineres med den gjenværende del av den tidligere løsning og 12 l 1,2,3-propantriol og 3 l sorbitol
5 70% oppløsning tilsettes dertil. 40 g natriumsakkarin oppløses i 0,5 l vann og 2 ml bringebær- og 2 ml stikkelsbæressens blir tilsatt. Den senere løsningen blir kombinert med den tidligere, vann tilsettes i tilstrekkelige mengder til et volum på 20 l hvilket gir en oral oppløsning omfattende 5 mg av A.I. pr. teskje (5 ml). Den resulterende
10 løsningen blir fylt på egnet beholdere.

EKSEMPEL 4: Film-dragerte Tabletter

Tilvirkning av tablettkjerne

15 En blanding av 100 g A.I., 570 g laktose og 200 g stivelse blandes godt og fuktes deretter med en løsning av 5 g natriumdodecylsulfat og 10 g polyvinylpyrrolidon i ca. 200 ml vann. Den fuktige pulverblanding blir silt, tørket og silt igjen. Deretter blir det tilsatt 100 g mikrokrystallinsk cellulose og 15 g hydrogenert vegetabilsk olje. Det
20 hele blandes godt og presses til tabletter, hvilket gir 10.000 tabletter hvor hver inneholder 10 mg av den aktive ingrediens.

25 Dragering

Til en løsning av 10 g metylcellulose i 7 ml denaturert etanol blir det tilsatt en løsning av 5 g etylcellulose i 150 ml diklormetan. Deretter tilsettes det 75 ml av diklormetan og 2,5 ml 1,2,3-propantriol. 10 g polyetylenglykol
30 blir smeltet og løst i 75 ml diklormetan. Den sistnevnte løsning blir tilsatt til den tidligere og deretter blir det tilsatt 2,5 g magnesiumoktadekanoat, 5 g polyvinylpyrrolidon og 30 ml konsentert fargesuspensjon og det hele blir homogenisert. Tablettkjernene blir dragert med den slik
35 erholdte blanding i en drageringsmaskin.

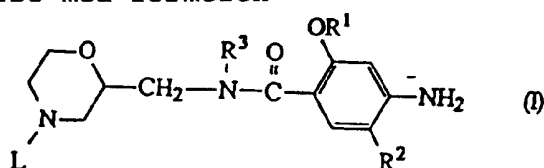
EKSEMPEL 5: Injisierbar Løsning

1,8 g metyl 4-hydroksybenzoat og 0,2 g propyl 4-hydroksybenzoat ble løst i ca. 0,5 l kokende vann for injeksjon. Etter avkjøling til ca. 50°C ble det tilsatt under røring 4 g melkesyre, 0,05 g propylenglykol og 4 g A.I. Løsningen
5 ble kjølt til romtemperatur og supplert med vann for injeksjon i tilstrekkelig mengde for å gi 1 l volum. Dette ga en løsning av 4 mg/ml A.I. Løsningen ble steriltfiltrert (U.S.P. XVII s. 811) og fylt i sterile beholdere.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formelen

5



en N-oksidform, et farmasøytisk akseptable addisjonssalt
 eller en stereokjemiske isomer form derav, hvor

10

R¹ er C₁-₆alkyl;

R² er halogen;

R³ er hydrogen;

L er et radikal med formel

15



hvor

hvert Alk uavhengig er C₁-₁₂alkandiyl;

20

R⁴ er C₁-₆alkyl; mono- eller di(C₁-₆alkyl)amino; 1-piperidinyll; 1-pyrrolidinyll; 1-piperazinyll substituert med 1 eller 2 substituentter valgt fra C₁-₆alkyl, eller fenyl.

25

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra 2-[[[4-amino-5-klor-2-metoksybenzoyl)amino]metyl]-N,N-dietyl-4-morfolin-butanamid; 4-amino-5-klor-2-metoksy-N-[[4-[4-okso-4-(1-pyrrolidinyll)butyl]-2-morfolinyll)metyl]-benzamid; et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller
 en stereokjemisk isomer form derav.

30

3. Preparat bestående av en farmasøytisk akseptabel bærer, og som aktiv bestanddel, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 eller 2.

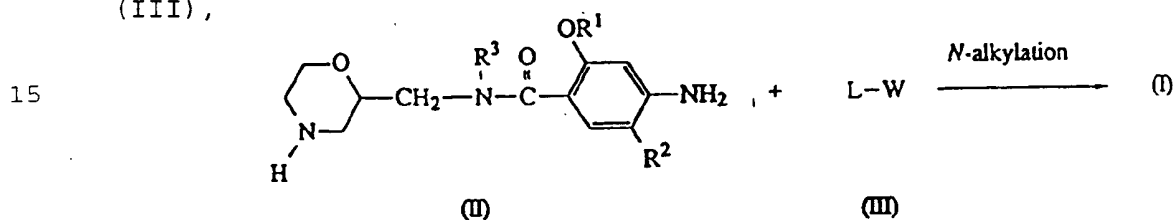
35

4. Fremgangsmåte ved fremstilling av et preparat ifølge krav 3,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f a r m a s ø y t i s k a k s e p -
t a b e l b æ r e r b l a n d e s t e t t m e d e n t e r a p e u t i s k e f f e k t i v m e n g d e
a v e n f o r b i n d e l s e i f ø l g e k r a v 1 e l l e r 2 .

5 5. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller 2
for fremstilling av et medikament for behandling av til-
stander som involverer en senket gastrisk tømning.

6. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse
ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at et intermediat
med formel (II) N-alkyleres med et intermediat med formel
(III),



og eventuelt konverterer forbindelsene med formel (I) til
20 hverandre ved en funksjonell gruppetransformasjonsreaksjon;
og, hvis ønsket, konverterer en forbindelse (I) til et
farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt,
eller omvendt, konverterer et syre- eller baseaddisjonssalt
til en fri base- eller fri syreform med alkali eller syre;
25 og/eller fremstiller stereokjemisk isomere former derav;
og/eller fremstiller N-oksidformer derav.