

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 251

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. : ⁷

C 07 D 453/02

A 61 K 31/439

A 61 P 11/00

A 61 P 1/00

A 61 P 13/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-261**
(22) Přihlášeno: **25.06.2001**
(30) Právo přednosti: **27.06.2000 ES 2000/1661**
(40) Zveřejněno: **18.06.2003**
(**Věstník č. 06/2003**)
(47) Uděleno: **02.09.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.11.2004**
(**Věstník č. 11/2004**)
(86) PCT číslo: **PCT/ES2001/000252**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/000652**

(73) Majitel patentu:

LABORATORIOS S. A. L. V. A. T., S. A., Esplugues de Llobregat, ES

(72) Původce:

Farrerons Gallemi Carles, Mataro, ES
Catena Ruiz Juan Lorenzo, L'Hospitalet de Llobregat, ES
Fernandez Serrat Anna, Sant Cugat del Valles, ES
Miquel Bono Ignacio José, L'Hospitalet de Llobregat, ES
Balsa Lopez Dolors, Badalona, ES
Bonilla Navarro José Ignacio, Daganzo de Arriba, ES
Lagunas Arnal Carmen, L'Hospitalet de Llobregat, ES
Salcedo Roca Carolina, Corbera, ES
Fernandez Garcia Andrés, Barcelona, ES

(74) Zástupce:

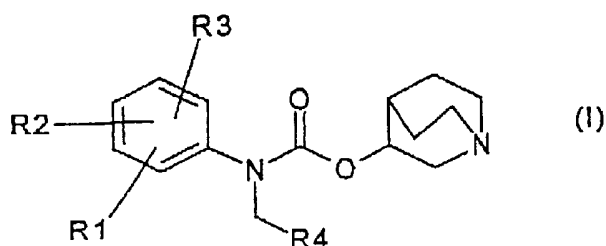
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Karbamáty a jejich použití pro výrobu farmaceutického prostředku

(57) Anotace:

Karbamáty obecného vzorce I, jsou látky s inhibičním účinkem na muskarinové receptory, zejména se selektivním účinkem na muskarinové receptory M_3 a proto je možno je použít pro výrobu farmaceutických prostředků k léčení různých onemocnění, vyvolaných prostřednictvím těchto receptorů. Jde na příklad o řadu onemocnění dýchacích cest, zažívací soustavy, o inkontinenci moči a o některá oční onemocnění.



CZ 294251 B6

Karbamáty a jejich použití pro výrobu farmaceutického prostředku

Oblast techniky

5

Vynález se týká nových sloučenin typu karbamátů, zvláště N-fenyl-N-alkylkarbamátů, které mají schopnost antagonizovat muskarinové receptory a použití těchto látek pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení některých chorob dýchacích cest, zažívací soustavy a močového systému.

10

Dosavadní stav techniky

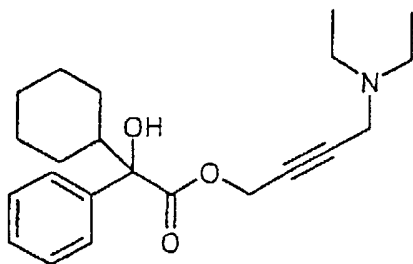
Je známo, že sloučeniny, které mají schopnost antagonizovat receptory muskarinu, vyvolávají bronchodilataci, inhibici hybnosti zažívací soustavy, snížení sekrece žaludeční kyseliny, pocit suchosti v ústech, rozšíření zornic, zrychlení srdečního rytmu a inhibici kontrakcí močového měchýře.

Mezi lety 1983 a 1993 došlo k velkému pokroku v poznacích, týkajících se farmakologie muskarinových receptorů. V průběhu tohoto období bylo klonováno 5 lidských kódových genů pro podtypy muskarinového receptoru (m_1 , m_2 , m_3 , m_4 a m_5) a bylo dosaženo jejich exprese za získání 5 funkčních receptorů (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 a M_5). Přestože receptor M_5 není zcela charakterizován, je považován za funkční receptor podle pravidel NC-IUPHAR Guidelines (M. P. Caulfield a další, Pharmacol. Rev., 1998, 50, 279–290).

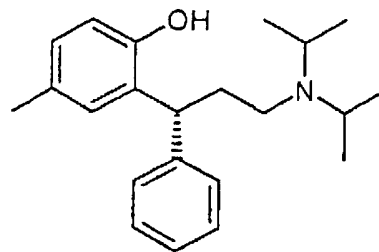
25

Receptor M_1 je postsynaptický neuronový receptor, který se převážně nachází v mozku a v periferních parasymptických gangliích. V hladkých svalech srdce se nachází velké množství receptorů M_2 . Receptor M_3 je převážně uložen ve žláзовých tkáních, například ve slinných žlázách. Receptor M_4 se převážně nachází v mozkové kůře, ve striatu a v některých periferních tkáních. V hladkých svalech zažívací soustavy, močového měchýře a průdušek se současně vyskytují receptory M_2 a M_3 . Obecně se však uznává, že receptor M_3 je zodpovědný za kontraktivní účinky endogenních nervových přenašečů ve 3 uvedených tkáních. Z tohoto důvodu by bylo žádoucí mít k dispozici látku, schopnou selektivně antagonizovat receptor M_3 a tak zabránit nepříznivým účinkům, k nimž dochází při blokádě jiných muskarinových receptorů. V současné době se běžně dodávají například oxybutynin (Nippon Shinyaku) a tolterodin (Pharmacia), obě tyto látky mají sníženou selektivitu pro receptory M_2 a M_3 . Avšak darifenacin (Pfizer) a YM-905 (Yamanouchi), které se nacházejí ve fázi vývoje, mají antagonistickou účinnost proti receptoru M_3 bez významnější afinity k receptoru M_2 .

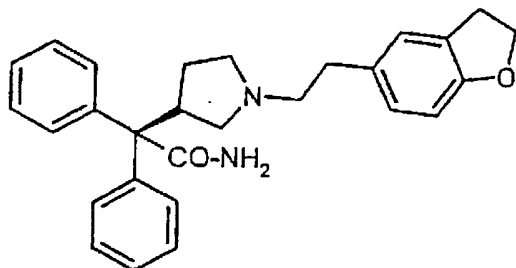
35



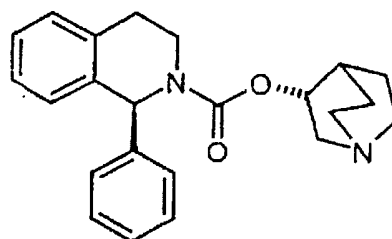
Oxybutynin



Tolterodin



Darifenacin



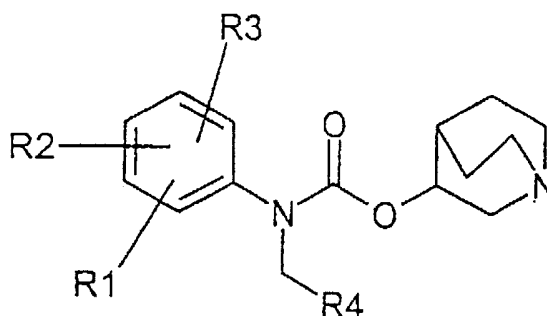
YM-905

V dokumentech JP 04/95071-A, WO 95/06635-A, EP 747355-A a EP 801067-A se uvádějí sloučeniny se strukturou karbamátů jako látky, které současně selektivně antagonizují receptor M_3 . Všechny tyto dokumenty popisují karbamáty, které jsou odlišné od sloučenin podle vynálezu, přičemž strukturně nejbližší jsou sloučeniny, uvedené v posledním spisu.

Je tedy zřejmé, že by bylo zapotřebí mít k dispozici další účinné látky, které by měly schopnost selektivně antagonizovat receptor M_3 .

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří karbamáty obecného vzorce I



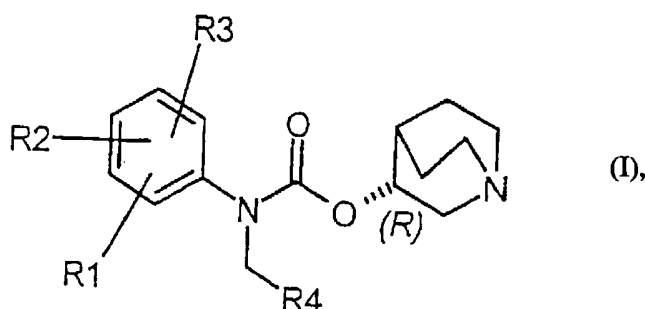
(I),

a jejich stereoizomery, směsi stereoizomerů, farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné solváty, v nichž

R1, R2 a R3 jsou zbytky, které se nezávisle volí ze skupiny H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, karbamoylamino, C1-C4alkylthioskupina, C1-C4alkoxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, substituovaná alespoň jedním substituentem ze skupiny atom fluoru nebo C1-C4alkyl a C1-C4alkyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny atom fluoru nebo hydroxyskupina, přičemž R1 a R2 nebo R2 a R3 mohou tvořit dvoj vazný zbytek ze skupiny $-CH_2-CH_2-CH_2-$ a $-CH_2-CH_2-CH_2-$, R4 se volí ze skupiny cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, norbornanyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, 2-, 3-thienyl, 2-, 3-furyl, 2-, 3-, 4-pyridyl, 1-, 2-naftyl, 1-, 2-benzodioxolanyl, 1-, 2-benzodioxanyl, fenyl a fenyl substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, karbamoylamino, hydroxykarbonyl, C1-C4alkoxykarbonyl, C1-C4alkylthioskupina, C1-C4alkyl, C1-C4alkoxyl, C1-C4alkyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny atom fluoru nebo hydroxyskupina a C1-C4alkoxyl, substituovaný jedním nebo větším počtem atomů fluoru.

- Ve specifickém provedení R4 znamená fenyl nebo fenyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, karbamoylamin, hydroxykarbonyl, C1–C4alkoxykarbonyl, C1–C4alkylthioskupina, C1–C4alkyl, C1–C4alkoxyl, C1–C4alkyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny atom fluoru nebo hydroxyskupina a C1–C4alkoxyl, substituovaný jedním nebo větším počtem atomů fluoru. Podle dalšího specifického provedení znamená R4 zbytek ze skupiny cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, norbornenyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, 2-, 3-thienyl, 2-, 3-furyl, 2-, 3-, 4-pyridyl, 1-, 2-naftyl, 1-, 2-benzodioxolanyl a 1-, 2-benzodioxanyl.
- Atom dusíku chinuklidinového kruhu se může nacházet v oxidovaném stavu (N-oxid) nebo ve formě přijatelné kvartérní alkylamoniové soli, přičemž alkylový řetězec o 1 až 4 atomech uhlíku může být přímý nebo rozvětvený.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I,



15

v nichž atom uhlíku v poloze 3 chinuklidinového kruhu má konfiguraci (R).

- V případě, že karbamáty obecného vzorce I mají asymetrický atom uhlíku, je možno rozdělit racemickou směs těchto látek na enantiomery běžným způsobem, například chromatografií při použití chirální stacionární fáze nebo frakční krystalizací diastereoizomerních solí. Tyto soli je možno připravit reakcí s enantiomerně čistými kyselinami. Chirální sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravit enancioselektivní syntézou přes chirální prekurzory.

- Vynález se týká fyziologicky přijatelných solí karbamátů obecného vzorce I, zvláště adičních solí s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, sírová a fosforečná a také s organickými kyselinami, například s kyselinou šťavelovou, jantarovou, fumarovou, vinnou a maleinovou.

- Vynález se týká N-oxidů karbamátů obecného vzorce I a kvartérních C1–C4alkylamoniových solí takových karbamátů s farmaceuticky přijatelnými anionty.

- Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit dvěma obecnými způsoby A a B, které budou dále schematicky uvedeny. Výchozí arylalkylaminy vzorce II se běžně dodávají nebo je možno je připravit známými postupy, například alkylací anilinů, reduktivní aminací nebo redukcí anilidů.

35

- Podle způsobu A se uskuteční acylace arylalkylaminu obecného vzorce II přes chlormravenčan, například methylchlormravenčan, ethylchlormravenčan nebo 4-nitrofenylchlormravenčan v inertním rozpouštědle, jako dimethylformamidu, methylenchloridu, 1,2-dichlorethanu, tetrahydrofuranu nebo toluenu při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. V některých případech je možno reakci úspěšně uskutečnit při použití odpovídajícího chlormravenčanu jako rozpouštědla nebo při použití báze, například terciárního aminu nebo uhličitanu draselného. Pak se zavádí alkoxylová skupina transesterifikací mezi karbamátovými meziproduktem obecného vzorce III a 3-chinulidolem při použití báze, například kovového sodíku,

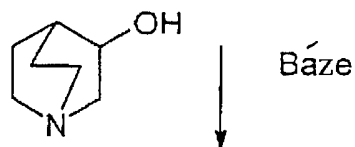
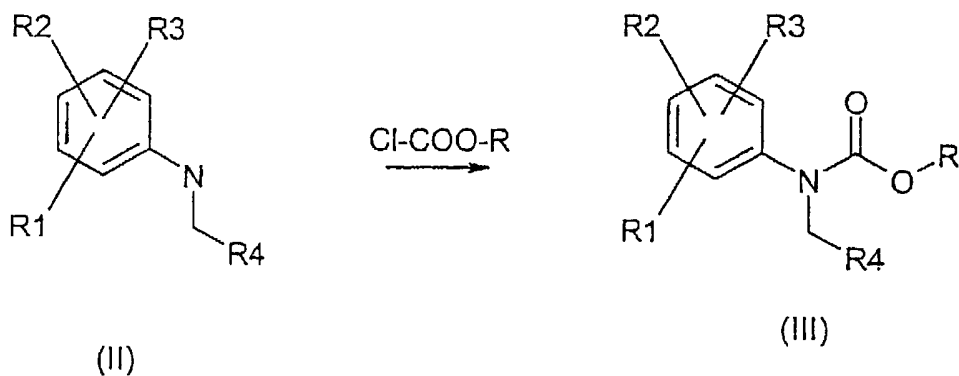
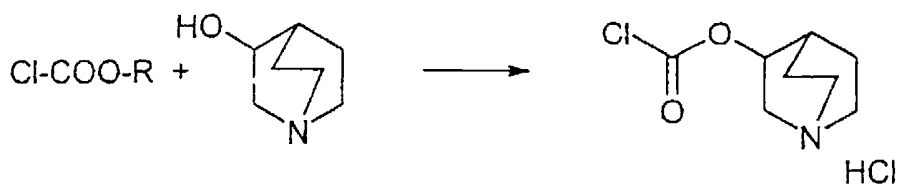
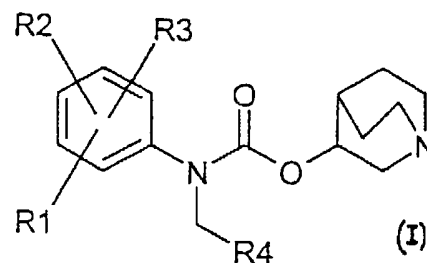
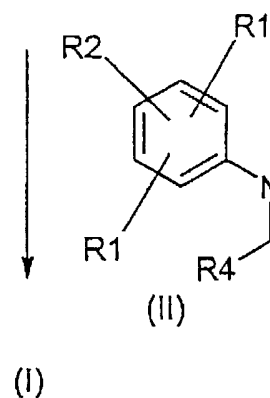
40

hydridu sodného nebo metoxidu sodného. Reakci je možno uskutečnit při teplotě 20 °C až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

5 Při provádění způsobu B se nejprve uvede 3–chinuklidol do reakce s chlormravenčanem, například s trichlormethylchlormravenčanem v inertním rozpouštědle, jako dimethylformamidu, methylenchloridu nebo 1,2–dichlorethanu při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem za vzniku odpovídajícího hydrochloridu chinuklidolchlormravenčanu. Pak se acyluje arylalkyl-amin obecného vzorce II působením chinuklidolchlormravenčanu. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako dimethylformamidu, methylenchloridu, chloroformu nebo 1,2–dichlorethanu
10 při teplotě 20 °C až při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Jak bude dále ilustrováno, sloučeniny podle vynálezu jsou látky, selektivně antagonistující receptor M_3 ve srovnání s receptorem M_2 . Tyto látky je proto možno použít k léčení inkontinence moči, zvláště v případě nestabilního močového měchýře, při dráždivém tračníku a při některých
15 poruchách dýchacích cest, zvláště při obstrukčních plicních onemocněních, chronickém zánětu průdušek, astmatu, rozedmě plic a rýmě a v případě některých očních onemocnění.

Vynález se rovněž týká použití karbamátů obecného vzorce I pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení následujících chorob: inkontinence moči, zvláště vyvolaná nestabilním měchýřem, syndrom dráždivého tračníku, poruchy dýchacích cest, zvláště chronické obstrukční plicní onemocnění, chronický zánět průdušek, astma, rozedma plic a rýma. Vynález se týká také
20 použití uvedených látek pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení některých očních chorob.

Způsob AZpůsob B

Vazba na lidské muskarinové receptory M_2 a M_3

Následující testy prokazují antagonistickou účinnost sloučenin obecného vzorce I na receptory M_3 a současně jejich selektivnost ve srovnání s receptorem M_2 . Jsou popsány výsledky, získané pro klonované lidské receptory M_2 a M_3 a je popsána použitá metodika.

Byly použity membrány buněk CHO-K1 po transfekci lidskými receptory M_2 nebo M_3 (Receptor Biology). Postup byl prováděn tak, že 15 až 20 μg membrán bylo inkubováno s 0,3 až 0,5 nm

[³H]–NMS celkem 60 minut při teplotě 25 °C v přítomnosti nebo nepřítomnosti antagonistických látek. Inkubace byla uskutečněna na polystyrenových mikroplošných s 96 vyhloubeními v celkovém inkubačním objemu 0,2 ml PBS o pH 7,4. Nespecifická vazba byla stanovena v paralelních pokusech v přítomnosti 5 µM atropinu. Vzorky byly zfiltrány přes skelná vlákna typu GF/C, předem inkubována s 0,3% PEI. Filtry byly promyty 3 až 4 krát při použití 50 mM Tris–HCl, 0,9% NaCl při pH 7,4 a teplotě 4 °C a pak byly sušeny 45 minut při 50 °C. Radioaktivita, vázaná na filtr byla stanovena kvantitativně pomocí počítače pro kapalinovou scintilaci.

Pro výpočet inhibiční konstanty K_i byly křivky analyzovány pomocí nelineární regrese (GraphPad Prism). Disociační konstanta K_D v případě [³H]–NMS pro každý receptor byla získána pomocí křivek nasycení za týchž podmínek, za jakých byly prováděny pokusy s antagonistickými látkami. Získané výsledky byly vyjádřeny jako průměr ze dvou nezávislých pokusů, z nichž každý byl uskutečněn ve dvojím provedení a jsou uvedeny v následující tabulce. Poměry M_2/M_3 , které jsou vyšší než 1, prokazují selektivní antagonistickou účinnost pro M_3 .

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1: (R)–3–chinuklidylchlormravenčanhydroxid

K roztoku 8,7 ml, 74,8 mmol trichlormethylchlormravenčanu ve 240 ml dichlormethanu se po kapkách při teplotě 0 °C v inertní atmosféře a za stálého míchání přidá roztok 4,75 g, 37,4 mmol (R)–3–chinuklidolu ve 240 ml dichlormethanu. Pak se směs 24 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, čímž se získá 8,46 g, 37,4 mmol bílé pevné látky, která odpovídá výslednému produktu.

IR (KBr, cm^{-1}): 3380, 2650–2500, 1776.

Příklad 1: 3–chinuklidyl–N–benzyl–N–fenylkarbamáthydrochlorid

Způsob A

K roztoku 5,1 g, 20 mmol ethyl–N–benzyl–N–fenylkarbamátu podle publikace Dannley, L. J. Org. Chem. 1957, 22, 268 a 7,63 g, 60 mmol 3–chinuklidolu ve 120 ml toluenu se přidá 800 mg, 20 mmol 60% disperze hydridu sodíku v oleji a směs se 3 hodiny vaří. V průběhu této doby se toluen oddestiluje. Surový reakční produkt se nechá zchladnout a zředí se 250 ml toluenu, promyje se vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný olej se zpracovává při teplotě místnosti působením ethanolu, nasyceného chlorovodíkem, rozpouštědlo se oddestiluje a získaná pevná látka se rozetře se směsí ethylacetátu a diethyletheru 1:1, čímž se získá 230 mg, 0,6 mmol bílé pevné látky s teplotou tání 54 °C.

Způsob B

K suspenzi 750 mg, 2,58 mmol hydrochloridu 3–chinuklidylchlormravenčanu ve 20 ml 1,2–dichlorethanu se po kapkách přidá roztok 395 mg, 2,15 mmol N–fenylbenzylaminu v 5 ml 1,2–dichlorethanu. Po skončení přidávání se směs vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Surový reakční produkt se nechá zchladnout a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek po destilaci se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu a methanolu 10:1, čímž se získá 720 mg, 1,95 mmol hydroskopické pěny, která odpovídá výslednému produktu.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400–3200, 2700–2300, 1700 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, s), 7,20–6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (1H, s), 1,92 (2H, m), 1,60 (2H, m).

5

Příklad 2: (R)–3–chinuklidyl–N–benzyl–N–fenylkarbamáthydrochlorid

Výsledný produkt byl připraven způsobem podle příkladu 1, způsob A, jako výchozí látky byly použity 390 mg, 1,5 mmol ethyl–N–benzyl–N–fenylkarbamátu, 587 mg, 4,6 mmol (R)–3–chinuklidolu a 61 mg, 1,5 mmol hydridu sodíku. Získaný materiál byl čištěn na chromatografickém sloupci při použití směsi chloroformu a methanolu 5:1 jako elučního činidla, izolovaný olejovitý materiál byl při teplotě místnosti zpracováván působením ethanolu, nasyceného chlorovodíkem a rozpouštědlo bylo oddestilováno. Získaná pevná fáze byla rozpuštěna v diethyletheru a roztok byl odpařen za sníženého tlaku při teplotě 40 °C, čímž bylo získáno 310 mg, 0,8 mmol produktu ve formě hydrochloridu jako bílá pevná látka s teplotou tání 50 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: –26,5 ($c = 1,0$, H_2O). IR (KBr, cm^{-1}): 2700–2300, 1700. $^1\text{H-NMR}$ (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, s), 7,20–6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,35 (1H, s), 1,99 (2H, m), 1,61 (2H, m).

20

Příklad 3: (R)–3–(N–benzyl–N–fenylkarbamoyloxy)–1–methyl–chinuklidiniumjodid

Roztok 300 mg, 0,89 mmol (R)–3–chinuklidyl–N–benzyl–N–fenylkarbamátu z příkladu 2 a 60 ml, 0,98 mmol methyljodidu v 9 ml acetonu se 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Surová reakční směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný pevný podíl se rozpustí v diethyletheru a odpaří ve vakuu při 40 °C, čímž se získá 480 mg, 0,89 mmol hydrokopické bílé pevné látky, odpovídající výslednému produktu. IR (film, cm^{-1}): 1690.

30

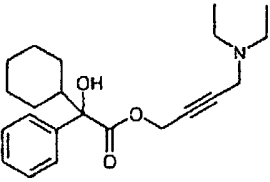
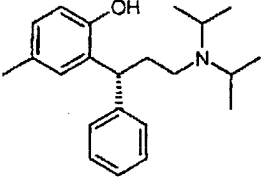
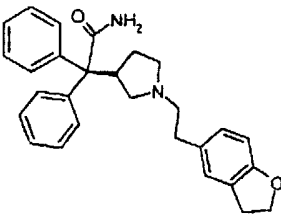
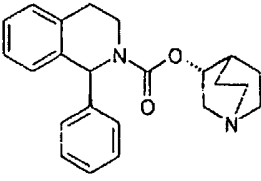
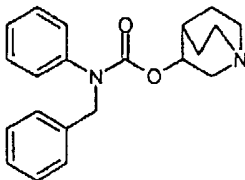
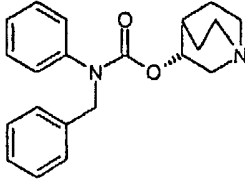
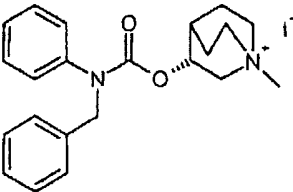
Příklad 4: N–fenyl–N–benzyl–3–chinuklidylkarbamát–N–oxid

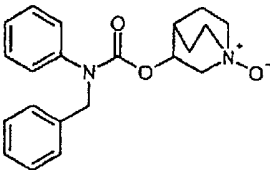
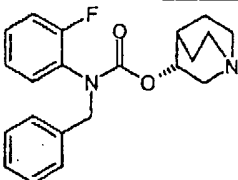
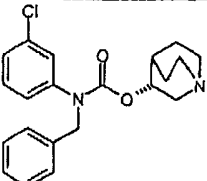
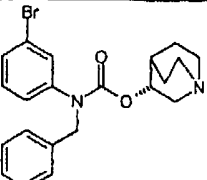
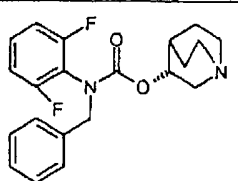
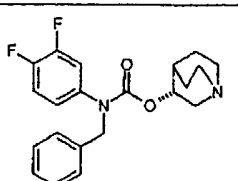
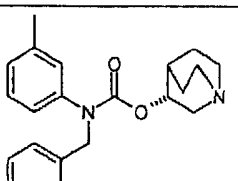
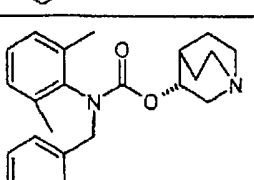
Suspenze 300 mg, 0,9 mmol N–fenyl–N–benzyl–3–chinuklidylkarbamátu ve 20 ml dichlormethanu a 95 mg, 1,1 mmol hydrogenuhlčitanu sodného se zchladí na 0 °C a pak se přidá 567 mg, 1,1 mmol 70% kyseliny m–chlorperoxybenzoové. Reakční směs se nechá zteplat na teplotu místnosti za stálého míchání v průběhu 1 hodiny. Pak se organická vrstva promyje 5% roztokem thiosulfátu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek po destilaci se čistí chromatografií na sloupci při použití směsi chloroformu a methanolu 5:1 jako elučního činidla. Tímto způsobem se získá 589 mg, 0,82 mmol bezbarveného olejovitého výsledného produktu. IR (film, cm^{-1}): 1702.

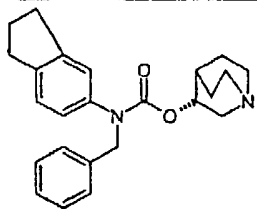
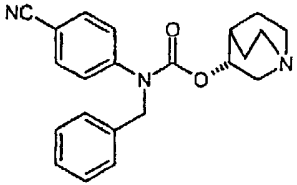
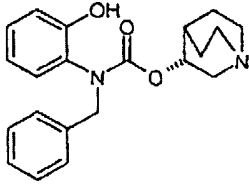
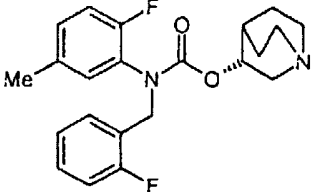
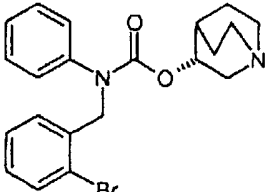
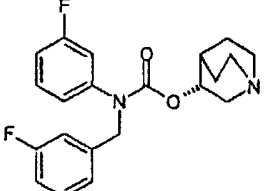
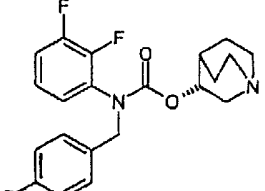
40

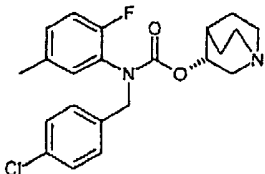
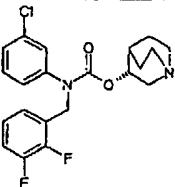
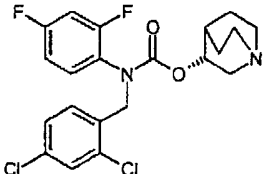
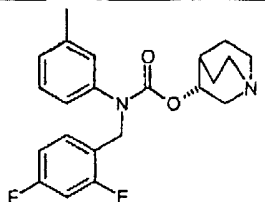
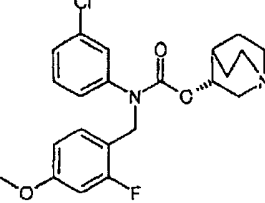
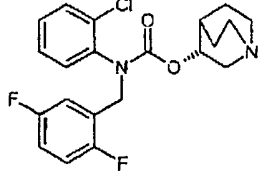
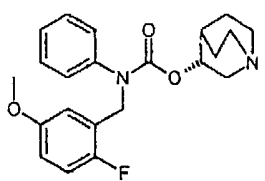
V následující tabulce jsou uvedeny příklady dalších látek, které byly připraveny analogickým způsobem jako v předchozích příkladech. V tabulce je uvedena antagonistická účinnost látek proti lidskému receptoru M_3 , vyjádřená jako konstanta pro vazbu K_i v nM, údaje jsou uvedeny ve sloupci, označeném M_3 . Poměr mezi afinitami k receptorům M_2 a M_3 je uveden ve sloupci, označeném M_2/M_3 . Hodnota, která je vyšší než 1, prokazuje selektivnost pro receptor M_3 .

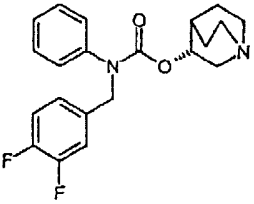
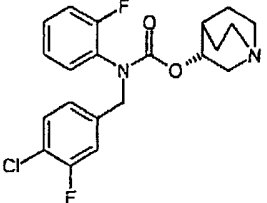
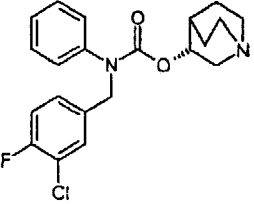
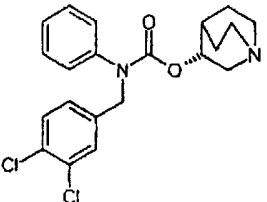
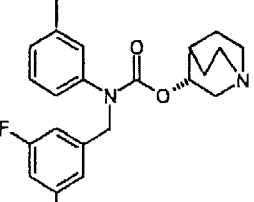
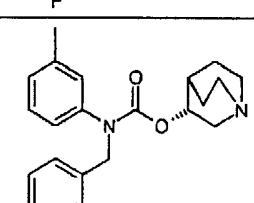
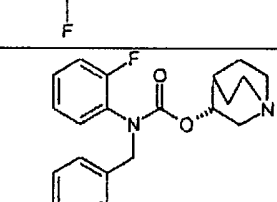
45

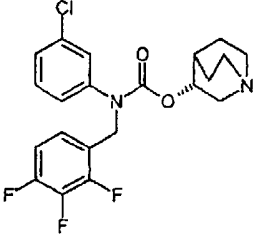
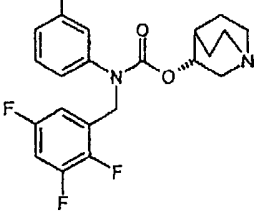
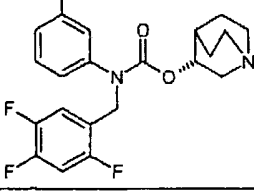
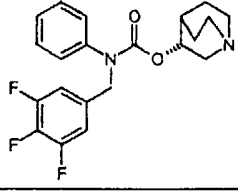
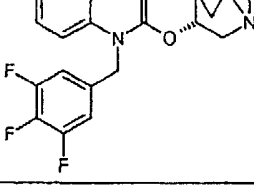
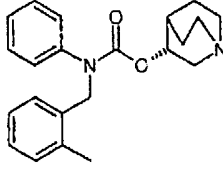
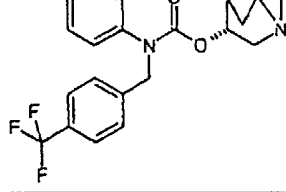
Ex.		M3	M2/M3	IR(cm ⁻¹)
OXYBUTININ		1,29	14	-
TOLTERODIN		47,5	1	-
DARIFENACIN		2,23	28	-
YM-905		1,72	24	-
1		0,45	10	1700,0
2		0,31	5	1700,0
3		2,6	7	1690,9

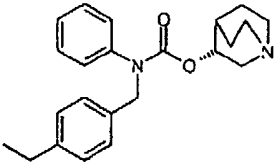
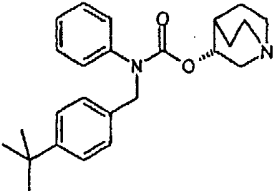
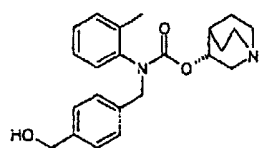
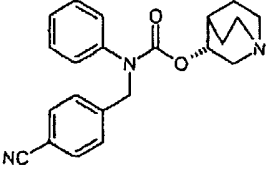
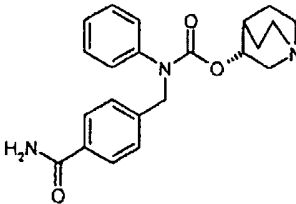
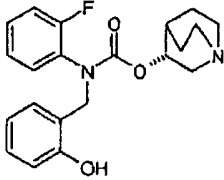
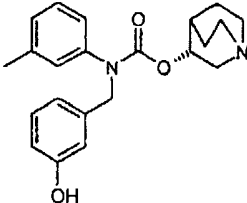
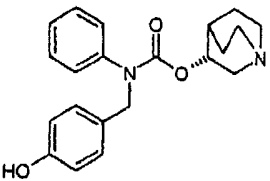
4		-	-	1702,3
5		0,047	47	1706,1
6		0,21	87	1704,1
7		2,05	19	-
8		0,2	11	1712,7
9		19,6	9	1713,6
10		0,14	44	1693,8
11		6,12	11	1697,7

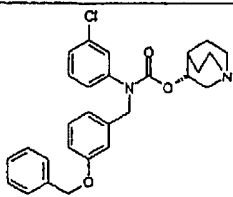
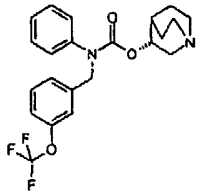
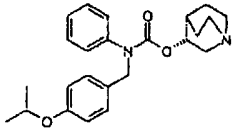
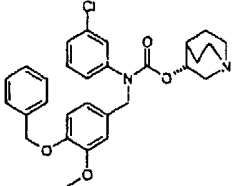
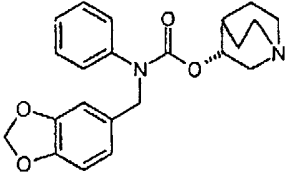
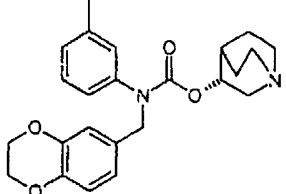
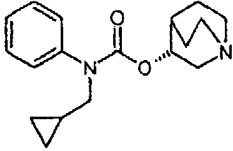
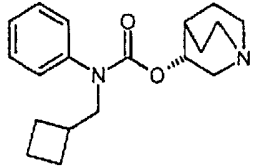
12		30,7	6	1687,9
13		4,31	17	1702,3 2229,8
14		0,31	21	1702,0 3460,5
15		0,53	21	1702,2
16		4,23	13	1712,0
17		0,054	196	1704,1
18		0,92	154	-

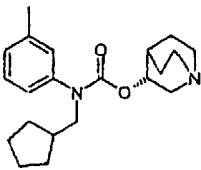
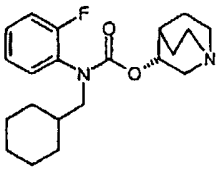
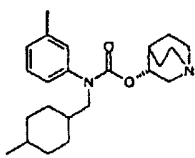
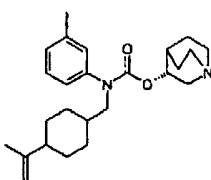
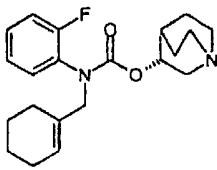
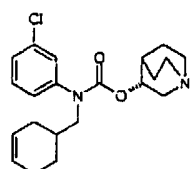
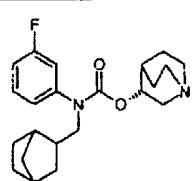
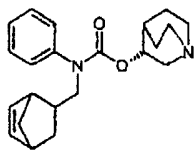
19		1,2	23	1707,6
20		0,33	149	1706,1
21		104,5	5	1714,0
22		0,51	21	1700,0
23		0,73	118	1694,1
24		0,48	33	1707,9
25		1,7	19	1693,6

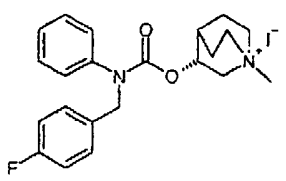
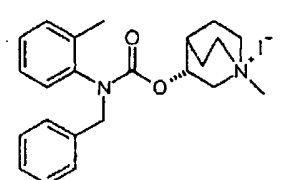
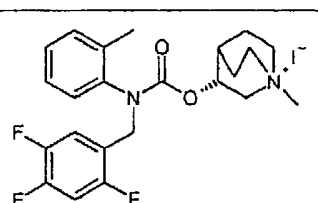
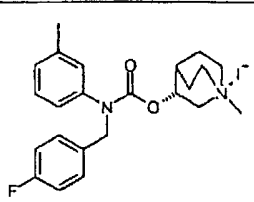
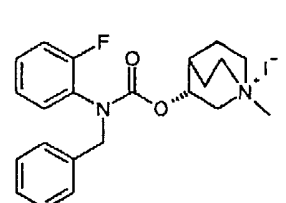
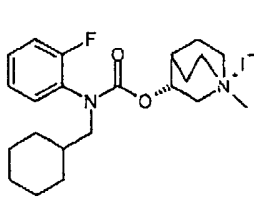
26		0,1	50	1697,8
27		0,37	92	1704,1
28		1,5	35	1693,6
29		1,4	50	1715,3
30		0,09	74	1694,1
31		0,32	52	1698,2
32		3,3	19	-

33		0,4	142	1701,3
34		0,3	90	1693,5
35		0,031	839	1699,7
36		0,04	545	1698,0
37		0,66	134	1703,8
38		0,23	40	1702,5
39		0,32	84	1701,8

40		0,066	92	1700,3
41		0,11	271	1701,9
42		1,17	38	1697,7 3360,0
43		0,9	31	1698,2 2226,0
44		7,7	6	-
45		0,18	37	1706,2 3000- 3400
46		0,15	33	1693,8 3420
47		5,7	33	1692,6 3270,3

48		0,43	24	1704,1
49		10,1	7	1701,5
50		0,84	26	1698,0
51		51,9	3	-
52		1,2	25	1708,4
53		1,25	26	1701,7
54		0,6	32	1696,0
55		0,35	110	1698,6

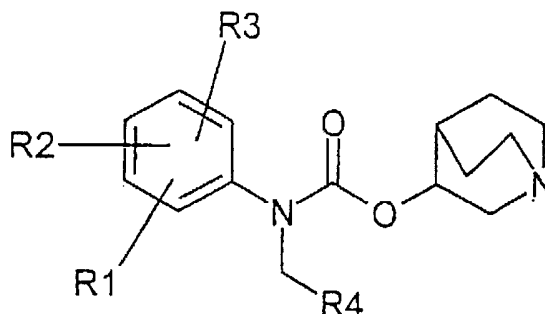
56		0,75	37	1693,6
57		0,025	300	1705,1
58		0,088	93	1704,1
59		0,77	90	-
60		0,02	48	1710,6
61		0,35	74	1704,5
62		0,22	115	1707,6
63		0,06	64	1696,3

64		3,6	30	-
65		14,3	13	1694,0
66		4,7	18	1702,5
67		3,8	19	1698,1
68		9,9	5	1706,9
69		14,1	8	1715,5

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Karbamáty obecného vzorce I



(I),

kde

- 10 R1, R2 a R3 jsou zbytky, které se nezávisle volí ze skupiny H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, karbamoylamino, C1-C4alkylthioskupina, C1-C4alkoxyskupina, C1-C4alkoxyskupina, substituovaná alespoň jedním substituentem ze skupiny atom fluoru nebo C1-C4alkyl a C1-C4alkyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny atom fluoru nebo hydroxyskupina, přičemž R1 a R2 nebo R2 a R3 mohou tvořit dvoj vazný zbytek ze skupiny -CH₂-CH₂-CH₂- a -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; R4 se volí ze skupiny cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, norbornenyl, bicyklo[2.2.1]heptanyl, 2-, 3-thienyl, 2-, 3-furyl, 2-, 3-, 4-pyridyl, 1-, 2-naftyl, 1-, 2-benzodioxolanyl, 1-, 2-benzodioxanyl, fenyl a fenyl substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, karbamoylamino, hydroxykarbonyl, C1-C4alkoxykarbonyl, C1-C4alkylthioskupina, C1-C4alkyl, C1-C4alkoxyl, C1-C4alkyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny atom fluoru nebo hydroxyskupina a C1-C4alkoxyl, substituovaný jedním nebo větším počtem atomů fluoru,

25 a jejich stereoizomery, směsi stereoizomerů, farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné solváty, jakož i farmaceuticky přijatelné C1-C4alkylamoniové soli na dusíkovém atomu chinuklidylové skupiny a také N-oxidy na tomto atomu dusíku.

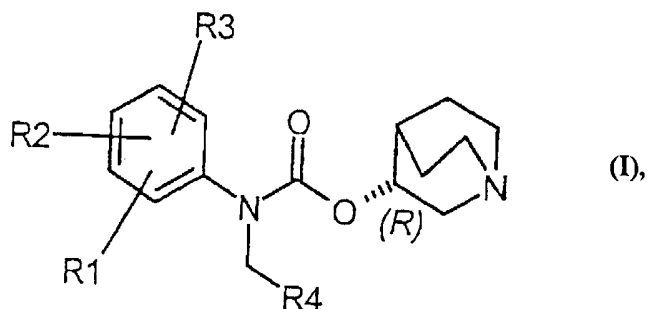
- 30 2. Karbamáty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R4 znamená fenyl nebo fenyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, karbamoylamino, hydroxykarbonyl, C1-C4alkoxykarbonyl, C1-C4alkylthioskupina, C1-C4alkyl, C1-C4alkoxyl, C1-C4alkyl, substituovaný jedním nebo několika substituenty ze skupiny atom fluoru nebo hydroxyskupina a C1-C4alkoxyl, substituovaný jedním nebo větším počtem atomů fluoru.

- 35 3. Karbamáty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R4 znamená zbytek ze skupiny cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, norbornenyl, bicyklo[2.2.1]-heptanyl, 2-, 3-thienyl, 2-, 3-furyl, 2-, 3-, 4-pyridyl, 1-, 2-naftyl, 1-, 2-benzodioxolanyl a 1-, 2-benzodioxanyl.

- 40 4. Karbamáty podle některého z nároků 1 až 3, obecného vzorce I, v němž se atom dusíku chinuklidylového kruhu účastní tvorby farmaceuticky přijatelné C1-C4alkylamoniové soli.

5. Karbamáty podle některého z nároků 1 až 3, obecného vzorce I, v němž atom dusíku chinuklidinového kruhu tvoří N-oxid.

6. Karbamáty podle některého z nároků 1 až 5, obecného vzorce I



5

v němž atom uhlíku v poloze 3 chinuklidinového kruhu má konfiguraci (R).

7. Použití karbamátových sloučenin podle některého z nároků 1 až 6, pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro léčení inkontinence moči.

10

8. Použití podle nároku 7, při němž je inkontinence moči vyvolána nestabilním močovým měchýřem.

9. Použití karbamátů podle některého z nároků 1 až 6, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení syndromu dráždivého tračníku.

15

10. Použití karbamátů podle některého z nároků 1 až 6, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení chorob dýchacích cest.

20

11. Použití podle nároku 10, při němž je chorobou dýchacích cest chronické obstruktivní plicní onemocnění, chronický zánět průdušek, astma, rozedma plic nebo rýma.

12. Použití karbamátu podle některého z nároků 1 až 6 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení očních chorob.

25

30

Konec dokumentu
