

3370/91

LEJÁRÓ
TALÁLMÁNY

59401

eljárás

8-Azabicyclo[3.2.1]oktalin-8-tilizolidinonok és eljárás a
vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyá-
szati készítmények előállítására

HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1991. 10. 25.

Elsőbbsége: 1990. 10. 26. (603,491)

Amerikai Egyesült Államok

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás (1) általános képletű vegyü-
letek, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy optikailag aktív
izomerjeik - ahol R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot
vagy rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, R^3 és R^4 egymástól
függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot
jelent, X és Y egymástól függetlenül lehet hidrogénatom,
rövidszénláncú alkil-, alkoxycsoport, halogénatom, vagy rövid-
szénláncú trifluor-metil-csoport; m értéke 2, 3 vagy 4 - elő-
állítására.

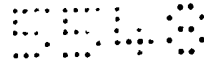
A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy egy (2)
általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és m jelen-
tése a fenti - (3) általános képletű vegyülettel - ahol X és Y
jelentése a fenti - kondenzálunk.

Az (1) általános képletű vegyületek antiipinidolok típus
alá tartoznak



1991. 10. 25.

33 70/91



A

KÉPVISELŐ:
DANUBIA SZABADALMI ÉS
VÉDJEGY IRODA KFT
BUDAPEST

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

N805

59401

0570451/02
AGIK31/46

Eljárás

8-Azabiciklo[3.2.1]oktilalkil-tiazolidinonok és eljárás a
vegyületek előállítására és ^e vegyületeket tartalmazó gyógyá-
szati készítmények *essalibon*

HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

HRIB Nicholas J.

Somerville

JURCAK John G.

Somerset

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1991. 10. 25.

Elsőbbsége: 1990. 10. 26. (603,491)

Amerikai Egyesült Államok

73404-1023-KY/KmO



A találmány tárgya új 8-azabiciklo[3.2.1]oktilalkil-tiazolidinonok és eljárás a vegyületek előállítására, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

A vegyületek antipszichotikus hatással rendelkeznek, és ezért gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

A találmány közelebbről (1) általános képletű 3-difenil-metoxi-8-azabiciklo[3.2.1]oktilalkil-tiazolidinonokra vonatkozik, ahol R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, X és Y egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, alkil-, alkoxics csoport, halogénatom, vagy trifluor-metil-csoport; m értéke 2, 3 vagy 4, vagy ezek optikailag aktív izomerjei vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, pszichózisok kezelésére alkalmasak önmagukban vagy más inert segédanyagokkal összekeverve.

Előnyös 3-difenil-metoxi-8-azabiciklo[3.2.1]oktilalkil-tiazolidinonok azok a vegyületek, ahol R^1 és R^2 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy alkilcsoport, és m értéke 4.

A leírásban és az igénypontokban az alkilcsoport kifejezés egyenes vagy elágazó láncú csoport lehet, amely nem tartalmaz telítetlen kötést, és 1 - 7 szénatomos, előnyösen metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 1-pentil-, 2-pentil-, 3-hexil-, 4-heptil-csoport lehet. Az alkoxics csoport kifejezés egy olyan egyértékű szubsztituens, amely éter oxigéneken keresztül kötődő alkilcsoportból áll, és a szabad vegyértéke az éter oxigénből ered, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, 1,1-dimetil-etoxi-, pentoxi-, 3-metil-pentoxi-, 2-etil-pentoxi-



stb. A halogén kifejezés lehet klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom.

A rövidszénláncú csoportoknál a rövidszénláncú kifejezés arra utal, hogy a szénváz legfeljebb 6 szénatomos.

A találmány szerinti vegyületek közül azok, amelyekben hiányzik a szimmetria elem, optikailag aktív antipódok formájában és racém formában fordulnak elő. Az optikailag aktív antipódot előállíthatjuk a megfelelő racém formából standard optikai rezolválási módszerekkel, beleértve például a vegyületek diasztereomer sóinak szétválasztását olyan vegyületek esetében, melyeknél bázikus aminocsoport fordul elő, valamint egy optikailag aktív sav, vagy pedig kiindulhatunk az optikailag aktív prekursorból a szintézis során.

A találmány kiterjed valamennyi optikai izomerre és racém formára. A használt képletek magukban foglalják a vegyületek optikailag aktív izomerjeit is.

Az (1) képletű új 8-azabicyklo[3.2.1]oktilalkil-tiazolidinonokat úgy állítjuk elő, hogy egy (2) képletű 3-(haloalkil)-4-tiazolidinont, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és m jelentése a fenti, és Hal jelentése halogénatom, és amelynek előállítása megtalálható a 0 316 723 számú európai szabadalmi bejelentésben, egy (3) képletű 3-difenil-metoxi-8-azabicyklo[3.2.1]oktánnal - ahol X és Y jelentése a fenti - kondenzálunk. A kondenzálást úgy hajtjuk végre, hogy a (2) képletű halogenidet (3) képletű azabicyklo[3.2.1]oktánnal savmegkötőszer, egy helyettesítést elősegítő szer és egy megfelelő oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Savmegkötők közül megemlíthetők az alkálifém-karbonátok

és alkálifém-hidrogén-karbonátok, például lítium-karbonát, nátrium-karbonát és kálium-karbonát, lítium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát és kálium-hidrogén-karbonát. Előnyös a kálium-karbonát. A helyettesítést elősegítő szerek közül megemlíthetők az alkálifém-halogenidek, például nátrium-jodid és kálium-jodid, nátrium-bromid és kálium-bromid. Előnyös a kálium-jodid. Oldószerek közül alkalmazhatók például a dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid, hexametil-fosforamid és acetonitril. Előnyös az acetonitril. A kondenzálási hőmérséklet nem kritikus, kívánatos azonban, hogy a kondenzálást 50 °C és a kondenzálás közegének reflux hőmérséklete között hajtsuk végre, a megfelelő konverziós fok elérésének biztosítására. A reakció hőmérséklete 70 °C és a kondenzáló közeg reflux hőmérséklete közötti tartományban előnyös.

A találmány szerinti 8-azabicyclo[3.2.1]oktil-alkil-tiazolidinonok alkalmasak pszichózis kezelésére annál a képességüknél fogva, hogy gátolják az apomorfinnal előidézett mázást az emlősöknél.

Az antipszichotikus hatást a mászó egér kísérlettel határozzuk meg P. Protais és mtsai módszeréhez hasonlóan: Psychopharmacol., 50, 1 (1976) és B. Costall, Eur. J. Pharmacol., 50, 39 (1978).

23-27 g testtömegű CK-1 hímnemű egereket standard laboratóriumi körülmények között helyezünk el csoportokban. Az egereket egyéenként 4"x4"x10" méretű vasdrót ketrecekbe helyezzük. Az egereket hagyjuk alkalmazkodni 1 óra hosszat, hogy megismerkedjenek az új környezettel. Ezután szubkután 1,5 mg/kg apomor-



fint injektálunk, ez egy olyan dózis, amely 30 perc alatt valamennyi egerben mászást idéz elő. Az antipszichotikus hatás tesztelésére szolgáló vegyületeket intraperitoneálisan fecskendezzük be 30 perccel azelőtt, hogy 10 mg/kg szkrínelő dózisban apomorfint fecskendeznénk be.

A mászás kiértékelésére háromszor olvassuk le az eredményeket, az apomorfin adagolás után 10, 20 illetve 30 perccel a következő skála szerint:

<u>Mászási viselkedés</u>	<u>Értékskála</u>
Egerek:	
4 mancsuk a földön (nincs mászás)	0
2 mancs a falon (ágaskodás)	1
<u>4 mancs a falon (teljes mászás)</u>	<u>2</u>

Azokat az egereket, amelyek konzisztensen másznak az apomorfin injekció előtt, eltávolítjuk.

Amikor az apomorfinos mászás teljesen kifejlődik, akkor az állatok szinte mozdulatlanul lógnak a ketrec rácsokon hosszú ideig. Ezzel ellentétben az egyszerű motor stimulációnak betudható mászás rendszerint csak néhány másodpercig tart.

A mászási pontokat egyenként adjuk össze (maximális pontszám egerenként 6, 3 leolvasás alatt), a kontrollcsoport össz pontszámát 100-nak tekintjük (a közeget intraperitoneálisan, az apomorfint szubkután adagoljuk). Az ED₅₀ értékeket 95 %-os megbízhatósági határokkal, lineáris regressziós analízissel számítjuk ki. A 8-azabiciklo[3.2.1]oktil-alkil-

-tiazolidinonok antipszichotikus hatását kifejező ED₅₀ értékeket, valamint a két standard antipszichotikum ED₅₀ értékét az I. táblázat tartalmazza.

I. Táblázat

Vegyület neve	Antipszichotikus hatás ED ₅₀ (mg/kg)
3-[4-[3-(difenil-metoxi)- -8-azabiciklo[3.2.1]oktán-8-il]- -butil]-5-metil-4-tiazolidinon- -hidroklorid	12,1
3-[4-[3-(difenil-metoxi)- -8-azabiciklo[3.2.1]oktán-8-il]- -butil]-5,5-dimetil-4- -tiazolidinon-hidroklorid	7,73
haloperidol (standard)	0,16
tioridazin (standard)	4,1

Az antipszichotikus hatást akkor érzük el, hogyha a 8-azabiciklo[3.2.1]oktilalkil-tiazolidinonokat az ilyen kezelést igénylő szubjektumnak 0,01 - 50 mg/testtömeg kg napi dózisban adagoljuk orálisan, parenterálisan vagy intravénásan. Különösen előnyös hatásos dózistartomány a napi 1-5 mg/testtömeg kg. Nyilvánvaló azonban, hogy ezeket a dózistartományokat a

speciális igényeknek és az adagoló személy szaktudásának megfelelően lehet beállítani. Ezek a dózisok csak példaszervek, és a találmány nem korlátozódik ezekre a dózisokra.

A nemkívánatos extrapiramidális mellékhatás potenciálját az apomorfin sztereotipia gátlási kísérletben határozzuk meg N.E. Anden és mtsai. módszeréhez hasonlóan [J. Pharma. Pharmacol., 19, 627 (1967) és A.M. Ernst és mtsai., Psychopharmacologia (Berl.) 10, 316 (1967)].

Ebben a kísérletben 125 - 200 g testtömegű, hímnemű Wistar törzsű patkányokat használunk és a takarmány és víz használata tetszőleges. A gyógyszert desztillált víz alkalmazásával készítjük el, és hogyha a gyógyszer oldhatatlan, akkor megfelelő felületaktív anyagot is adunk hozzá. Az adagolás módja változó lehet, és a dózis volumene 10 ml/kg. Első szkrínelés céljából egy hatos méretű csoportot használunk. A gyógyszert 1 órával a kiértékelés előtt adagoljuk, és az állatokat 24 x 14 x 13 cm-es tiszta műanyag ketrecekbe helyezzük. A kontroll csoport csak oldószert kap. Apomorfin hidroklorid oldatot állítunk elő 15 mg/10 ml koncentrációban egy 0,03 %-os aszkorbinsavas törzsoldatban (30 mg aszkorbinsav 100 ml 1 %-os fiziológiai sóoldatban), hogy ily módon növeljük az apomorfin hidroklorid stabilitását az oldatban. Az apomorfin hidroklorid-oldatot 1,5 mg/kg dózisban adagoljuk szubkután, 1 ml/kg dózistérfogatban. A gyógyszer beadása után 50 perccel sztereotípiás viselkedést veszünk észre. A sztereotípiás hatást úgy definiáljuk, hogy szimatolási, nyalási vagy rágási viselkedés lép fel ismétlődő módon, és ezt a következőképpen értékeljük: állandó szimatolás,

nyalás vagy rágás megszakítás nélkül; az állatot védettnek tekintjük, ha ez a viselkedés megszakad.

A gyógyszer hatásosságának százalékát az egyes csoportokban védett állatok számával határozzuk meg. Az ebben a kísérletben alacsony hatást mutató antipszichotikumok esetében azt várnánk, hogy kevés hajlamot mutatnak nemkívánatos extrapiramidális mellékhatások előidézésére, és/vagy késleltetett mozgászavar kiváltására emlősökben [N.C. Moore és S. Gershon, *Clinical Neuropharmacology*, 12, 167 (1989)].

Egy dózis-választ hasonlóan hajtunk végre, mint a primer szkrínélést, azzal az eltéréssel, hogy tízes csoportokat használunk, és az állatok dozírozása rendszertelenül történik. Az egyik csoport oldószert kap. A sztereotípiás ED₅₀ értékeket probit analízissel számítjuk ki.

A 8-azabiciklo[3.2.1]oktilalkil-tiazolidinonok apomorfinnal indukált sztereotípiájának gátlását és két standard hasonló értékét a II. táblázat mutatja.

II. Táblázat

Vegyület	Dózis (mg/test- tömeg kg)	Apomorfinnal elő- idézett sztereotípia gátlása %
3-[4-[3-(difenil-metoxi)- -8-azabiciklo[3.2.1]oktán- -8-il]-butil]-5-metil-4- -tiazolidinon-hidroklorid	20	0

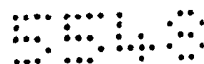
II. Táblázat

(folytatás)

Vegyület	Dózis (mg/test- tömeg kg)	Apomorfinnal elő- idézett sztereotípi- a gátlása %
3-[4-[3-(difenil-metoxi)- -8-azabiciklo[3.2.1]oktán- -8-il]-butil]-5,5-dimetil- -4-tiazolidinon-hidroklorid	40	17
haloperidol (standard)	0,2	50
tioridazin (standard)	16	50

A találmány szerinti vegyületek:

- a.) 3-[2-[3-(difenil-metoxi)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-8-il]-etil]-5,5-dimetil-4-tiazolidinon;
- b.) 3-[3-[3-(difenil-metoxi)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-8-il]-propil]-5,5-dimetil-4-tiazolidinon;
- c.) 3-[4-[3-(2-metil-fenil-fenil-metoxi)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-8-il]-butil]-5,5-dimetil-4-tiazolidinon;
- d.) 3-[4-[3-(2-bróm-fenil-fenil-metoxi)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-8-il]-butil]-5,5-dimetil-4-tiazolidinon; és
- e.) 3-[4-[3-(2-trifluor-fenil-metoxi)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-8-il]-butil]-5,5-dimetil-4-tiazolidinon.



A találmány szerinti vegyületek hatásos mennyiségét bármilyen módszerrel adagolhatjuk, például orálisan kapszula vagy tablettá formájában, vagy parenterálisan steril oldat vagy szuszpenzió formájában, és bizonyos esetekben steril oldat formájában intravénásan. A szabad bázis végtermékek hatásosak ugyan önmagukban, de ezeket előnyös kikészíteni, és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sók formájában adagolni a stabilitás fokozására, a kristályosítás könnyebbé tételére és az oldékonyság megnövelésére, stb.

Gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sók közül előnyösek az ásványi savak sói, például sósav, kénsav, salétromsav sói, valamint az egyértékű karbonsavak sói, például ecetsav, propionsav stb. sók, továbbá kétértékű karbonsav sók, például maleinsav, fumársav, oxálsav sói, és a háromértékű karbonsavak sói, például karboxi borostyánkősav, citromsav, stb.

A találmány szerinti hatóanyagokat adagolhatjuk orálisan például inert hígítóval vagy ehető hordozóval összekeverve. Ezeket zselatin kapszulába zárhatjuk vagy pedig tablettákká préselhetjük. Orális adagolás céljából a fenti vegyületeket segédanyagokkal keverhetjük össze, és használhatjuk tablettá, kapszula, elixír, pasztilla, szuszpenzió, szirup, ostya, rágógumi stb. formájában. A készítmények előnyösen legalább 0,5 % hatóanyagot tartalmaznak, de ez a kívánt formától függően változhat, és 4 - 75 % között változhat az egység tömegére vonatkoztatva. A készítményben olyan mennyiségű hatóanyagot használunk, hogy megfelelő dózist kapjunk. Az előnyös készítmények orális dózisegység formában 1 - 300 mg hatóanyagot



tartalmaznak.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák stb. az alábbi komponenseket tartalmazhatják: kötőanyag, például mikrokristályos cellulóz, tragantmézga vagy zselatin, segédanyag, például keményítő vagy laktóz, szétesést elősegítő szer, például algin-sav, primogél, kukorica-keményítő, stb, kenőanyag, például magnézium-sztearát vagy Sterotok, csúszást elősegítő szer, például kolloid szilícium-dioxid, édesítőszer, például szacharóz vagy szacharin, vagy ízesítőszer, például fodormenta, metil-szalicilát vagy narancs ízesítés. Ha a dózisegység kapszula, akkor a fenti komponenseken kívül tartalmazhat még folyékony hordozóként például zsír olajat. Más dózisegység formák további anyagokat tartalmazhatnak, melyek a dózisegység fizikai formáját módosítják, ilyenek például a bevonatok. A tablettákat vagy pirulákat tehát bevonhatjuk cukorral, sellakkal vagy más enteroszolvens bevonó anyaggal. A szirup tartalmazhat még a hatóanyagokon kívül szacharózt, például édesítőszeret és bizonyos konzerválószerket, festékeket, színezékeket és ízesítőszereket. A különböző gyógyászati segédanyagok szükségszerű tulajdonsága, hogy gyógyászatilag tiszták legyenek, és nem toxikusak a használt mennyiségben.

Parenterális adagolás céljából a hatóanyagot kikészíthetjük oldat vagy szuszpenzió formájában, a készítmények legalább 0,1 % fenti anyagot tartalmaznak, de ez változhat 0,5 és 50 tömeg % között. Az ilyen készítményekben a hatóanyag mennyiségét úgy választjuk meg, hogy megfelelő dózist kapjunk. Az előnyös készítmények a találmány szerint parenterális dózis egység

esetében 0,5 - 100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

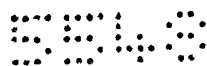
Az oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatnak még steril hígítószeret, például injekciós vizet, fiziológiai sóoldatot, szilárd olajokat, polietilén-glikolt, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószeret, antibakteriális szeret, például benzilalkoholt, vagy metil-parabéneket, antioxidánst, például aszkorbinsavat vagy nátrium-hidrogén-szulfidot, kelátképző szeret, például etilén-diamin-tetraecetsavat, puffert, például acetátot, citrátot vagy foszfátot, vagy tónust beállító szeret, például nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítményeket alkalmazhatjuk ampullában, eldobható fecskendőben vagy többdózisú fiolában, mely készülhet üvegből vagy műanyagból.

Az alábbi példákkal szemléltetjük a találmány további részleteit.

1. Példa

**3-[4-(3-Difenil-metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-8-il]-
-butil]-5-metil-4-tiazolidinon-hidroklorid**

5,25 g 3-(4-bróm-butil)-5-metil-4-tiazolidinon, 3-(difenil-metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán, 5 g kálium-karbonát és 200 mg nátrium-jodid 160 ml vízmentes acetonitrillel készített elegyét 6 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt nitrogén áramban keverés közben. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és további 48 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, és eluálószerként metanol és diklór-metán 1:1 arányú elegyét használjuk.



A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterben felvesszük és a hidrokloridot sósav dietil-éterben történő hozzáadásával kicsapjuk. A csapadékot összegyűjtjük, diklór-metán és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk és 4,17 g, 46,4 % terméket kapunk, amely 200 - 203 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{28}H_{37}ClN_2O_2S$ képletre számítva:

Számított: C % = 67,11, H % = 7,44, N % = 5,59;

Talált: C % = 67,15, H % = 7,43, N % = 5,58.

2. Példa

**3-[4-(3-Difenil-metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-8-il]-
-butil-5,5-dimetil-4-tiazolidinon-hidroklorid**

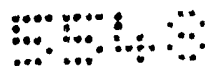
5 g 3-(4-bróm-butil)-5,5-dimetil-4-tiazolidinon, 6,06 g 3-difenil-metoxi-8-azabicyclo[3.2.1]oktán, 8 g kálium-karbonát, 250 mg nátrium-jodid és 200 ml acetonitril elegyét 80 °C hőmérsékleten melegítjük nitrogén áramban. 18 óra múlva az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és leszűrjük. A szűrési lepenyét diklór-metánnal mossuk, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 230 ml éterben felvesszük, 2 x 100 ml 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal 150 ml vízzel és 150 ml telített sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként 1 % ammónium-hidroxid, 9 % metanol és 90 % diklór-metán elegyét használjuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és egyesítjük. A hidroklorid sőt sósav éteres oldatának hozzáadásával csapjuk ki.

Diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 2,2 g, 22 % cím szerinti vegyületet kapunk, amely 151 - 153 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{29}H_{39}ClN_2O_2$ képletre számítva:

Számított: C % = 67,61, H % = 7,63, N % = 5,44;

Talált: C % = 67,36, H % = 7,53, N % = 5,39.



Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sói, ahol R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, X és Y egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, alkoxicsoport, halogénatom, vagy rövidszénláncú trifluor-metil-csoport; m értéke 2, 3 vagy 4, vagy ezek optikailag aktív izomerjei.

2. Eljárás (1) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag elfogadható sói, vagy optikailag aktív izomerjei - ahol R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, X és Y egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, alkoxicsoport, halogénatom, vagy rövidszénláncú trifluor-metil-csoport; m értéke 2, 3 vagy 4 - előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (2) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és m jelentése a fenti - (3) általános képletű vegyülettel - ahol X és Y jelentése a fenti - kondenzálunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kondenzációt savmegkötőszer, helyettesítést elősegítő szer és megfelelő oldószer jelenlétében végezzük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savmegkötőszerként kálium-karbonátot és helyettesítést

elősegítő szerként kálium-jodidot használunk.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (1) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom és rövidszénláncú alkilcsoport, és m értéke 4, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat használjuk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás 3-[4-(3-difenil-metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-8-il]-butil]-5-metil-4-tiazolidinon előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagot használjuk.

7. A 2. igénypont szerinti eljárás 3-[4-(3-difenil-metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-8-il]-butil-5,5-dimetil-4-tiazolidinon előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagot használjuk.

8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 2. igénypont szerint előállított (1) általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y és m értéke az 1. igénypontban megadott, vagy optikailag aktív izomerjét vagy gyógyászatilag alkalmas sóját gyógyászatilag elfogadható hordozókkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A meghatalmazott:

