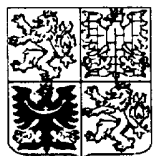


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2547-94**

(22) Přihlášeno: **14. 10. 94**

(30) Právo přednosti:
15. 10. 93 US 93/137443

(40) Zveřejněno: **17. 05. 95**
(Věstník č. 5/95)

(47) Uděleno: **05. 03. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 491/06

A 61 K 31/55

// (C 07 D 491/06,

C 07 D 307:26, C 07 D 223:04)

(73) Majitel patentu:

HOECHST MARION ROUSSEL, INC., Kansas
City, MO, US;

(72) Původce vynálezu:

Kosley Raymond W. jr., Bridgewater, NJ, US;
Davis Larry, Sergeantsville, NJ, US;
Taberna Veronica, Union, NJ, US;

(74) Zástupce:

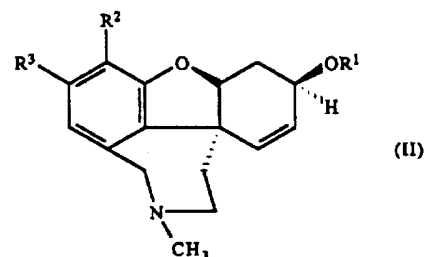
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název vynálezu:

**Galanthaminové deriváty
a farmaceutický prostředek je obsahující**

(57) Anotace:

Galanthaminové deriváty obecného vzorce II, ve kterém znamená R^1 atom vodíku, (C_1-C_{12}) alkylkarbonylovou skupinu, (C_1-C_{12}) alkoxykarbonylovou skupinu, $mono(C_1-C_{12})$ alkylaminokarbonylovou skupinu, nebo $di(C_1-C_{12})$ alkylaminokarbonylovou skupinu, R^2 představuje (C_1-C_{18}) monoalkylaminokarbonyloxyskupinu, (C_1-C_{12}) dialkylaminokarbonyloxyskupinu nebo aryl (C_1-C_4) alkylaminokarbonyloxyskupinu, a R^3 je atom vodíku, atom halogenu nebo (C_1-C_4) alkylovou skupinu, a farmaceuticky přijatelné adiční soli odvozené od těchto sloučenin. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčení paměťových dysfunkcí charakterizovaných snížením cholinergní funkce. Farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny, použití těchto sloučenin pro výše uvedené účely.



(II)

Galanthaminové deriváty a farmaceutický prostředek je obsahujícíOblast techniky

5

Vynález se týká určitých nových galanthaminových derivátů, farmaceutických prostředků obsahujících tyto látky a použití těchto galanthaminových derivátů jako léčiv při zmírňování různých paměťových dysfunkcí.

10

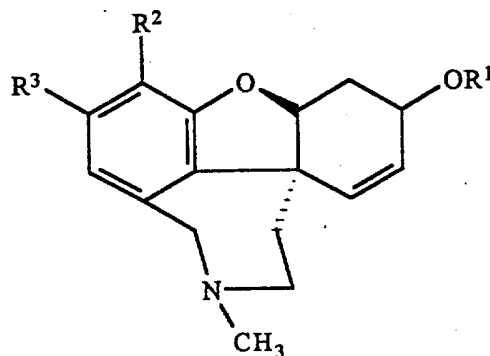
Dosavadní stav techniky

Pokud se týče dosavadního stavu techniky jsou podobné sloučeniny uváděny v mezinárodní patentové přihlášce PCT WO88/08708. Tyto sloučeniny se ovšem liší charakterem a umístěním jednotlivých substituentů a odlišnou účinností.

15

Podstata vynálezu

20 Vynález se obecně týká galanthaminových derivátů obecného vzorce I:



(I),

ve kterém znamená:

- 25 R^1 atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 12 atomů uhlíku, monoalkylaminokarbonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části,
- 30 R^2 představuje monoalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 18 atomů uhlíku v alkylové části, dialkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části nebo arylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a
- 35 R^3 představuje atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž aryl znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo má jeden, dva nebo tři substituenty nezávisle vybrané ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylové skupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenu a
- 40 trifluormethylovou skupinu, a farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od těchto sloučenin.

Tyto uvedené sloučeniny jsou vhodné pro inhibování acetylcholinesterázy a při zmírňování různých paměťových dysfunkcí, které jsou charakterizovány poklesem cholinergní funkce, jako je například Alzheimerova nemoc.

5 Výhodné jsou galanthaminové deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém znamená:

- R^1 atom vodíku, monoalkylaminokarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 12 atomů uhlíku,
- 10 R^2 představuje monoalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku nebo fenylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, a
- 15 R^3 představuje atom vodíku nebo atom halogenu, a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

Z této skupiny jsou výhodné galanthaminové deriváty obecného vzorce I, ve kterém znamená:

- 20 R^1 atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku,
- R^2 představuje monoalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku nebo fenylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, a
- 25 R^3 představuje atom vodíku, a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

30 Z této skupiny jsou rovněž výhodné galanthaminové deriváty obecného vzorce I, ve které znamená:

- R^1 atom vodíku, methylkarbonylovou skupinu, ethylkarbonylovou skupinu, isopropylkarbonylovou skupinu, t-butylkarbonylovou skupinu, n-heptylkarbonylovou skupinu nebo t-butoxykarbonylovou skupinu,
- 35 R^2 představuje methylaminokarbonyloxyskupinu, isopropylaminokarbonyloxyskupinu, t-butylaminokarbonyloxyskupinu, n-pentylaminokarbonyloxyskupinu, n-hexylaminokarbonyloxyskupinu, n-heptylaminokarbonyloxyskupinu, n-oktylaminokarbonyloxyskupinu nebo n-nonylaminokarbonyloxyskupinu, a
- 40 R^3 představuje atom vodíku, a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

45 Jako konkrétní příklady galanthaminových derivátů pole vynálezu je možno uvést následující sloučeniny: 6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)galanthamin nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozená od této sloučeniny, 6-O-demethyl-6-O-methylaminokarbonyl-3-O-(2-propylkarbonyl)galanthamin nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou odvozené od těchto sloučenin.

50

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek vhodný pro inhibování acetylcholinesterázy a pro zmírňování různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných poklesem cholinergní funkce, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje galanthaminový derivát

výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu v množství dostatečném k ovlivňování cholinergní funkce a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití galanthaminových derivátů výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu pro přípravu léčiva vhodného k léčení paměťových dysfunkcí charakterizovaných snížením cholinergní funkce.

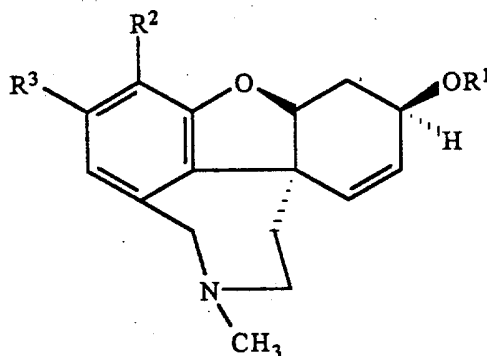
Pokud nebude v konkrétních případech uvedeno výslovně jinak, potom v celém popisu a v patentových nárocích je možno na některé termíny, uváděné v tomto textu, aplikovat následující definice.

Termínem „alkylová skupina“ se míní alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají uvedený počet atomů uhlíku. Jako příklad těchto skupin, které ovšem nijak neomezují rozsah tohoto termínu, je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sekundární butylovou skupinu, terciární butylovou skupinu a dále pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, nonylovou skupinu, decylovou skupinu, undecylovou skupinu, dodecylovou skupinu a pentadecylovou skupinu, které mohou být všechny s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Termínem „atom halogenu“ se míní atomy chlóru, fluóru, brómu nebo jódu.

Termínem „arylová skupina“ se míní fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo má jeden, dva nebo tři substituenty nezávisle vybrané ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylové skupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenu a trifluormethylovou skupinu.

Konkrétně se předmětný vynález týká galanthaminových derivátů obecného vzorce II:



(II),
ve kterém znamená:

R¹ atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 12 atomů uhlíku, monoalkylaminokarbonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části,

R² představuje monoalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 18 atomů uhlíku v alkylové části, dialkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku v alkylové části nebo arylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a

R^3 představuje atom vodíku nebo atom halogenu, a farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od těchto sloučenin.

5 Do výhodného provedení podle uvedeného vynálezu patří sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém znamená R^1 atom vodíku, alkylaminokarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 12 atomů uhlíku, R^2 představuje alkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku nebo fenylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, a R^3 představuje atom vodíku nebo atom halogenu.

15 Do ještě výhodnějšího provedení podle uvedeného vynálezu patří sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém znamená R^1 atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku, R^2 představuje alkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku nebo fenylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, a R^3 představuje atom vodíku.

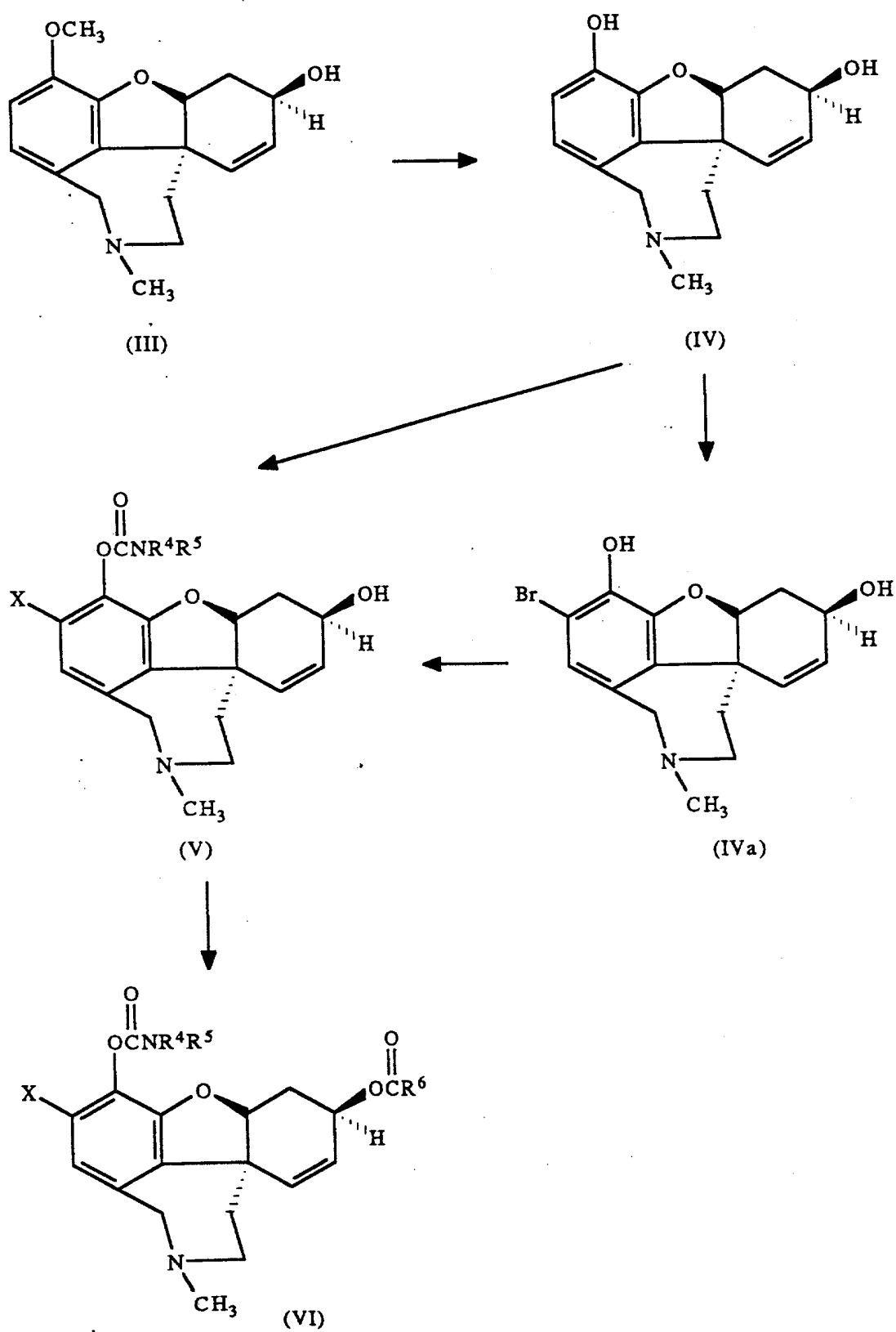
20 Do ještě výhodnějšího provedení podle uvedeného vynálezu patří sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém znamená R^1 atom vodíku, methylkarbonylovou skupinu, ethylkarbonylovou skupinu, isopropylkarbonylovou skupinu, t-butylkarbonylovou skupinu, n-heptylkarbonylovou skupinu nebo t-butoxykarbonylovou skupinu, R^2 představuje methylaminokarbonyloxyskupinu, isopropylaminokarbonyloxyskupinu, t-butylaminokarbonyloxyskupinu, n-pentylaminokarbonyloxyskupinu, n-hexylaminokarbonyloxyskupinu, n-heptylaminokarbonyloxyskupinu, n-oktylaminokarbonyloxyskupinu nebo n-nonylaminokarbonyloxyskupinu a R^3 představuje atom vodíku.

30 Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek vhodný pro inhibování acetylcholinesterázy a pro zmírňování různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných poklesem cholinergní funkce, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje galanthaminový derivát výše uvedeného obecného vzorce II pole vynálezu v množství dostatečném k ovlivňování cholinergní funkce a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

35 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití galanthaminových derivátů výše uvedeného obecného vzorce II pro přípravu léčiva vhodného k léčení paměťových dysfunkcí charakterizovaných snížením cholinergní funkce.

40 Sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno připravit ze vhodných galanthaminových derivátů za použití reakčního postupu, který je detailně ilustrován v následujícím reakčním schématu I.

Reakční schéma I



Podle tohoto reakčního schématu se 6–demethylgalanthamin obecného vzorce IV, který je meziproduktem v tomto postupu a který představuje známou sloučeninu podle dosavadního stavu techniky, připraví novým postupem tak, že se zpracovává galanthamin obecného vzorce III alkalickou solí ethanthiolu, jako je například EtSLi, EtSNa nebo EtSK. Tato reakce se
 5 v obvyklém provedení provádí v polárním neprotickém rozpouštědle, jako je například dimethylformamid (DMF) nebo N–methylpyrrolidon, nebo v protickém rozpouštědle, jako je například butanol nebo pentanol při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 80 °C do asi 135 °C, ve výhodném provedení v rozmezí od asi 90 °C do asi 125 °C.

10 Sloučenina obecného vzorce V, ve které R^4 představuje atom vodíku a R^5 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku nebo fenyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, se připraví zpracováním sloučeniny obecného vzorce IV vhodnou isokyanátovou sloučeninou obecného vzorce:



Tato reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, v přítomnosti bazické látky, jako je například uhličitán draselný, při teplotě v rozmezí od asi -10 °C do asi 30 °C a po dobu v rozmezí od asi 0,5 hodiny do asi 4 hodin.

20 V alternativním provedení a v případě, že R^4 a R^5 nepředstavují atom vodíku, se sloučenina obecného vzorce V připraví tak, že se nejprve do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV s karbonyldiimidazolem a v následné fázi se přidá vhodná sloučenina obecného vzorce:



Tato reakce se v obvyklém provedení provádí v neprotickém organickém rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, chloroform nebo tetrahydrofuran (THF), a při teplotě pohybující se v rozmezí přibližně od asi -10 °C do asi 50 °C, ve výhodném provedení v rozmezí od asi 0 °C do
 30 asi 30 °C.

Sloučeninu obecného vzorce VI je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce V, jak je to uvedeno ve shora ilustrovaném schématu. V případě, že R^6 představuje alkylaminovou skupinu nebo arylaminovou skupinu, potom se tento postup provádí zahříváním roztoku obsahujícího
 35 vhodnou isokyanátovou sloučeninu a sloučeninu obecného vzorce V v neprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, v utěsněné trubici při teplotě přibližně v rozmezí od asi 55 °C do asi 85 °C a po dobu přibližně v rozmezí od asi 24 hodin do asi 120 hodin, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tento postup provádí při teplotě v rozmezí od asi 60 °C do asi 70 °C a po dobu v rozmezí od asi 60 hodin do asi 80 hodin. V alternativním provedení,
 40 v případě, kdy NR^4R^5 a R^8 jsou identické, se tyto sloučeniny připraví ze sloučeniny obecného vzorce IV za použití více než dvou molů vhodného isokyanátu a při provádění reakce v utěsněné trubici, jak to bylo uvedeno výše.

V případě, že R^6 představuje alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, potom se sloučenina
 45 obecného vzorce V v obvyklém provedení uvádí do reakce se vhodným anhydridem karboxylové kyseliny v přítomnosti bazické látky, jako je například 4–dimethylaminopyridin (DMAP) nebo pyrrolidinpyridin nebo s chloridem karboxylové kyseliny v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například 1,8–diazabicyklo[5,4,0]undec–7–en (DBU). Tyto reakce se v obvyklém provedení provádí v neprotickém rozpouštědle, jako je například chloroform nebo dichlormethan, při
 50 teplotě pohybující se v rozmezí přibližně od asi 0 °C do asi 50 °C, ve výhodném provedení při teplotě v rozmezí od asi 15 °C do asi 30 °C.

V případě, že R^6 představuje alkoxykupinu nebo aryloxykupinu, potom se sloučenina obecného vzorce V v obvyklém provedení uvádí do reakce se vhodným chlormravenčanem v přítomnosti aminu, jako je například triethylamin, nebo se vhodným diuhličitanem v přítomnosti vhodného aminu, jako je například 4-dimethylaminopyridin (DMAP). Tyto reakce se v obvyklém provedení provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, při teplotě pohybující se přibližně v rozmezí od asi -10 °C do asi 50 °C, ve výhodném provedení v rozmezí od asi 0 °C do asi 30 °C.

V případě, že X představuje atom brómu, potom se sloučenina obecného vzorce IV zpracovává brómem v přítomnosti aminové sloučeniny, jako je například t-butylamin, přičemž se získá bromovaná sloučenina. Tento bróm se nejdříve přidá k t-butylaminu při teplotě v rozmezí od asi -20 °C do teploty asi -30 °C, potom se získaná reakční směs ochladí na teplotu přibližně v rozmezí od asi -80 °C do asi -70 °C a přidá se galanthaminová sloučenina. Tato reakce se v obvyklém provedení provádí v nepolárním organickém rozpouštědle, jako je například toluen. Po přidavku galanthaminu se takto získaná směs ponechá ohřát z této teploty pohybující se v rozmezí od asi -70 °C do asi -80 °C na teplotu místnosti, což probíhá po dobu v rozmezí od asi 6 hodin do asi 10 hodin, ve výhodném provedení se toto zahřátí provede v intervalu asi 8 hodin.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu je možno použít k léčení různých paměťových dysfunkcí, které jsou charakterizovány snížením cholinergní funkce, jako je například Alzheimerova nemoc. Sloučeniny podle uvedeného vynálezu jsou výhodné z toho důvodu, že jsou méně toxické a/nebo jsou více účinné než obdobné sloučeniny podle dosavadního stavu techniky.

Použitelnost těchto sloučenin je možno manifestovat na schopnosti těchto sloučenin inhibovat enzym acetylcholinesterázu a tím zvyšovat úroveň acetylcholinu v mozku.

Schopnost inhibovat acetylcholinesterázu byla stanovena fotometrickou metodou podle Ellmana a kol., viz. Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961). Výsledky tohoto testu na inhibování acetylcholinesterázy pro některé vybrané sloučeniny podle uvedeného vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce č. I, kde je rovněž uveden i výsledek dosažený při použití referenční sloučeniny.

Tabulka č. I

Test na inhibování acetylcholinesterázy

Sloučenina	IC ₅₀ (μM)
6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)galanthamin	0,0020
Hydrochlorid 6-O-demethyl-6-O-methylaminokarbonyl- -3-O-(2-propylkarbonyl)galanthaminu	0,047
Tacrine	0,32

Užitečnost sloučenin podle vynálezu je možno kromě toho zjistit stanovením účinnosti těchto sloučenin při obnovování cholinergně poškozené paměti pomocí testu na schopnost zvířat

vyhnout se vstupu do tmavého prostoru. Při provádění tohoto testu byly myši zkoušeny na jejich schopnost zapamatovat si nepříjemný stimul po dobu 24 hodin. Myši byly umístěny do prostředí, které mělo temnou komoru, přičemž silné zářivkové světlo je nutno postupovat do této tmavé komory, kde dostaly elektrický šok prostřednictvím kovové desky umístěné na podlaze. Tato zvířata byla potom vyjmuta z tohoto testovacího zařízení, přičemž potom byla tato zvířata znovu testována po 24 hodinách na schopnost zapamatovat si elektrický šok.

Jestliže byl těmto zvířatům podáván scopolamin, což je anticholinergická látka, která je známá tím, že způsobuje zhoršení paměti, což bylo provedeno předtím, než byla tato zvířata původně vpuštěna do testovací komory, potom tato zvířata znovu vstupovala do tmavé komory krátce poté, co byla vpuštěna do tohoto testovacího zařízení po 24 hodinovém intervalu. Tento účinek scopolaminu byl blokován účinnými sloučeninami podle uvedeného vynálezu, což se projevilo v tom, že se zvětšil interval, kdy zvířata znovu vstupovala do tmavé komory.

Tyto výsledky účinných sloučenin podle vynálezu byly vyjádřeny jako procentuální podíl zvířat ve skupině, u nichž byl účinek scopolaminu blokován, což bylo prokázáno zvětšeným intervalem mezi okamžikem umístění těchto zvířat do testovací komory a okamžikem opětového vstupu do temné komory. Výsledky tohoto testu na schopnost zvířat vyhnout se vstupu do tmavého prostoru pro některé vybrané sloučeniny podle uvedeného vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce č. II, kde jsou rovněž uvedeny výsledky dosažené s referenční sloučeninou.

Tabulka č. II

Sloučenina	SDDA dávka (mg/kg, s.c.)	Procentuální podíl zvířat s obnovením deficitní paměti způsobené scopolaminem
6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbony)- galanthamin	0,003	27
Tacrine	0,31	33

Účinná množství sloučenin podle uvedeného vynálezu mohou být podávána pacientům libovolným způsobem, jako je například perorální podávání ve formě kapslí nebo tablet, parenterální podávání ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí, a v některých případech je možno tyto látky podávat intravenózně ve formě sterilních roztoků. Volná báze konečných produktů, i když je sama o sobě účinná, může být připravována a podávána ve formě své farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, neboť v této formě jsou uvedené sloučeniny stabilnější, jsou vhodnější pro krystalování, mají lepší rozpustnost a podobně.

Mezi kyseliny, které je možno použít pro přípravu farmaceuticky přijatelných adičních solí odvozených od sloučenin podle uvedeného vynálezu, je možno zařadit anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a kyselina chloristá, a rovněž tak je možno použít organických kyselin, jako je například kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová a kyselina šťavelová.

Účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu mohou být podávány perorálně, jako například společně s inertním ředidlem nebo s jedlou nosičovou látkou, nebo je možno tyto látky zapouzdřit do formy želatinových kapslí, nebo je rovněž možno tyto sloučeniny komprimovat do formy tablet. Pro účely orálního terapeutického podávání mohou být účinné sloučeniny podle
 5 uvedeného vynálezu přimíchávány do libovolného vehikula a použity ve formě tablet, pastilek, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplátek, žvýkacích gum a ve formě podobných jiných prostředků. Tyto prostředky mohou obsahovat přinejmenším 0,5 % účinné sloučeniny, přičemž ovšem se toto množství může měnit v závislosti na konkrétní použité formě. Obvykle se toto množství pohybuje v rozmezí od 5 % do přibližně 70 % hmotnostních dané látky na jednu
 10 jednotku. Množství účinné látky v těchto prostředcích je takové, aby byla získána vhodná dávková forma. Ve výhodném provedení podle vynálezu se tyto prostředky a přípravky připraví tak, aby orální dávková jednotková forma obsahovala 1,0 až 200 miligramů účinné látky.

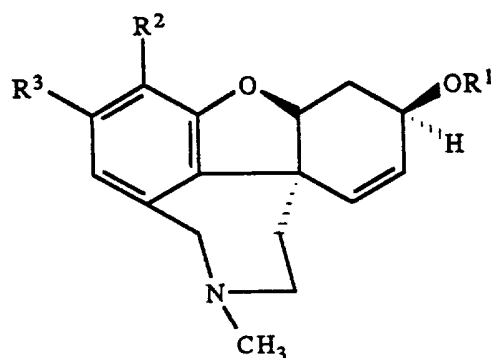
Tyto tablety, pilulky, kapsle, pastilky a podobné jiné formy mohou rovněž obsahovat další následující složky: pojivo, jako je například mikrokrytalická celulóza, tragakantové klé nebo želatina; vehikulum, jako je například škrob nebo laktóza; dezintegrační činidlo, jako je například alginová kyselina, Primogel, kukuřičný škrob a podobné jiné látky; mazivo, jako je například stearát hořečnatý nebo Sterotex; látka podporující polykání, jako je například koloidní oxid křemičitý; a sladidlo, jako je například sacharóza nebo sacharin, přičemž tyto látky je
 15 možno přidávat společně s vonnými přísadami (aromatizačními činidly); jako je například pepermint, salicylát methylnatý nebo pomerančové aróma. V případě, že dávkovací formou je kapsle, potom může připravovaný prostředek kromě látek výše uvedeného typu obsahovat rovněž kapalnou nosičovou látku, jako je například mastný olej. Ostatní dávkovací formy mohou obsahovat jiné další látky, které modifikují formu připravované dávkové jednotky, jako například
 20 látky, které modifikují povlak. Takže například tablety nebo pilulky mohou být opatřeny povlakem cukru, šelaku nebo jiné enterosolventní látky. Sirupy mohou kromě účinné látky obsahovat sacharózu jako sladidlo a dále mohou obsahovat konzervační přísady, barviva, pigmentační přísady a chuťové přísady. Látky, které se používají při přípravě těchto různých prostředků, musí být farmaceuticky čisté a netoxické v používaných množstvích.

Například je možno uvést, že v případě parenterálního terapeutického podávání mohou být účinné látky podle uvedeného vynálezu vpravovány do roztoků nebo suspenzí. Tyto prostředky obsahují přinejmenším 0,1 % účinné látky, přičemž ovšem se toto množství obvykle pohybuje v rozmezí od 0,5 do přibližně 30 % hmotnostních. Množství účinné látky v těchto prostředcích je
 35 takové, aby byl připraven prostředek se vhodnou dávkou účinné sloučeniny. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se prostředky a přípravky připraví takovým způsobem, aby parenterální dávka obsahovala účinnou látku v množství v rozmezí od 0,5 do 100 miligramů.

Roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat následující látky: sterilní ředidlo, jako je například voda pro injekce, solný roztok, netuhnoucí oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo jiná další syntetická rozpouštědla; dále antibakteriální činidla, jako je například benzylalkohol nebo methylparabeny; antioxidační činidla, jako je například kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný; chelatační činidla, jako je například kyselina ethylendiamintetraoctová; pufry jako jsou například acetáty, citronany nebo fosfáty, a dále
 45 činidla pro úpravu tonicity, jako je například chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální prostředky mohou být ve ampulek s vícenásobnými dávkami, které jsou zhotoveny ze skla nebo z plastické látky.

V následující tabulce č. III budou ilustrovány některé sloučeniny podle uvedeného vynálezu, přičemž ovšem rozsah vynálezu není na tyto sloučeniny nijak omezen. V této tabulce č. III jsou uvedeny pouze typické sloučeniny podle vynálezu.

Tabulka č. III



Příkl. č.	R¹	R²	R³	Teplota tání (°C)
1	H	OH	H	225-229*
2	H	OC(=O)NHCH₃	H	196-197
3	H	OC(=O)NH(CH₂)₆CH₃	H	222-224 ^a
4	H	OC(=O)NH(CH₂)₃CH₃	H	217-218d
5	H	OC(=O)NH(CH₂)₅CH₃	H	220-222 ^a
6	C(=O)CH₃	OC(=O)NHCH₃	H	178d ^a
7	H	OC(=O)NH(CH₂)₇CH₃	H	210-212 ^a
8	C(=O)NH(CH₂)₆CH₃	OC(=O)NH(CH₂)₆CH₃	H	215-217 ^a
9	H	OC(=O)NHC(CH₃)₃	H	230-232 ^a
10	H	OC(=O)NHCH₂C₆H₅	H	210-212 ^b
11	H	OC(=O)NH(CH₂)₈CH₃	H	205-208 ^a
12	C(=O)NH(CH₂)₃CH₃	OC(=O)NH(CH₂)₃CH₃	H	201-210 ^a
13	C(=O)CH(CH₃)₂	OC(=O)NHCH₃	H	135 ^a
14	C(=O)CH(CH₃)₂	OC(=O)NH(CH₂)₇CH₃	H	137-140 ^a
15	C(=O)C(CH₃)₃	OC(=O)NH(CH₂)₇CH₃	H	138-140
16	H	OH	Br	138-141
17	H	OC(=O)NH(CH₂)₁₄CH₃	H	188-191d ^a
18	H	OC(=O)N(CH₃)₂	H	270-272d ^a

* Literární údaj o teplotě tání 220-222 °C

^a látka izolována ve formě hydrochloridové soli

Příklady provedení vynálezu

Nové galanthaminové deriváty, postup jejich přípravy, některé meziprodukty a postup jejich přípravy budou v dalším ilustrovány s pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Příklad 1

Postup přípravy 6-O-demethylgalanthaminu.

Podle tohoto postupu bylo k promíchávanému roztoku 20 mililitrů dimethylformamidu (DMF) o teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidáno pod atmosférou dusíku 0,57 mililitrů (což odpovídá 0,48 gramu) ethanthiolu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu několika minut při teplotě pohybující se v rozmezí od $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež bylo přidáno 2,84 mililitru 2,5 M roztoku BuLi v hexanech, přičemž tento přírůstek byl proveden pomalým opatrným způsobem pomocí stříkačky při teplotě v rozmezí od $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. V dalším postupu byl potom tento roztok ponechán ohřát na teplotu místnosti, což trvalo asi 15 minut, načež byl zahřát na teplotu $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ za pomoci odsávacího vakuového čerpadla a potom byl znovu ochlazen na teplotu $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. K tomuto roztoku byl potom přidán roztok obsahující 0,57 gramu galanthaminu v 5,7 mililitru suchého DMF. Takto získaný roztok byl promícháván při teplotě v rozmezí od 95 do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin a potom v následné fázi při teplotě v rozmezí od 100 do $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 hodin, načež byl takto vzniklý roztok ponechán ochladit na teplotu místnosti a potom byl zkoncentrován na olej. Tento olej byl potom rozpuštěn v chloroformu, načež byl protřepán s chloridem amonným NH_4Cl , zalkalizován pomocí přídatku hydrogenuhličitanu sodného NaHCO_3 extrahován čtyřikrát trichlormethanem CHCl_3 . Hodnota pH vodné vrstvy byla potom upravena na 9 až 10 pomocí přídatku hydroxidu amonného NH_4OH a potom byl tento podíl znovu extrahován čtyřikrát chloroformem. Spojené organické extrakty byly potom usušeny síranem sodným Na_2SO_4 a potom byl tento podíl zfiltrován a zkoncentrován za vzniku olejového produktu. Tento olejový produkt byl potom rozpuštěn v odplyněné směsi 5% methanolu v chloroformu a zpracován mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito stejného výše uvedeného rozpouštědlového systému, načež následovalo eluování směsí 10% methanolu v chloroformu, čímž byl získán pevný produkt běžového zabarvení. Tento produkt byl potom rozpuštěn v acetonu a potom byl ponechán vykristalovat po dobu přes noc, čímž bylo získáno 0,298 gramu 6-O-demethylgalanthaminu. Teplota tání: $225 - 229\text{ }^{\circ}\text{C}$.

30

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

vypočteno:	70,31 % C	7,01 % H	5,12 % N
nalezeno:	70,14 % C	7,29 % H	4,96 % N.

35

Příklad 2

Postup přípravy 6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)-galanthaminu.

40

Podle tohoto postupu byl použit roztok 6-O-demethylgalanthaminu (v množství 0,5 gramu) ve 30 mililitrech suchého tetrahydrofuranu, přičemž k tomuto roztoku byl přidán rozemletý uhličitan draselný K_2CO_3 (v množství 0,3 gramu) a potom následoval přírůstek methylisokyanátu (0,1 mililitru).

45

Po promíchání tohoto roztoku, které bylo prováděno při teplotě okolí po dobu dvaceti hodin, byla takto získaná směs zfiltrována a získaný filtrát byl odpařen, čímž vznikla červenohnědá pevná látka (v množství 0,5 gramu), která byla potom rekrystalována z methanolu. Tímto způsobem bylo připraveno 0,3 gramu pevného produktu.

50

Výtěžek: 53 %

Teplota tání: $196 - 197\text{ }^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu).

Analýza pro	$C_{18}H_{22}N_2O_4$:		
vypočteno:	65,43 % C	6,71 % H	8,48 % N
nalezeno:	64,79 % C	6,81 % H	8,20 % N.

5

Příklad 3

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-heptylaminokarbonyl)galanthaminu.

- 10 Podle tohoto příkladu bylo ke směsi obsahující 0,614 gramu 6-O-demethylgalanthaminu a 0,62 gramu rozemletého uhličitanu draselného přidáno pomocí stříkačky 10,5 mililitru tetrahydrofuranu THF. Takto získaná suspenze byla potom ochlazená na lázni obsahující led a sůl, přičemž potom bylo přidáno za pomoci stříkačky 0,4 mililitru n-heptylisokyanátu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 20 minut při teplotě ledové lázně a potom byla
- 15 ponechána ohřát na teplotu místnosti, načež byla promíchávána při této teplotě místnosti po dobu 15 minut. Takto získaný roztok byl potom zředěn suchým dichlormethanem, potom byl ochlazen na ledové lázni na teplotu místnosti a potom byl nalit do kolony naplněné silikagelem a 3% roztokem suchého methanolu v dichlormethanu. Tato kolona byla potom eluována tímto uvedeným rozpouštědlovým systémem, přičemž následovalo eluování 5% suchým methanolem
- 20 v dichlormethanu. Tímto způsobem bylo získáno 0,852 gramu oleje, přičemž tento produkt byl potom rozpuštěn v etheru, načež byla po přidavku etherického roztoku chlorovodíku vysrážena hydrochloridová sůl a tento produkt byl odfiltrován a usušen, čímž bylo získáno 0,7141 gramu bílých krystalků. Rekrytalizací a triturováním z isopropylalkoholu byl získán požadovaný hydrochlorid 6-O-demethyl-6-O-(n-heptylaminokarbonyl)galanthaminu.
- 25 Výtěžek: 0,536 gramu.
Teplota tání: 222 - 224 °C.

Analýza pro	$C_{24}H_{34}N_2O_4 \cdot HCl$		
vypočteno:	63,92 % C	7,82 % H	6,21 % N
30 nalezeno:	63,88 % C	8,19 % H	6,06 % N.

Příklad 4

- 35 Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-butylaminokarbonyl)galanthaminu.

- Podle tohoto provedení bylo k promíchávané suspenzi, která obsahovala 0,591 gramu 6-O-demethylgalanthaminu v 10 mililitrech tetrahydrofuranu THF, přidáno 0,6 gramu rozemletého uhličitanu draselného. Takto získaná suspenze byla potom ochlazená na teplotu 0 °C, načež bylo
- 40 přidáno 0,30 mililitru n-butyliisokyanátu, což bylo provedeno pomocí stříkačky. Takto připravená suspenze byla potom promíchávána po dobu půl hodiny při teplotě 0 °C a potom po dobu 45 minut při teplotě místnosti. K takto připravené suspenzi bylo potom při teplotě místnosti přidáno dalších 0,30 mililitru n-butyliisokyanátu, načež byla tato suspenze promíchávána po dobu půl hodiny při teplotě místnosti. Takto získaná suspenze byla potom zfiltrována do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem ve 3% suchém methanolu v dichlormethanu.
- 45 Zpracování mžikovou chromatografickou metodou bylo potom prováděno pomocí směsi 3% suchého methanolu v dichlormethanu, načež následovalo zpracovávání pomocí 5% suchého methanolu v dichlormethanu, čímž byl získán olejový produkt, který byl rozpuštěn v ethylacetátu. Přidavkem etherického roztoku chlorovodíku byla vysrážena hydrochloridová sůl.
- 50 Takto získaná látka byla potom oddělena odfiltrováním, načež byla usušena. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt.
Výtěžek: 0,611 gramu
Teplota tání: 217 - 218 °C (za rozkladu)

Analýza pro	$C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$:		
vypočteno:	61,68 % C	7,15 % H	6,85 % N
nalezeno:	61,93 % C	7,09 % H	6,69 % N.

5

Příklad 5

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-hexylaminokarbonyl)galanthaminu.

- 10 Podle tohoto provedení bylo k promíchávané suspenzi, která obsahovala 0,80 gramu 6-O-demethylgalanthaminu a 0,81 gramu rozemletého uhlíčitanu draselného, přidáno 13,5 mililitru tetrahydrofuranu (THF), což bylo provedeno stříkačkou. Takto získaná suspenze byla potom ochlazená na teplotu 0 °C, načež bylo přidáno 0,54 mililitru n-hexylisokyanátu, což bylo provedeno rovněž pomocí stříkačky. Takto získaná suspenze byla potom zfiltrována do mžikové
- 15 chromatografické kolony naplněné silikagelem, přičemž eluování bylo provedeno za pomoci 3% suchého methanolu v dichlormethanu, načež následovalo zpracovávání pomocí 5% suchého methanolu v dichlormethanu. Čisté frakce obsahující produkt byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován, čímž bylo získáno 0,93 gramu bílé pevné látky, která byla potom rozpuštěna v diethyletheru, přičemž přidavkem etherického roztoku chlorovodíku byla
- 20 vysrážena hydrochloridová sůl. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt, tzn. Hydrochlorid 6-O-demethyl-6-O-(n-hexylaminokarbonyl)galanthaminu.
Výtěžek: 0,82 gramu
Teplota tání: 220 - 222 °C.

25	Analýza pro	$C_{23}H_{32}N_2O_4 \cdot HCl$:		
	vypočteno:	63,22 % C	7,61 % H	6,41 % N
	nalezeno:	63,23 % C	7,72 % H	6,37 % N.

30 Příklad 6

Postup přípravy hydrochloridu 3-O-acetyl-6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)galanthaminu.

- 35 Podle tohoto příkladu byl k suspenzi, která obsahovala 6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)galanthamin (v množství 0,4 gramu) ve 25 mililitrech dichlormethanu, přidán 4-dimethylaminopyridin (v množství 0,3 gramu), přičemž takto získaná směs byla potom ochlazená na teplotu 0 °C. K tomuto roztoku byl potom přidán anhydrid kyseliny octové (v množství 0,2 mililitru) a tato směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny a
- 40 potom při teplotě okolí po dobu dvou hodin.

- Získaný roztok byl potom eluován v koloně naplněné silikagelem pomocí 10% roztoku methanolu v dichlormethanu, přičemž požadované frakce byly spojeny a potom odpařeny. Tímto způsobem byla získána bílá pevná látka o teplotě tání 72 °C. Tato látka byla potom rozpuštěna
- 45 v methanolu, hodnota pH byla upravena na 1 etherickým roztokem chlorovodíku a potom byl tento roztok zředěn etherem. Získaná bílá sraženina byla shromážděna a usušena, čímž byl získán požadovaný produkt.
Výtěžek: 0,31 gramu.
Teplota tání: 178 °C (za rozkladu).

50

	Analýza pro	$C_{20}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl$:		
	vypočteno:	53,99 % C	6,57 % H	6,30 % N
	nalezeno:	54,13 % C	6,60 % H	6,20 % N.

Příklad 7

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-oktylaminokarbonyl)galanthaminu.

- 5 Podle tohoto provedení bylo ke směsi, která obsahovala 0,791 gramu 6-O-demethylgalanthaminu a 0,815 gramu rozemletého uhlíčitanu draselného, přidáno 13,5 mililitru tetrahydrofuranu (THF), což bylo provedeno stříkačkou. Takto získaná suspenze byla potom ochlazena na teplotu 0 °C, načež bylo přidáno 0,65 mililitru n-oktylisokyanátu, což bylo provedeno rovněž pomocí stříkačky. Takto získaná suspenze byla potom zfiltrována do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem, přičemž eluování bylo provedeno za pomoci 3% suchého methanolu v dichlormethanu, načež následovalo eluování pomocí 5% suchého methanolu v dichlormethanu. Tímto způsobem bylo získáno 1,06 gramu bílé pevné látky, která byla potom rozpuštěna v diethyletheru, přičemž byla přidavkem etherického roztoku chlorovodíku vysrážena hydrochloridová sůl ve formě bílé pevné látky získané v množství 0,91 gramu. Triturováním a rekrystalizací z isopropylalkoholu byl získán konečný produkt.
- 15 Teplota tání: 210 - 212 °C.

	Analýza pro	$C_{25}H_{36}N_2O_4 \cdot HCl$:		
	vypočteno:	64,75 % C	8,02 % H	6,02 % N
20	nalezeno:	64,54 % C	7,96 % H	5,88 % N.

Příklad 8

- 25 Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-3-O,6-O-bis(n-heptylaminokarbonyl)galanthaminu.

- Podle tohoto příkladu bylo k suspenzi, která obsahovala 0,8 gramu 6-O-demethylgalanthaminu ve 14 mililitrech suchého tetrahydrofuranu THF, přidáno 1,7 mililitru n-heptylisokyanátu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 72 °C v utěsněné trubici po dobu 72 hodin, načež byl takto získaný roztok zkoncentrován za vzniku olejového produktu. Tento olejový produkt byl potom rozpuštěn v 5% methanolu v chloroformu, načež byl tento produkt zpracováván mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito stejného rozpouštědlového systému jako je uveden shora. Přibližně polovina základního produktu byla obsažena v jedné frakci, která byla kontaminována malým množstvím (2 až 5 %) níže eluovaného monokarbamátu. Tato frakce byla potom zkoncentrována za vzniku oleje a potom byl tento produkt znovu zpracován mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 5% roztoku methanolu v chloroformu. Frakce obsahující čistý produkt byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž byl získán olejový produkt, který byl rozpuštěn v etheru, přičemž přidavkem etherického roztoku chlorovodíku byla vysrážena hydrochloridová sůl. Tato látka byla potom sušena po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C, čímž byl získán požadovaný produkt, tzn. hydrochlorid 6-O-demethyl-3-O,6-O-bis-(n-heptylaminokarbonyl)galanthaminu.
- 30 Výtěžek: 0,32 gramu.
- 35 Teplota tání: 215 - 217 °C.

	Analýza pro	$C_{32}H_{49}N_3O_5 \cdot HCl$:		
	vypočteno:	64,90 % C	8,51 % H	7,10 % N
45	nalezeno:	64,64 % C	8,59 % H	6,98 % N.

Příklad 9

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(t-butylaminokarbonyl)galanthaminu.

- 5 Podle tohoto provedení bylo ke směsi, která obsahovala 1,01 gramu 6-O-demethylgalanthaminu a 1,03 gramu rozemletého uhličitanu draselného, přidáno 16,9 mililitru tetrahydrofuranu (THF), což bylo provedeno stříkačkou. Takto získaná suspenze byla potom ochlazená na teplotu 0 °C, načež bylo přidáno 0,52 mililitru t-butyloksokyanátu, což bylo provedeno rovněž pomocí stříkačky. Takto získaná suspenze byla potom promíchávána po dobu půl hodiny při teplotě
- 10 pohybující se v rozmezí od asi 0 °C do asi 5 °C a potom byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Tato suspenze byla potom rozpuštěna v methanolu zfiltrována do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem, načež bylo prováděno eluování této kolony pomocí 3% suchého methanolu v chloroformu, načež následovalo eluování pomocí 5% suchého methanolu v chloroformu. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny a tento spojený podíl
- 15 byl zkoncentrován, čímž bylo získáno 0,81 gramu bílé amorfnní pevné látky. Tato pevná látka byla potom rozpuštěna v chloroformu, načež byla zředěna ethyletherem a přidavkem etherického roztoku chlorovodíku byla vysrážena hydrochloridová sůl, čímž bylo získáno 0,62 gramu hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(t-butylaminokarbonyl)galanthaminu. Triturací a rekrystalizací za použití ethanolu byl získán požadovaný produkt.
- 20 Teplota tání: 230 - 232 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$:

vypočteno:	61,68 % C	7,15 % H	6,85 % N
nalezeno:	61,46 % C	7,36 % H	6,68 % N.

25

Příklad 10

- 30 Postup přípravy hydrochloridu monohydrátu 6-O-demethyl-6-O-(fenylmethylaminokarbonyl)galanthaminu.

- Podle tohoto provedení bylo ke směsi, která obsahovala 0,80 gramu 6-O-demethylgalanthaminu a 0,82 gramu rozemletého uhličitanu draselného, přidáno 13,5 mililitru tetrahydrofuranu (THF). Takto získaná suspenze byla potom ochlazená na teplotu 0 °C, načež bylo přidáno 0,45 mililitru
- 35 benzyloksokyanátu. Takto získaná suspenze byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu půl hodiny a potom byla zfiltrována do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem, načež bylo prováděno eluování této kolony pomocí 3% suchého methanolu v chloroformu, načež následovalo eluování pomocí 5% suchého methanolu v chloroformu. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován, čímž bylo získáno 0,96 gramu bílé
- 40 amorfnní pevné látky. Tato pevná látka byla potom rozpuštěna v chloroformu, načež byla zředěna ethyletherem a přidavkem etherického roztoku chlorovodíku byla vysrážena hydrochloridová sůl, čímž bylo získáno 0,78 gramu hydrochloridu monohydrátu 6-O-demethyl-6-O-(fenylmethylaminokarbonyl)galanthaminu. Triturací a rekrystalizací za použití isopropylalkoholu byl získán požadovaný produkt.
- 45 Výtěžek: 0,52 gramu
Teplota tání: 210 - 212 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$:

vypočteno:	62,54 % C	6,34 % H	6,08 % N
nalezeno:	62,89 % C	6,28 % H	6,07 % N.

50

Příklad 11

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-nonylaminokarbonyl)galanthaminu.

- 5 Podle tohoto provedení bylo ke směsi, která obsahovala 0,80 gramu 6-O-demethylgalanthaminu a 0,81 gramu rozemletého uhličitanu draselného, přidáno 13,5 mililitru tetrahydrofuranu (THF). Takto získaná suspenze byla potom ochlazena na teplotu 0 °C, načež bylo přidáno 0,69 mililitru n-nonylisokyanátu. Takto získaná suspenze byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu
 10 půl hodiny a potom byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 45 minut. V další fázi tohoto postupu byla tato suspenze zfiltrována do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem, načež bylo prováděno eluování této kolony pomocí 3% suchého methanolu v chloroformu a potom bylo prováděno eluování pomocí 5% suchého methanolu v chloroformu. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován, čímž bylo získáno 1,23 gramu žluté olejové látky. Tento olej byl potom rozpuštěn v ethyletheru a
 15 přidavkem etherického roztoku chlorovodíku byla vysrážena hydrochloridová sůl, čímž bylo získáno 1,07 gramu hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-nonylaminokarbonyl)galanthaminu. Triturací a rekrystalizací za použití isopropylalkoholu byl získán požadovaný produkt.
 Výtěžek: 0,90 gramu
 Teplota tání: 205 - 208 °C.

20

Analýza pro	$C_{26}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$:		
vypočteno:	65,19 % C	8,21 % H	5,85 % N
nalezeno:	65,26 % C	8,34 % H	5,73 % N.

25

Příklad 12

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-3-O,6-O-bis(n-butylaminokarbonyl)galanthaminu.

30

- Podle tohoto provedení bylo k promíchávané suspenzi, která obsahovala 1,0 gram 6-O-demethylgalanthaminu a 17,5 mililitru suchého tetrahydrofuranu, přidáno 1,5 mililitru n-butylisokyanátu. Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána v utěsněné trubici při teplotě 67 °C po dobu 72 hodin. Takto získaný roztok byl potom zkoncentrován, čímž byl získán
 35 olej a tento olej byl podroben zpracování v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 5% methanolu v chloroformu. Frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a zkoncentrovány, čímž byl získán kvantitativní výtěžek biskarbamátu ve formě žlutého oleje. Požadovaná hydrochloridová sůl byla vysrážena přidavkem etherického roztoku chlorovodíku a tato sůl byla oddělena odfiltrováním. Tímto způsobem byla získána bílá pevná
 40 látka, která byla potom sušena po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C. Takto byl získán požadovaný hydrochlorid 6-O-demethyl-3-O,6-O-bis(n-butylaminokarbonyl)galanthaminu.
 Výtěžek: 0,692 gramu.
 Teplota tání: 208 - 210 °C.

45

Analýza pro	$C_{26}H_{37}N_3O_5 \cdot HCl$:		
vypočteno:	61,47 % C	7,54 % H	8,27 % N
nalezeno:	61,15 % C	7,75 % H	8,19 % N.

50

Příklad 13

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)-3-O-(propan-2-yl-karbonyl)galanthaminu.

Podle tohoto příkladu bylo k ochlazené suspenzi, která obsahovala 6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)galanthamin (viz příklad 2), ve 120 mililitrech dichlormethanu, přidán 4-dimethylaminopyridin (v množství 1,4 gramu), přičemž potom následoval přídavek roztoku anhydridu kyseliny isomáselné (v množství 1,5 mililitru) v 10 mililitrech dichlormethanu.

5 V dalším postupu byla tato směs promíchávána při teplotě okolí po dobu sedmi hodin, načež byla přímo přidána do kolony naplněné silikagelem a eluování bylo provedeno za pomoci směsi methanolu a dichlormethanu vysokoúčinnou chromatografickou metodou. Požadované frakce byly potom spojeny a odpařeny, čímž byl získán hustý žlutý olej (v množství 2,0 gramy), který byl potom rozpuštěn v etheru, načež byla hodnota pH tohoto podílu upravena na 1 přídavkem etherického roztoku chlorovodíku. Takto získaná sraženina byla oddělena a usušena.

10 Výtěžek: 1,7 gramu.
Teplota tání: 135 °C (za rozkladu).

Analyza pro	$C_{22}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$:		
15 vypočteno:	60,47 % C	6,69 % H	6,41 % N
nalezeno:	59,95 % C	6,27 % H	6,26 % N.

Příklad 14

20 Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-oktylaminokarbonyl)-3-O-(propan-2-yl-karbonyl)galanthaminu.

Podle tohoto příkladu bylo k promíchávané suspenzi, která obsahovala 0,82 gramu 6-O-demethyl-6-O-(n-oktylaminokarbonyl)galanthamin (viz příklad 9) ve 20,5 mililitrech dichlormethanu, přidáno 0,42 gramu DMAP, který byl rozpuštěn v 1 mililitru dichlormethanu. Takto získaná suspenze byla potom ochlazená na teplotu 0 °C, přičemž potom bylo přidáno 0,41 mililitru anhydridu kyseliny isomáselné. Tato směs byla potom ponechána po dobu několika minut při teplotě 0 °C, načež byla ponechána po dobu přes noc při teplotě místnosti. Tato směs

25 byla potom zfiltrována do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem a 3% suchým methanolem v chloroformu, přičemž eluování bylo prováděno stejným rozpouštědlovým systémem jako je uvedeno shora, načež následovalo eluování 5% suchým methanolem v chloroformu. Frakce obsahující požadovaný produkt byly spojeny a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 1,09 gramu oleje. Hydrochloridová sůl byla potom vysrážena v eterickém roztoku chlorovodíku, čímž byl získán požadovaný hydrochlorid 6-O-demethyl-6-O-(n-oktylaminokarbonyl)-3-O-(propan-2-yl-karbonyl)galanthaminu.

30 Výtěžek: 0,65 gramu
Teplota tání: 137 - 140 °C.

40 Analýza pro	$C_{29}H_{42}N_2O_5 \cdot HCl$:		
vypočteno:	65,09 % C	8,10 % H	5,23 % N
nalezeno:	65,15 % C	8,27 % H	5,08 % N.

45 Příklad 15

Postup přípravy monohydrátu hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-oktylaminokarbonyl)-3-O-(t-butylkarbonyl)galanthaminu.

50 Podle tohoto provedení bylo k 0,95 gramu 6-O-demethyl-6-O-(n-oktylaminokarbonyl)-galanthaminu (viz příklad 9) přidáno 10 mililitrů dichlormethanu, což bylo provedeno prostřednictvím stříkačky. Získaný roztok byl potom promícháván po dobu několika minut při teplotě místnosti, přičemž potom bylo přidáno 0,40 mililitru triethylaminu a potom následoval přídavek 0,29 mililitru trimethylacetylchloridu a 0,06 gramu DMAP, který byl rozpuštěn ve

2 mililitrech dichlormethanu. Tato směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4,5 hodiny, přičemž získaná suspenze byla zfiltrována do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem, načež bylo prováděno eluování stejným elučním činidlem jako bylo uvedeno shora a potom 5% roztokem methylalkoholu v chloroformu. Frakce obsahující produkt byly spojeny a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 1,12 gramu žlutého oleje. Tento olej byl potom rozpuštěn v diethyletheru, přičemž hydrochloridová sůl byla vysrážena přidávkem etherického roztoku chlorovodíku, čímž byl připraven požadovaný produkt, tzn. monohydrát hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-oktylaminokarbonyl)-3-O-(t-butylkarbonyl) galanthaminu.

Výtěžek: 0,93 gramu.

Teplota tání: 138 - 140 °C.

Analýza pro	$C_{30}H_{46}N_2O_6 \cdot HCl$:		
vypočteno:	63,53 % C	8,35 % H	4,94 % N
nalezeno:	63,66 % C	8,00 % H	5,35 % N.

Příklad 16

Postup přípravy 7-brom-6-O-demethylgalanthaminu.

Pole tohoto příkladu bylo k promíchávanému roztoku, který obsahoval 1,38 mililitru (což představuje 0,966 gramu) t-butylaminu ve 36 mililitrech azeotropicky vysušeného toluenu, při teplotě pohybující se v rozmezí od -20 °C do -30 °C přidáno po kapkách 0,34 mililitru (což představuje 1,05 gramu) bromu takovým způsobem, aby teplota zůstala v rozmezí od -20 °C do -30 °C. Takto získaný roztok byl potom ochlazen na teplotu v rozmezí od -70 °C do -75 °C a k tomuto roztoku byl potom přidán roztok obsahující 3,0 gramy 6-O-demethylgalanthaminu v 15 mililitrech dimethylformamidu DMF, což bylo provedeno pomalým způsobem pomocí stříkačky tak, aby teplota nepřevýšila -70 °C. Takto připravený roztok byl potom promícháván po dobu 2 hodin při teplotě v rozmezí od -70 °C do -78 °C, přičemž v následující fázi byl ponechán ohřát pomalu na teplotu místnosti, což bylo prováděno po dobu 6 hodin. Tento roztok byl potom znovu ochlazen na teplotu 0 °C a nalit na směs ledu, hydrogenuhličitanu sodného $NaHCO_3$ a vody a potom byla tato směs extrahována chloroformem. Vodná frakce byla nasycena chloridem sodným a extrahována třikrát chloroformem. Jednotlivé chloroformové extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen síranem sodným (Na_2SO_4), přičemž potom byl tento podíl zfiltrován a zkoncentrován, čímž byl získán olejový produkt, který byl přečištěn vysokoúčinnou kapalinovou chromatografickou metodou (metoda HPLC) v koloně Waters Prep 500 Instrument, kde jako elučního činidla bylo použito 3% roztoku methanolu v chloroformu, načež následovalo eluování 5% roztokem methanolu v chloroformu. Frakce obsahující čistý produkt byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 1,83 gramu limitní reakční složky (47,3 % vztaženo na 6-O-demethylgalanthamin, 78,9 % vztaženo na brom). Tento produkt byl potom podroben krystalizaci z acetonu, čímž byl získán analyticky čistý 7-brom-6-O-demethylgalanthamin.

Teplota tání: 138 - 141 °C.

Analýza pro	$C_{16}H_{18}BrNO_3$:		
vypočteno:	54,56 % C	5,15 % H	3,58 % N
nalezeno:	54,62 % C	5,50 % H	3,61 % N.

Příklad 17

Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(n-pentadecylaminokarbonyl)galanthaminu.

- 5 Podle tohoto příkladu bylo k promíchávané suspenzi, která obsahovala 0,80 gramu 6-O-demethylgalanthaminu v 10 mililitrech suchého dichlormethanu, přidáno 0,50 gramu karbonyldiimidazolu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a potom byla ochlazená na ledové lázni, načež bylo v další fázi přidáno 0,57 mililitru kyseliny octové a 0,79 gramu pentadecylaminu. Takto připravená reakční směs
10 byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4,5 hodiny, potom byla nalita do ochlazeného nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného NaHCO_3 a extrahována chloroformem. Vzniklá organická vrstva byla potom promyta vodou, usušena síranem sodným Na_2SO_4 , zfiltrována a zkoncentrována, čímž byl získán žlutý olej. Tento olej byl potom rozpuštěn v chloroformu, načež byl pipetován do mžikové chromatografické kolony naplněné silikagelem a 3% roztokem methanolu v chloroformu. Tato kolona byla potom eluována stejným rozpouštědlovým systémem, načež následovalo eluování 5% roztokem methanolu v chloroformu. Frakce obsahující čistý produkt byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž byl získán žlutý olej o hmotnosti 0,72 gramu. Tento olej byl potom rozpuštěn v diethyletheru a požadovaná hydrochloridová sůl byla vysrážena přidávkem etherického roztoku chlorovodíku, čímž byl
20 připraven požadovaný hydrochlorid 6-O-demethyl-6-O-(n-pentadecylaminokarbonyl)galanthaminu.
Teplota tání: 188 - 191 °C (za rozkladu).

	Analýza pro	$\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$:		
25	vypočteno:	68,24 % C	9,13 % H	4,97 % N
	nalezeno:	67,91 % C	9,08 % H	5,08 % N.

Příklad 18

- 30 Postup přípravy hydrochloridu 6-O-demethyl-6-O-(dimethylaminokarbonyl)galanthaminu.

- Podle tohoto příkladu bylo k promíchávané suspenzi, která obsahovala 0,81 gramu 6-O-demethylgalanthaminu, 8,1 mililitru suchého chloroformu a 0,29 mililitru dimethylkarbamylchloridu, přidáno 0,44 mililitru 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu. Takto připravená reakční směs byla potom ponechána míchat při teplotě místnosti po dobu přes noc, načež byla zfiltrována v mžikové chromatografické koloně naplněné silikagelem a 3% roztokem methanolu v chloroformu, přičemž eluování této kolony bylo provedeno nejdříve stejným elučním roztokem jako je uvedeno výše a potom 5% methanolem v chloroformu. Frakce obsahující čistý produkt
40 byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž bylo získáno 0,56 gramu šedé pevné látky. Tato pevná látka byla potom rekrystalována za použití cyklohexanu a etheru, načež byla požadovaná hydrochloridová sůl vysrážena pomocí etherického roztoku chlorovodíku, čímž byl získán požadovaný hydrochlorid 6-O-demethyl-6-O-(dimethylaminokarbonyl)galanthaminu.
Teplota tání: 270 - 272 °C (za rozkladu).

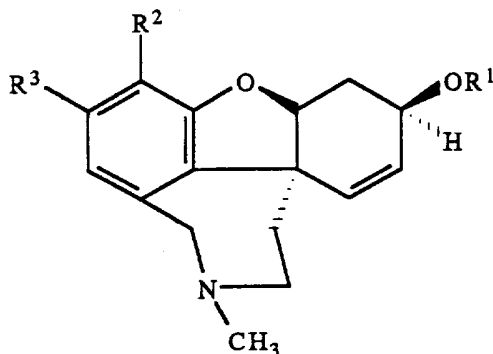
45	Analýza pro	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$:		
	vypočteno:	59,92 % C	6,62 % H	7,36 % N
	nalezeno:	59,72 % C	6,61 % H	7,23 % N.

- 50 K výše uvedeným příkladům je nutno poznamenat, že jsou pouze ilustrativní a nijak neomezuji rozsah tohoto vynálezu, přičemž v rámci tohoto vynálezu je možno provádět různé modifikace a obměny aniž by se vybočilo z rozsahu vynálezu, který je dán následujícími patentovými nároky.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Galanthaminové deriváty obecného vzorce II:



(II),

ve kterém znamená:

10

R¹ atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 12 atomů uhlíku, monoalkylaminokarbonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části,

15

R² představuje monoalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 18 atomů uhlíku v alkylové části, dialkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku v alkylové části nebo arylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a

20

R³ představuje atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

příčemž aryl znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo má jeden, dva nebo tři substituenty nezávisle vybrané ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylové skupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenu a trifluormethylovou skupinu, a farmaceuticky přijatelné adiční soli odvozené od těchto sloučenin.

30

2. Galanthaminové deriváty obecného vzorce II podle nároku 1,

ve kterém znamená:

35

R¹ atom vodíku, monoalkylaminokarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 12 atomů uhlíku,

40

R² představuje monoalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 12 atomů uhlíku nebo fenylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, a

R^3 představuje atom vodíku nebo atom halogenu,

a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

5

3. Galanthaminové deriváty obecného vzorce II pole nároku 2,

ve kterém znamená:

10

R^1 atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku,

15

R^2 představuje monoalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 10 atomů uhlíku nebo fenylalkylaminokarbonyloxyskupinu obsahující v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, a

R^3 představuje atom vodíku,

a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

20

4. Galanthaminové deriváty obecného vzorce II podle nároku 3,

ve kterém znamená:

25

R^1 atom vodíku, methylkarbonylovou skupinu, ethylkarbonylovou skupinu, isopropylkarbonylovou skupinu, t-butylkarbonylovou skupinu, n-heptylkarbonylovou skupinu nebo t-butoxykarbonylovou skupinu,

30

R^2 představuje methylaminokarbonyloxyskupinu, isopropylaminokarbonyloxyskupinu, t-butylaminokarbonyloxyskupinu, n-pentylaminokarbonyloxyskupinu, n-hexylaminokarbonyloxyskupinu, n-heptylaminokarbonyloxyskupinu, n-oktylaminokarbonyloxyskupinu nebo nonylaminokarbonyloxyskupinu,

35

R^3 představuje atom vodíku,

a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené o těchto sloučenin.

40

5. Galanthaminový derivát obecného vzorce II podle nároku 1, kterým je 6-O-demethyl-6-O-(methylaminokarbonyl)galanthamin nebo farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou odvozená od této sloučeniny.

45

6. Galanthaminový derivát obecného vzorce II podle nároku 1, kterým je 6-O-demethyl-6-O-methylaminokarbonyl-3-O-(2-propylkarbonyl)galanthamin nebo farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou odvozená od této sloučeniny.

50

7. Farmaceutický prostředek pro léčení paměťových dysfunkcí, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje galanthaminový derivát obecného vzorce II definovaný v nároku 1 a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

8. Galanthaminový derivát obecného vzorce II podle nároku 1 pro přípravu léčiva vhodného k léčení paměťových dysfunkcí charakterizovaných snížením cholinergní funkce.

5

Konec dokumentu
