

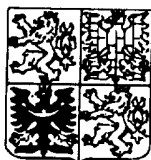
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 018

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **262-94**

(22) Přihlášeno: 04. 08. 92

(30) Právo přednosti:
09. 08. 91 IT 91MI/2237

(40) Zveřejněno: 13. 07. 94

(47) Uděleno: 02. 04. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 05. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 498/04

A 61 K 31/535

// (C 07 D 498/04,

C 07 D 265:00, C 07 D 209:00)

(73) Majitel patentu:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Parma, IT;

(72) Původce vynálezu:

Chiesi Paolo, Parma, IT;

Del Canale Maurizio, Parma, IT;

Servadio Vittorino, Parma, IT;

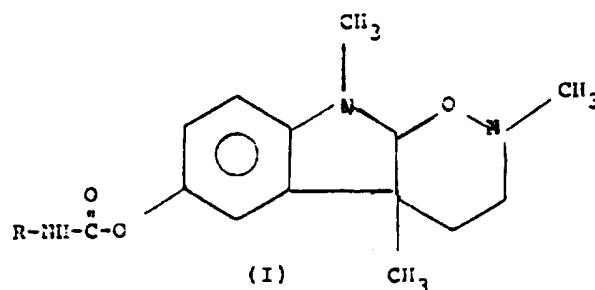
Ghidini Eleonora, Parma, IT;

(54) Název vynálezu:

**Deriváty geneserinu a farmaceutické
prostředky s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Deriváty geneserinu obecného vzorce I, v nichž R znamená alkyl se 2 až 20 atomy uhlíku, cykloalkyl se 5 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl, popřípadě substituovaný. Tyto látky jsou účinnými inhibitory cholinesterázy a je možno je použít pro výrobu farmaceutických prostředků s uvedeným účinkem, které také tvoří součást řešení.



CZ 281 018 B6

Deriváty geneserinu a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů geneserinu a farmaceutických prostředků s jejich obsahem. Popsán je také způsob výroby těchto látek.

Dosavadní stav techniky

Alzheimerova choroba je forma progresivní demence, klinicky charakterizovaná ztrátou paměti a poruchami intelektu.

Důležitost cholinergního systému při tomto onemocnění je dobře známa a bylo prokázáno, že ztráta cholinergní funkce je v souvislosti se vznikem neuropathologického poškození i těžké ztráty poznávacích funkcí.

Na základě těchto důkazů je nejčastějším léčebným přístupem při tomto onemocnění snaha zvýšit a zlepšit účinnost cholinergního systému.

Až dosud bylo nejslibnějších výsledků dosaženo při použití inhibitorů cholinesterázy, zvláště fysostigminu a takrinu.

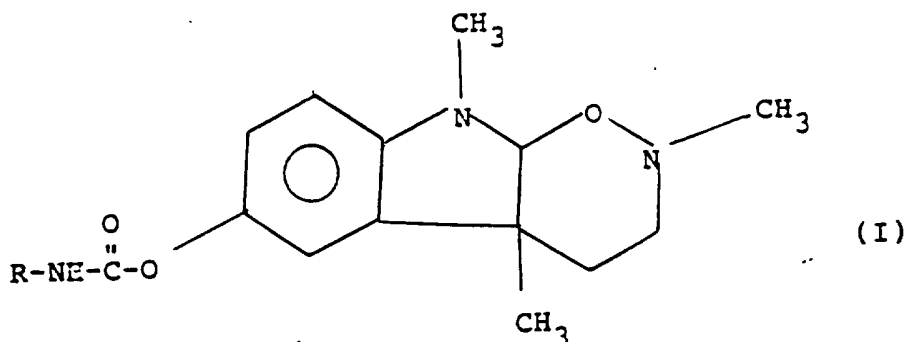
V EP 154 864 a EP 298 202 se popisují fysostigminové deriváty se zvýšenou lipofilitou, která je způsobena přítomností alkylových zbytků s dlouhým řetězcem nebo arylových zbytků na karbamoylové skupině, která je typická pro tuto skupinu alkaloidů.

Geneserin, přesto že byl řadu let znám jako anticholinergní látka, užívaná k léčbě žaludečních a střevních křečí, nebyl nikdy předmětem studií, týkajících se schopnosti upravovat cholinergní funkce na úrovni centrálního nervového systému.

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že některé geneserinové deriváty mají zajímavé farmakologické vlastnosti, které jsou velmi výhodné ve srovnání s vlastnostmi dříve známých sloučenin.

Podstatu vynálezu tvoří deriváty geneserinu obecného vzorce I



kde

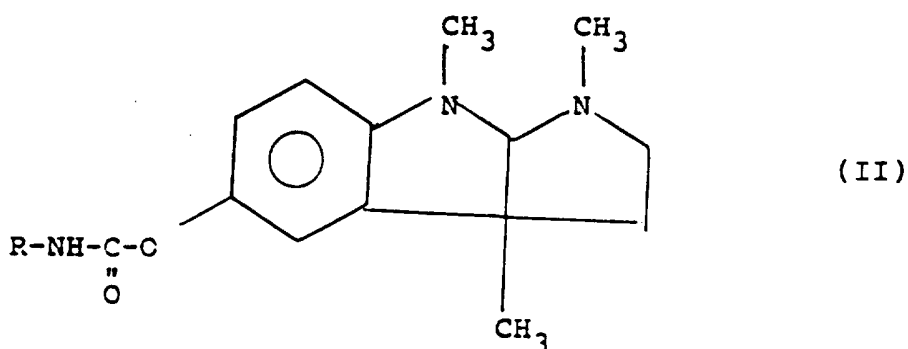
R znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 2 až 20 atomech uhlíku, fenyl nebo benzyl, popřípadě substituovaný alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, atomy halogenu nebo alkoxy skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku.

S výhodou znamená R alkylovou skupinu o 4 až 12, zvláště 6 až 8 atomech uhlíku.

Podstatu vynálezu tvoří také soli sloučenin obecného vzorce I kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, zvláště s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, vinnou, jantarovou, maleinovou, citronovou, methansulfonovou, fumarovou, octovou, mléčnou nebo salicylovou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska jsou účinnými inhibitory cholinesterázy a je možno je užít u nemocných, trpících Alzheimerovou chorobou a u dalších stavů s deficiencí nervového systému.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat oxidací sloučenin obecného vzorce II



kde R má shora uvedený význam.

Oxidace se s výhodou provádí při použití organických perky-selin nebo peroxidu, například kyseliny m-chlorper-benzoové, monoperftalové, peroctové, peroxidu vodíku v inertních rozpouštěd-lech, jako jsou halogenované uhlovodíky, aromatické uhlovodíky, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid.

Příprava sloučenin obecného vzorce II z fysostigminu je zná-ma z EP 154 864 a EP 298 202.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat také z genese-rinu hydrolýzou methylaminokarbonyloxyskupiny s následnou O-acylací pomocí reakčních činidel, schopných zavést požadovanou skupinu $-C(=O)-NHR$, kde R má shora uvedený význam.

Příkladem acylačních činidel, které je možno užít k tomuto účelu jsou například alkyliisokyanáty obecného vzorce $R-NCO$, kde R má význam, uvedený ve vzorci I, nebo alternativně substituované

imidazolmočoviny, které je možno vyjádřit obecným vzorcem III



které je možno připravit z karbonyldiimidazolu a aminů obecného vzorce RNH_2 , kde R má shora uvedený význam.

Hydrolýzu geneserinu je možno uskutečnit analogickým způsobem jako hydrolýzu fysostigminu reakcí s alkoxidy alkalických kovů, O-acylaci substituovanými deriváty imidazolmočoviny je možno uskutečnit v bezvodém prostředí v přítomnosti kovového sodíku.

Výsledné látky obecného vzorce I je potom možno převést na soli s netoxickými organickými nebo anorganickými kyselinami běžným způsobem. Sloučeniny vzorce I je možno zpracovat běžným způsobem při použití běžných pomocných látek na farmaceutické prostředky, například podle Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., NY, USA, 18. vydání. Denní dávka závisí na řadě faktorů, avšak obvykle se pohybuje v rozmezí 10 až 1 000 mg pro sloučeninu vzorce I i její soli.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

a) Eserolin

K roztoku 5 g eserinu (Sigma nebo Fluka) v 600 ml bezvodého ethanolu, zbaveného plynů se po částech přidá 0,4 g sodíku. Po půl hodině se rozpouštědlo odpaří ve vakuu při teplotě 30 °C a odpaděk ve formě oleje se zpracovává působením 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, výsledná směs se extrahuje 3 x 50 ml chloroformu.

Organické fáze se spojí, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného až do vymizení červeného zbarvení vodné fáze. Po vysušení síranem sodným a odpařením ve vakuu při teplotě 25 °C se získá olej, který se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a petroletheru 1 : 2, čímž se ve výtěžku 64 % získá 2,54 g pevné látky.

TLC: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 4/1$.

$R_f = 0,4$

Detekce: UV, reaktivní na fenol.

Teplota tání: 126 °C (teoretická hodnota 129 °C).

Získaná pevná látka se skladuje ve formě hydrochloridu. Na volnou látku se působí ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové až do kyselého pH a potom se roztok odpaří ve vakuu při teplotě 35 °C.

Teplota tání: 150 až 151 °C (teoreticky 154 °C).

Hmotové spektrum a NMR jsou v souladu se strukturou výsledného produktu.

b) N-Heptylimidazolmočovina

K roztoku 10 g karbonyldiimidazolu v 600 ml bezvodého tetrahydrofuranu, zchlazenému na +5 °C se za energického míchání přidá roztok 7,1 g heptylaminu ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po 45 minutách se roztok odpaří ve vakuu při teplotě 30 °C a získaný olej se promyje 2 x 70 ml hexanu a potom se přímo použije pro další reakci.

TLC: ethylacetát/hexan = 3/7.

$R_f = 0,3$

Detekce: Reaktivní na fenol (zelená skvrna).

Hmotové spektrum a NMR jsou v souladu se strukturou.

c) N-Heptyleserin

K roztoku 5 g produktu, získaného ve stupni a) ve 150 ml bezvodého ethyletheru, zbaveného plynů se za míchání v atmosféře dusíku přidá 0,1 g sodíku a směs se nechá jednu hodinu reagovat při teplotě místnosti. Potom se k reakční směsi přidá 4,5 g produktu ze stupně b) v průběhu půl hodiny. Směs se nechá jeden den stát při teplotě místnosti, potom se etherový roztok promyje 50 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu při teplotě 30 °C.

Produkt se čistí chromatografií, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu, hexanu a methanolu v poměru 3 : 1 : 1.

$R_f = 0,35$, jako stacionární fáze se užije silikagel s průměrem částic 30 až 60 mikrometrů.

Tímto způsobem se ve výtěžku 53 % získá 4,16 g olejovitého produktu.

NMR je v souladu s předpokládanou strukturou,

čistota je 90 % nebo vyšší.

Produkt se skladuje ve formě tartrátu, hmotové spektrum, ^1H - a ^{13}C -NMR je v souladu se strukturou.

d) N-Heptylgeneserin

K roztoku 0,52 g produktu ze stupně c) v 50 ml chloroformu,

zbaveného plynů a zchlazeného na teplotu přibližně 0 °C se po kapkách přidá roztok 0,7 g kyseliny m-chlorperbenzoové s čistotou 99 % (stanoveno jodometrickou titrací po zpracování podle Schwarts a Blungers, J. Org. 29, 1976, 1964) v 10 ml chloroformu, teplota se v průběhu přidávání udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Potom se směs míchá přes noc při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se chloroformový roztok promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu při teplotě místnosti.

Produkt se čistí preparativní TLC, jako eluční činidlo se užije ethylether a triethylamin 4 : 1, $R_f = 0,8$.

Z oxidu křemičitého se produkt extrahuje směsí chloroformu a methanolu 95 : 0,5, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti. Ve výtěžku 35 % se získá 200 mg bezbarvého oleje.

TLC: ethylether/triethylamin = 40/1

$R_f = 0,8$

Hmotové spektrum, ^1H - a ^{13}C -NMR: desorpce pole, hodnoty jsou v souladu se strukturou.

Příklad 2

N-Heptylgeneserin

Na roztok 1,24 g produktu z příkladu 1c) v 10 ml acetonu se působí 14,7 ml 6% peroxidu vodíku v přítomnosti malého množství uhličitane vápenatého. Reakce se provádí za nepřístupu světla při teplotě místnosti 55 hodin, po této době již není možno prokázat výchozí látku. Aceton se odpaří za probublávání plynným dusíkem a vodný roztok se extrahuje 3 x 50 ml ethyletheru.

Etherové roztoky se spojí, promyjí se 10% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu při teplotě místnosti na bezbarvý olej, podle TLC jde o stejný produkt, jaký byl získán v příkladu 1d). Ve výtěžku 45 % se získá 600 mg tohoto produktu.

Příklad 3

N-Heptyl-geneserin-L-tartrát (CHF 2060)

K roztoku 0,400 g produktu, získaného v příkladu 2 nebo v příkladu 3 v 11,2 ml bezvodého isopropyletheru, zbaveného plynů se přidá předem připravený roztok 0,160 g kyseliny L-vinné ve 3,2 ml bezvodého isopropanolu, zbaveného plynů. Reakční směs se nechá reagovat tak dlouho, až vznikne čirý roztok, potom se přidá 8 ml bezvodého isopropyletheru, zbaveného plynů, čímž se počnou tvořit krystalky. Po 2 hodinách míchání se vzniklý pevný podíl odfiltruje a promyje se malým množstvím isopropyletheru. Ve výtěžku 60 % se tímto způsobem získá 340 mg produktu.

Příklad 4

N-Heptylgeneserinsalicylát

Roztok 0,5 g produktu, získaného v příkladu 1 a 2 v 15 ml ethyletheru, zbaveného plynů se přidá k roztoku 0,18 g kyseliny salicylové v 15 ml ethyletheru, zbaveného plynů a potom se roztok pomalu odpařuje. Po 48 hodinách se vytvoří bílá pevná látka, která se odfiltruje a suší ve vakuu při teplotě 30 °C. Ve výtěžku 30 % se získá 200 mg produktu.

Příklad 5

a) Geneserolin

K roztoku 1 g geneserinu v 70 ml bezvodného ethanolu, zbaveného plynů se pod dusíkem přidá 10 mg sodíku. Potom se reakční směs zahřeje na 40 °C a při této teplotě se jednu hodinu míchá. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odpaří ve vakuu při teplotě 30 °C. Odparek se zpracuje přidáním 40 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje 3 x 50 ml chloroformu. Organické roztoky se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu při teplotě místnosti na červený olej, výtěžek je přibližně 60 %.

Získaný olej se přímo použije pro následující reakce

TLC: ethylacetát, chloroform a hexan 3 : 1 : 1.

R_f je přibližně 0,4.

b) N-Heptylgeneserin

K roztoku 5 g produktu, získaného ve stupni a) ve 150 ml bezvodného ethyletheru, zbaveného plynů se přidá 0,1 g sodíku a reakční směs se nechá reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti v atmosféře dusíku. Potom se přidá 4,85 g N-heptylimidazolmočoviny, získané podle příkladu 1b) v 10 ml bezvodného ethyletheru, zbaveného plynů, přidávání trvá 30 minut. Směs se nechá jeden den stát při teplotě místnosti, potom se etherový roztok promyje 100 ml vody, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu při teplotě 30 °C. Získaný olej se čistí preparativní TLC, jako eluční činidlo se užije směs ethyletheru a triethylaminu v poměru 40 : 1.

Z oxidu křemičitého se produkt extrahuje směsí chloroformu a ethanolu 9,5 : 0,5, roztok se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti. Ve výtěžku 50 % se získají 4 g bezbarvého oleje. TLC: ethylether a triethylamin 40 : 1.

$R_f = 0,8$.

Příklad 6

a) Eserolin

Roztok 10 mg eserinu ve 40 ml 37% kyseliny chlorovodíkové se zahřívá za míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po 2 hodinách se zelenavý roztok odpaří ve vakuu při teplotě 70 °C a výsledný olej se rozpustí ve 100 ml vody a pH se přidáním vodného amoniaku upraví na hodnotu 5.

Roztok se odpaří ve vakuu při 70 °C k zahájení srážení, potom se zchladí a pevný podíl se odfiltruje. Získaná bílá pevná látka se promyje acetone a ethyletherem a suší ve vakuu při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 86 % získá 8,0 g hydrochloridu výsledného produktu

Volná báze se získá tak, že se k vodnému roztoku hydrochloridu přidá koncentrovaný vodný amoniak, roztok se nasytí chloridem sodným a extrahuje ethyletherem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu při 25 °C, čímž se ve výtěžku 80 % získá 5,5 g bílé krystalické pevné látky.

b) N-Heptyleserin

114 g sodíku ve formě 50% disperze v parafinu (% hmot.) se přidá k roztoku 1,8 g produktu ze stupně a) ve 100 ml bezvodého ethyletheru v atmosféře dusíku. Směs se míchá až do úplného rozpustění pevného podílu a potom se po kapkách při teplotě místnosti přidá roztok 1,28 g heptylisokyanátu ve 30 ml ethyletheru. Po 1 hodině se přidají 2 g chloridu amonného a výsledná směs se míchá půl hodiny, potom se promyje 30 ml vody. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu při teplotě 25 °C. Výsledný oranžový olej se čistí chromatografií, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu a methanolu 90 : 10, stacionární fázi je silikagel s průměrem částic 30 až 60 mikrometrů.

Ve výtěžku 85 % se získá 2,5 g olejovitého produktu s čistotou 95 %.

c) N-Heptylgeneserin

K roztoku 2,44 g produktu ze stupně b) ve 100 ml methylenchloridu se přidá roztok 2,93 g kyseliny m-chlor-perbenzoové (fluor) ve 40 ml methylenchloridu při teplotě místnosti.

Roztok se 30 minut míchá, potom se promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 50 ml fosfátového pufru o pH 3.

Organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu při teplotě místnosti. Výsledný olej se extrahuje 400 ml m-hexanu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě 25 °C na bezbarvý olej, který stáním tuhne. Ve výtěžku 63 % se získá 1,6 g produktu.

d) N-Heptylgeneserinhydrochlorid

K roztoku 0,8 g produktu ze stupně c) v 50 ml ethyletheru se

přidá malý přebytek etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové za míchání při teplotě 0 °C. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, vrstvy se oddělí a viskosní olej se rozpustí v methylenchloridu. Roztok se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti, čímž se ve výtěžku 80 % získá 0,7 g výsledného produktu ve formě pevné pěny, která se skladuje ve zmrazeném stavu.

TLC: chloroform, methanol a kyselina mravenčí 90 : 5 : 5,

$R_f = 0,8$.

Farmakologická účinnost

1. Inhibice acetylcholinesterázy

Průběh inhibice acetylcholin esterázy (AChE) v průběhu času v mozkové tkáni byl sledován u kryších samců Crl:CD (SD) BR (Charles River Italia) s hmotností 150 až 250 g.

Zkoumané látky byly podávány podkožně v roztoku ve sterilním fyziologickém roztoku chloridu sodného v dávce 2 ml/kg. Bylo užito vždy 9 zvířat ve skupině.

Kontrolním zvířatům bylo podáno pouze nosné prostředí. V různých intervalech (10, 60, 120, 240 minut) po podání zkoumaných látek byla zvířata usmrcena oddělením hlavy, mozky byly rychle vyjmuty, zváženy a okamžitě uloženy do 1 ml 0,1M fosfátového pufru o pH 8,0 s 1 % Tritonu 100 (Merck).

Po homogenizaci a odstředění při 19 943 g po dobu 15 minut při 4 °C byl supernatant oddělen a použit ke stanovení účinnosti AChE podle acetylthiocholinového postupu, popsáno v publikaci Ellman G.L. a další, Biochem. Pharmacol., 7, 88, 1961.

Účinné koncentrace (Ú/l supernatantu) byly opraveny jednotlivě na hmotnost použité mozkové tkáně.

T a b u l k a 1

V tabulce jsou uvedeny hodnoty pro acetylcholinesterázu v mozku krysy po působení CHF 2060 a referenčních látek. Látky byly podány podkožně v dávce 2 ml/kg v roztoku chloridu sodného. Supernatant byl připraven svrchu uvedeným způsobem. Po opravě byla vypočítána statistická významnost Studentovým t-testem.

x P = 0,05, xx P je nižší než 0,01, U/l = jednotky/litr supernatantu.

ošetření	dávka mg/kg sc	10 min		60 min	
		U/l	% inh.	U/l	% inh.
nosné prostředí	-	3 493±214	-	3 214±202	-
CHF 2060	9	3 094±197	11	2 294±150	29 ^{xx}
	27	3 070±117	12	1 782±164	45 ^{xx}
	-	-	-	-	-
nosné prostředí	-	3 098±181	-	2 858±199	-
geneserintartrát	3	1 447±100	53 ^{xx}	1 231±86	57 ^{xx}
	-	-	-	-	-
nosné prostředí	-	2 931±262	-	3 014±228	-
fysostigmin	0,4	1 368±125	53 ^{xx}	1 483±148	51 ^{xx}
	-	-	-	-	-
nosné prostředí	-	3 153±197	-	2 544±151	-
heptylfysostigmintartrát	1	2 246±115	29 ^{xx}	1 166±85	54 ^{xx}
	-	-	-	-	-
nosné prostředí	-	3 290±170	-	2 825±208	-
CHF 2060	9	2 205±171	33 ^{xx}	1 565±80	45 ^{xx}
	27	1 629±38	50 ^{xx}	914±26	68 ^{xx}
	-	-	-	-	-
nosné prostředí	-	3 024±75	-	2 429±160	-
geneserintartrát	3	2 162±134	28 ^{xx}	2 139±208	12
	-	-	-	-	-
nosné prostředí	-	2 768±185	-	2 519±148	-
fysostigmin	0,4	1 829±94	34 ^{xx}	2 234±151	11
	-	-	-	-	-
nosné prostředí	-	3 168±269	-	2 935±112	-
heptylfysostigmintartrát	1	1 506±115	52 ^{xx}	1 867±52	36 ^{xx}
	-	-	-	-	-

T a b u l k a 2

Kinetické parametry inhibice acetylcholinesterázy v mozku krysy po podkožním podání

ošetření	dávka mg/kg	T max	Max. % inh.	AUC 0-4 h % inh x h
CHF 2060	9	= 240 min.	45	127
	27	= 240 min.	68	190
geneserintartrát	3	10 až 60 min.	53 až 57	133
fysostigmin	0,4	10 min.	53	135
heptylfysostigmintartrát	1	60 min.	54	178
	0,3			94

T max = doba, v níž je dosaženo maximální inhibice

AUC = plocha pod křivkou.

2. Výsledky

Tabulka 1 znázorňuje koncentrace AchE v mozku, tabulka 2 uvádí inhibici enzymu v průběhu času.

Výsledky ukazují, že CHF 2060 je inhibitor AchE v mozku s dlouhodobým účinkem.

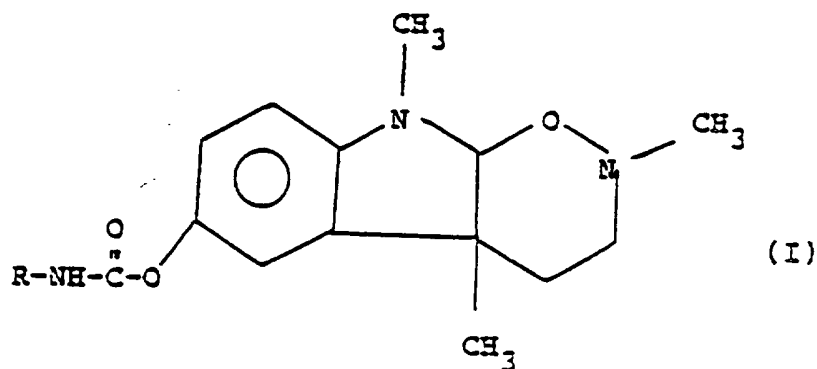
Účinek této látky se postupně zvyšuje v průběhu 4 hodin po ošetření. Po jedné hodině po podání je možno prokázat statisticky významnou inhibici 29 až 45 % při P nižším než 0,001. V průběhu 4 hodin se účinek zvyšuje při faktoru 1,5 až 1,6 ve srovnání s účinkem v prvním hodině.

Geneserintartrát a fysostigmin v dávkách, vyvolávajících účinek, srovnatelný s účinkem 9 mg/kg CHF 2060 (jak pokud jde o maximální inhibici, tak pokud jde o průběh v čase) mají rychlejší nástup účinku, vrcholící v průběhu 10 až 60 minut, avšak při stejné celkové ploše pod křivkou se potom účinek snižuje při faktoru 1,5 až 2 v průběhu 120 minut po ošetření. Do 240 minut účinek vymizí.

Při srovnání kinetiky a účinku nového inhibitoru AchE, heptylfysostigmintartrátu (HPYS) s účinkem CHF 2060 v dávce, schopné vyvolat účinek se stejnou plochou pod křivkou (1 a 27 mg/kg) je stále ještě zřejmé, že CHF 2060 má delší účinnost. Účinek HPYS se snižuje při faktoru 1,4 mezi 120 a 240 minutami, účinek CHF 2060 se v průběhu téže doby stejným způsobem zvyšuje.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty geneserinu obecného vzorce I



kde

R znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 2 až 20 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, fenyl nebo benzyl, popřípadě substituovaný alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, atomy halogenu nebo alkoxy skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku,

nebo jejich soli s netoxickými organickými nebo anorganickými kyselinami.

2. Deriváty geneserinu obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 4 až 12 atomech uhlíku.
3. Deriváty geneserinu obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, v nichž R znamená n-heptyl.
4. Deriváty geneserinu obecného vzorce I podle nároků 1 až 3 ve formě solí s kyselinou vinnou nebo salicylovou.
5. Farmaceutické prostředky s inhibičním účinkem proti cholinesteráze, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahují deriváty geneserinu obecného vzorce I podle nároků 1 až 4.
6. Použití derivátů geneserinu obecného vzorce I podle nároků 1 až 5 pro výrobu farmaceutických prostředků s inhibičním účinkem na cholinesterázu.

Konec dokumentu
