

P 03 01 866

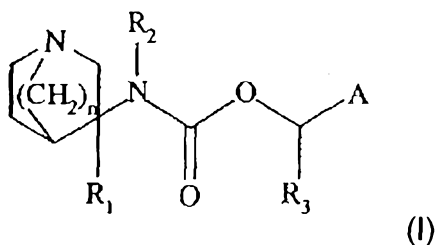
75.696/SM

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Azabicklusos karbamátok ^{mint} és felhasználásuk az alfa-7 nikotin/acetil-

kolin receptor agonistáiként, egyaránt elidültetésre és ezzel tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgya új

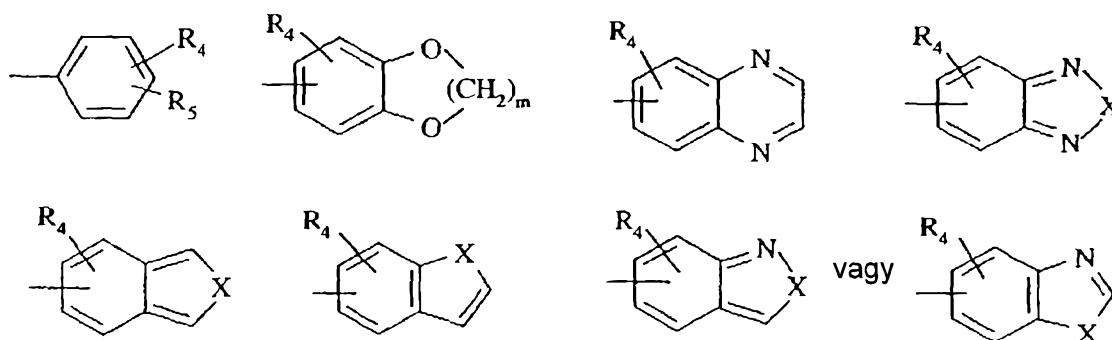


általános képletű azabicklusos karbamátok — amelyekben

n 1 vagy 2,

R₁, R₂ és R₃ hidrogénatom vagy alkilcsoport; és

A



általános képletű csoport; amelyekben

m 1, 2 vagy 3;

X oxigénatom, kénatom, imino- vagy metilén-csoport; és

R₄ és R₅ hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkoxil-, alkil-tio-, alkil-amino-, nitro-, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

előállításuk, gyógyszerként történő felhasználásuk és az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények pszichotikus és neurodegeneratív betegségek kezelésére alkalmazhatók.

Jelenző képlet (1).

A képlet

75.696/SM

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

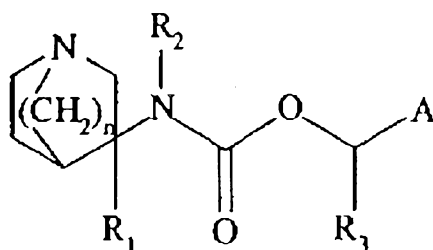
P 0 3 0 1 8 6 6

Azabicklusos karbamátok ^{mint} és felhasználásuk az alfa-7 nikotin/acetil-

kolin receptor agonistáiként, előállításuk, előállításuk előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgya új azabicklusos karbamátok, előállításuk, gyógyszerként történő felhasználásuk és az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány tárgya közelebbről egy



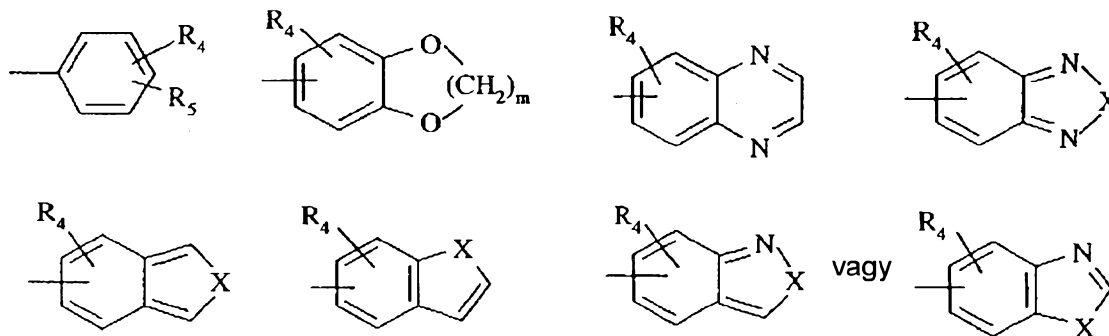
(I)

általános képletű vegyület — amelyben

n értéke 1 vagy 2,

R₁, R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

A jelentése



általános képletű csoport; amelyekben

m értéke 1, 2 vagy 3;

X jelentése oxigénatom, kénatom, imino- vagy metilénecsoport; és

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidrox-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, nitro-, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

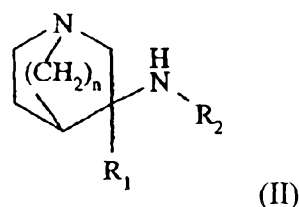
szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában.

A "halogénatom" fluor-, bróm-, klór- vagy jódatomot jelent.

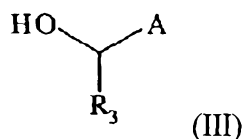
Minden alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport lehet egyenes vagy elágazó láncú.

Ezek előnyösen metil-, metoxi- vagy metil-tio-csoportok.

A találmány további tárgya egy eljárás (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amely abból áll, hogy egy



általános képletű vegyületet — amelyben n, R₁ és R₂ jelentése a fenti — egy

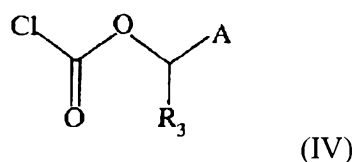


általános képletű vegyülettel — amelyben R₃ és A jelentése a fenti — és N,N'-karbodiimidazollal vagy di(N-szukcinimidil)-karbonáttal reagáltatunk, és az így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában kinyerjük.

47807

Egy előnyös megvalósításban a (III) általános képletű vegyületet az első lépésben N,N'-karbodiimidazollal reagáltatjuk, majd az így kapott vegyületet reagáltatjuk a (II) általános képletű vegyülettel.

Egy másik megoldás szerint a (II) általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amelyben R_3 és A jelentése a fenti.

Ezeket a reakciókat hagyományos, például a példákban ismertetett módszerekkel hajthatjuk végre.

A fenti eljárásokban kapott reakciókeverékek feldolgozását és a vegyületek tisztítását ismert módszerekkel végezhetjük.

A savaddíciós sók ismert módszerekkel előállíthatók a bázisokból, és megfordítva.

Az (I) általános képletű vegyületek optikailag tiszta formái ismert módszerekkel előállíthatók a megfelelő racémátokból. Egy másik módszer szerint optikailag tiszta kiindulási anyagokat alkalmazunk.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik (a továbbiakban: a találmány szerinti vegyületek) in vitro és állatokban vizsgálva értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak, ezért gyógyszerként használhatók.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületek az $\alpha 7$ nikotin/acetil-kolin receptor (nAChR) agonistái.

A funkcionális vizsgálatokban a találmány szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak az $\alpha 7$ nAChR-hez, amint az alábbi vizsgálatok eredményeiből látható:

a) A humán $\alpha 7$ nAChR-rel szembeni affinitás egyik funkcionális vizsgálatát egy patkány hipofízis sejtvonalon hajtjuk végre, mely stabilan expresszálja a humán $\alpha 7$ nAChR-t. Kimenő adatként az alkalmazott receptor stimulálása után mért kalcium-kiáramlást használjuk. Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek körülbelül 5 és körülbelül 8 közötti pRC_{50} értéket mutatnak.

b) Egy hasonló funkcionális vizsgálattal mérjük, hogy a találmány szerinti vegyületek milyen hatást fejtenek ki a humán neuronális nAChR $\alpha 4\beta 2$ -re. Ezt a vizsgálatot olyan humán epithelialis sejtvonalon hajtjuk végre, mely a humán $\alpha 7$ nAChR altípust stabilan expresszálja. Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek az $\alpha 7$ nAChR altípusokra szelektívnek mutatkoznak.

c) Az a) pontban leírthoz hasonló funkcionális vizsgálattal határozzuk meg a találmány szerinti vegyületek hatását a "ganglionos altípusú" és izom-típusú nikotinreceptorra. Ezt a vizsgálatot a humán ganglionos altípust stabilan expresszáló humán epithelialis sejtvonallal vagy egy, a humán izom-típusú nikotinreceptorokat endogén módon expresszáló sejtvonallal végezzük. Ezekben a vizsgálatokban a találmány szerinti vegyületek a nikotinreceptor ganglionos és izom-típusú altípusaira nagyon kicsi vagy semmiféle hatást nem fejtenek ki.

S. Leonard és munkatársai [Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996)] leírják, hogy az érzékelő kapuk deficitjét mutató (DBA/2) egérmodellben a találmány szerinti vegyületek jelentős érzékelésszabályozó hatást fejtenek ki körülbelül 10 és körülbelül 40 μM közötti koncentrációkban.

Ezért a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók pszichotikus betegségek — például skizofrénia, mánia, depresszió és szorongás — valamint neurodegeneratív betegségek — például dementia senilis (agykori elbutulás), Alzheimer-kór és más, szellemi károsodással járó betegségek, például figyelemhiányos hiperaktivitás (ADHD), Parkinson-kór, Huntington-chorea, lateralsclerosis

amyotrophica (izomsorvadással járó lateralsclerosis) és sclerosis multiplex — kezelésére. A szakirodalomban például Wang és munkatársai [J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000)] dokumentálták az $\alpha 7$ nAChR agonisták felhasználását a neurodegeneráció kezelésére.

A fenti célokra alkalmas dózis természetesen függ például az alkalmazott vegyülettől, a pacienstől, a beadási módtól, valamint a kezelendő állapot természetétől és súlyosságától. Általában azonban állatokban kielégítő eredmények érhetők el körülbelül 0,01 és kb 100, előnyösen körülbelül 0,1 és körülbelül 50 mg/testtömeg-kg közötti napi dózisokkal. Nagyobb állatoknak, például embernek a találmány szerinti vegyületből célszerűen naponta körülbelül 1 és körülbelül 500 mg, előnyösen körülbelül 5 és körülbelül 300 mg közötti mennyiség beadása javasolt, például naponta legfeljebb 4 dózissra osztva, készletetett hatóanyagleadású formában.

A találmány szerinti hatóanyag beadható bármilyen hagyományos módon, tehát enterálisan (gyomor-bél-rendszeren át), előnyösen orálisan, például tabletta vagy kapszula alakjában, vagy parenterálisan, például injektálható oldatok vagy szuszpenziók alakjában.

Előnyös az (1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-1-(2-fluor-fenil)-etil-észter sztereoizomer, amely a 61. példa szerinti vegyület; szukcinátjának olvadáspontja 83-84°C, optikai forgatóképessége +14.6° (c=1; víz, 20°C, 589 nm).

Tehát a találmány további tárgya egy gyógyszerként, például a fent felsorolt állapotok kezelésére alkalmas gyógyszerként használható hatóanyag.

A találmány még további tárgya egy gyógyszerkészítmény, amely egy találmány szerinti hatóanyagot és legalább egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot vagy hígítószeret tartalmaz. Az ilyen készítmények hagyományos módszerekkel állíthatók elő. Az egységdózisformák körülbelül 0,25 - körülbelül

150 mg, előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 25 mg találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

A találmány további tárgya egy találmány szerinti vegyület alkalmazása a fenti állapotok bármelyikének kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány még további tárgya egy eljárás a fenti állapotok bármelyikének kezelésére, amely abból áll, hogy az ilyen kezelésre szoruló személynek egy találmány szerinti vegyületből terápiásan hatásos mennyiséget adunk be.

Az alábbi példák a találmány részletesebb ismertetésére szolgálnak.

1. példa

(1-Azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-1-(2-fluor-fenil)-etil-észter

Imidazol-1-karbonsav-1-fenil-etil-észter

1,21 ml (10,0 mmol) DL-1-fenil-etanol 10ml tetrahidrofuranban oldunk, és 1,70 g (10,5 mmol) N,N'-karbonil-diimidazolt adunk hozzá. A fehér szuszpenziót 50°C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten 40 percig keverjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és bepároljuk. A nyers terméket gyorskromatográfiával, hexán és etil-acetát 80:20 arányú elegyével tisztítjuk, így színtelen olaj alakjában megkapjuk a cím szerinti vegyületet.

(1-Azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-1-(2-fluor-fenil)-etil-észter

0,50 g (2,31 mmol) Imidazol-1-karbonsav-1-fenil-etil-észtert 5 ml dimetilformamidban oldunk, és 0,46 g (2,31 mmol) 3-amino-kinuklidin-dihidrokloridot és 0,49 g (4,62 mmol) nátrium-karbonátot adunk hozzá. A szuszpenziót 80°C-ra melegítjük, és 18 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd vízzel és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és bepároljuk. Az olajos maradékot szárítjuk, dietil-éterben oldjuk, és

4M dioxános sósav-oldattal megsavanyítjuk. A kivált kristályos anyagot leszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és szárítjuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely 71-72°C-on bomlás közben olvad.

2. példa

(1-Azabiciklo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-benzil-észter

676 mg (15,5 mmol) 55 %-os nátrium-hidrid diszperziót 15 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk, és keverés közben lassan hozzáadunk 996 mg (5,0 mmol) 3-amino-kinuklidin-dihidrokloridot. A szuszpenziót további 90 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd lassan hozzáadunk 0,72 ml (5,1 mmol) karbobenzoxi-kloridot. A szuszpenziót további 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakciót víz óvatos hozzáadásával befagyasztjuk. Ezután az oldószert 70°C-on, 1,6 kPa (16 mbar) nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot víz és etil-acetát elegyével felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal kétszer visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és bepároljuk, majd az így kapott nyers, olajos terméket dioxánnal felvesszük, és 0,72 ml 4M sósav-oldatot adunk hozzá. A kicsapódott terméket dioxán és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet hidrokloridját; Olvadáspont: 192 -193°C.

3. példa

(R)-(+)-(1-Azabiciklo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-benzil-észter

0,33 g (7,5 mmol) 55 %-os nátrium-hidrid diszperziót petroléterrel átmosunk, és az oldószert dekantálással eltávolítjuk. Ezután a nátrium-hidridet gondosan szuszpendáljuk 12,5 ml dimetil-formamidban. Az így kapott szuszpenzióhoz 0,50 g (2,5 mmol) (R)-(+)-3-amino-kinuklidin-dihidrokloridot adunk. A kezdetben

exoterm reakció elegyét ezután szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 15 perc alatt hozzáadunk 0,39 ml (2,75 mmol) karbobenzoxi-kloridot. A reakció kezdetben ismét exoterm. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 90 percig keverjük, majd 10 %-os telített, vizes nátrium-klorid-oldatba öntjük, és toluollal négyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A nyers, olajos maradékot 5 ml dioxánban oldjuk, és 0,31 ml 4M sósav-oldatot adunk hozzá. Ezután a keveréket szobahőmérsékleten csapadékkiválásig keverjük. A kivált kristályokat leszűrjük, dioxánnal és dietil-éterrel mossuk, és szárítjuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet; olvadáspontja: 228 - 229°C, optikai forgatóképessége +6,3 ° (c = 0,5, víz).

4. példa

(S)-(-)-(1-Azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-benzil-észter

0,33 g (7,5 mmol) 55 %-os nátrium-hidrid diszperziót petroléterrel átmosunk, és az oldószert dekantálással eltávolítjuk. Ezután a nátrium-hidridet gondosan szuszpendáljuk 12,5 ml dimetil-formamidban. Az így kapott szuszpenzióhoz 0,50 g (2,5 mmol) (S)-(-)-3-amino-kinuklidin-dihidrokloridot adunk. A kezdetben exoterm reakció elegyét ezután szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 15 perc alatt hozzáadunk 0,39 ml (2,75 mmol) karbobenzoxi-kloridot. A reakció kezdetben ismét exoterm. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 90 percig keverjük, majd 10 %-os telített, vizes nátrium-klorid-oldatba öntjük, és toluollal négyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A nyers, olajos maradékot 5 ml dioxánban oldjuk, és 0,31 ml 4M sósav-oldatot adunk hozzá. Ezután a keveréket szobahőmérsékleten csapadékkiválásig keverjük. A kivált kristályokat leszűrjük, dioxánnal és dietil-éterrel mossuk, és szárítjuk, így megkap-

juk a cím szerinti vegyületet; olvadáspontja: 221 - 223°C, optikai forgatóképessége -8,0 ° (c = 0,5, víz).

5. példa

(1-Azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-(4-butil-benzil)-észter

15 ml metilén-dikloridban 0,47 ml (2,75 mmol) (4-butil-fenil)-metanolt oldunk, és 1,05 ml (7,5 mmol) trietil-amint és 0,80 g di-(N-szukcinimidil)-karbonátot adunk hozzá. A kezdeti szuszpenziót 45 percig szobahőmérsékleten keverjük, így egy tiszta oldatot kapunk. Ezt cseppenként hozzáadjuk 0,32 g (2,5 mmol) 3-amino-kinuklidin és 0,52 ml (1,5 mmol) trietil-amin 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatához, majd a reakcióelegyet további két órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 20 ml vízzel mossuk, a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, és bepároljuk. A nyers terméket 5 ml metilén-dikloridban oldva telített dietil-éteres sósav-oldattal megsavanyítjuk. 50 ml dietil-éter hozzáadására fehér csapadék válik ki. A kristályokat leszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és szárítjuk, így megkapjuk a cím szerinti vegyületet; olvadáspontja: 174 - 175°C (bomlás közben).

Az 1., 2. vagy 3. példához hasonló módon állíthatjuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 2, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom, és A jelentése szubsztituált fenilcsoport.

Példa	R ₃	R ₄	R ₅	Op / Optikai forgatóképesség
6	H	o-OMe	IT	89-90°C (hidroklorid)
7	H	2-OMe	3-OMe	93-95°C (hidroklorid)
8	H	p-fenil	H	193-195°C (hidroklorid)
9	H	o-Br	H	203-204°C (hidroklorid)
10	H	o-NO ₂	H	177-178°C (hidroklorid)
11	H	p-NO ₂	H	89-90°C (hidroklorid)
12	H	2-OMe	5-Br	147-149°C (hidroklorid)
13	H	m-fenoxi	IT	82-83°C (hidroklorid)
14	H	o-Cl	H	82-83°C (hidroklorid)
15	H	3-NO ₂	5-NO ₂	93-94°C (hidroklorid)
16	H	3-Cl	4-Cl	*
17	H	m-OMe	H	139-140°C (hidroklorid)
18	H	3-NO ₂	4-Me	86-88°C (hidroklorid)
19	H	3-Me	5-Me	183-184°C (hidroklorid)
20	H	p-CF ₃	H	143-144°C (hidroklorid)
21	H	o-Me	H	174-176°C (hidroklorid)
22	H	p-Me	H	194-196°C (hidroklorid)
23	H	p-izopropil	H	235°C (hidroklorid)
24	Me	p-Me	H	168-170°C (hidroklorid)
25 cisz/transz racém keverék	Me	H	H	71-72 °C (hidroklorid)
26 1. sztereoizomer	Me	H	H	182-184 °C (hidroklorid); optikai forg.: + 32,4 ° (c=1; víz, 24°C, 589 nm)
27 2. sztereoizomer	Me	H	H	151-152 °C (szukcinát) optikai forg.: - 9,7 ° (c=1; metanol, 22°C, 589 nm)
28 3. sztereoizomer	Me	H	H	optikai forg.: + 12,5 ° (c=1; metanol, 20°C, 589 nm)
29 4. sztereoizomer	Me	H	H	117-119 °C(fumarát) optikai forg.: - 25,0 ° (c=1; metanol, 20°C, 589 nm)
30	H	3-OMe	5-OMe	179-180 °C (hidroklorid)
31	H	3-Me	4-NO ₂	165-167 °C (hidroklorid)
32	Me	2-Cl	4-Cl	212-214 °C (hidroklorid)
33	H	p-etil	H	208-209 °C (hidroklorid)
34	H	p-Br	H	190-191 °C (hidroklorid)
35	H	3-CF ₃	5-CF ₃	157-158 °C (hidroklorid)
36	H	p-SMe	H	164-166 °C (hidroklorid)
37	H	2-NO ₂	5-Me	198-199 °C (hidroklorid)
38	H	3-OMe	4-OMe	221-223 °C (hidroklorid)
39	H	2-Cl	6-Cl	251-252 °C (hidroklorid)
40	H	p-CO ₂ Me	H	220-222 °C (hidroklorid)
41	Me	p-terc-butil	H	232-233 °C (hidroklorid)

Példa	R ₃	R ₄	R ₅	Op / Optikai forgatóképesség
42	Etil	H	H	**
43	Me	p-Cl	H	132-135 °C
44	Me	o-Me	H	219-220 °C (hidroklorid)
45	Me	p-Br	H	163-165 °C (hidroklorid)
46	Me	3-Cl	4-Cl	240-241 °C (hidroklorid)
47	Me	P-F	H	219-220 °C (hidroklorid)
48	H	m-Br	H	186-187 °C (hidroklorid)
49	H	m-Me	H	174-175 °C (hidroklorid)
50	H	m-O-benzil	H	168-169 °C (hidroklorid)
51	H	2-Cl	5-Cl	205-207 °C (hidroklorid)
52	H	2-OMe	5-OMe	162-163 °C (hidroklorid)
53	H	2-NO ₂	4-Cl	204-205 °C (hidroklorid)
54 cisz/transz racém keverék	Me	o-Cl	H	230-232 °C (hidroklorid)
55 1. sztereoizomer	Me	o-Cl	H	229-230 °C (hidroklorid) optikai forg.: - 8,6 ° (c=1; víz, 20°C, 589 nm)
56 2. sztereoizomer	Me	o-Cl	H	255-257 °C (hidroklorid) optikai forg.: + 26,8 ° (c=1; víz, 22°C, 589 nm)
57 3. sztereoizomer	Me	o-Cl	H	229-230 °C (hidroklorid) optikai forg.: + 8,9 ° (c=1; víz, 20°C, 589 nm)
58 4. sztereoizomer	Me	o-Cl	H	257-258 °C (hidroklorid) optikai forg.: - 30,9 ° (c=1; víz, 22°C, 589 nm)
59 1. sztereoizomer	Me	o-F	H	83-84 °C (szukcinát) optikai forg.: + 15,4 ° (c=1; víz, 20°C, 589 nm)
60 2. sztereoizomer	Me	o-F	H	146-147 °C (szukcinát) optikai forg.: + 2,5° (c=1; víz, 20°C, 589 nm)
61 3. sztereoizomer	Me	o-F	H	83-84 °C (szukcinát) optikai forg.: + 14,6° (c=1; víz, 20°C, 589 nm)
62 4. sztereoizomer	Me	o-F	H	136-137 °C (szukcinát) optikai forg.: - 4,8° (c=1; víz, 20°C, 589 nm)

Me = metilcsoport

* IS: karbonil-abszorpció 1695 cm⁻¹-nél

** IS: karbonil-abszorpció 1712 cm⁻¹-nél

63. példa

(1-Azabiciklo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-észter

Az 1., 2. vagy 5. példához hasonló módon állítjuk elő.

Op (hidroklorid): 186-187°C.

64. példa

(1-Azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-benzo[1,3]dioxol-4-nitro-5-il-metil-észter

Az 1., 2. vagy 5. példához hasonló módon állítjuk elő.

Op (hidroklorid): 216-218 °C.

65. példa

(1-Azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-3,4,5-trimetoxi-benzil-észter

Az 1., 2. vagy 5. példához hasonló módon állítjuk elő.

Op (hidroklorid): 211-212°C.

66. példa

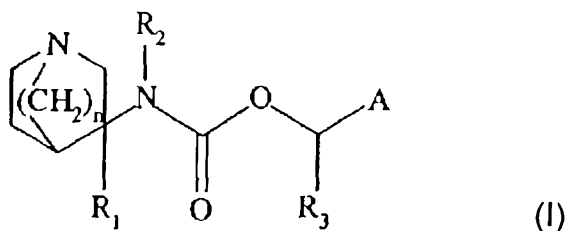
(1-Azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-metil-észter

Az 1., 2. vagy 5. példához hasonló módon állítjuk elő;

IS: karbonil-abszorpció 1718 cm⁻¹-nél

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy

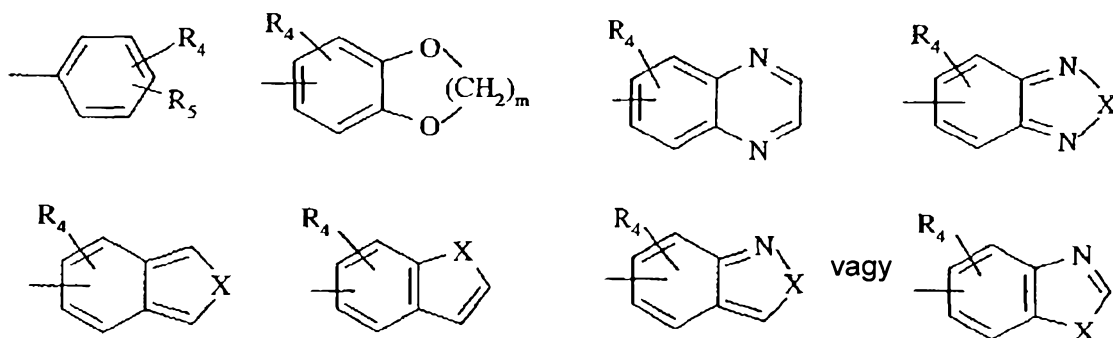


általános képletű vegyület — amelyben

n értéke 1 vagy 2,

R₁, R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

A jelentése



általános képletű csoport; amelyekben

m értéke 1, 2 vagy 3;

X jelentése oxigénatom, kénatom, imino- vagy metilén-csoport; és

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom,

hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, nitro-, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

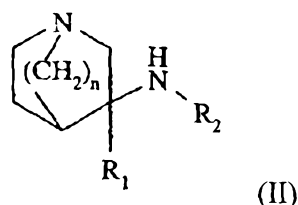
szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely az (1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-1-(2-fluor-fenil)-etil-észter sztereoizomer szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában.

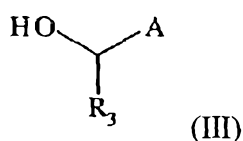
3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely (1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-1-(2-fluor-fenil)-etil-észter — szukcinátjának olvadáspontja 83-84°C — szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában.

4. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely (1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-1-(2-fluor-fenil)-etil-észter — szukcinátjának olvadáspontja 83-84°C, a vegyület optikai forgatóképessége +14,6° (C = 1; víz, 20°C, 589 nm) — szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában.

5. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy egy sója előállítására, azzal jellemezve, hogy egy

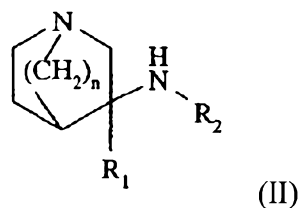


általános képletű vegyületet — amelyben n, R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypontban megadott — egy

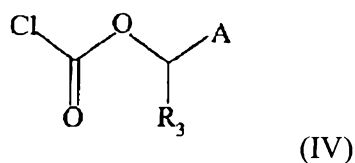


általános képletű vegyülettel — amelyben R₃ és A jelentése az 1. igénypontban megadott — és N,N'-karbonil-diimidazollal vagy di(N-szukcinimidil)-karbonáttal reagáltatunk, és az így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában kinyerjük.

6. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy egy sója előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű vegyületet — amelyben n , R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott — egy



általános képletű vegyülettel — amelyben R_3 és A jelentése a fenti — reagáltunk, és az így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában kinyerjük.

7. Egy 1. igénypont szerinti vegyület szabad bázis vagy savaddíciós só formájában gyógyszerként történő felhasználásra.

8. Egy 1. igénypont szerinti vegyület szabad bázis vagy savaddíciós só formájában pszichotikus és neurodegeneratív betegségek kezelésében történő felhasználásra.

9. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só formájában, egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel összekeverve.

10. Egy 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása szabad bázis vagy savaddíciós só formájában pszichotikus és neurodegeneratív betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerként.

11. Egy 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása szabad bázis vagy savaddíciós só formájában pszichotikus és neurodegeneratív betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

12. Eljárás pszichotikus és neurodegeneratív betegségek kezelésére az arra rászoruló személyben, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó személynek egy 1. igénypont szerinti vegyületből terápiásan hatásos mennyiséget adunk be szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só formájában.

A meghatalmazott


Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

Rajzok a leírásban

Dr. Jékli József