

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 15.12.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 15.12.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/2292351

(33) Země priority: CA

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.02.2003
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: PCT/CA00/01506

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/044192

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2095

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/60

C 07 D 295/02

A 61 K 31/16

A 61 P 11/14

(71) Přihlašovatel:

UCB FARCHIM S. A., Bulle, CH; *

(72) Původce:

Choi Lewis Siu Leung, Burnaby, CA;

Beatch Gregory N., Vancouver, CA;

Page Clive P., London, GB;

(74) Zástupce:

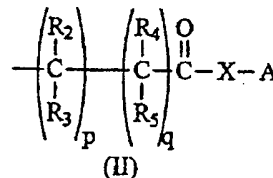
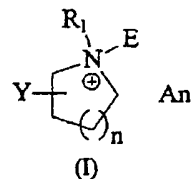
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Cyklická kvarterní amoniová sloučenina pro
použití při léčbě a/nebo prevenci kašle u
teplokrevného živočicha a farmaceutický
prostředek ji obsahující**

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká použití cyklických kvarterních amoniových sloučenin při výrobě léčiva pro použití při léčbě a/nebo prevenci kašle u teplokrevných živočichů včetně lidí, jako jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde n je přirozené číslo od 0 do 4, R₁ a E jsou nezávisle na sobě vybrány u -CH₂-R₁₆ a skupiny reprezentované obecným vzorcem II. Dále se týká farmaceutických prostředků, které obsahují tyto cyklické kvarterní aminové sloučeniny.



Cyklická kvarterní amoniiová sloučenina pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha a farmaceutický prostředek ji obsahující

Oblast techniky

Předložený vynález týká použití cyklických kvarterních amoniiových sloučenin při výrobě léčiva pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevných živočichů včetně lidí. Tento vynález se týká také farmaceutických prostředků, které obsahují tyto cyklické kvarterní amoniiové sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

Tradiční přípravky proti kašli obsahují účinné činidlo proti kašli, jako je kodein, který byl dlouho používán pro symptomatickou úlevu od kašle. Kodein má však rozličné vedlejší účinky, které jsou nežádoucí.

Předkládaný vynález se týká sloučenin a farmaceutických prostředků, které mají účinnost proti kašli, způsobů léčení a/nebo prevence kašle u teplokrevných živočichů, a to podáváním účinného množství cyklických kvarterních amoniiových sloučenin nebo farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu.

Shora popsané problémy byly překonány předkládaným vynálezem, který poskytuje sloučeniny a farmaceutické prostředky mající účinnost proti kašli. Předložený vynález se týká cyklických kvarterních amoniiových sloučenin, o kterých bylo zjištěno, že jsou použitelné při léčení a/nebo prevenci kašle.

Podstata vynálezu

V jednom aspektu se předložený vynález týká použití cyklických kvarterních amoniiových sloučenin jako aktivní složky při přípravě léčiva pro použití pro léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevných živočichů včetně lidí.

Další aspekt předloženého vynálezu se týká nových cyklických kvarterních amoniiových sloučenin, které jsou použitelné pro léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevných živočichů včetně lidí.

V jiném aspektu poskytuje předložený vynález farmaceutický prostředek pro léčení a/nebo prevenci kašle obsahující účinné množství nových cyklických kvarterních sloučenin a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo masťový základ.

Následující termíny použité v tomto vynálezu mají tento význam:

“Alkyl” vyjadřuje větvený nebo nevětvený uhlovodíkový zbytek obsahující specifikovaný počet atomů uhlíku a mající jeden bod spojení. Příklady zahrnují n-propyl (C3 alkyl), isopropyl (také C3 alkyl) a t-butyl (C4 alkyl).

“Alkoxyalkyl” vyjadřuje alkylovou skupinu substituovanou alkoxy skupinou. Například, methoxyethyl ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) a ethoxymethyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$) jsou oba C3 alkoxyalkyl skupiny.

“Alkylen” vyjadřuje dvojvazný radikál, který je větvený nebo nevětvený uhlovodíkový zbytek obsahující specifikovaný počet atomů uhlíku a mající dva body spojení. Příkladem je propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), C3 alkylen.

“Aralkyl” vyjadřuje alkylovou skupinu, kde jeden bod spojení vede k arylskupině. Příkladem je benzylskupina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$), C7 aralkylskupina.

“Alkanoyloxy” vyjadřuje esterový substituent, kde éterový kyslík je bodem spojení k molekule. Příklady zahrnují propanoyloxyskupinu ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-$), C3 alkanoyloxyskupinu a ethanoyloxyskupinu ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-\text{O}-$), C2 alkanoyloxyskupina.

“Alkoxy” vyjadřuje O-atom substituovaný alkylovou skupinou, například methoxyskupina ($-\text{OCH}_3$), C1 alkoxy skupina.

“Alkoxykarbonyl” vyjadřuje esterový substituent, kde karbonylový uhlík je bodem spojení v molekule. Příklady zahrnují ethoxykarbonyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$), C3 alkoxykarbonyl a methoxykarbonyl ($\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$), C2 alkoxykarbonyl.

“Aryl” vyjadřuje aromatickou skupinu, která má nejméně jeden kruh s konjugovaným π -elektronovým systémem a zahrnuje karbocyklický aryl, heterocyklický aryl (též známý jako heteroarylová skupina) a biarylskupiny, všechny tyto skupiny mohou být výhodně substituovány. V předloženém vynálezu jsou obecně vhodné karbocyklické arylové skupiny, kde fenylové a naftylové skupiny jsou výhodné karbocyklické arylové skupiny.

“Cykloalkyl” vyjadřuje kruh, který může být nasycený nebo nenasycený a monocyklický, bicyklický nebo tricyklický, utvořený pouze z atomů uhlíku. Příkladem je cyklopentenyllová skupina (C_5H_7-), která je pětiuhlikatou nenasycenou cykloalkylovou skupinou.

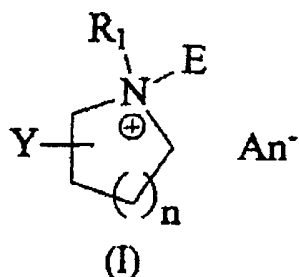
“Karbocyklický” vyjadřuje kruh, který může být buď arylový kruh nebo cykloalkylový kruh. Oba jsou definovány výše.

“Thioalkyl“ vyjadřuje atom síry substituovaný alkylovou skupinou, například thiomethyl ($\text{CH}_3\text{S}-$), C1 thioalkyl.

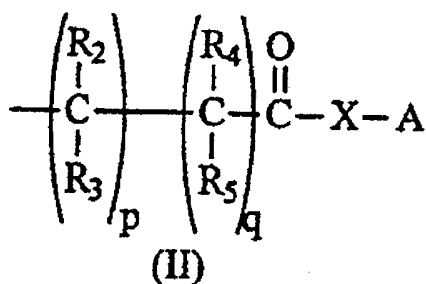
Původ kašle, jehož léčení je popisováno v předloženém vynálezu, není zvlášť ohraničen a může prakticky zahrnovat jakoukoli poruchu respirace, jako je chronická obstruktivní plicní nemoc, tuberkulóza, bronchitida, respirační zhoubné nádory, astma, alergie, pulmonární fibrosa, zánět dýchacího traktu, emfyzém, zápal plic, rakovina plic, přítomnost cizorodých organismů, bolení v krku, běžné nachlazení, chřipka, infekce respiračního traktu, zúžení průdušky, vdechnutí dráždivých látek, kašel kuřáků, chronický neproduktivní kašel, neoplastický kašel, kašel zapříčiněný enzymem měnícím angiotenzi (ACE) a inhibujícím terapii atd. Kašel se může také vyskytnout bez známé příčiny.

Tento vynález popisuje cyklické kvarterní amoniové sloučeniny a jejich užitečnost jako prostředků proti kašli. Vynález souvisí se zjištěním, že cyklické kvarterní amoniové sloučeniny následujícího obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy, komplexy, cheláty, roztoky, stereoizomery, stereoizomerní směsi, geometrické izomery, krystalické nebo amorfnní formy, metabolity, metabolické prekurzory nebo proléčiva jsou použitelné při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevných živočichů, včetně lidí.

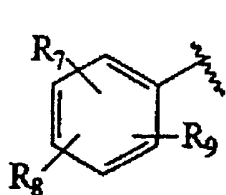
Tudíž je v prvním aspektu předložený vynález orientován na cyklickou kvarterní amoniovou sloučeninu obecného vzorce I



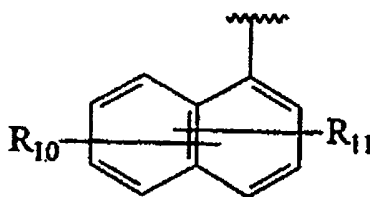
kde n je přirozené číslo od 0 do 4; R_1 a E jsou nezávisle na sobě vybrány z $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}-$ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II:



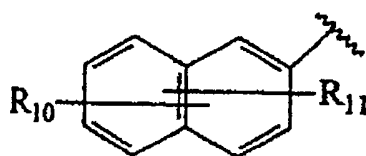
kde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_{16} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxykupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybrán z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X:



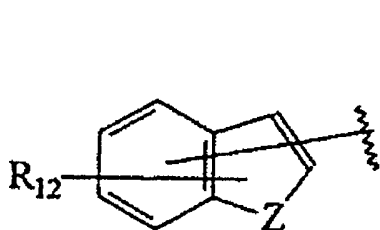
(III)



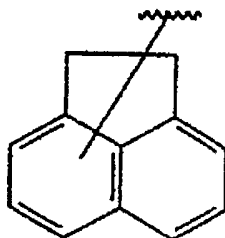
(IV)



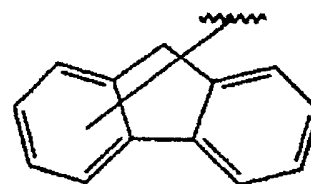
(V)



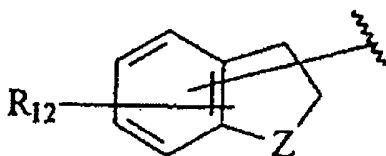
(VI)



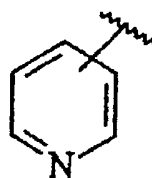
(VII)



(VIII)



(IX)

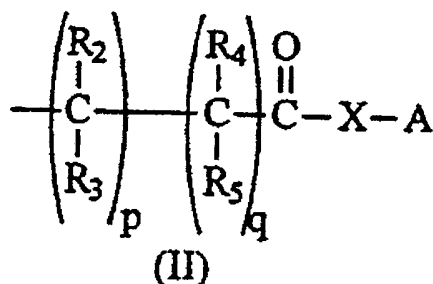


(X)

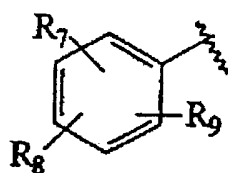
kde $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamidoskupiny, nitro skupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkylu, C1 až C6 alkoxykupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkylu, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkylu, a Z je vybrán z CH, CH₂, O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z , když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R_{15} , když Z je N a X není přímo navázán na Z , R_{15} je vybrán z vodíku, C1 až C6

alkylu, C3 až C8 cykloalkylu, arylu a benzylu; a X je N-R₆, s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z;

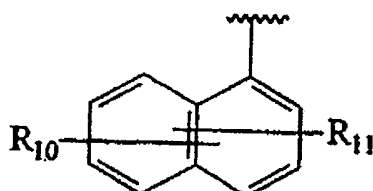
Y je skupina na kterémkoliv z atomů uhlíku dusíkového heterocyklického kruhu obecného vzorce I a je nezávisle vybrána z vodíku, -CH₂R₁₆ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II:



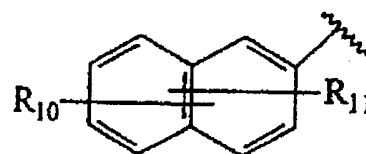
kde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ a R₁₆ jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxy skupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybrán z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X:



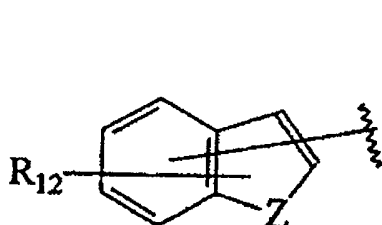
(III)



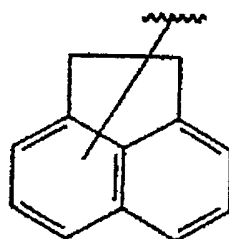
(IV)



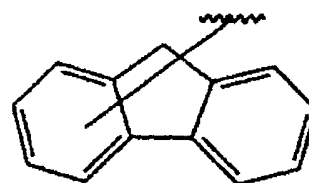
(V)



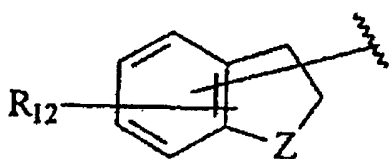
(VI)



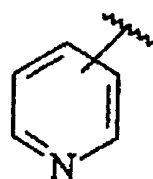
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

kde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamidoskupiny, nitroskupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkylu, C1 až C6 alkoxyskupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkylu, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkylu, a Z je vybrán z CH, CH_2 , O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z, když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R_{15} , když Z je N a X není přímo navázán na Z, R_{15} je vybrán z vodíku, C1 až C6 alkylu, C3 až C8 cykloalkylu, arylu a benzylu; a X je $N-R_6$, s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z; An^- je adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo anion farmaceuticky přijatelné soli, s podmínkou, že Y když není reprezentován obecným vzorcem II, pak R_1 a E nemohou být oba $-CH_2-R_{16}$, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester, amid, komplex, chelát, roztok, stereoizomer, stereoizomerní směs, geometrický izomer, krystalická nebo amorfni forma, metabolit, metabolický prekurzor nebo proléčivo, pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

Ve výhodném aspektu se předložený vynález týká cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I podle prvního aspektu, v němž n je 1 nebo 2 a ostatní substituenty znamenají jako v prvním aspektu.

V jiném výhodném aspektu se předložený vynález týká cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I podle prvního aspektu, kde Y je reprezentovaný obecným vzorcem II a ostatní substituenty znamenají jako v předcházejícím aspektu

V jiném výhodném aspektu se předložený vynález týká cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I podle prvního aspektu, v němž p je 0 a q je 0 a ostatní substituenty znamenají jako v prvním aspektu.

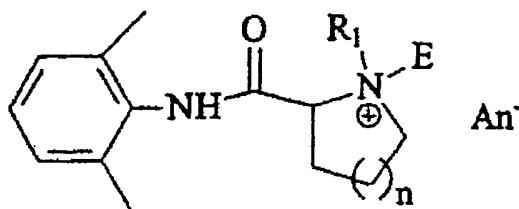
V ještě jiném výhodném aspektu se předložený vynález týká cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I podle prvního aspektu, A je vybrán ze vzorců III, IV, V, VI,

VII, VIII, IX a X a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1 a ostatní substituenty znamenají jako v prvním aspektu.

V jiném výhodném aspektu se předložený vynález týká cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I podle prvního aspektu, v němž R_1 a E jsou $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$ zároveň a ostatní substituenty znamenají jako v prvním aspektu.

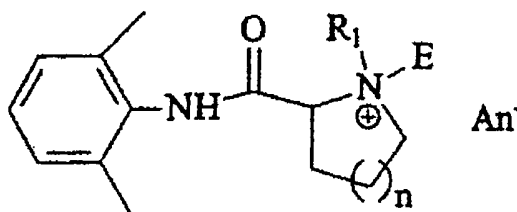
V ještě jiném výhodném aspektu se předložený vynález týká cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoliv z předcházejících aspektů 1 až 6, v nichž A je vybráno z obecných vzorců II, IV a V a ostatní substituenty znamenají jako v předcházejících aspektech 1 až 6.

Předložený vynález týká také cyklické kvarterní amoniové sloučeniny následujícího obecného vzorce



kde n je 2; R_1 a E jsou každý $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$, kde R_{16} je nezávisle vybraný z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxykupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; a An^- je adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo anion farmaceuticky přijatelné soli nebo její farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, geometrického izomeru, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekurzoru nebo proléčiva pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

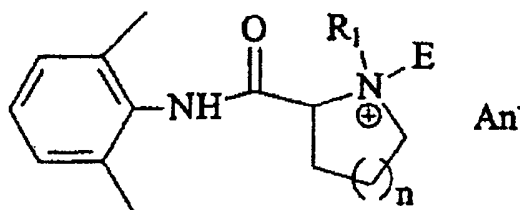
Předložený vynález týká také cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I, kterou je N-methyl-bupivacain-chlorid následujícího obecného vzorce



kde n je 2, R_1 je CH_3 , E je $-\text{C}_4\text{H}_9$ a An^- je chloridový anion, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, geomet-

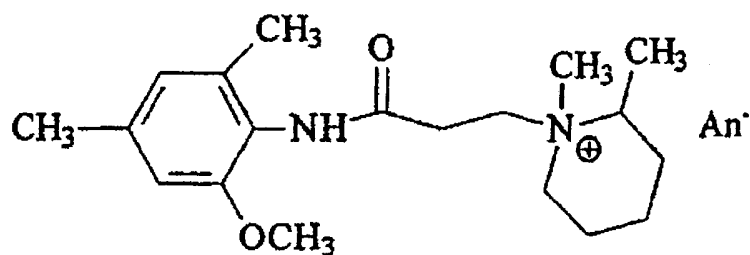
rického izomeru, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekursoru nebo proléčiva pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

Předložený vynález týká také cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I, kterou je N-methyl-mepivacain-chlorid následujícího obecného vzorce



kde n je 2, R_1 je CH_3 , E je CH_3 a An^- je chloridový anion. nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, geometrického izomeru, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekursoru nebo proléčiva pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

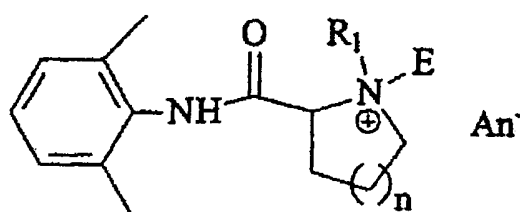
Předložený vynález se dále týká sloučeniny obecného vzorce I, kterou je N-methyl-vadocain-chlorid mající následující strukturu



kde An^- je chloridový anion, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, geometrického izomeru, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekursoru nebo proléčiva pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

Předložený vynález se týká také použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I, jak je definováno v prvním aspektu, jako účinné složky při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

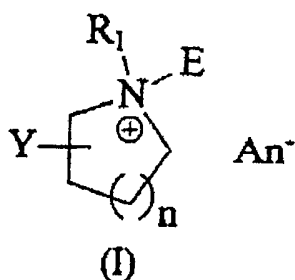
Předložený vynález se týká dále použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny následujícího obecného vzorce



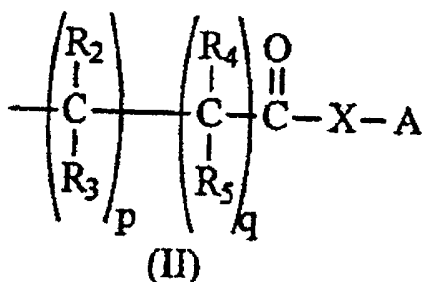
kde n je 2; R_1 a E jsou každý $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$, kde R_{16} je nezávisle vybraný z vodíku, hydroxy- skupiny, C1 až C8 alkoxy skupiny, C1 až C8 alkyly, C2 až C8 alkoxyalkyly, C1 až C8 hydro- xyalkyly a C7 až C12 aralkyly; a An^- je adiční sůl farmaceuticky přijatelné kyseliny nebo anion farmaceuticky přijatelné soli, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, krystalické nebo amorfni formy, meta- bolitu, metabolického prekursoru nebo proléčiva, při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

Předložený vynález se dále týká použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny vybrané z N-methyl-bupivacain-chloridu, N-methyl-mepivacain-chloridu a N-methyl-vadocain-chloridu nebo jejich farmaceuticky přijatelného komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizo- merní směsi, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekursoru nebo pro- léčiva, při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

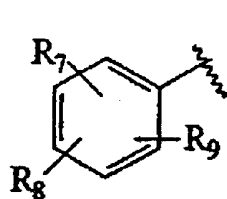
V jiném aspektu je předložený vynález orientován na cyklické kvarterní amoniové slouče- niny následujícího obecného vzorce I



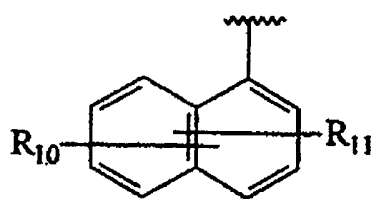
kde n je přirozené číslo od 0 do 4; R_1 a E jsou nezávisle na sobě vybrány z $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}-$ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II



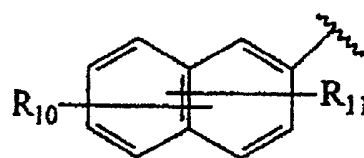
kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_{16} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxykupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybraný z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X



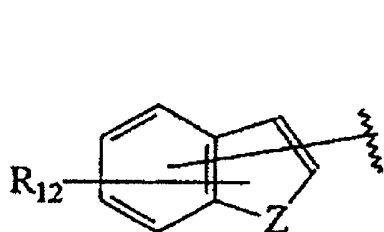
(III)



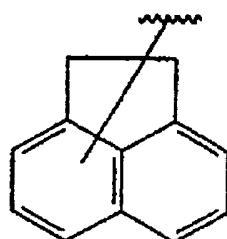
(IV)



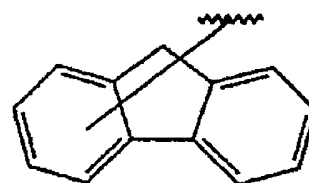
(V)



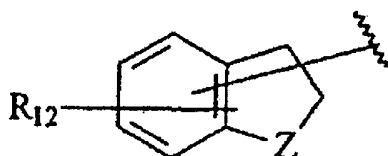
(VI)



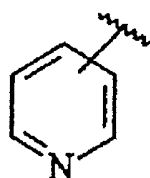
(VII)



(VIII)



(IX)

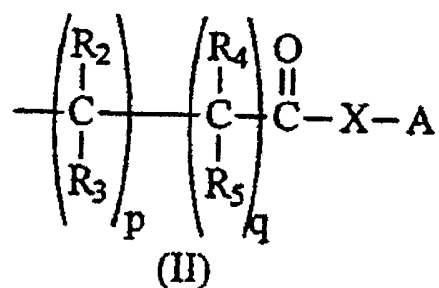


(X)

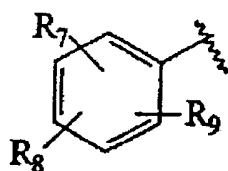
kde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamid skupiny, nitroskupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkylu, C1 až C6 alkoxykupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkylu, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkylu, a Z je vybraný z CH, CH_2 , O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z, když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R_{15} , když Z je N a X není přímo navázán na Z, R_{15} je vybraný z vodíku, C1 až C6

alkylu, C3 až C8 cykloalkylu, arylu a benzylu; a X je N-R₆, s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z,

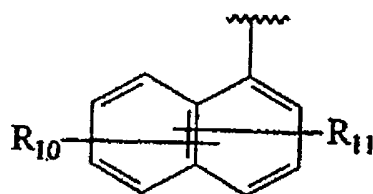
Y je skupina na kterémkoliv z atomů uhlíku dusíkového heterocyklického kruhu obecného vzorce I a je nezávisle vybrána z vodíku, -CH₂R₁₆ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II



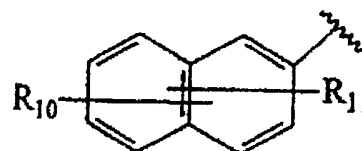
kde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ a R₁₆ jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxykupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybrán z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X



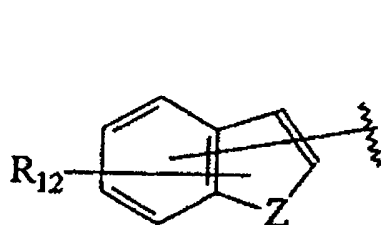
(III)



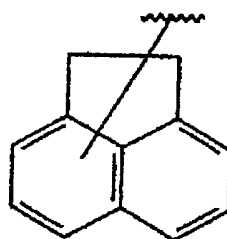
(IV)



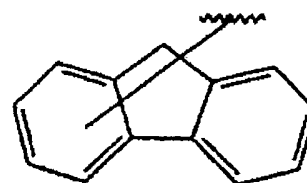
(V)



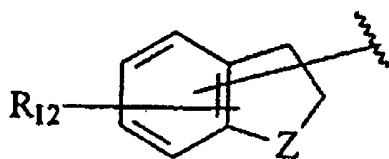
(VI)



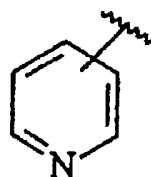
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

kde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamid skupiny, nitroskupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkylu, C1 až C6 alkoxy skupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkylu, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkylu, a Z je vybrán z CH, CH₂, O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z, když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R_{15} , když Z je N a X není přímo navázán na Z, R_{15} je vybrán z vodíku, C1 až C6 alkylu, C3 až C8 cykloalkylu, arylu a benzylu; a X je $N-R_6$, s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z; An^- je adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo anion farmaceuticky přijatelné soli, s podmínkou, že (a) když není Y reprezentován obecným vzorcem II, pak R_1 a E nemohou být oba $-CH_2-R_{16}$; a (b) když n je 0, 1 nebo 2 a p je 0 nebo 1 a q je 0 nebo 1, pak A je vybráno z obecných vzorců VI, VII, VIII a IX, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy, komplexy, cheláty, roztoky, stereoizomery, stereoizomerní směsi, geometrické izomery, krystalické nebo amorfnní formy, metabolity, metabolické prekurzory nebo proléčiva

Předložený vynález se dále týká farmaceutického prostředku pro léčení a/nebo prevenci kašle, který obsahuje účinné množství cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I, jak je definován v předcházejícím odstavci, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, geometrického izomeru, krystalické nebo amorfnní formy, metabolitu, metabolického prekurzoru nebo proléčiva a farmaceuticky přijatelného nosiče, ředidla nebo masťového základu.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být připraveny přímou kvarternizací příslušných aminoprekurzorů s vhodným alkylhalogenidem. Například, N-methyl-bupivacain-chlorid může být syntetizován úpravou bupivacainu (komerčně dostupný například od Sigma-Aldrich) methylchloridem. Podobně, N-methyl-bupivacain-jodid může být syntetizován úpravou bupivacainu (komerčně dostupný například od Sigma-Aldrich) methyljodidem. Kvarterní mepivacain,

jako je N-methyl-mepivacain-chlorid a N-methyl-mepivacain-jodid, může být podobně připraven z mepivacainu a methylchloridu respektive methyljodidu. V obdobném přiblížení, kvarterní vadocain může být syntetizován úpravou vadocainu (způsoby pro přípravu této sloučeniny a jiných obdobných sloučenin jsou popsány v US 4 353 914) s vhodným alkylhalogenidem. N-methyl-vadocain-chlorid může být tudíž syntetizován reakcí vadocainu s methylchloridem.

Jinak mohou být sloučeniny předloženého vynálezu také připraveny analogicky se známou syntetickou metodologií (viz například belgický patent 614 154, který se řídí švédským patentem 1779/71, jejichž popisy jsou uvedeny v referenci tohoto vynálezu). Konvenční cesta syntézy vyžaduje tři kroky a může být popsána (jako ve shora zmíněném patentu, viz také T. Takashaki, J. Okada, M. Hori, A. Kato, K. Kanematsu a Y. Yamamoto, J. Pharm. Soc. Japan 76, 1180-6 (1956)) následovně.

V prvním kroku se nechá reagovat aromatický amin s chloracetyl chloridem ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, a v přítomnosti triethylaminu. Reakce je udržována při nízké teplotě (-15°C) a požadovaný produkt je z reakční směsi získán konvenčními technikami organické chemie a je-li to nezbytné, může být čištěn chromatografickými technikami. V druhém kroku se může chlorovaný derivát nechat reagovat za katalýzy (například jodidem draselným) s vhodným cyklickým terciárním aminem v rozpouštědle, jako je methanol, za vytvoření kvarterní amoniové soli. Chlorovaný intermediát může rovněž reagovat se sekundárním aminem za vytvoření příslušného terciárního aminu, který se dále nechá reagovat s chlorovaným derivátem za vytvoření kvarterní amoniové soli.

Syntetické procedury popsané v tomto vynálezu, zvláště pokud jsou prováděny osobou s obecnou znalostí chemie, poskytují odborníkovi znalému stavu techniky dostatečné informace k provedení syntézy, izolace a čištění sloučenin předkládaného vynálezu.

Je známo, že ve sloučeninách použitých v rámci předkládaného vynálezu je nejméně jedno chirální centrum, a takové sloučeniny tudíž budou existovat v různých stereoizomerických formách. Předkladatelé zamýšlejí zahrnout všechny různé stereoizomery do rámce tohoto vynálezu. Ačkoli sloučeniny mohou být připraveny jako racemáty a mohou být vhodně použity jako takové, jednotlivé izomery mohou být také izolovány nebo vhodněji syntetizovány známými technikami, pokud je to požadováno. Takovéto racemáty a jednotlivé enantiomery a jejich směsi jsou zamýšleny k zahrnutí do rámce předkládaného vynálezu. Čisté enantiomerní formy, jsou-li vytvořeny, mohou být izolovány preparativní chirální HPLC. Volné báze mohou být, pokud je to požadováno, konvertovány na monohydrochloridové soli pomocí známých metodologií a následně, pokud je to požadováno, na jiné kyselé látky reakcí s anorganickými nebo organickými solemi. Kyselé přídavek soli může být připraven také výměnnou reakcí jednoho kyselého přídavku soli s kyselinou, která je silnější než anion původní soli.

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy, komplexy, cheláty, roztoky, krystalické nebo amorfnní formy, metabolity, metabolické prekurzory nebo proléčiv a sloučenin obecných vzorců I. Farmaceuticky přijatelné estery a amidy mohou být připraveny reakcí hydroxylové nebo aminové funkční skupiny s farmaceuticky přijatelnou organickou kyselinou, jako třeba ty, které jsou popsány níže. Proléčivo je léčivo, které bylo chemicky modifikováno a může být biologicky inaktivní v místě potřeby, ale které je degradováno nebo modifikováno jedním nebo více enzymatickými nebo jinými *in vivo* procesy na parentální bioaktivní formu. Obecně, proléčivo má jiný farmakokinetický profil než parentální léčivo, takže například je snadněji absorbováno přes sliznicový epitel, má lepší tvorbu soli nebo rozpustnost a/nebo má lepší systémovou stabilitu (například zvýšený poločas rozpadu v plazmě).

Odborníci znalí stavu techniky vědí, že chemické modifikace parentálního léčiva na proléčivo zahrnují: (1) modifikaci koncového esteru nebo amidového derivátu, které mají afinitu k esterázám nebo lipázám; (2) modifikaci koncových peptidů, které mohou být rozpoznány specifickými nebo nespecifickými proteázami; nebo (3) modifikaci derivátu, která způsobuje, že se proléčivo hromadí v místě potřeby v důsledku membránové selekce, a kombinace výše zmíněných technik. Konvenční procedury pro selekci a přípravu derivátů

proléčiva jsou popsány v H. Bundgaard, Design of Prodrugs, (1985). Odborníci znalí stavu techniky se dobře orientují v přípravě proléčiv a jsou si dobře vědomi jejího významu.

Z jiného úhlu pohledu, poskytuje předkládaný vynález prostředky, které zahrnují sloučeniny předkládaného vynálezu, jak je popsáno výše, v příměsi nebo jinak ve spojení s jedním nebo více inertními nosiči, mast'ovými základy a rozpouštědly, stejně jako, pokud je to požadováno, s výhodnými složkami. Inertní nosiče zahrnují jakýkoli materiál, který nedegraduje nebo jinak kovalentně nereaguje se sloučeninou vynálezu. Tudíž, předkládaný vynález poskytuje farmaceutické nebo veterinární prostředky (dále jednoduše označované jako farmaceutické prostředky) obsahující sloučeninu předkládaného vynálezu popsanou výše, v příměsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, mast'ovým základem nebo rozpouštědlem. Vynález dále poskytuje farmaceutické prostředky obsahující účinné množství sloučeniny předkládaného vynálezu, jak je popsáno výše, ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Farmaceutické prostředky předkládaného vynálezu mohou být v nějaké formě, která umožňuje prostředku, aby byl podáván pacientovi. Například, prostředek může být ve formě pevné látky, kapaliny nebo plynu (aerosolu). Typické cesty podávání zahrnují, bez omezení, orální, lokální, parenterální, podjazykové, rektální, vaginální a nosní způsoby. Termín parenterální, jak je použit v tomto vynálezu, zahrnuje podkožní, nitrožilní, nitrosvalovou, epidurální, intrasternální injekci nebo infúzní techniky. Farmaceutické prostředky předkládaného vynálezu jsou vytvářeny tak, aby umožňovaly účinným složkám v nich obsažených, aby byly biodostupné při podávání prostředku pacientovi. Prostředky, které budou podávány pacientovi budou v jedné nebo více dávkách, kde například tableta, kapsle nebo prášek v oplatce může být jednotlivá dávka. Naopak nádoba, ve které je sloučenina předkládaného vynálezu v aerosolové formě, může obsahovat množství dávek.

Látky použité při přípravě farmaceutických prostředků by měli být farmaceuticky čisté a netoxické v použitém množství. Prostředky vynálezu mohou zahrnovat jednu nebo více sloučenin (účinných složek) známých pro zvláště žádoucí účinek. Odborníkům znalým stavu techniky bude jasné, že optimální dávka aktivní složky (složek) ve farmaceutickém prostředku bude záviset na rozličných faktorech. Relevantní faktory zahrnují, bez omezení, typ pacienta (například člověk), konkrétní formu aktivní složky, způsob podávání a výrobu prostředku.

Všeobecně, farmaceutický prostředek zahrnuje sloučeninu předkládaného vynálezu, jak je zde popsáno, ve směsi s jedním nebo více nosiči. Nosič může být ve formě částic, takže prostředky jsou například ve formě tablety nebo prášku. Nosič(e) může být kapalný,

obsahující prostředky například typu orálního sirupu nebo kapaliny vhodné pro injekci. Navíc nosič(e) může být plyný, aby poskytoval aerosolový prostředek například při inhalačním podávání.

Když je prostředek zamýšlen pro orální podávání, je vhodněji buď jako pevná nebo kapalná látka, v čemž jsou zahrnuty polopevné, polokapalné suspenze a gelové formy ve formě považované v tomto vynálezu buď za pevnou nebo kapalnou látku.

Jako pevný prostředek pro orální podávání může být prostředek formulován jako prášek, granule, stlačená tableta, pilulka, kapsle, prášek v oplatce, žvýkácká guma, oplatka, zdravotní bonbon nebo podobná forma. Takový pevný prostředek bude typicky obsahovat jedno nebo více inertních ředidel nebo požitelných nosičů. Navíc může být přítomna jedna nebo více z následujících pomocných látek: pojiva, jako jsou sirupy, guma, sorbitol, polyvinylpyrrolidin, karboxymethylcelulosa, ethylcelulosa, mikrokrytalická celulosa, kozincová guma nebo želatina a jejich směsi; masťové základy, jako je škrob, laktosa nebo dextriny, rozmělnující činidla, jako je kyselina alginová, alginát sodný, Primogel, kukuřičný škrob a tak podobně; mazadla, jako je stearat hořečnatý nebo Sterotex; náplně, jako je laktosa, manity, škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol, methylcelulosa a jejich směsi; mazadla, jako je stearat hořečnatý, vysokomolekulární proteiny, jako je polyethylenglykol, vysokomolekulární mastné kyseliny, jako je kyselina stearová, křemen, zvlhčující činidla, jako je laurylsulfát sodný, mazadla, jako je koloidní oxid křemičitý; sladidla, jako je sacharosa nebo sacharin, příchutě, jako je mentol, methylsalicilát nebo pomerančové příchutě a obarvující činidla.

Když je prostředek ve formě kapslí, například želatinové kapsle, může navíc kromě látek popsaných výše obsahovat kapalný nosič, jako je polyethylenglykol nebo olej vyšší mastné kyseliny.

Prostředek může být ve formě kapaliny, například elixíru, sirupu, roztoku, vodné nebo olejové emulze nebo suspenze nebo dokonce suchého prášku, který může být rozředěn vodou a/nebo jinou kapalinou vhodnou pro použití. Kapalina může být například pro orální nebo injekční použití. Když je zamýšlena pro orální podávání, vhodné prostředky obsahují, navíc k přítomným sloučeninám, jedno nebo více sladidel, zahušťovacích činidel, konzervačních látek (například alkyl p-hydroxybenzoát), barvidla/barviva a zesilovače chuti (ochucovadla). V prostředku zamýšleném pro podávání injekcí může být zahrnut jeden nebo více detergentů, konzervačních látek (například alkyl p-hydroxybenzoát), zvlhčujících činidel, disperzujících činidel, suspenzujících činidel (například sorbitol, glukosa nebo jiné cukrové sirupy), pufrů, stabilizátorů a isotonických činidel. Emulgační činidla mohou být získána z lecitinu nebo sorbitol monooleátu.

Kapalné farmaceutické prostředky vynálezu, ať už jsou to roztoky, suspenze nebo jiné podobné formy, mohou zahrnovat jedno nebo více z následujících pomocných látek: sterilní rozpouštědla, jako je voda vhodná pro injekci, slaný roztok, vhodněji fyziologický slaný roztok, Ringersův roztok, isotonický chlorid sodný, pevné oleje, jako jsou syntetické mono nebo diglyceridy, které mohou sloužit jako rozpouštědla nebo suspenzující médium, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo jiná rozpouštědla; antibakteriální činidla, jako je benzylalkohol nebo methylparaben; antioxydanty, jako je kyselina askorbová nebo bisulfit sodný; chelatuující činidla, jako je ethylendiamintetraoctová kyselina; puify, jako jsou acetáty, citráty nebo fosfáty a činidla pro úpravu napětí, jako je chlorid sodný nebo dextrosa. Parenterální přípravek může být uzavřen v ampulích, jednoúčelových stříkačkách nebo ampulkách s vícenásobnou dávkou, které jsou skleněné nebo plastové. Fyziologický slaný roztok je vhodná pomocná látka. Farmaceutický prostředek vhodný pro injekci je vhodněji sterilní.

Kapalné prostředky zamýšlené buď pro parenterální nebo orální podávání by měli obsahovat množství sloučeniny vynálezu tak, že bude dosažena vhodná dávka. Když je zamýšleno orální podávání, může se toto množství pohybovat mezi 0,1 % a asi 70 % hmotnosti prostředku. Vhodné orální prostředky obsahují mezi asi 4 % a asi 50 % aktivní sloučeniny předkládaného vynálezu. Vhodné prostředky a přípravy podle předkládaného vynálezu jsou připravovány tak, že parenterální dávka obsahuje mezi 0,01 % až 10 % hmotnosti účinné sloučeniny.

Farmaceutický prostředek může být zamýšlen pro lokální podávání, v tomto případě může vhodný nosič zahrnovat roztok, emulzi, mast, krém nebo gelovou bázi. Báze může například zahrnovat jeden nebo více z následujících: vazelína, lanolin, polyethylenglykol, včelí vosk, minerální olej, ředidla, jako je voda a alkohol a emulgační a stabilizační činidla. Zahušťovací činidla mohou být přítomna ve farmaceutickém prostředku pro lokální podávání. Pokud je zamýšlen pro transdermální podávání, prostředek může zahrnovat transdermální složku nebo iontoforesní prostředek. Lokální prostředky mohou zahrnovat koncentrace sloučenin vynálezu od asi 0,1 % do 25 % m/V (hmotnost na jednotku objemu).

Prostředek může být zamýšlen pro rektální podávání ve formě například čípků, které budou tát v konečníku a uvolňovat léčivo. Prostředek pro rektální podávání může obsahovat olejovitou bázi jako vhodný neiritující masťový základ. Takové báze zahrnují, bez omezení, lanolin, kakaové máslo a polyethylenglykol. Nízkotající lipidy jsou vhodné pro přípravu čípků, kde směsi glyceridů mastných kyselin a/nebo kakaové máslo jsou vhodné lipidy. Lipidy mohou být roztaveny a sloučenina předkládaného vynálezu je homogenně

dispergována mícháním. Roztavená homogenní směs je potom nalita do konvenčně velikých forem, nechána ochladnout a tím i ztuhnout.

Prostředek může zahrnovat rozličné látky, které modifikují fyzickou formu pevné nebo kapalně dávky. Například může prostředek zahrnovat látky, které vytvářejí povlak okolo aktivních složek. Látky, které vytvářejí povlak jsou typicky inertní a mohou být získány například z cukru, šelaku a jiných povlakových činidel. Alternativně mohou být účinná činidla uzavřena v želatinové kapsli nebo oplatce.

Prostředek v pevné nebo kapalně formě může zahrnovat činidlo, které se váže ke sloučenině předkládaného vynálezu a tudíž asistuje při pronikání účinných složek. Vhodná činidla, která mohou vystupovat v této funkci zahrnují monoklonální nebo polyklonální protilátku, protein nebo liposom.

Farmaceutický prostředek předkládaného vynálezu se může skládat z plynné dávky, například může být ve formě aerosolu. Termín aerosol je použit k označení různých systémů od přírodně koloidních k systémům skládajících se ze stlačených balíčků. Aplikace může být prováděna zkapalněným nebo stlačeným plynem nebo vhodným čerpacím systémem, který aplikuje aktivní složky. Aerosolové sloučeniny vynálezu mohou být aplikovány v jednotlivé fázi, dvojfázovém nebo trojfázovém systému kvůli dodání aktivní složky (složek). Dodávání aerosolu zahrnuje nezbytné nádoby, aktivátory, ventily, nádržky a tak podobně, které dohromady mohou vytvářet kolekci. Vhodné aerosoly mohou být určeny odborníky znalými stavu techniky bez zbytečného experimentování. Farmaceutické prostředky mohou být připraveny způsoby dobře známými ve farmacii. Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být ve formě roztoků ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědlu, jako je voda nebo fyziologický solný roztok.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují kyselé přídavky solí kyselin, jako je chlorovodíková, bromovodíková, benzensulfonová (besylát), benzoová, kafrsulfonová, ethansulfonová, fumarová, glukonová, glutamová, isothionová, maleinová, jablečná, mandlová, methansulfonová, slizová, dusičná, pamoová, pantotenová, jantarová, p-toluensulfonová, fosforečná, sírová, citrónová, vinná, mléčná a octová kyselina, ačkoli vhodný kyselý přídavek soli je chlorovodíková sůl.

Jak bylo naznačeno výše, velikost terapeutické nebo profylaktické dávky sloučenin předkládaného vynálezu při léčení a/nebo prevenci kašle bude záviset na síle a povaze podmínek léčení a na způsobu podávání. Dávka a frekvence dávky bude také záviset na věku, tělesné váze a odezvy jednotlivého pacienta. Všeobecně, rozsah celkové denní dávky

sloučenin předkládaného vynálezu pro léčení nebo prevenci kašle je asi od 0,1 do 800 mg v jednotlivých nebo opakovaných dávkách.

Některé vhodné způsoby podávání, které jsou popsány výše, mohou být použity, aby poskytly účinnou dávku sloučenin předkládaného vynálezu, ačkoli podávání inhalací je vhodné a podávání v aerosolové formě je nejvhodnější. Vhodné formy podávání zahrnují, bez omezení, inhalaci (dodávanou například inhalátorem odměřujícím dávky, tryskovým rozstřikovačem, ultrazvukovým rozstřikovačem, inhalátorem suchého prášku atd.), nosní spreje, rozprašování, orální podávání, jako jsou tablety, kapsle, zdravotní bonbony, sirupy, suspenze, elixíry, kloktadla a další kapalně přípravky, aerosolové pěny, parentální podávání a podjazykové podávání.

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné nosiče a jiné dostupné přísady včetně nosičů na bázi vody, spolu-rozpouštědel, jako je ethylalkohol, propylenglykol a glycerin, náplně, mazadla, zvlhčující činidla, suspenzující činidla atd. Pro dodávání aerosolu sloučenin předkládaného vynálezu mohou být v přípravku pro použití ve vhodném přístroji zahrnuty farmaceuticky přijatelná ředidla, nosiče a/nebo pohonné látky. Ty jsou připraveny postupy dobře známými odborníkům znalým stavu techniky (viz například Medication Teaching Manual, 5th Ed., Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1991).

Prostředky předkládaného vynálezu mohou výhodně zahrnovat další známá terapeutická činidla včetně látek snižujících překrvení, jako je pseudofedrin hydrochlorid, fenylfrin hydrochlorid a efedrin hydrochlorid, nesteroidní protizánětlivá léčiva, jako je acetaminofen, aspirin, fenacetin, ibuprofen a ketoprofen, látky usnadňující vykašlávání, jako je glyceryl guaiakolát, terpin hydrát a chlorid amonný, antihistaminy, jako je chlorfeniramin maleát, doxylamin jantarát, bromfeniramin maleát a difenhydramin hydrochlorid a anestetické sloučeniny, jako je fenol.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 je průtokový diagram ukazující uspořádání experimentálního přístroje používaného pro zjišťování kašle; a

Obr. 2A a 2B jsou rozšířené stupnice zaznamenávající změny tlaku zjištěné snímačem změny tlaku během charakteristických odezev exhibitovaných morčaty, když byly vystaveny působení aerosolu kyseliny citrónové.

Následující příklady jsou nabídnuty cestou ilustrací a ne cestou omezení.

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1**

Syntéza 2- -{[(2,6-Dimethylfenyl)amino]karbonyl}-1-methyl-1-pentylpiperidinium jodidu
(N-methyl-bupivacain jodid)

Bupivacain hydrochlorid byl rozpuštěn v H₂O (15 ml), byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (30 ml) a výsledný roztok byl extrahován dichlormethanem (3 x 50 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu na 60 ml. Methyljodid (1,0 ml, 16,12 mmol) byl potom přidán k filtrátu a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a výsledná pevná látka byla rozpuštěna ve vodě (50 ml). Výsledný roztok byl extrahován éterem (2 x 50 ml) a potom CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Spojené dichlormethanové vrstvy byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku produktu (2,62 g, 79 % výtěžek) tvořenými žlutými krystaly. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13,4 (CH₃), 18,7 (CH₃), 19,7 (CH₂), 23,9 (CH₂), 24,8 (CH₃), 43,9 (CH₃), 61,1 (CH₂), 65,1 (CH), 69,1 (CH), 127,6 (CH), 128,1 (CH), 132,3 (C), 134,9 (C), 165,1 (C).

Příklad 2

Syntéza 2- -{[(2,6-Dimethylfenyl)amino]karbonyl}-1,1-dimethylpiperidinium jodidu
(N-methyl-mepivacain jodid)

Mepivacain hydrochlorid (2,92 g, 10,32 mmol) byl rozpuštěn v H₂O (15 ml), byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (30 ml) a extrahován dichlormethanem (3 x 50 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu na 50 ml. Methyljodid (1,3 ml, 20,64 mmol) byl potom přidán k filtrátu a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a výsledná pevná látka byla rozpuštěna ve vodě (200 ml). Výsledný roztok byl extrahován éterem (2 x 200 ml) a potom CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Spojené dichlormethanové vrstvy byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku produktu (3,19 g, 80 % výtěžek) tvořenými žlutými krystaly. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18,9 (CH₃), 19,6 (CH₂), 20,2 (CH₂), 24,5 (CH₂), 46,4 (CH₃), 53,6 (CH₃), 65,0 (CH₂), 69,9 (CH), 127,8 (CH), 128,2 (CH), 132,4 (C), 134,9 (C), 164,7 (C).

Příklad 3

Následující způsob je jeden ze všeobecně dostupných používaných způsobů ke zjištění účinnosti sloučenin předkládaného vynálezu proti kašli.

Samci albínových morčat Dunkin-Hartleyho druhu (hmotnost 300 až 400 g) mohou být získány od různých komerčních dodavatelů.

Způsob je modifikací, který je popsán v Adcock J. J., Schneider C. and Smith T. W., "Effects of Morphine and Novel Opioid Pentapeptide BW443C, on Cough, Nociception and Ventilation in the Unanaesthetized Guinea-pig", Br. J. Pharmacol., 93, 93 - 100 (1988). Individuální dospělá morčata jsou volně umístěna do zavřené, z plexiskla zhotovené komory (objem 3000 cm³) a nechána, aby se aklimatizovala před tím, než bude podán aerosol. Plán experimentálních aparatur je zobrazen na Obrázku 1.

Vzduch z bomby je zaveden do komory při průtoku 1 l/min, udržovaný jehlovým ventilem a monitorovaný otáčkoměrem. Z otáčkoměru prochází vzduch skrz vnitřek ultrazvukového rozprašovače (DeVilbis UltraNeb 2000), který je použit ke generování aerosolu léčiva nebo kyseliny citrónové při průtoku 0,15 ml/min. Fleischův pneumotachograf připojitelný ke snímači změn tlaku (Grassův model PT5) je připojen k výstupu z komory a poskytuje měření výtoku z komory. Snímač tlaku je připojen ke Grassově polygrafu, ze kterého může být pořízena kopie záznamu. Výstup z polygrafu je směřován do systému počítajícího získaná data (Poh-Ne-Mah) v reálném čase. Mikrofon je připevněn do komory a připojen pomocí předzesilovače k výstupu zesilovače, aby bylo možno pozorovat zvukové odezvy.

Odezvy kašle jsou indukovány vystavením živočichů aerosolu kyseliny citrónové (1 M) po dobu 10 minut. Zvířata jsou soustavně monitorována školeným pozorovatelem a počty kýchajících jsou počítány během 15 minutové doby od zahájení podávání aerosolu kyseliny citrónové. Tři charakteristické odezvy mohou být produkovány kyselinou citrónovou: kašel, vykašlávání a oklepání (wet dog shake).

Tři typy odezev jsou odlišné v první řadě zvukovým a vizuálním pozorováním. Potvrzení počtu více kýchajících je zjišťováno se zřetelem na změnu průtoku zobrazovaného Poh-Ne-Mah monitorem. Výpis změn tlaku různých charakteristických odezev na podráždění je ukázán na obrázku 2A a 2B. Zaznamenaná data pro jednotlivá morčata na Poh-Ne-Moh systému jsou uchovávána na optických discích. Každé kýchnutí je zaznamenáno na Grassově polygrafu a z těchto zaznamenaných počtů je vypočtena frekvence a čas začátku kašlání. Odezva kašle je definována charakteristickým zvukem kašle a reakcí spojenou se zaznamenanou dvojfázovou změnou tlaku. Dvojfázové změny tlaku spojené s vykašláváním nejsou tak velké jako ty, které jsou spojeny s kašlem, sekundární nárůst tlaku také začíná

mnohem dříve než u kašle a vykašlávání je spojeno s aktivitou nosu. Třetí odezvu, oklepání, produkuje pouze zvýšení tlaku (Obrázek 2A) a chybí konečný zvuk kašle nebo vykašlávání.

Množství léčiv jsou zvážena a rozpuštěna v přípravku. Stejně objemy jsou rozděleny do zkumavek před tím, než jsou předány dohromady s jinými zkumavkami obsahujícími stejný objem přípravku nezávislému pozorovateli k zakódování. Předběžné úpravy jsou přizpůsobeny koncentracím spolu se skupinou kontrolující přípravek. Od dvou do pěti morčat jsou náhodně přiděleny do každé léčené skupiny. Na zvířata je předběžně aplikován buď přípravek (například destilovaná voda, 0,9 % sterilní solný roztok, Tween nebo 1 % až 25 % ethanol, což závisí na rozpustnosti sloučeniny), referenční sloučenina (například lidocain, bupivacain nebo mepivacain) nebo testovací léčiva po dobu 5 minut, ihned po vystavení působení kyseliny citrónové. Testovací léčiva a referenční sloučenina jsou podávány jako aerosoly v koncentracích vybraných z 0,1, 1,0, 2,0, 5,0 a 10,0 mg/ml. Sekvence předběžných úprav před podáváním je prováděna podle návrhu Latinského čtverce 4x4.

Data mohou být prezentována jako průměr $\pm$ směrodatná chyba průměru hodnot síly kašle jednotlivých morčat v rámci skupiny během 15 minutové pozorovací doby nebo průměr $\pm$ směrodatná chyba průměru hodnot latence kašle a jsou analyzovány použitím jednorozměrné analýzy rozptylu ke srovnání průměrných odezev mezi odpovídajícími si skupinami zvířat (dávek) a mezi neodpovídajícími si skupinami (léčenými), po čemž následuje Tukey-Kramerův vícenásobný srovnávací test, pokud je to vhodné.

V jednom provedení experimentů používající protokol popsany výše byla testována účinnost N-methyl-bupivacain jodidu proti kašli. Výsledky ukazují, že aerosol N-methyl-bupivacain jodidu při 5,0 mg/ml okamžitě před vystavením působení kyseliny citrónové (1 M) u předléčených morčat inhibuje odezvu kašle > 90 % ve srovnání s přípravkem (25 % ethanol) u předléčených morčat po dobu 15 minutové pozorovací periody. Obdobně, jiné cyklické kvartérní amonné sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být použity pro tento způsob.

Příklad 4

V dalším experimentu podobném tomu, který je popsán výše v příkladu 3, může být zjištěno trvání účinků sloučenin předkládaného vynálezu proti kašli z kyseliny citrónové vyvolávající odezvy kašle v afektovaných morčatech. Cyklické kvartérní amonné sloučeniny předkládaného vynálezu, referenční sloučeniny nebo přípravky jsou testovány podáváním aerosolu předléčeným (0,1, 1,0, 2,0, 5,0 nebo 10,0 mg/ml, 5 minutové trvání) po dobu 5

minut, 30 minut, 1 hodiny, 2 hodin, 4 hodin před indukcí odezev kašle aerosolem kyseliny citrónové. Data a výsledky jsou analyzovány, jak je popsáno v příkladu 3.

Příklad 5

Účinky proti kašli 5 minutového předlčení aerosolem sloučenin předkládaného vynálezu a referenční sloučeninou (například lidocainem, bupivacainem nebo mepivacainem) na aerosolu kapsaicinu, který indukují kašel, mohou být zjištěny u afektovaných morčat použitím způsobu, který je popsán v příkladu 3. Data a výsledky jsou analyzovány, jak je popsáno v příkladu 3.

Příklad 6

Terapeutické léčení sloučeninami předkládaného vynálezu může být také zjištěno podobným způsobem, který je popsán v příkladu 3. Účinky proti kašli sloučenin předkládaného vynálezu a referenční sloučeniny (například lidocain, bupivacain nebo mepivacain), které jsou podávány po indukcii odezev kašle vzniklých působením aerosolu kyseliny citrónové jsou zjištěny u afektovaných morčat. Přípravek nebo testovací činidla jsou podávána jako aerosoly (10, 5, 2, 1,0 nebo 0,1 mg/ml; 5 minutové trvání) 2 minuty potom, co začal působit aerosol kyseliny citrónové. Odezvy kašle jsou zaznamenávány během 15 minutového pozorování ($t = 0$ až $t = 15$ minut) od počátku působení kyseliny citrónové. Data a výsledky jsou analyzovány, jak je popsáno v příkladu 3.

Příklad 7

Zjištění účinnosti proti kašli aerosolu testované sloučeniny na kyselinu citrónovou vyvolávající odezvy kašle u afektovaných králíků

Protokol

Dvacet dva samci Novozélandských bílých králíků jsou náhodně rozděleny do dvou skupin po 11 králících.

Dvojice králíků (kontrolující versus testovaný) jsou umístěny do individuální komory s průtokem vzduchu 5 l/min.

Každý králík je vystaven působení ozonu (3 ppm) po dobu 1 hodiny.

Králíci jsou potom ihned vystaveny aerosolu buď přípravku (komora 1) nebo testované sloučenině (10 mg/ml, komora 2) při rozstřikovací rychlosti 0,9 ml/min.

Odezvy kašle jsou indukovány aerosolem kyseliny citrónové (1,6 M).

Zakašlání jsou spočítány během 10 minutového vystavení působení kyseliny citrónové.

Všichni králíci jsou vystaveni ozonu před podáváním přípravku nebo testované sloučeniny.

Data a výsledky jsou analyzovány, jak je popsáno v příkladu 3.

Všechny publikace a patentové přihlášky zmíněné v tomto dokumentu jsou začleněny v referenci v tomto vynálezu v tom samém rozsahu, jako kdyby byla každá publikace nebo patentová přihláška specifikována a individuálně začleněna v referenci.

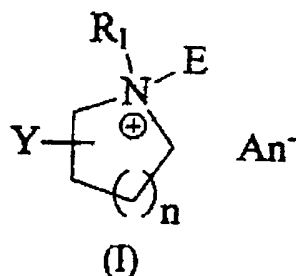
Z předcházejícího textu je patrné, že ačkoli specifický námět vynálezu byl popsán ilustracemi, mohou být provedeny různé modifikace odchylovající se od tématu a oblasti vynálezu. Z toho tedy plyne, že vynález není omezen, s výjimkou připojených nároků.

Vynález zahrnuje všechny podstatné možnosti, jak je popsáno výše a reference k příkladům a obrázkům. Z předcházejícího textu je patrné, že ačkoli specifický námět vynálezu byl popsán ilustracemi, mohou být provedeny různé modifikace odchylovající se od tématu a oblasti vynálezu. Z toho tedy plyne, že vynález není omezen popsánými použitými a příklady. Mnoho adaptací a modifikací může být provedeno v rámci vynálezu v souladu s běžnými obecnými znalostmi těmi, kdo jsou odborníky znalými stav techniky. Takové modifikace zahrnují substituci známých ekvivalentů pro některé aspekty vynálezu z důvodu dosažení stejného výsledku v podstatě stejným způsobem. Číselnými rozsahy jsou zahrnuta množství definujících rozsah. Ve specifikaci, slovo “obsahující” je používáno jako otevřený termín, v podstatě ekvivalentní frázi “zahrnující, ale bez omezení” a slovo “zahrnuje” má odpovídající význam. Citace referencí v tomto vynálezu by neměly být chápány jako vyčerpávající, ale tak, že podobné reference jsou důležitější k předkládanému vynálezu.

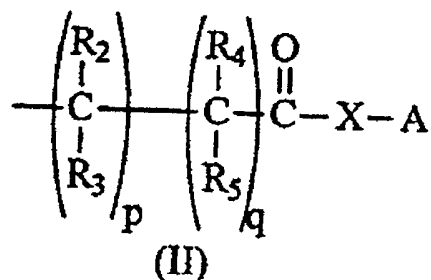
PATENTOVÉ NÁROKY

2002-2095

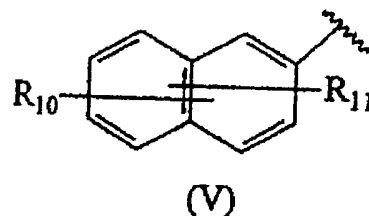
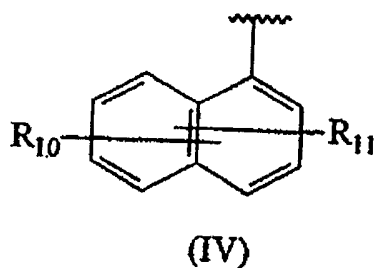
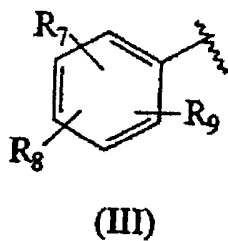
1. Cyklická kvarterní amoniiová sloučenina

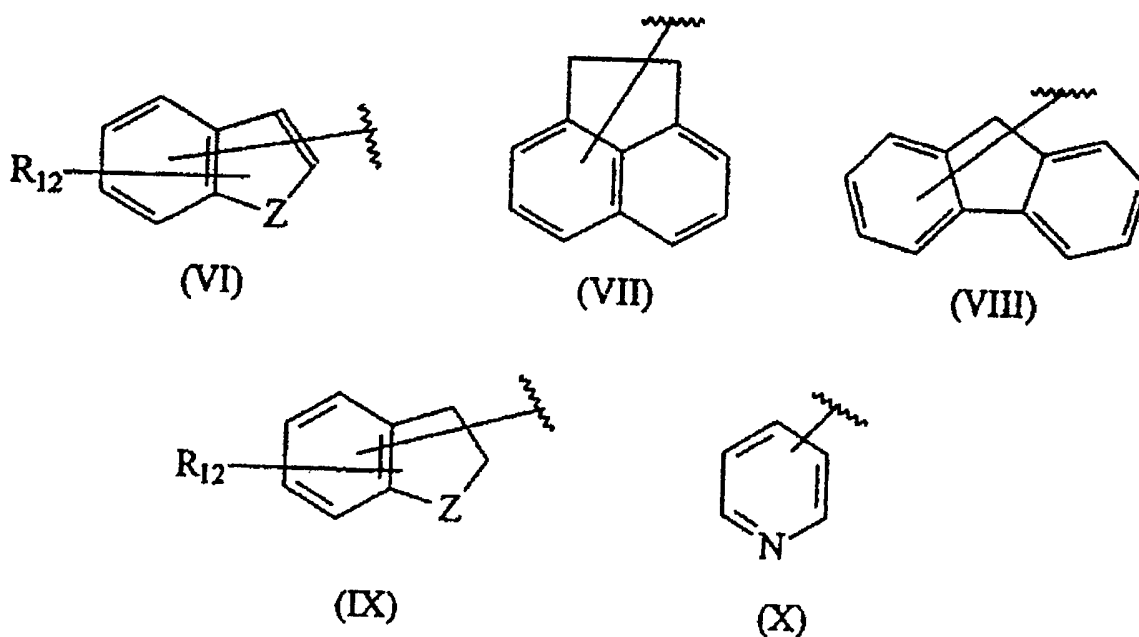


kde n je přirozené číslo od 0 do 4; R_1 a E jsou nezávisle na sobě vybrány z $-\text{CH}_2\text{-R}_{16}-$ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II



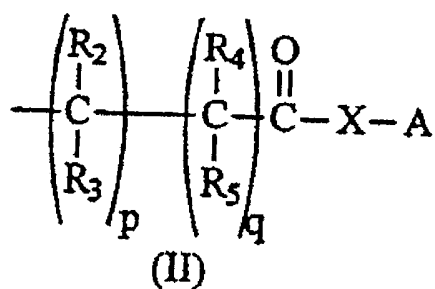
kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_{16} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxykupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybrán z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X





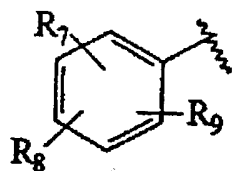
kde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamidoskupiny, nitroskupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkyly, C1 až C6 alkoxyskupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkyly, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkyly, a Z je vybrán z CH, CH_2 , O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z , když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R_{15} , když Z je N a X není přímo navázán na Z , R_{15} je vybrán z vodíku, C1 až C6 alkyly, C3 až C8 cykloalkyly, arylu a benzylu; a X je $N-R_6$, s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z ;

Y je skupina na kterémkoliv z atomů uhlíku dusíkového heterocyklického kruhu obecného vzorce I a je nezávisle vybrána z vodíku, $-CH_2R_{16}$ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II

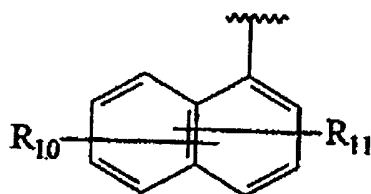


kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_{16} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxyskupiny, C1 až C8 alkyly, C2 až C8 alkoxyalkyly, C1 až C8 hydroxyalkyly a C7 až

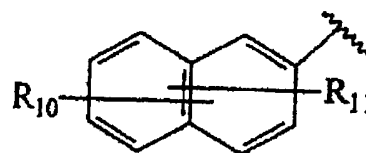
C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybrán z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X:



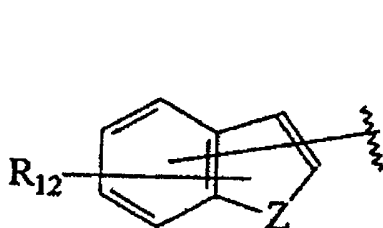
(III)



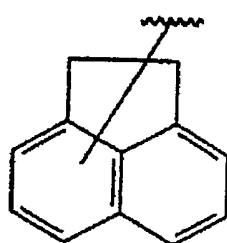
(IV)



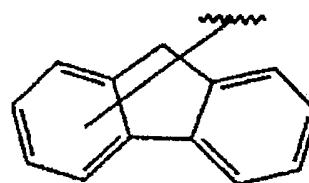
(V)



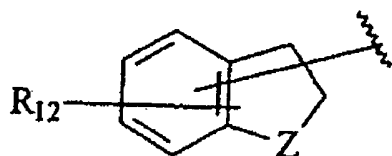
(VI)



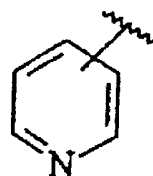
(VII)



(VIII)



(IX)

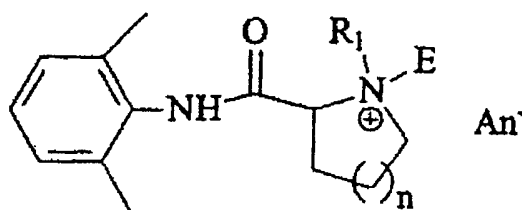


(X)

kde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamidoskupiny, nitroskupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkylu, C1 až C6 alkoxykupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkylu, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkylu, a Z je vybrán z CH, CH₂, O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z, když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R₁₅, když Z je N a X není přímo navázán na Z, R₁₅ je vybrán z vodíku, C1 až C6 alkylu, C3 až C8 cykloalkylu, arylu a benzylu; a X je N-R₆, s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z; An⁻ je anion adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo anion farmaceuticky přijatelné soli, s podmínkou, že když Y není reprezentován obecným vzorcem

II, pak R_1 a E nemohou být oba $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester, amid, komplex, chelát, roztok, stereoizomer, stereoizomerní směs, geometrický izomer, krystalická nebo amorfni forma, metabolit, metabolický prekurzor nebo proléčivo pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

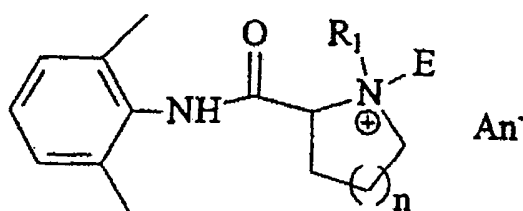
2. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle nároku 1, v němž n je 1 nebo 2 a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1.
3. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle nároku 1, v němž Y je reprezentováno obecným vzorcem II a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1.
4. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle nároku 1, v němž p je 0 a q je 0 a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1.
5. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle nároku 1, v němž A je vybráno z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1.
6. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle nároku 1, v němž R_1 a E jsou $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$ zároveň a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1.
7. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, v nichž A je vybráno z obecných vzorců II, IV a V a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1 až 6.
8. Cyklická kvarterní amoniová následujícího obecného vzorce



kde n je 2; R_1 a E jsou každý $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$, kde R_{16} je nezávisle vybraný z vodíku, hydroxy-skupiny, C1 až C8 alkoxy skupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; a An^- je anion adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo anion farmaceuticky přijatelné soli, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester, amid, komplex, chelát, roztok, stereoizomer, stereoizomerní směs, geometrický izomer, kry-stalická nebo amorfni forma, metabolit, metabolický prekurzor nebo proléčivo pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

9. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž An^- je anion farmaceuticky přijatelné soli a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1 až 8.
10. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž An^- je chloridový anion a ostatní substituenty znamenají jako v nároku 1 až 8.

11. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina, kterou je N-methyl-bupivacain-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, ester, amid, komplex, chelát, roztok, stereoizomer, stereoizomerní směs, geometrický izomer, krystalická nebo amorfnní forma, metabolit, metabolický prekurzor nebo proléčivo pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.
12. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina, kterou je N-methyl-mepivacain-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, ester, amid, komplex, chelát, roztok, stereoizomer, stereoizomerní směs, geometrický izomer, krystalická nebo amorfnní forma, metabolit, metabolický prekurzor nebo proléčivo pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.
13. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina, kterou je N-methyl-vadocain-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, ester, amid, komplex, chelát, roztok, stereoizomer, stereoizomerní směs, geometrický izomer, krystalická nebo amorfnní forma, metabolit, metabolický prekurzor nebo proléčivo pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.
14. Použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny obecného vzorce I, jak je definován v nároku 1, při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.
15. Použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny následujícího obecného vzorce



kde n je 2; R_1 a E jsou každý $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$, kde R_{16} je nezávisle vybraný z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxykupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; a An^- je adiční sůl farmaceuticky přijatelné kyseliny nebo anion farmaceuticky přijatelné soli, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, krystalické nebo amorfnní formy, metabolitu, metabolického prekurzoru nebo proléčiva při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

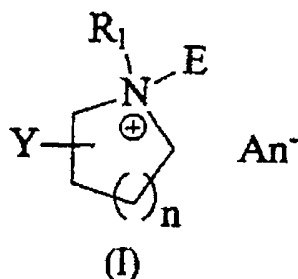
16. Použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny, kterou je N-methyl-bupivacain-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizo-

meru, stereoizomerní směsi, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekursoru nebo proléčiva při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

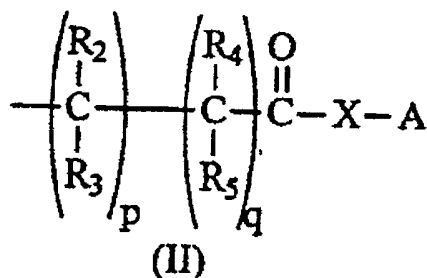
17. Použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny, kterou je N-methyl-mepivacain-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekursoru nebo proléčiva při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

18. Použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny, kterou je N-methyl-vadocain-chlorid nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, krystalické nebo amorfni formy, metabolitu, metabolického prekursoru nebo proléčiva, jako aktivní složky při výrobě léku pro použití při léčení a/nebo prevenci kašle u teplokrevného živočicha.

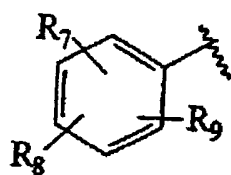
19. Cyklická kvarterní amoniová sloučenina I



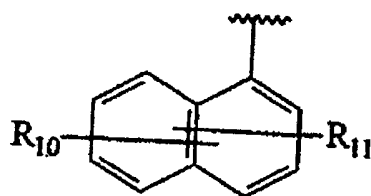
kde n je přirozené číslo od 0 do 4; R_1 a E jsou nezávisle na sobě vybrány z $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}-$ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II



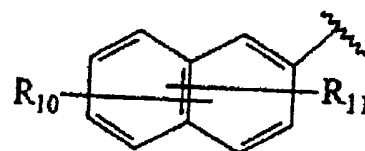
kde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_{16} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxykupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybrán z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X



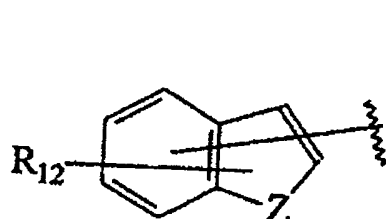
(III)



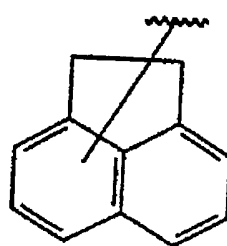
(IV)



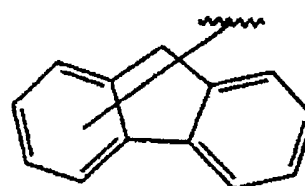
(V)



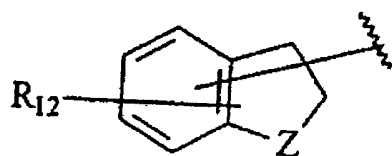
(VI)



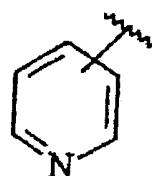
(VII)



(VIII)



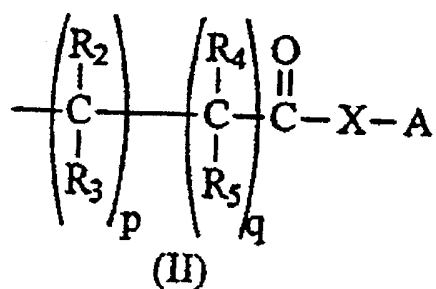
(IX)



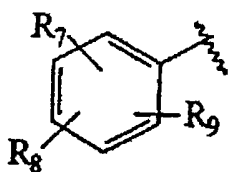
(X)

kde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamid skupiny, nitroskupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkylu, C1 až C6 alkoxy skupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkylu, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkylu, a Z je vybrán z CH, CH₂, O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z, když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R_{15} , když Z je N a X není přímo navázán na Z, R_{15} je vybrán z vodíku, C1 až C6 alkylu, C3 až C8 cykloalkylu, arylu a benzylu; a X je N- R_6 , s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z;

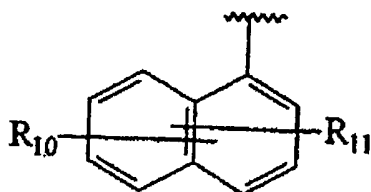
Y je skupina na kterémkoliv z atomů uhlíku dusíkového heterocyklického kruhu obecného vzorce I a je nezávisle vybrána z vodíku, $-CH_2R_{16}$ a skupiny reprezentované následujícím obecným vzorcem II



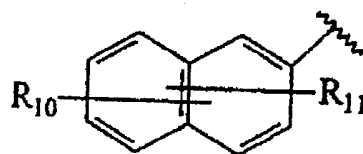
kde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_{16} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, hydroxyskupiny, C1 až C8 alkoxy skupiny, C1 až C8 alkylu, C2 až C8 alkoxyalkylu, C1 až C8 hydroxyalkylu a C7 až C12 aralkylu; p je přirozené číslo od 0 do 8 a q je přirozené číslo od 0 do 8; A je vybrán z C5 až C12 alkylu, C3 až C13 karbocyklického kruhu a kruhových systémů vybraných z obecných vzorců III, IV, V, VI, VII, VIII, IX a X:



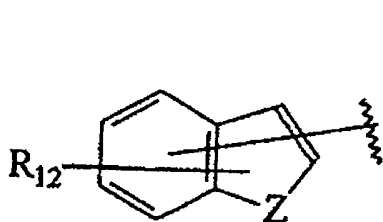
(III)



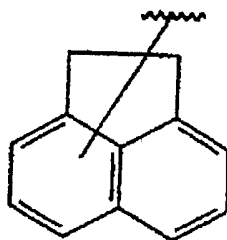
(IV)



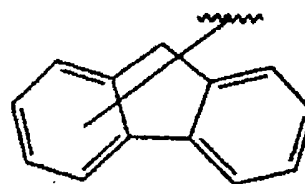
(V)



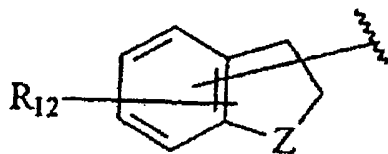
(VI)



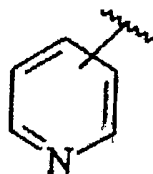
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

kde $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ a R_{12} jsou nezávisle na sobě vybrány z bromu, chloru, fluoru, karboxyskupiny, vodíku, hydroxyskupiny, hydroxymethylskupiny, methansulfonamid skupiny, nitro skupiny, sulfamylskupiny, trifluormethylu, C2 až C7 alkanoyloxyskupiny, C1 až C6 alkylu,

C1 až C6 alkoxykupiny, C2 až C7 alkoxykarbonylskupiny, C1 až C6 thioalkylu, arylu, a $N(R_{13}, R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} jsou nezávisle na sobě vybrány z vodíku, acetylu, methansulfonylu a C1 až C6 alkylu, a Z je vybrán z CH, CH_2 , O, N a S, kde Z může být přímo navázán na X, když Z je CH, nebo X může být přímo navázán na Z, když Z je N, nebo Z může být přímo navázán na R_{15} , když Z je N a X není přímo navázán na Z, R_{15} je vybrán z vodíku, C1 až C6 alkylu, C3 až C8 cykloalkylu, arylu a benzylu; a X je $N-R_6$, s výjimkou když Z v A je dusík a X je přímo vázán na Z; An^- je adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou kyselinou nebo anion farmaceuticky přijatelné soli, s podmínkou, že (a) když není Y reprezentován obecným vzorcem II, pak R_1 a E nemohou být oba $-CH_2-R_{16}$; a (b) když n je 0, 1 nebo 2 a p je 0 nebo 1 a q je 0 nebo 1, pak A je vybráno z obecných vzorců VI, VII, VIII a IX, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester, amid, komplex, chelát, roztok, stereoizomer, stereoizomerní směs, geometrický izomer, krystalická nebo amorfnní forma, metabolit, metabolický prekurzor nebo proléčivo.

20. Farmaceutický prostředek pro léčení a/nebo prevenci kašle, *v y z n a č u j í c í s e t í m*, že obsahuje účinné množství cyklické kvarterní amoniové sloučeniny podle nároku 19, její farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, krystalické nebo amorfnní formy, metabolitu, metabolického prekurzoru nebo proléčiva a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo masťový základ.

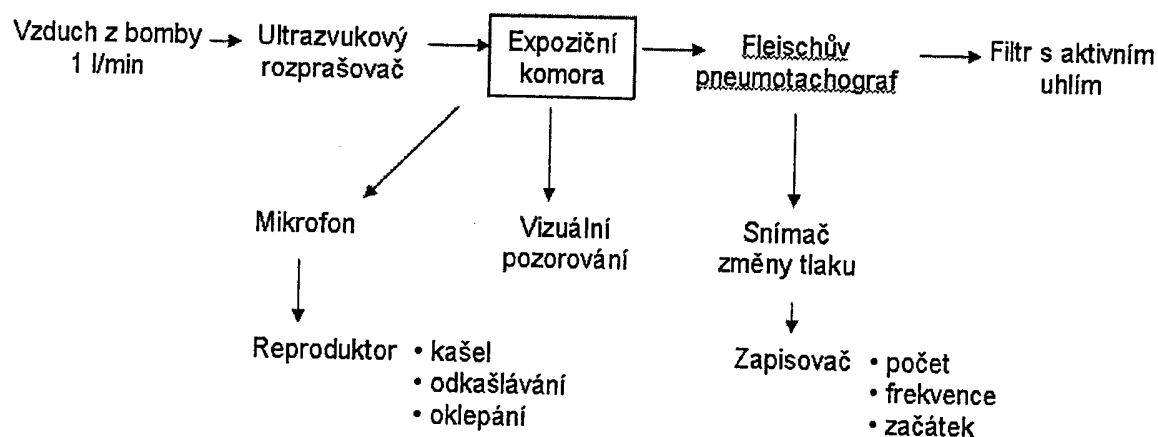
21. Použití cyklické kvarterní amoniové sloučeniny podle nároku 19 pro výrobu léčiva.

22. Farmaceutický prostředek, *v y z n a č u j í c í s e t í m*, že obsahuje účinné množství cyklické kvarterní amoniové sloučeniny podle nároku 19, její farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu, komplexu, chelátu, roztoku, stereoizomeru, stereoizomerní směsi, krystalické nebo amorfnní formy, metabolitu, metabolického prekurzoru nebo proléčiva a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo masťový základ.

Zastupuje

1/3

2002-2095

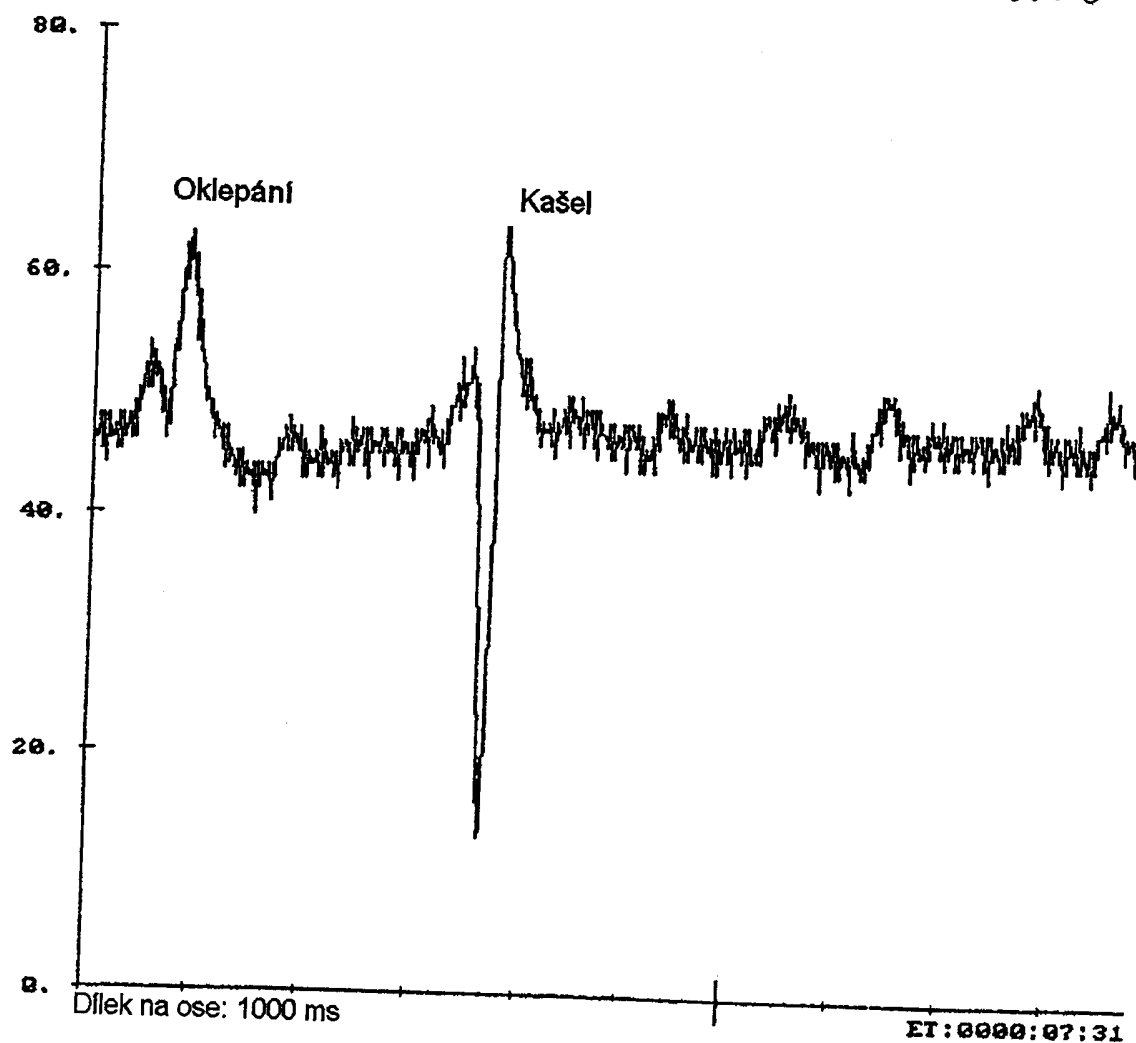


Obrázek 1

Uvedený diagram popisuje plán experimentální aparatury pro zjišťování kašle v afektovaných morčatech.

2/3

2002-2095

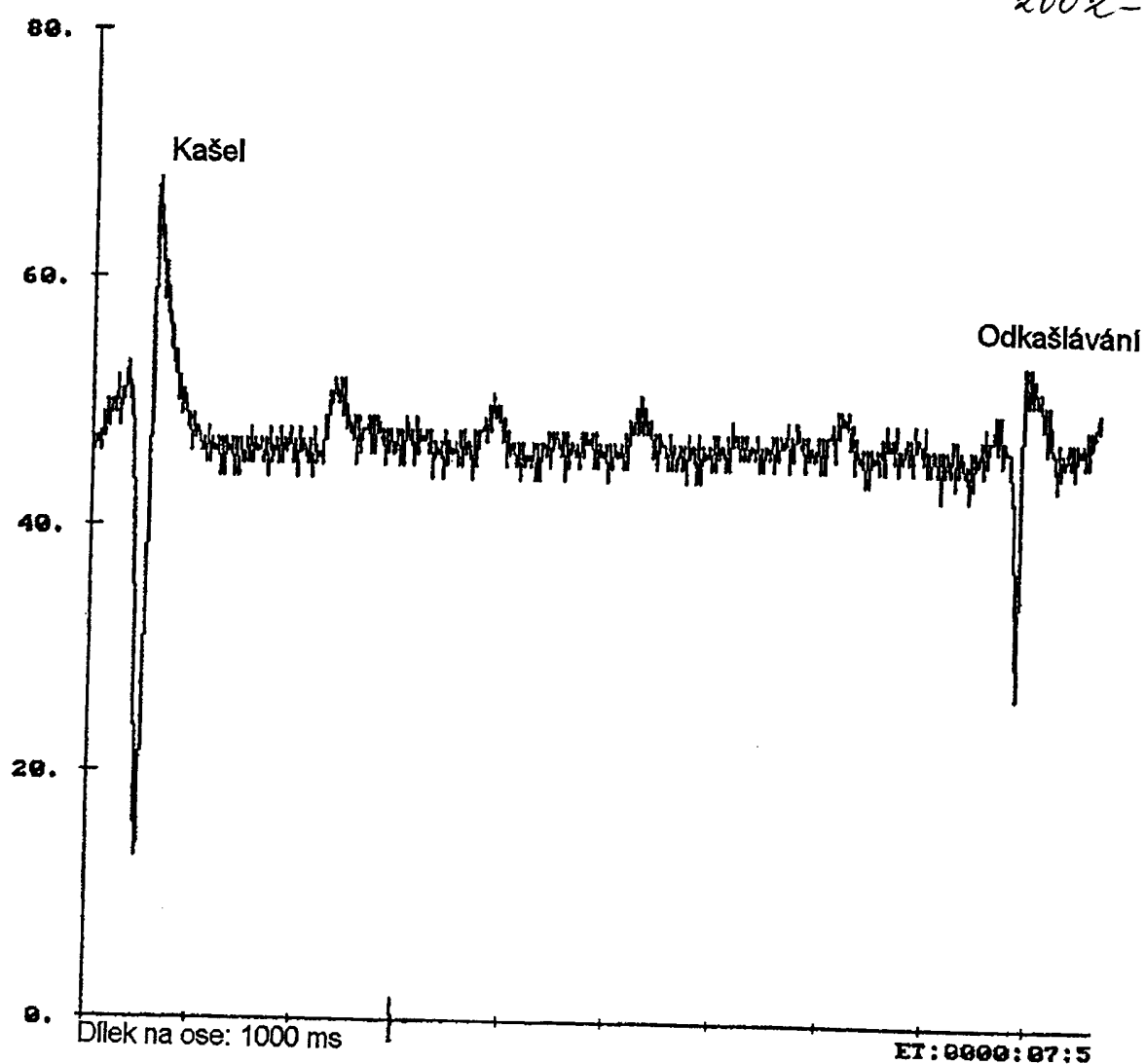


Obrázek 2A

Zaznamenané tlakové změny odvozené od změn tlaku snímače během charakteristických odezev exhibitovaných morčat vystavených působení aerosolu kyseliny citrónové. Tyto odezvy jsou pro lepší znázornění zobrazeny na rozšířené stupnici.

3/3

2002-2095



Obrázek 2B

Zaznamenané tlakové změny odvozené od změn tlaku snímače během charakteristických odezev exhibitovaných morčat vystavených působení aerosolu kyseliny citrónové. Tyto odezvy jsou pro lepší znázornění zobrazeny na rozšířené stupnici.