



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 180233

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 401/12, 487/04, A 61 K 31/50

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	921949	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	15.05.92	(85) Videreføringsdag	16.05.91, FR, 9105973
(24) Løpedag	15.05.92	(30) Prioritet	
(41) Alm. tilgj.	17.11.92		
(44) Utlegningsdato	02.12.96		

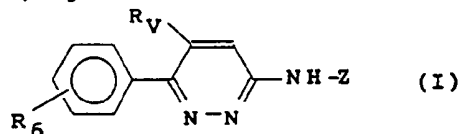
(71) Søker
 (72) Oppfinner
 (74) Fullmektig

Elf Sanofi, 32-34, Rue Marbeuf, F-75008 Paris, FR
 Jean-Jacques Bourguignon, Hipsheim, FR
 Jean-Paul Kan, Clapiers, FR
 Camille Georges Wermuth, Strasbourg, FR
 Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO

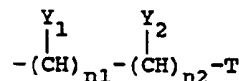
(54) Benevnelse Derivater av 3-aminopyridaziner som virker på sentralnervesystemet, samt farmasøytiske preparater som inneholder dem

(56) Anførte publikasjoner EP A3 382635, EP A1 382634

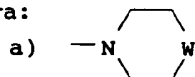
(57) Sammendrag Oppfinnelsen angår 3-aminopyridazinderivater med virkning på senteralnervesystemet, og med formelen



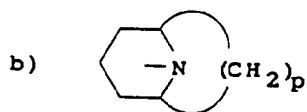
hvori: R_v er en linear eller grenet C₁-C₄-alkylgruppe; R₆ er hydrogen, en C₁-C₃-alkoksy eller en hydroksylgruppe; og Z er en gruppe med følgende formel



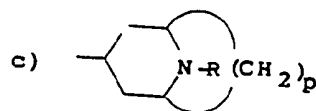
hvori n₁ og n₂ er uavhengig av hverandre 0 eller 1, Y₁ og Y₂ er uavhengig av hverandre hydrogen eller en C₁-C₃-alkylgruppe, og T er en di-C₁-C₃alkylaminogruppe, hvis Y₁ og Y₂ er forskjellig fra hydrogen, eller T er en heterocyklisk gruppe valgt fra:



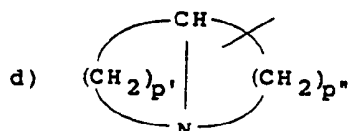
når n₁ = n₂ = 1, Y₁ = CH₃ og Y₂ = H eller Y₁ = H og Y₂ = CH₃ og W er et oksygen eller svovelatom



når n₁ = n₂ = 1, Y₁ = Y₂ = H og p er 2 eller 3;



når n₁=n₂ = 0 og p er 2 eller 3, og R=C₁-C₃ alkyl;

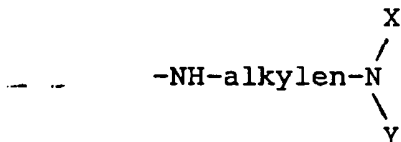


og når n₁=1, n₂=0, Y₁=H og p' og p'' er 3 eller 4.

Foreliggende oppfinnelse angår 3-aminopyridazinderivater som virker på det sentrale nervesystemet og farmasøytiske preparater som inneholder dem.

Det har vært foreslått tallrike pyridazinderivater som aktive medisiner, sa spesielt på det kardiovaskulære systemet eller på sentralnervesystemet.

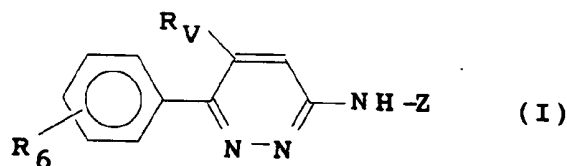
Fransk patentsøknad A-2510998 og europeisk patentsøknad A-72726 beskriver mer spesielt forskjellige substituerte pyridaziner som alle i 3-stillingen har en aminsubstituent av typen:



hvor X og Y uavhengig av hverandre er hydrogen eller en alkylgruppe, eller som sammen med det nitrogenatom til hvilket de er knyttet danner en heterocyklisk gruppe, f.eks. morfolin. Disse forbindelser er aktive eller virksomme i sentralnervesystemet som antidepressive midler.

Ifølge foreliggende oppfinnelse har man nå funnet nye 3-aminopyridazinderivater som ikke har antidepressiv aktivitet, men som er aktive som ligander for de cholinergiske reseptorer, mer spesielt som ligander for de M_1 -muskarine reseptorer.

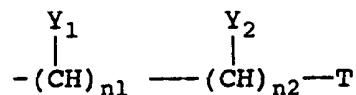
Foreliggende oppfinnelse angår derfor pyridaziner med følgende formel



hvor:

- R_V er en lineær eller forgrenet (C_1 - C_4)alkylgruppe;
 - R_6 er hydrogen, en (C_1 - C_3)alkoksy- eller en hydroksylgruppe;
- og

- Z er en gruppe

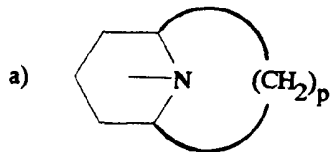


hvori

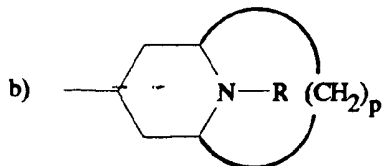
* n_1 og n_2 uavhengig er null eller en,

* Y_1 og Y_2 er hydrogen, og

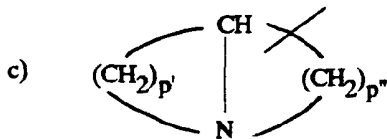
* T er en heterocyklus valgt fra:



når $n_1 = n_2 = 1$
og p er 2 eller 3;



når $n_1 = n_2 = 0$
og p er 2 eller 3 og R = (C₁-C₃)alkyl;

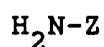


når $n_1 = 1, n_2 = 0$
og p' og p'' er 3 eller 4;

og dens farmasøytisk akseptable salter med organiske syrer eller mineralsyrer.

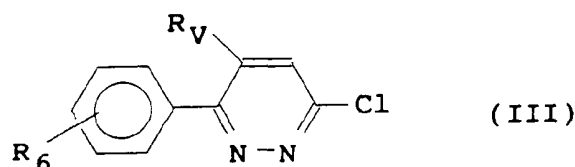
Salter av forbindelser med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter de som kan dannes med mineralsyrer eller organiske syrer og som gir en egnet separasjon eller utkrystallisering av forbindelsen med formel I, f.eks. pikrinsyre eller oksalsyre, foruten de som sammen med mineralsyrer eller organiske syrer danner farmasøytisk akseptable salter, f.eks. hydrokloridet, hydrobromidet, sulfatet, hydrogensulfatet, dihydrogenfosfatet, metansulfonatet, maleatet, fumaratet og naftalen-2-sulfonatet.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles ved at man reagerer et amin med formelen



(II)

hvor Z er som definert ovenfor for (I), med et 3-klorpyridazin med følgende formel



hvor R_V og R_6 er som definert ovenfor for (I), og hvis det er ønskelig, omdanner den resulterende forbindelsen til et salt med en mineralsyre eller en organisk syre.

Substitusjonsreaksjonen på 6-klorpyridazinet (III) med aminet (II) utføres ved en temperatur mellom 100 og 150°C uten et oppløsningsmiddel, eller i nærvær av et inert oppløsningsmiddel såsom en alkanol, og hvis det passer, i nærvær av ammoniumklorid. Forbindelsen (I) blir så isolert og renses på vanlig kjent måte. Det resulterende produktet kan isoleres i form av den frie basen eller et salt ved hjelp av vanlig kjent teknikk.

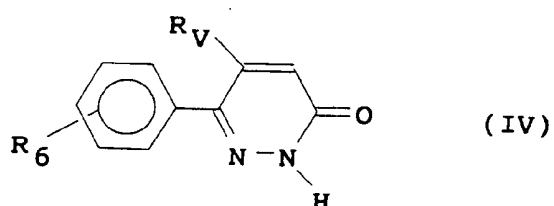
Når forbindelsen med formel (I) oppnås i form av den frie basen, kan saltdannelsen utføres ved behandling med en valgt syre i et organisk oppløsningsmiddel. Behandling av den frie basen, oppløst f.eks. i en alkohol såsom isopropanol, med en oppløsning av den valgte syren i samme oppløsningsmiddel, gir det tilsvarende saltet, som så kan isoleres på vanlig kjent måte. Således kan f.eks. hydrokloridet, hydrobromidet, sulfatet, hydrogensulfatet, dihydrogenfosfatet, metansulfonatet, metylsulfatet, oksalatet, maleatet, fumaratet og naftalen-2-sulfonatet fremstilles på denne måten.

Når reaksjonen er ferdig kan forbindelsen med formel I isoleres i form av et av sine salter, f.eks. hydrokloridet, og hvis det er nødvendig så kan den frie basen fremstilles ved å nøytralisere nevnte salt med en uorganisk eller organisk base, f.eks. natriumhydroksyd eller trietylamin, eller med et alkalimetallkarbonat eller bikarbonat, f.eks. natrium eller kaliumkarbonat eller bikarbonat.

Når forbindelsen (I) har et chiralsenter og oppnås i form av racemater, så kan disse skilles ved hjelp av vanlig kjent

teknikk, og de tilsvarende enantiomeriske former danner en del av oppfinnelsen.

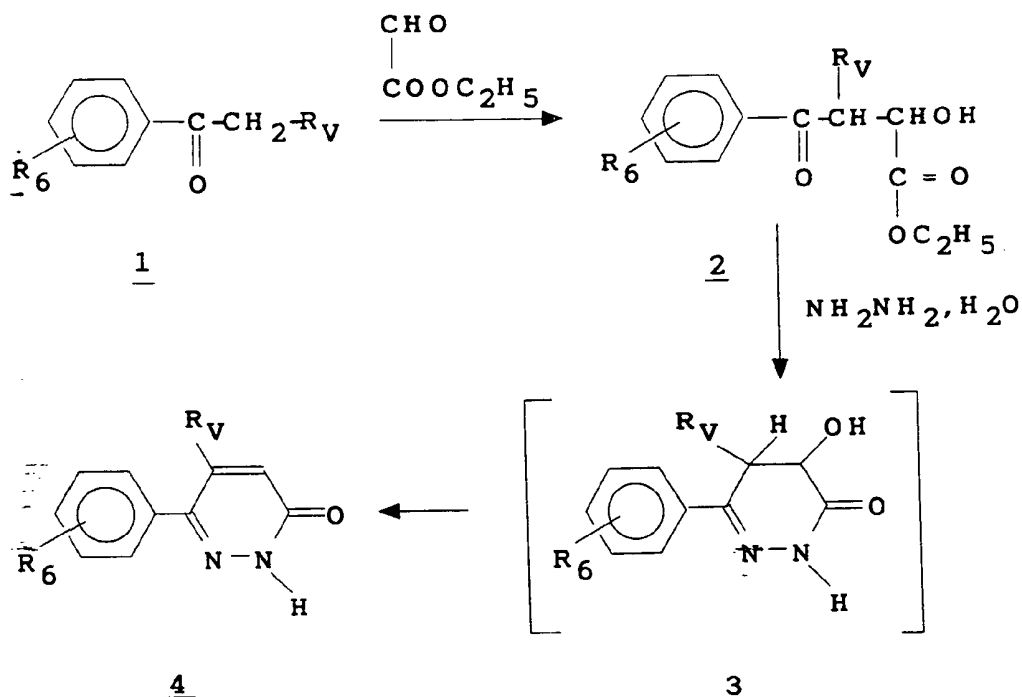
6-klorpyridazinene (III) som brukes som utgangsforbindinger, fremstilles fra 2H-pyridazin-3-oner med formel (IV)



med en reaksjon med et overskudd av fosforoksyklorid under varmpåvirkning, uten et oppløsningsmiddel eller i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. acetonitril.

2H-pyridazin-3-onene (IV) er kjente eller kan fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema:

SKJEMA 1



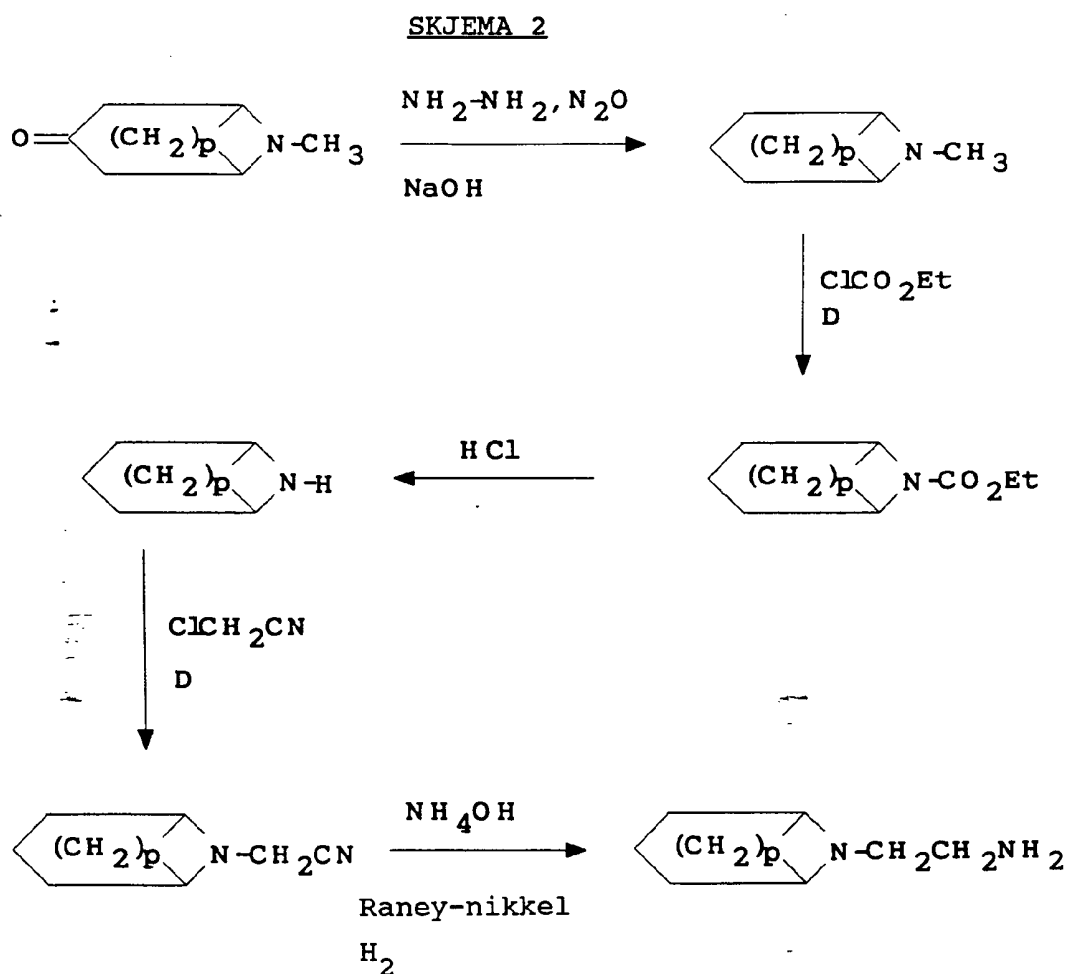
Aldolkondensasjon mellom et acetofenonderivat 1 og etylglyoksyilat gjør det mulig å fremstille hydroksyketoesteren 2, og dette kan så cycliseres med hydrazinderivat til forbindelsen 3, som ikke trenger å isoleres.

Hydroksyketoesteren 2 kan omdannes til pyridazon 4 i et enkelt trinn som kombinerer cyclisering med dehydrering.

Aminene H_2N-Z (II) er kjente eller kan fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter.

De etterfølgende reaksjonsskjemaer illustrerer fremstillingen av aminene H_2N-Z (II) uten at fremgangsmåtene er begrenset til disse.

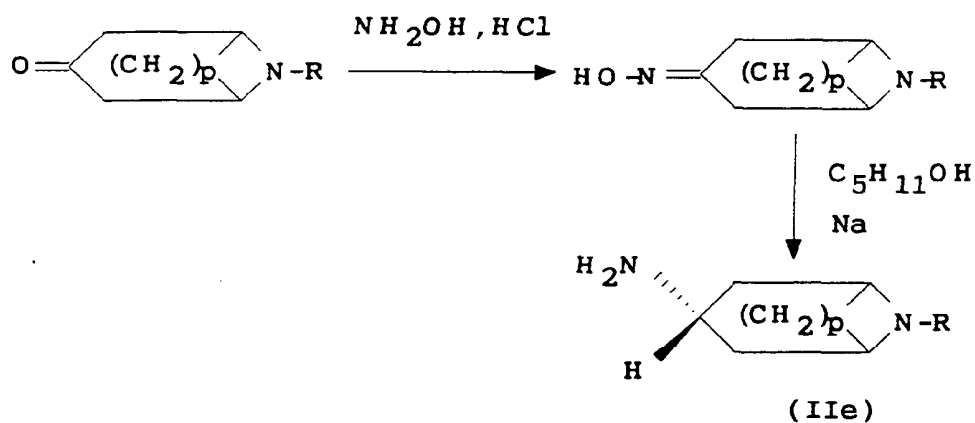
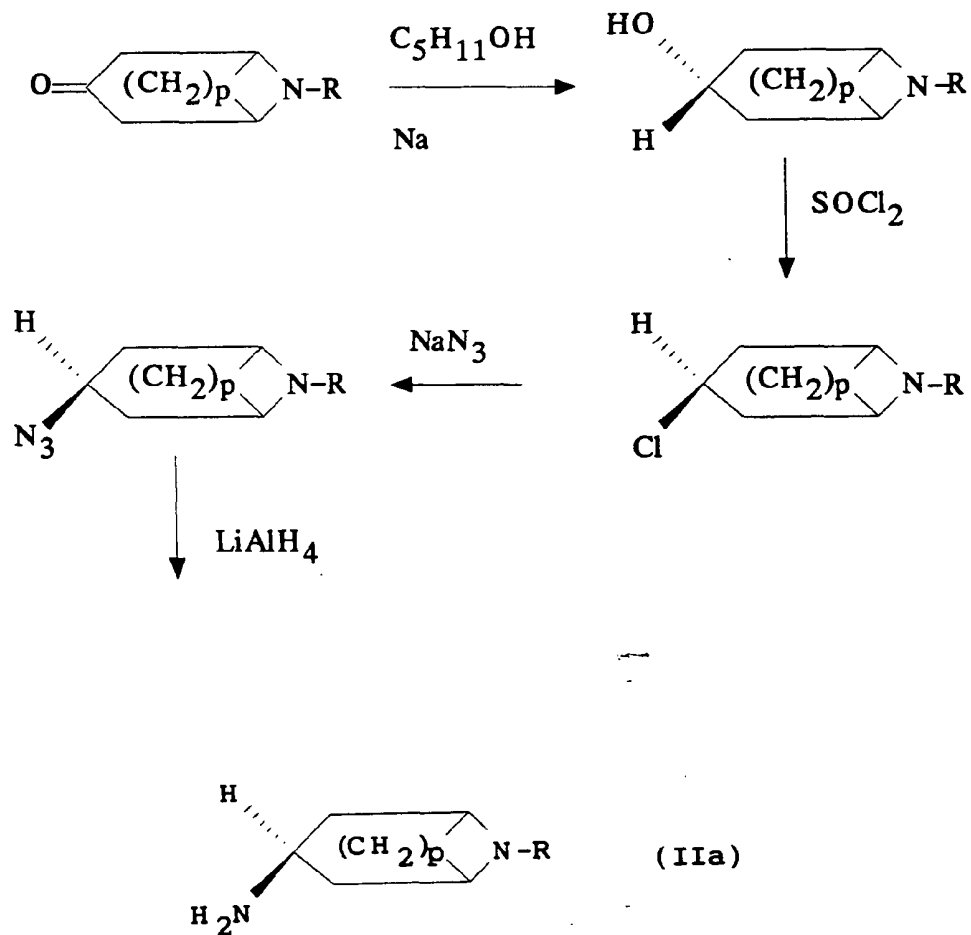
Når $n_1 = n_2 = 1$, $Y_1 = Y_2 = H$ og T er den heterocykliske gruppen b) hvor $p = 2$ eller 3 , så kan det tilsvarende aminet (II) fremstilles ved det følgende reaksjonsskjema:



Når $n_1 = n_2 = 0$ og T er den heterocykliske gruppen c), så kan det tilsvarende aminet (II) fremstilles ved den fremgangsmåten som er beskrevet av Dostert et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1984, 19, 2, 105-110, etter det følgende skjema 3 som gjør det mulig å fremstille forbindelsene (II) hvor $-NH_2-$ gruppen, enten har ekvitorial konfigurasjon (IIe) eller den aksiale konfigurasjonen (IIa).

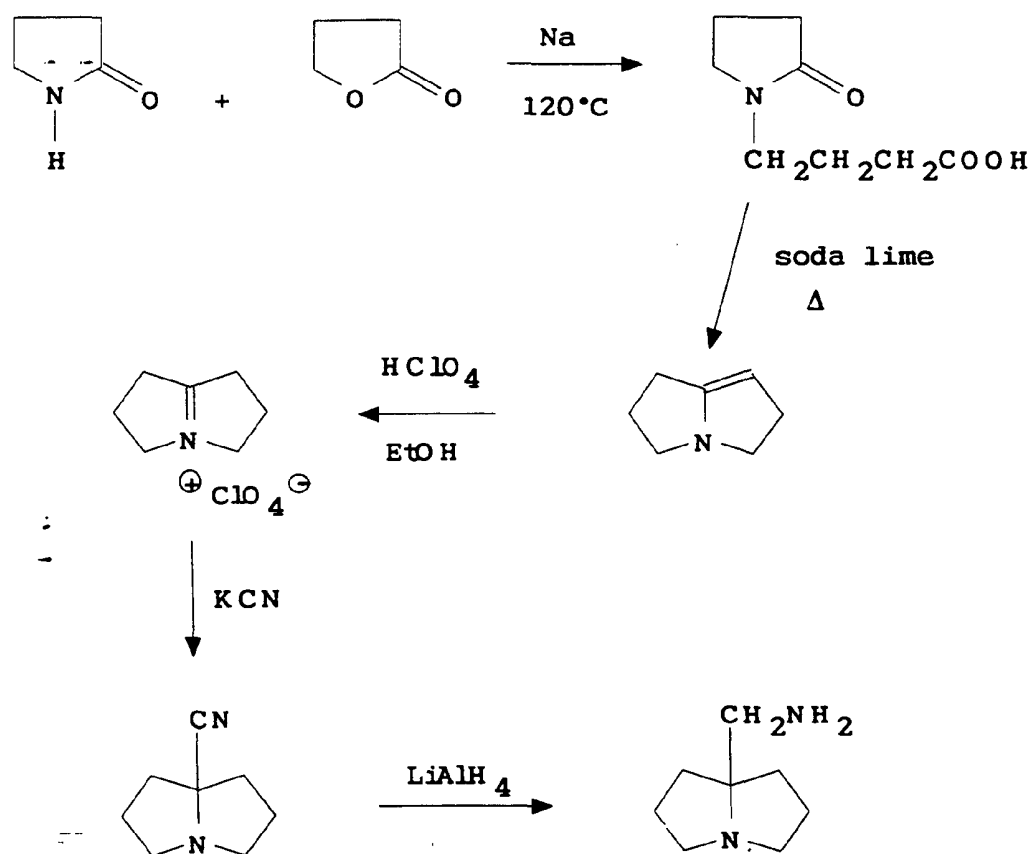
180233

7

SKJEMA 3Konfigurasjon på -NH₂-gruppen:ekvitorialKonfigurasjon på -NH₂-gruppen:aksial

Når $n_1 = 1$, $n_2 = 0$, $Y_1 = H$, $p' = p'' = 3$ og Z er 1-azabicyklo[3.3.0]oktan, dvs. den heterocykliske gruppen d), så kan det tilsvarende aminet, dvs. 1-azabicyklo[3.3.0]oktyl-2-metylamin, fremstilles ved fremgangsmåten til Miyano et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 1465; Miyano et al., *Synthesis*, 1978, 701; Miyano et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1987, 47, etter det følgende reaksjonsskjema:

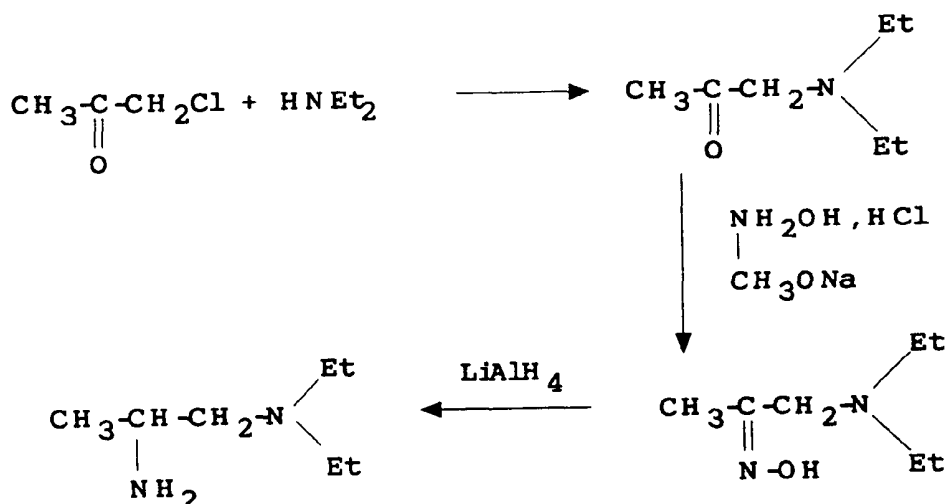
SKJEMA 4



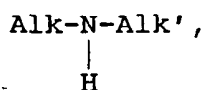
Den heterocykliske forbindelsen d) kan også fremstilles ved fremgangsmåten fra *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 1987 eller ifølge europeisk patent 287 356.

Når $n_1 = n_2 = 1$, $Y_1 = \text{CH}_3$, $Y_2 = \text{H}$ og $T = -\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, så kan 1-N,N-dietylamino-2-aminopropan fremstilles ved en tilpasning av den fremgangsmåten som er beskrevet av Phillips et al., *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 627-633, ifølge det nedenforstående reaksjonsskjemaet:

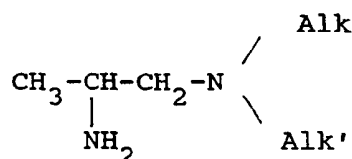
SKJEMA 5



Erstatning av dietylaminet med et annet symmetrisk eller asymmetrisk dialkylamin med følgende formel



gir de tilsvarende aminer med følgende formel

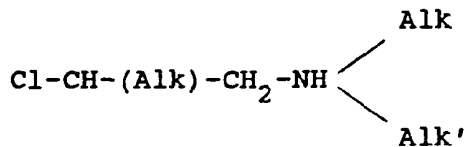


hvor Alk og Alk' er alkylgrupper med fra 1-3 karbonatomer.

Ved å anvende den fremgangsmåten som er angitt i skjema

5, men ved å bruke som utgangsforsbindelser forbindelser med formel $\text{AlkCOCH}_2\text{Cl}$ og $\text{Alk-NH-Alk}'$, hvor Alk og Alk' er som definert ovenfor, så kan man fremstille aminer med formel (II) hvor $n_1 = n_2 = 1$; $Y_1 = \text{Alk}$; $Y_2 = \text{H}$ og T er en dialkylamino-gruppe.

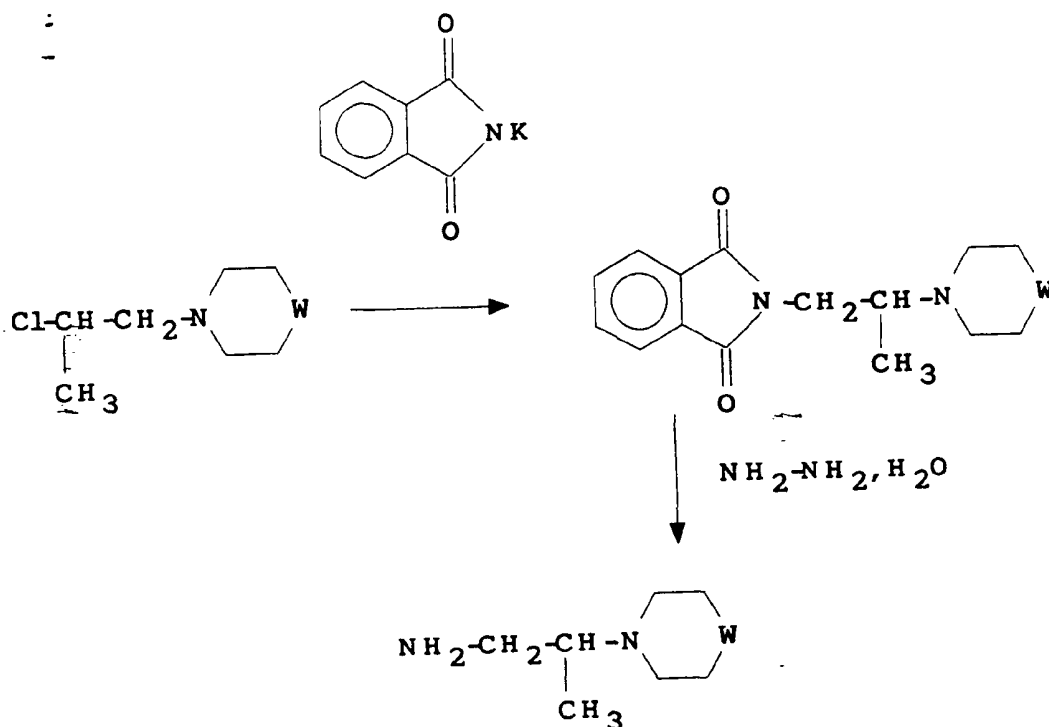
Når $n_1 = n_2 = 1$; $Y_1 = \text{H}$; $Y_2 = \text{Alk}$ og T er en dialkylaminogruppe, så kan man fremstille aminene med formel (II) ved å følge et reaksjonsskjema analogt til det som er vist i reaksjonsskjema 6, som er vist nedenfor, ved å bruke et amin med følgende formel:



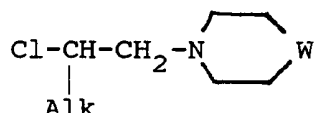
som en utgangsforsbindelse.

Når $n_1 = n_2 = 1$, $Y_1 = \text{H}$, $Y_2 = -\text{CH}_3$ og T er en morfolino eller tiomorfolinogruppe, så kan D,L-2-morfolinopropylamin eller D,L-2-tiomorfolinopropylamin fremstilles ved hjelp av de følgende reaksjoner:

SKJEMA 6



Ved å anvende samme reaksjonsrekkefølge, så kan man fremstille aminene med formel (II) hvor $n_1 = n_2 = 1$; $Y_1 = H$; $Y_2 = \text{Alk}$ (Alk er en C_1 - C_3 -alkylgruppe) og T er en morfolino eller tiomorfolinogruppe, ved å bruke et amin med følgende formel



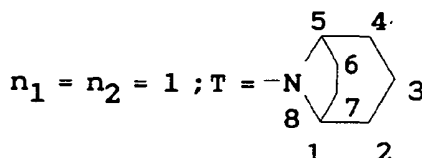
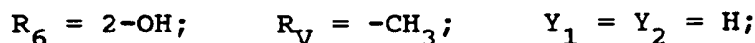
som utgangsforbindelse.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen uten at denne derved er begrenset til disse.

Smeltepunktene, m.p., ble målt i en Koffler varmebenk.

Eksempel 1

3-N-(8-azabicyklo[3.2.1]oktyl)etylamin-6-(2-hydroksyfenyl)-5-metylpyridazin



A) 3-N-(8-azabicyklo[3.2.1]oktyl)etylamin-6-(2-metoksyfenyl)-5-metylpyridazin

1,04 g N-(8-azabicyklo[3.2.1]oktyl)etylamin, 1,58 g 3-klor-5-metyl-6-(2-metoksyfenyl)-pyridazin og 0,38 g ammoniumklorid ble oppløst i 2,5 ml butanol og blandingen ble kokt under tilbakeløp i 48 timer under argon. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og så tilsatt en 20% vandig oppløsning av kaliumkarbonat inntil pH ble 13. Blandingen ble så ekstrahert med etylacetat, den organiske fasen ble utskilt ved avhelning og man tilsatte så 30 ml av en 10% vandig oppløsning av sitronsyre. Den vandige fasen ble utskilt, vasket med etylacetat og gjort alkalisk med 30 ml 33% vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Den oljen som dannet seg ble ekstrahert med etylacetat, og den organiske fasen ble utskilt, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under

vakuum.

Resten ble rensset ved kromatografi på aluminiumoksyd ved å bruke etylacetat og så 9:1 (v/v) av etylacetat/metanol, med tilsatt 2% trietylamin som elueringsmiddel.

Konsentrasjon av de fraksjoner som inneholdet produktet ga 1,2 g av det forønskete produkt.

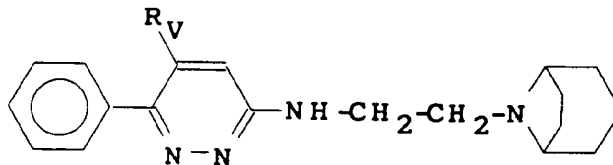
B) 3-N-(8-azabicyklo[3.2.1]oktyl)etyl-amino-6-(2-hydroksy-fenyl)-5-metylpyridazin

1,2 g av produktet fremstilt som beskrevet ovenfor ble oppløst i 60 ml 48% hydrobromsyre, og oppløsningen ble kokt under tilbakeløp i 48 timer. Den ble så konsentrert under vakuum, og resten ble oppløst i en mett vandig oppløsning av kaliumkarbonat. Den dannete oljen ble ekstrahert med metylenklorid, og den organiske fasen ble utskilt, vasket med en mett oppløsning av natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Resten ble behandlet med eter, og blandingen ble frafiltrert og så rensset ved kromatografi på aluminiumoksyd ved å bruke 8/2 (v/v) etylacetat/metanol og 2% trietylamin som elueringsmiddelet. Konsentrasjon av fraksjoner som inneholdet det rene produktet ga 0,8 g av den forønskete forbindelsen.

Smeltepunkt = 208°C.

De forbindelser som er angitt i tabell 1 nedenfor, er alle syntetisert ved å følge den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1 og ved å bruke varierende 3-klorpyridaziner.

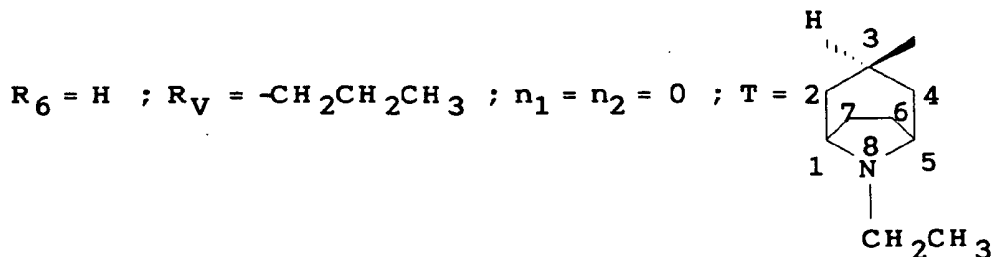
Tabell 1



Eksempel nr.	R _V	Salt	Smeltepunkt; °C
2	-CH ₃	2HCl.	226
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	dioksalat	150

Eksempel 4

3-[8-N-etylazabicyklo[3.2.1]oktyl-3 α -amino]-6-fenyl-5-propylpyridazindifumarat



1 g av 3-klor-6-fenyl-5-propylpyridazin og 1 g av diaminet (IIa) ble holdt oppvarmet over natten i en autoklav ved 160°C. Reaksjonsblandingen ble oppløst i metylenklorid og vasket med en mett vandig oppløsning av natriumkarbonat. De organiske faser ble avhullet, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Resten ble kromatografert på silisiumdioksydgel ved å bruke 97/3 (v/v) metylenklorid/metanol som elueringsmiddel. Konsentrasjon av de rene fraksjoner gir en rest som utkrystalliserer seg med to ekvivalenter fumarsyre.

m = 0,44 g

sm.p. = 82°C.

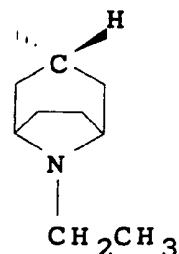
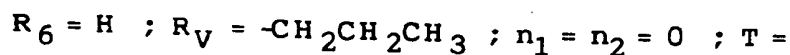
Eksempel 5

3-[8-N-etylazabicyklo[3.2.1]oktyl-3 β -amino]-6-fenyl-5-

180233

14

propylpyridazindifumarat



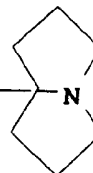
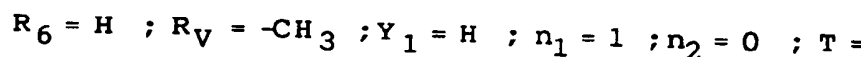
Den ovennevnte forbindelsen ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten fra eksempel 4 og erstatte diaminet (IIa) med diaminet (IIe).

$m = 0,5 \text{ g}$

Sm.p. = 139°C .

Eksempel 6

3-(1-azabicyklo[3.3.0]oktyl-2-metylamino)-5-metyl-6-fenylpyridazindifumarat



1,52 g 1-azabicyklo[3.3.0]oktyl-2-metylamin, 2,21 g 3-klor-5-metyl-6-fenylpyridazin og 0,58 g ammoniumklorid ble oppløst i 10 ml pentanol og kokt under tilbakesløp under argon i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum ved å danne en azeotrop med vann. Resten ble gjort alkalisk med en 10% vandig oppløsning av kaliumkarbonat og så ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble utskilt og tilsatt 30 ml av en 10% vandig oppløsning av sitronsyre. Den vandige fasen ble utskilt, vasket to ganger med etylacetat og gjort alkalisk med en 33% oppløsning av natriumhydroksyd inntil pH var 13. Den dannede oljen ble ekstrahert med etylacetat, og den organiske fasen ble avhellet, tørket over natriumsulfat, filtrert og kromatografert på aluminiumoksyd ved å bruke etylacetat og så 9/1 (v/v) etylacetat/metanol med tilsatt 2% trietylamin som elueringsmiddelet. Konsentrasjon av

de rene produktfraksjonene gir 1 g av det forventete produkt.

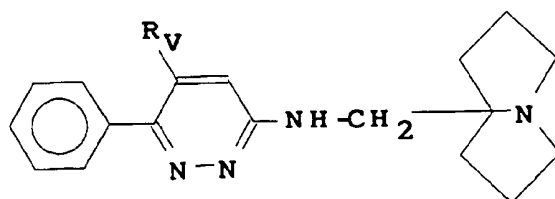
0,6 g av den fremstilte basen ble oppløst i en minimumsmengde av aceton, og man tilsatte så en oppløsning av 0,45 g fumarsyre i aceton.

Krystallene ble frafiltrert og ga 0,1 g av fumaratet.

Sm.p. = 153,3°C.

Den forbindelsen som er angitt nedenfor ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten fra eksempel 6 og bruke et annet 3-klorpyridazin.

Tabell 2



Eksempel nr	R _V	Salt	Smeltepunkt, °C
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	difumarat	179

Eksempel 8

(RS)-3-N-(1-dietylaminopropyl-2-amino)-5-metyl-6-fenylpyridazintrifumarat

R₆ = H; R_V = -CH₃; n₁ = n₂ = 1, Y₁ = -CH₃, Y₂ = H; T = -N(C₂H₅)₂.

1,59 g 1-N,N-dietylamino-2-aminopropan, 2,49 g 3-klor-5-metyl-6-fenylpyridazin og 0,65 g ammoniumklorid ble oppløst i 20 ml butanol. Reaksjonsblandingen ble så kokt under tilbake-løp i 48 timer. Butanolen ble fjernet under vakuu, og resten ble oppløst i vann og så ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble utskilt, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuu. Resten ble så kromatografert på aluminiumoksyd idet man brukte 5/5 (v/v) etylacetat/heksan og så 9/9 (v/v) etylacetat/metanol med 2% trietylamin tilsatt som elueringsmiddel.

De rene produktfraksjonene ble konsentrert under vakuu

til 1 g av en olje som utkrystalliserte seg.

For å fremstille fumaratet ble 0,54 g fumarsyre oppløst i 5 ml aceton, og man tilsatte så en acetonoppløsning fremstilt av 0,46 g av basen. Krystallene ble frafiltrert og man fikk 0,4 g av det forventete fumaratet.

Sm.p. = 148,2°C.

Den forbindelse som er beskrevet i tabell 3 nedenfor ble fremstilt ved samme fremgangsmåte som angitt i de foregående eksempler.

De farmakologiske egenskaper for forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble undersøkt, da spesielt med hensyn til deres affinitet til de muskarine cholinergiske reseptorene av M_1 - og M_2 -typen.

In vitro ble forbindelsene (I) undersøkt ved hjelp av den teknikk som er beskrevet av L. Potter et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 284, 974-978 med hensyn til deres affinitet for M_1 -reseptorene, og ved å bruke den teknikk som er beskrevet av R. Hammer et al., Life Science, 1986, 38, 1653-1662, med hensyn til deres affinitet for M_2 -reseptorene.

TABELL 3: IC_{50} (M)

Eksempel nr.	M_1	M_2
1	$3,2 \cdot 10^{-9}$	$1,1 \cdot 10^{-7}$
2	$6 \cdot 10^{-8}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$
3	$3 \cdot 10^{-8}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$
4	$1,9 \cdot 10^{-8}$	$4 \cdot 10^{-7}$
5	$6,5 \cdot 10^{-7}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$
6	$4,5 \cdot 10^{-7}$	NT
7	$2 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$

NT = Ikke testet

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har god affinitet for M_1 -reseptorene og markert spesifitet for M_1 sentralreseptorene sammenliknet med M_2 -reseptorene.

Som et eksempel kan det nevnes at forbindelser med formel (I) ifølge oppfinnelsen hadde en 50% hemmende konsentrasjon, uttrykt i nanomol pr. liter, av størrelsesorden på 3,2 og 110 på henholdsvis M_1 - og M_2 -reseptorene.

In vivo ble forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse undersøkt ved hjelp av den prøve for rotasjoner som induseres av intrastriatal pirenzepin, og som er beskrevet av P. Worms et al., *Psychopharmacology*, 1987, 93, 489-493.

Ved en dose på 0,3 mg pr. kg kroppsvekt tilført oralt, så hemmet produkter ifølge foreliggende oppfinnelse sterkt det antall rotasjoner som induseres av pirenzepin. Som et eksempel kan det således nevnes at forbindelser (I) ifølge foreliggende oppfinnelse gir en 62% hemming av rotasjoner induisert av pirenzepin.

Forbindelser med formel (I) kan følgelig brukes som medisiner.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har således god affinitet for de muskariniske reseptorer og har god aktivitet i de prøver på det hukommelsestap som induseres av skopolamin og pirenzepin. Man kan således tenke seg at produkter ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes i alle de tilfeller hvor det er et cholinergisk underskudd, og da spesielt for behandling av kognitive hukommelsessykdommer og degenerative syndromer forbundet med alderdom og senilitet.

Det har også vist seg at forbindelser ifølge oppfinnelsen har ingen tegn på toksitet ved de dosenivåer ved hvilke de anvendes og er aktive.

Ifølge andre aspekter angår således foreliggende søknad farmasøytisk akseptable preparater som inneholder minst én forbindelse med formel (I) eller ett eller flere av deres salter som aktivt prinsipp.

I farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse for oral, sublingual, transdermal eller rektal tilførsel, så kan de aktive prinsipper med formel (I) tilføres mennesker i enhetsform blandet eventuelt med vanlige farmasøytiske bærestoffer, spesielt for behandling av kognitive hukommelsessykdommer eller degenerative syndromer.

Passende enhetsformer for tilførsel innbefatter former for oral tilførsel, f.eks. tabletter, gelatinkapsler, pulvere, granulater og oppløsninger eller suspensjoner som kan tas oralt, mens man også kan brukes former for sublingual og

bukkal tilførsel, former for subkutunøs, intramuskulær og intravenøs tilførsel eller former for rektal tilførsel.

For å oppnå den forønskete effekten bør dosen på den aktive ingrediens variere fra 0,5 til 500 mg pr. døgn.

Hver enhetsdose kan inneholde fra 0,1 til 100 mg aktiv ingrediens i kombinasjon med et farmasøytisk bærestoff eller fortynningsmiddel. Denne enhetsdosen kan tilføres fra 1 til 5 ganger pr. døgn.

Når man fremstiller et fast preparat i form av tabletter, så kan det aktive prinsipp eller den aktive ingrediens blandes med et farmasøytisk fortynningsmiddel såsom gelatin, stivelse, laktose, magnesiumstearat, talkum, gummi arabicum eller liknende. Tablettene kan belegges med sukrose eller andre passende stoffer, eller de kan behandles slik at de har en forlenget eller forsinket aktivitet eller slik at de frigjør en forutbestemt mengde av det aktive prinsipp kontinuerlig.

Et preparat i form av gelatinkapsler kan fremstilles ved å blande den aktive ingrediens med et fortynningsmiddel og helle den fremstilte blandingen i myke eller harde gelatinkapsler.

Vanndispergerbare granulater eller pulvere kan inneholde det aktive prinsipp blandet med dispergeringsmidler eller fuktemidler eller suspenderingsmidler såsom polyvinylpyrrolidon såvel som søtningsmidler eller andre smakskorrigerende stoffer.

Rektal tilførsel kan oppnås ved å bruke suppositorier, og disse kan fremstilles ved hjelp av bindemidler som smelter ved vanlig kroppstemperatur, f.eks. kan man bruke kakaosmør eller polyetylenglykoler.

Parenteral tilførsel utføres ved å bruke vandige suspensjoner, isotoniske saltoppløsninger eller sterile og injiserbare oppløsninger som inneholder farmakologisk forenlige dispergeringsmidler og/eller fuktemidler, f.eks. propylen-glykol og/eller butylenglykol.

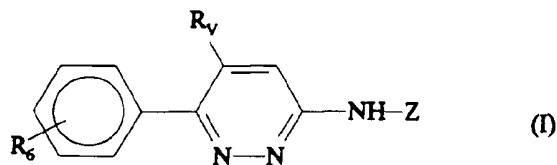
Det aktive prinsipp kan også opparbeides i form av mikrokapsler sammen med ett eller flere bærestoffer eller andre additiver hvis dette er ønskelig.

Som et farmasøytisk preparat kan man f.eks. angi en gelatinkapsel inneholdende:

Forbindelsen fra eksempel 1	0,010 g
Laktose	0,050 g
Magnesiumstearat	0,005 g

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse karakterisert ved formelen:

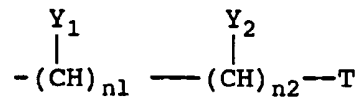


hvor:

- R_v er en lineær eller forgrenet (C_1 - C_4)alkylgruppe;
- R_6 er hydrogen, en (C_1 - C_3)alkoksy- eller en hydroksylgruppe;

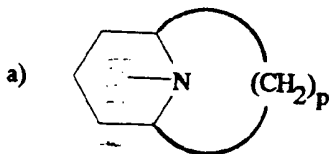
og

- Z er en gruppe

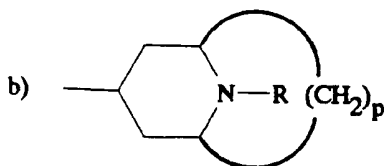


hvor

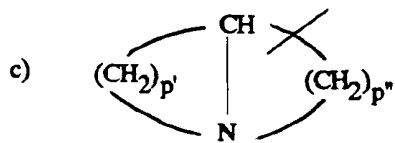
- * n_1 og n_2 uavhengig er null eller en,
- * Y_1 og Y_2 er hydrogen, og
- * T er en heterocyklus valgt fra:



når $n_1 = n_2 = 1$
og p er 2 eller 3;



når $n_1 = n_2 = 0$
og p er 2 eller 3 og $R = (C_1$ - $C_3)$ alkyl;



20

når $n_1 = 1$, $n_2 = 0$ og p' og p'' er 3 eller 4;

og dens farmasøytisk akseptable salter med organiske syrer eller mineralsyrer.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

karakterisert ved at Z-NH- er gruppen 2-(8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-yl)etyl-amino, eller en av dens farmasøytisk akseptable salter.

3. Forbindelse ifølge krav 1,

karakterisert ved at Z-NH- er gruppen 8-etyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl-amino, eller en av dens farmasøytisk akseptable salter.

4. Forbindelse ifølge krav 1,

karakterisert ved at Z-NH- er gruppen 1-azabicyklo[3,3,0]okt-5-yl-metyl-amino, eller en av dens farmasøytisk akseptable salter.

5. Farmasøytisk blanding,

karakterisert ved at den som aktivt prinsipp inneholder en forbindelse med formel (I) ifølge hvert av kravene 1-4.

6. Farmasøytisk blanding ifølge krav 5,

karakterisert ved at den foreligger i form av en doseringsenhet hvori det aktive prinsipp er blandet med minst en farmasøytisk eksipient.

7. Farmasøytisk blanding ifølge krav 6,

karakterisert ved at den inneholder fra 0,5 til 100 mg aktivt prinsipp.