

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2003 -3194**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.04.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.04.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10121217**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**  
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/003784**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/088139**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 498/04**

**C 07 D 519/00**

**A 61 K 31/42**

**A 61 K 31/435**

**A 61 P 25/00**

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Schiemann Kai, Darmstadt, DE;  
Böttcher Henning, Darmstadt, DE;  
Leibrock Joachim, Pfungstadt, DE;

(74) Zástupce:

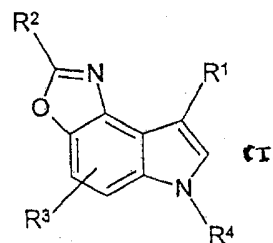
Matějka Jan JUDr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty 6H-oxazolo[4,5-e]indolu jako ligandy nikotinacetyl-cholinového receptoru a/nebo serotonergické ligandy, způsob jejich přípravy a jejich použití**

(57) Anotace:

Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I, kde znamená R<sup>1</sup> H nebo Het<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> H, A, cykloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het, R<sup>3</sup> H, Hal, OH, OA nebo O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, R<sup>4</sup> H, A nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, R<sup>5</sup> H nebo A, A C<sub>1-10</sub>alkyl, jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty jsou jakožto ligandy nikotinacetylcholinového receptoru serotonergické ligandy vhodné pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou psychózy, schizofrenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc, amyotropní laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, bulimie, anorexia nervosa nebo jiné poruchy přijímání potravy, nutkavé chování, předmenstruační syndrom, stářím navozené zhoršení paměti a zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice nebo poškození mozku toxickými sloučeninami a pro ošetřování poruch, které jsou charakterizovány nadbytečnou cirkulací serotoninu nebo serotonergickou hyperaktivitou.



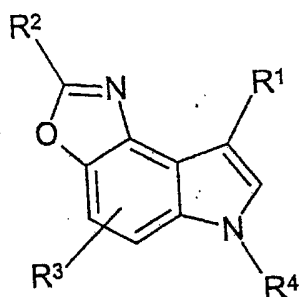
CZ 2003 - 3194 A3

01-1965-03-Ma

Deriváty 6H-oxazolo[4,5-e]indolu jako ligandy nikotinacetylcholinového receptoru a/nebo serotonergické ligandy, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R<sup>1</sup> atom vodíku nebo skupinu Het<sup>1</sup>,

R<sup>2</sup> atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het,

R<sup>3</sup> atom vodíku, Hal, skupinu OH, OA nebo O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

R<sup>4</sup> atom vodíku, skupinu A nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

R<sup>5</sup> atom vodíku nebo skupinu A,

A lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,

Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná nebo polysubstituovaná Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>, S(O)<sub>m</sub>A,

cyklo-

alkyl skupinu cykloalkylovou se 3 až 10 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

Het nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku a/nebo jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři atomy kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A,  $-[C(R^5)_2]_0-Ar$ ,  $-[C(R^5)_2]_0$ cykloalkylem,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5CON(R^5)_2$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2NR^5$ ,  $S(O)_mA$  a/nebo oxoskupinou,

Het<sup>1</sup> nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou, bicyklickou nebo tricyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující alespoň jeden atom dusíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$  a/nebo oxoskupinou,

n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

m 1 nebo 2,

o 0, 1, 2, 3 nebo 4,

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 a

jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

#### Dosavadní stav techniky

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zvláště sloučeniny vhodné pro výrobu léčiv.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I, jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty se velmi dobře snášejí a mají hodnotné farmakologické vlastnosti, jelikož působí na centrální nervový systém. Sloučeniny podle vynálezu jsou ligandy nikotinacetylcholinového receptoru a/nebo serotonergické ligandy.

Z dobře charakterizované třídy acetylcholinových receptorů se některé členy podílejí na určitých poruchách centrálního nervového systému. Známými účinnými látkami, které jsou schopny vzájemně působit s třídou acetylcholinového receptoru, jsou například pilokarpin, nikotin, lobelin a epibatidin.

Tyto nikotinacetylcholinové receptory se mohou dělit na dvě hlavní třídy v závislosti na místech, kde se vyskytují.

První třída zahrnuje neuromuskulární receptory. Tyto receptory se dále dělí na ( $\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta$ ) a na ( $\alpha_1\alpha_1\beta\gamma\delta$ ) receptory. Druhá třída zahrnuje neuronové nikotinacetylcholinové receptory, které jsou v ganglii. V tomto případě se rozlišují ( $\beta_2$  až  $\beta_5$ ) a ( $\alpha_2$  až  $\alpha_9$ ) receptory ("Basic Neurochemistry", vyd. Siegel a kol., Raven Press, New York, 1993).

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopny vzájemného působení s každým z těchto receptorů. Sloučeniny obecného vzorce I vzájemně působí zvláště dobře s nikotin  $\alpha_7$  receptorem.

In vitro vzájemné působení s nikotin  $\alpha_7$  receptorem se může doložit například způsobem, který popsal J.M. Ward a kol. (FEB 270, str. 45 až 48, 1990) nebo D.R.E. Macallan (FEB 226, str.

357 až 363, 1998).

Další *in vitro* testy pro nikotinové receptory popsal F.E. D'Amour a kol. (Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3. vydání, The University of Chicago Press, 1965), W. Sihver a kol. (Neuroscience 85, str. 1121 až 1133, 1998) nebo B. Latli a kol. (J. Med. Chem. 42, str. 2227 až 2234, 1999).

Serotonergické ligandy jsou jsou ligandy 5-HT<sub>3</sub> receptoru a/nebo 5-HT<sub>6</sub> receptoru.

5-HT<sub>6</sub> receptory vytvářejí podrodinu 5-HT receptorů. Neuro-přenašeč 5-hydroxytryptamin (5-HT), známý také jako serotonin, je důležitým regulačním neurotransmiterem v mozku, jehož působení je podpořeno rodinou receptorů, které, podle dosavadních poznatků, obsahují 13 G-proteinové kopulované receptory a iontový kanál.

Největší hustota serotoninových 5-HT<sub>6</sub> receptorů v mozku je v tuberculum olfactorium, v jádru nucleus accumbens, v striatu, v gyrus dentatus a v CA1-3 úsecích hippocampu. Tyto úseky jsou zahrnuty ve zvláště velké míře v psychiatrických poruchách, jako jsou například schizofrenie nebo deprese. Kromě toho je známo z pokusů na zvířatech, že podávání 5-HT<sub>6</sub> antidiátorových oligonukleidů způsobuje syndrom chování, které odpovídá chování dopaminových agonistů. Kromě toho hyperaktivita dopaminergického neurotransmitterového systému je patofyziologicky doprovázena ve schizofrenii (dopaminová hypotéza schizofrenie). Avšak dysfunkce dopaminového systému se zjistila také v různých klinických formách deprese. Kromě toho velký počet osvědčených a také nejnovějších terapeutických činidel, používaných k ošetřování těchto psychiatrických poruch v klinické praxi se váže na 5-HT<sub>6</sub> receptor. V této souvislosti se zvláště upozorňuje na atypická neuroleptika (například clozapin) a na tricyklické antidepresanty (například amitriptylin).

Kromě toho se zjistilo studiem pokusů na zvířatech, že T-HT<sub>6</sub> receptory v mozku řídí cholinergickou neurotransmisí. Cholinergika se používají v chorobných poruchách paměti, jako je například Alzheimerova nemoc.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I jakožto inhibitorů 5-HT<sub>3</sub> receptoru se může stanovit způsobem, který popsal Richardson a kol. (Nature 316, str. 126, 1985) nebo způsobem, který popsal Watling a kol. (European J. Pharmacol. 149, str. 397, 1988). Za tímto účelem sloučeniny antagonizují působení serotoninu na 5-HT<sub>3</sub> receptory, jako je například serotoninem navozený Bezold-Jarischův reflex (způsob je popsán v časopise J. Pharm. Pharmacol. 40, str. 301 až 302, 1980 a Nature 316, str. 126 až 131, 1985). Kromě toho sloučeniny vytěsňují sloučeninu <sup>3</sup>H-GR65630, která je známa jakožto selektivní 5-HT<sub>3</sub> ligand z homogenizované tkáně z endorinálního kortexu krysy (Europ. J. Pharmacol. 159, str. 157 až 164, 1989).

Jakožto nemoci, které lze ošetřovat sloučeninami obecného vzorce I, se uvádějí psychózy, schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc, amyotropní laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, bulimie, anorexia nervosa nebo jiné poruchy přijímání potravy, nutkavé chování, předmenstruační syndrom, stářím navozené zhoršení paměti a zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fiziologicky přijatelné soli jsou proto vhodné jako terapeuticky účinné látky pro ošetřování poruch centrálního nervového systému.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné pro ošetřování poruch, které jsou charakterizovány nadměrnou cirkulací serotoninu nebo serotonergickou hyperaktivitou. Takové poruchy zahrnují zvláště psychózy, nevolnost a zvracení (ke kterým do-

cháží například v průběhu chemoterapeutického nebo radioterapeutického ošetřování rakovinového onemocnění), dráždivý střevní syndrom a demence nebo jiné poruchy vnímání, migrény a návykové choroby.

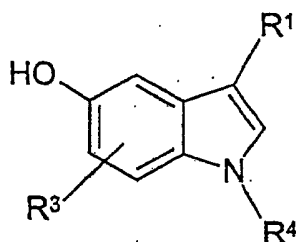
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty jsou také vhodné jakožto meziprodukty pro přípravu jiných léčebně účinných složek.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinami. Vynález se také týká solvátů, například hydrátů nebo alkoholátů těchto sloučenin.

Solváty sloučenin obecného vzorce I se míní adukty molekul inertního rozpouštědla na sloučeniny obecného vzorce I, které se vytvářejí v důsledku vzájemných přitažlivých sil. Jakožto příklady solvátů se uvádějí monohydráty nebo dihydráty nebo adiční sloučeniny s alkoholy, například s methanolem nebo s ethanolem.

Pokud mají skupiny jeden asymetrický atom uhlíku, přičemž různá konfigurace může být zavedena skupinami R<sup>1</sup> až R<sup>4</sup>, například 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylem pro význam R<sup>1</sup>, mohou být sloučeniny obecného vzorce I v různých opticky aktivních formách nebo jako racemáty nebo jako směsi racemátů.

Podstatou vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí a solvátů spočívá podle vynálezu v tom, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají u obecného vzorce I uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde  $R^2$  má u obecného vzorce I uvedený význam, v přítomnosti oxidantu a

popřípadě se skupina  $R^1$  ve významu atomu vodíku převádí na jinou skupinu  $R^1$  definovnou u obecného vzorce I

a/nebo

se získaná zásada převádí na některou svoji sůl zpracováním kyselinou.

Podstatou vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty jakožto léčebně účinné látky.

Podstatou vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty jakožto ligandy nikotinacetylcholinového receptoru.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů jakožto serotonergických ligandů.

Všechny symboly, které se vyskytují více než jednou, například A nebo Hal, mají na sobě nezávislý význam.

Ve shora uvedených vzorcích se symbolem A míní lineární nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 10, s výhodou s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku. Alkylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku je s výhodou skupina methylová, dále ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, sek-butylová nebo terc-butylová, dále také n-pentylová, 1-, 2- nebo 3-met-

hylbutylová, n-hexylová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylová, n-heptylová n-oktylová, n-nonylová nebo n-decylová skupina. S výhodou se alkylem míní skupina methylová, isopropylová, n-propylová nebo 1-ethylpentylová skupina.

Symbol Ar znamená skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná nebo polysubstituovaná Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COR^5$ ,  $NR^5CON(R^5)_2$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2NR^5$ ,  $S(O)_mA$ , kde A má shora uvedený význam a  $R^5$  a m mají níže uvedený význam.

S výhodou znamená Ar nesubstituovanou nebo substituovanou skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, jako jsou zvláště s výhodou skupina fenylová, o-, m- nebo p-tolylová, o-, m- nebo p-ethylfenylová, o-, m- nebo p-propylfenylová, o-, m- nebo p-isopropylfenylová, o-, m- nebo p-terc-butylfenylová, o-, m- nebo p-trifluormethylfenylová, o-, m- nebo p-aminofenylová, o-, m- nebo p-hydroxyfenylová, o-, m- nebo p-nitrofenylová, o-, m- nebo p-(trifluormethoxy)fenylová, kyanofenylová, o-, m- nebo p-methoxyfenylová, o-, m- nebo p-ethoxyfenylovou, o-, m- nebo p-fluorfenylovou, o-, m- nebo p-bromfenylová, o-, m- nebo p-chlorfenylová, o-, m- nebo p-(difluormethoxy)fenylová, o-, m- nebo p-(fluormethoxy)fenylová skupina dále s výhodou skupina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-difluorfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dichlorfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dibromfenylová, 2-chlor-3-methylfenylová, 2-chlor-4-methylfenylová, 2-chlor-5-methylfenylová, 2-chlor-6-methylfenylová, 2-methyl-3-chlorfenylová, 2-methyl-4-chlorfenylová, 2-methyl-5-chlorfenylová, 2-methyl-6-chlorfenylová, 3-chlor-4-methylfenylová, 3-chlor-5-methylfenylová nebo 3-methyl-4-chlorfenylová skupina, skupina 2-brom-3-methylfenylová, 2-brom-4-methylfenylová, 2-brom-5-methylfenylová, 2-brom-6-methylfenylová, 2-methyl-3-bromfenylová, 2-methyl-4-bromfenylová, 2-methyl-5-bromfenylová, 2-methyl-6-

-bromfenylová, 3-brom-4-methylfenylová, 3-brom-5-methylfenylová nebo 3-methyl-4-bromfenylová skupina, 2,4- nebo 2,5-dinitrofenylová, 2,5- nebo 3,4-dimethoxyfenylová, 3-nitro-4-chlorfenylová, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- nebo 3,4,5-trichlorfenylová, 2,4,6-triterc-butylfenylová skupina, dále s výhodou skupina 2-nitro-4-(trifluormethyl)fenylová, 3,5-di(trifluormethyl)fenylová, 2,5-dimethylfenylová, 2-hydroxy-3,5-dichlorfenylová, 2-fluor-5- nebo -4-fluor-3-(trifluormethyl)fenylová, 4-chlor-2- nebo -4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylová, 2-chlor-4- nebo -2-chlor-5-(trifluormethyl)fenylová, 4-brom-2- nebo 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylová, p-jodfenylová, 2-nitro-4-methoxyfenylová, 2,5-dimethoxy-4-nitrofenylová, 2-methyl-5-nitrofenylová, 2,4-dimetyl-3-nitrofenylová, 4-fluor-3-chlorfenylová, 4-fluor-3,5-dimethylfenylová, 2-fluor-4-bromfenylová, 2,5-difluor-4-bromfenylová, 2,4-dichlor-5-methylfenylová, 3-brom-6-methoxyfenylová, 3-chlor-6-methoxyfenylová, 2-methoxy-5-methylfenylová nebo 2,4,6-triisopropylfenylová skupina.

Především s výhodou Ar jako skupina  $-(CH_2)_n-Ar$ , kde znamená n nulu je skupina fenyllová nebo o-methoxyfenylová.

Skupinou  $-(CH_2)_n-Ar$  je arylalkylová skupina, pokud má Ar některý ze shora uvedených významů a kde n znamená 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8. Arylalkylovou skupinou  $-(CH_2)_n-Ar$ , kde n znamená nulu, je s výhodou skupina benzylová, fenylethylová, fenylpropylová, fenylbutylová, fenylpentylová, fenylhexylová, fenylheptylová, naftylmethylová, naftylethylová, naftylpropylová nebo naftylbutylová skupina. Především s výhodou znamená  $-(CH_2)_n-Ar$  skupinu benzylovou nebo fenylethylovou.

Cykloalkylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku je s výhodou skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová nebo 2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]heptylová skupina.

Cykloalkylovou skupinou se však rovněž míní skupina monocyklická nebo bicyklická terpenová, s výhodou skupina p-menthanová, mentholová, pinanová, bornanová nebo kafrová, včetně všech známých stereoisomerních forem nebo skupina adamantylová. Kafrovou skupinou se míní jak skupina L-kafrová tak D-kafrová.

Cykloalkylovou skupinou se především s výhodou míní skupina 2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]heptylová.

Symbolem Hal se míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Obzvláště s výhodou znamená Hal atom fluoru, chloru nebo bromu.

Symbol Het znamená nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku, jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři atomy kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituovaný, disubstituovaný nebo trisubstituovaný Hal, A,  $-[C(R^5)_2]_o-Ar$ ,  $-[C(R^5)_2]_o$ cykloalkylem,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5CON(R^5)_2$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2NR^5$ ,  $S(O)_mA$  a/nebo oxoskupinou, kde A, Hal, Ar a cykloalkyl mají shora uvedený význam a  $R^5$ , o a m mají níže uvedený význam.

S výhodou znamená Het substituovanou nebo nesubstituovanou skupinu 2- nebo 3-furylovou, 2- nebo 3-thienylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 4- nebo 5-oxazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylovou, 2-, 4- nebo 5-thiazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylovou, dále s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2-4-oxadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylovou, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-4-

nebo -5-ylovou, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranylovou, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofurylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothienylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-1H-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5- benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylovou, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylovou, benzo-1,3-dioxol-5-ylovou, -6-ylovou, -7-ylovou nebo 4-ylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzthiazolylovou, 4- nebo 5-benzthiadiazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylovou, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinylou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolinylou, 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9-karbazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridinylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinylou skupinu. Heterocyklická skupina může být částečně nebo plně hydrogenovaná. Proto symbol Het může také znamenat například skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, tetrahydro-2- nebo -3-furylovou, 1,3-dioxolan-4-ylovou, tetrahydro-2- nebo -3-thienylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -3-pyrrolylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- nebo -7-1H-indolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-azepanylovou, 2-, 3- nebo 4-morfolinylovou, tetrahydro-2-, -3- nebo 4-pyranylovou, 1,4-dioxanylovou, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-ylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-,

-3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-chinolinylou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-isochinolinylou skupinu.

Především znamená Het skupinu 2- nebo 3-thienylou, imidazol-1-ylou, pyridin-3-ylou, benzothienyl-3-ylou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylou, benzo-1,3-dioxol-5-ylou, tetrahydrofuran-2-ylou, morfolin-4-ylou, 4-methylpiperidin-1-ylou, nebo 2-oxopyrrolidin-1-ylou skupinu.

Symbol  $-(CH_2)_n$ -Het znamená zvláště s výhodou skupinu pyridin-3-ylou, thienyl-2-ylou, benzo-1,3-dioxol-5-ylou, tetrahydrofuran-2-ylou, benzothien-3-ylou, thien-3-ylmethylou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylmethylou, morfolin-4-ylethylou, 2-oxopyrrolidin-1-ylethylou, (4-methyl)piperidin-1-ylethylou nebo imidazol-1-ylethylou skupinu.

Symbol Het<sup>1</sup> znamená nasycenou, nenasyčenou nebo aromatickou monocyklickou, bicyklickou nebo tricyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující alespoň jeden atom dusíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN a/nebo oxoskupinou, kde A má shora uvedený význam a R<sup>5</sup> níže uvedený význam.

S výhodou znamená Het<sup>1</sup> substituovanou nebo nesubstituovanou skupinu 1-, 2- nebo 3-pyrrolylou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylou, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylou, 2-, 3- nebo 4-pyridyloou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinyloou, dále s výhodou skupinu 3- nebo 4-pyridazinyloou, pyrazinyloou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-1H-indolyloou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolyloou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzpyrazolyloou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinylou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolinylou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylou, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-ftalazinyloou,

2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8- chinoxalinylovou nebo 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinylovou skupinu. Heterocyklická skupina může být částečně nebo plně hydrogenovaná. Proto symbol Het<sup>1</sup> může také znamenat například skupinu 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -3-pyrrolylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -4-, -5-, -6- nebo -7-1H-indolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,5-dihydroimidazol-4-on-2- nebo -5-ylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-azepanylovou, tetrahydro-2-, -3- nebo 4-pyranylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-chinolinyllovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-isochinolinyllovou nebo 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou skupinu. Synonymem pro 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou skupinu je skupina chinuklidin-3-ylová. Heterocyklické kruhy mohou být také monosubstituovány nebo disubstituovány skupinou =O nebo NHR<sup>5</sup>.

Obzvláště s výhodou znamená Het<sup>1</sup> skupinu azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou, piperidin-3-ylovou, piperidin-4-ylovou nebo 1-methylpiperidin-4-ylovou skupinu.

Symbol R<sup>1</sup> znamená atom vodíku nebo skupinu Het<sup>1</sup>, kde Het<sup>1</sup> má shora uvedený význam. Symbol R<sup>1</sup> znamená s výhodou atom vodíku, skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou, piperidin-3-ylovou, piperidin-4-ylovou nebo 1-methylpiperidin-4-ylovou skupinu.

Symbol  $R^2$  znamená atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou,  $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$ ,  $-(CH_2)_p-OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-Ar$  nebo  $-(CH_2)_n-Het$ , kde  $R^5$  má níže uvedený význam a kde znamená  $n$  0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 a  $p$  1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8. Obzvláště s výhodou  $R^2$  znamená skupinu A, cykloalkylovou, Ar nebo Het, index  $n$  s výhodou 0, 1 nebo 2 a  $p$  s výhodou 1 nebo 2. Především  $R^2$  znamená atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, fenylovou, o-methoxyfenylovou, pyridin-3-ylovou, thien-2-ylovou, benzo-1,3-dioxol-5-ylovou, tetrahydrofuran-2-ylovou, benzothien-3-ylovou, methoxymethylovou, thien-3-ylmethylovou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylmethylovou, 2-dimethylaminoethylovou, morfolin-4-ylethylovou, 2-oxopyrrolidin-1-ylethylovou, (4-methyl)piperidin-1-ylethylovou nebo imidazol-1-ylethylovou skupinu.

Symbol  $R^3$  znamená atom vodíku, Hal, skupinu OH, OA nebo  $O-(CH_2)_n-Ar$ , kde Hal, A, Ar a  $n$  mají shora uvedený význam. S výhodou znamená  $R^3$  atom vodíku.

Symbol  $R^4$  znamená atom vodíku, skupinu A nebo  $-O(CH_2)_n-Ar$ , kde A, Ar a  $n$  mají shora uvedený význam. S výhodou znamená  $R^4$  atom vodíku.

Symbol  $R^5$  znamená atom vodíku nebo skupinu A, kde A má shora uvedený význam.

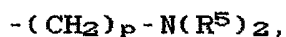
Symbol  $-(CH_2)_p-OR^5$  znamená zvláště s výhodou methoxymethylovou skupinu. Symbol  $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$  znamená zvláště s výhodou 2-dimethylaminoethylovou skupinu.

Index  $m$  znamená 1 nebo 2 a s výhodou 2. Index  $o$  znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4 a s výhodou 0 nebo 1.

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzor-

ce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ij, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

- Ia R<sup>4</sup> atom vodíku;
- Ib R<sup>3</sup> atom vodíku;
- Ib R<sup>3</sup> atom vodíku a  
R<sup>4</sup> atom vodíku;
- Id R<sup>1</sup> atom vodíku;
- Ie R<sup>1</sup> skupinu Het<sup>1</sup>;
- If R<sup>1</sup> atom vodíku, skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou, piperidin-3-ylovou, piperidin-4-ylovou nebo 1-methylpiperidin-4-ylovou;
- Ig R<sup>1</sup> atom vodíku,  
R<sup>2</sup> atom vodíku, skupinu (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
R<sup>3</sup> atom vodíku,  
R<sup>4</sup> atom vodíku a  
R<sup>5</sup> skupinu A;
- Ih R<sup>1</sup> skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou,  
R<sup>2</sup> atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
R<sup>3</sup> atom vodíku,  
R<sup>4</sup> atom vodíku a  
R<sup>5</sup> skupinu A;
- Ii R<sup>1</sup> skupinu piperidin-4-ylovou nebo 1-methylpiperidin-4-ylovou,  
R<sup>2</sup> atom vodíku, skupinu A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het nebo



R<sup>3</sup> atom vodíku,

R<sup>4</sup> atom vodíku a

R<sup>5</sup> skupinu A;

- Ij R<sup>2</sup> atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, fenylovou, o-methoxyfenylovou, pyridin-3-ylovou, thien-2-ylovou, benzo-1,3-dioxol-5-ylovou, tetrahydrofuran-2-ylovou, benzothien-3-ylovou, methoxymethylovou, thien-3-yl-methylovou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylmethylovou, 2-dimethylaminoethylovou, morfolin-4-ylethylovou, 2-oxopyrrolidin-1-ylethylovou, (4-methyl)piperidin-1-ylethylovou nebo imidazol-1-ylethylovou skupinu.

Obzvláště výhodné jsou následující sloučeniny obecného vzorce I:

- a) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- b) 8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- c) 8-piperidin-4-yl-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- d) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- e) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- f) 2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), a to za reakčních

podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Je však také možno provádět reakci po stupních.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou s výhodou získat reakcí sloučenin obecného vzorce II, kde  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají u obecného vzorce I uvedený význam, se sloučeninami obecného vzorce III, kde  $R^2$  má u obecného vzorce I uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce II a způsob jejich přípravy jsou popsány v evropském patentovém spise číslo EP 450345 (EP 450345 B1: sloupec 3, řádek 8 až sloupec 4, řádek 38). Na evropský patentový spis číslo EP 450345 se proto zde poukazuje.

Aminy obecného vzorce III jsou obecně známy nebo jsou obchodně dostupné; sloučeniny obecného vzorce III, které nejsou známy, se mohou snadno připravovat jako známé sloučeniny.

Reakce sloučenin obecného vzorce II s aminy obecného vzorce III se provádí v přítomnosti oxidačního činidla. Jakožto vhodná oxidační činidla se uvádějí oxid manganičitý ( $MnO_2$ ), peroxid vodíku ( $H_2O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), manganistan draselný, oxid chromitý, chroman sodný nebo chroman draselný.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykoletbery jako ethylenglykolmonomethylether nebo et-

hylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, N-methylpyrrolidon (NMP), dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sírouhlík; karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

V závislosti na reakčních podmínkách je reakční teplota přibližně v rozmezí  $-10$  až  $150$  °C, zpravidla v rozmezí  $0$  až  $130$  °C, s výhodou  $0$  až  $50$  °C a nejvýhodněji se reakce provádí při teplotě místnosti. V závislosti na reakčních podmínkách je reakční doba v rozmezí několika minut až několika dní.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Vhodnými kyselinami pro tuto reakci jsou kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, dusičná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablěčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina.

Volné zásady obecného vzorce I se mohou popřípadě uvolňovat ze svých solí zpracováním silnými zásadami, jako jsou hyd-

roxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný tak dlouho, až již v molekule nejsou obsaženy žádné kyselé skupiny.

Vynález se také týká léčebně účinných látek podle vynálezu jakožto ligandů nikotinacetylcholinového receptoru a/nebo serotonergických ligandů pro profylaxi a ošetřování nemocí, jako jsou schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc a Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, stářím navozené zhoršení paměti, pro zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice a poškození mozku toxickými sloučeninami.

Vynález se týká také farmaceutických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli nebo solváty. Za tímto účelem se sloučeniny obecného vzorce I mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glyceroltriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo

vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy a pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstříkovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou činidla kluzná, konzervační a stabilizační a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako obchodně známé prostředky, (například Tae-rin), s výhodou v dávce přibližně 5 až 100 mg, zvláště 10 až 40 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,5 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, jako jsou například účinnost určité použité sloučeniny, stáří, tělesná hmotnost, všeobecný zdravotní stav, pohlaví, strava, okamžik a cesta podání, rychlost vylučování, kombinaci léčiv a závažnost určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se používá pro přípravu léčiv k ošetřování poruch založených na dysfunkci nikotinacetylcholinových receptorů.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro přípravu léčiv pro ošetřování poruch, při kterých vázání nikotinacetylcholinových receptorů vede ke zlepšení klinického obrazu.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I

a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů pro přípravu léčiv pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou psychózy, schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc, amyotropní laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, bulimie, anorexia nervosa a jiné poruchy přijímání potravy, nutkavé chování, předmentruační syndrom, stáří navozené zhoršení paměti, pro zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice a poškození mozku toxickými sloučeninami.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů pro přípravu léčiv pro ošetřování poruch, které jsou charakterizovány nadměrnou cirkulací serotoninu nebo serotonergickou hyperaktivitou zvláště pro ošetřování nevolnosti a zvracení.

I bez uvádění dalších podrobností se předpokládá, že pracovníci v oboru jsou schopni využívat v nejširší míře shora popsané skutečnosti. Výhodná provedení jsou proto míněna toliko jako objasnění bez jakéhokoliv omezování vynálezu.

Vynález objasňují, nijak však neomezují, následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená: Popřípadě se odstraňuje rozpouštědlo, popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení fází, vysušení organické fáze síranem sodným, filtrace, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Čištěné sloučeniny se popřípadě suší vymrazováním.

Hmotová spektrometrie (MS): ESI (elektrosprejová ionizace (M+H)<sup>+</sup>

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Přidá se 0,5 mmol methylaminu a 4,13 mmol oxidu manganitého do roztoku 0,4 mmol 5-hydroxy-1H-indolu ve 3 ml dimethylformamidu (DMF) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Suspenze se zfiltruje přes celit a zpracuje se obvyklým způsobem, čímž se získá 6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 159.

Reakcí volné zásady s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové v methanolu se získá 6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Příklad 2

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí 5-hydroxy-1H-indolu

se N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-dimethylpropan-1,3-diaminem se získá dimethyl-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)ethyl]amin, ESI 230; za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl dimethyl-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)ethyl]aminhydrochlorid;

se 3-imidazol-1-ylpropylaminem se získá 2-(2-imidazol-1-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 253; za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2-(2-imidazol-1-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-(4-methylpiperazin-1-ylpropyl)aminem se získá 2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 285; za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-morfolin-4-ylpropylaminem se získá

2-(2-morfolin-4-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 272;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-(2-morfolin-4-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-onem  
1-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)ethyl]pyrrolidin-2-on,  
ESI 270;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
1-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)ethyl]pyrrolidin-2-onhydro-  
chlorid;

se C-pyridin-3-ylmethylaminem se získá  
2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 236;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethylaminem se získá  
2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,  
ESI 318;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhyd-  
rochlorid.

### Příklad 3

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí 3-(5-hydroxy-1H-in-  
dol-3-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktanu

s butylaminem se získá  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]in-  
dol, ESI 310;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]in-  
dolhydrochlorid;

s benzylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-fenyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 344;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-fenyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-morfolin-4-ylpropylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-morfolin-4-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 381;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-morfolin-4-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se C-benzo[b]thiofen-3-ylmethylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-benzo[b]thiofen-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 401;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-benzo[b]thiofen-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl-methyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 428;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl-methyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se C-(tetrahydrofuran-3-yl)methylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 338;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylaminem se získá  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-  
ethyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 395;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-  
ethyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-imidazol-1-ylpropylaminem se získá  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-ylethyl)-6H-  
-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 362;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-ylethyl)-6H-  
-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 2-ethylhexylaminem se získá  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(1-ethylpentyl)-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indol, ESI 367;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(1-ethylpentyl)-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 2-methoxybenzylaminem se získá  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-methoxyfenyl)-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indol, ESI 374;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-methoxyfenyl)-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 2-methoxyethylaminem se získá  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methoxymethyl-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indol, ESI 312;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methoxymethyl-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indolhydrochlorid;

s ethylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methyl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol, ESI 282;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methyl-6H-oxazolo[4,5-e]-indolhydrochlorid;

s isobutylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-isopropyl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol, ESI 310;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-isopropyl-6H-oxazolo[4,5-e]-indolhydrochlorid;

se C-benzo-1,3-dioxol-5-ylmethylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-benzo-1,3-dioxol-5-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 388;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-benzo-1,3-dioxol-5-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-onem se získá

1-(2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl)pyrrolidin-2-on, ESI 379;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 1-(2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl)pyrrolidin-2-onhydrochlorid;

se C-(2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)methylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 405;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s methylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 268;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 2-thiofen-2-ylethylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 364;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se C-pyridin-3-ylmethylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 345;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-dimethylpropan-1,3-diaminem se získá

(2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl)dimethylamin, ESI 339;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl (2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl)dimethylaminhydrochlorid;

se 2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 428;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Příklad 4

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-olu

s butylaminem se získá

8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,  
ESI 298;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-  
hydrochlorid;

s benzylaminem se získá

8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-fenyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,  
ESI 332;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-fenyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-  
hydrochlorid;

se 2-thiofen-2-ylethylaminem se získá

8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indol, ESI 352;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indolhydrochlorid;

s N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-dimethylpropan-1,3-diaminem se získá

dimethyl-(2-[8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-  
-2-yl]ethyl)amin, ESI 327;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
dimethyl-(2-[8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]in-  
dol-2-yl]ethyl)aminhydrochlorid;

se 2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethylaminem se získá

2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-8-(1-methylpiperidin-4-yl)-

-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 416;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-8-(1-methylpiperidin-4-yl)-  
-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se C-benzo[b]thiofen-3-ylmethylaminem se získá

2-benzo[b]thiofen-3-yl-8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indol, ESI 389;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-benzo[b]thiofen-3-yl-8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo-  
[4,5-e]indolhydrochlorid;

s methylaminem se získá

8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 256;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-onem se získá

1-(2-[8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]-  
ethyl)pyrrolidin-2-on, ESI 367;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
1-(2-[8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]-  
ethyl)pyrrolidin-2-onhydrochlorid;

se 3-morfolin-4-ylpropylaminem se získá

8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2-morfolin-4-ylethyl)-6H-oxazo-  
lo[4,5-e]indol, ESI 369;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(2-morfolin-4-ylethyl)-6H-oxazo-  
lo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylaminem se získá

2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-(1-methylpiperidin-4-  
-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 383;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl

2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-imidazol-1-yl)propylaminem se získá

2-(2-imidazol-1-ylethyl)-8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 350;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2-(2-imidazol-1-ylethyl)-8-(1-methylpiperidin-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s pyridin-3-ylmethylaminem se získá

8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 333;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

#### Příklad 5

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí 3-piperidin-4-yl-1H-indol-5-olu

se 2-thiofen-3-ylethylaminem se získá

8-piperidin-4-yl-2-thiofen-3-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 338;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-piperidin-4-yl-2-thiofen-3-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 2-thiofen-2-ylethylaminem se získá

8-piperidin-4-yl-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 338;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 8-piperidin-4-yl-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se pyridin-3-ylmethylaminem se získá  
8-piperidin-4-yl-2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI  
319;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-piperidin-4-yl-2-pyridin-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydro-  
chlorid;

s N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-dimethylpropan-1,3-diaminem se získá  
dimethyl-[2-(8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)et-  
hyllamin, ESI 313;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
dimethyl-[2-(8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)et-  
hyllaminhydrochlorid;

se 2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethylaminem se získá  
2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-8-piperidin-4-yl-6H-oxazo-  
lo[4,5-e]indol, ESI 401;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-8-piperidin-4-yl-6H-oxazo-  
lo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se C-benzo[b]thiofen-3-ylmethylaminem se získá  
2-benzo[b]thiofen-3-yl-8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-  
indol, ESI 374;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-benzo[b]thiofen-3-yl-8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-  
indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-onem se získá  
1-[2-(8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)ethyl]-  
pyrrolidin-2-on, ESI 353;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
1-[2-(8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)ethyl]-  
pyrrolidin-2-onhydrochlorid;

se 3-morfolin-4-ylpropylaminem se získá  
2-(2-morfolin-4-ylethyl)-8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-  
indol, ESI 355;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-(2-morfolin-4-ylethyl)-8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-  
indolhydrochlorid;

se 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylaminem se získá  
2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-piperidin-4-yl-6H-oxa-  
zolo[4,5-e]indol, ESI 368;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-piperidin-4-yl-6H-oxa-  
zolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

se 3-imidazol-1-ylpropylaminem se získá  
2-(2-imidazol-1-ylethyl)-8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-  
indol, ESI 336;

za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
2-(2-imidazol-1-ylethyl)-8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-  
indolhydrochlorid;

s methylaminem se získá  
8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 242;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-piperidin-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

#### Příklad 6

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí 3-piperidin-3-yl-  
-1H-indol-5-olu

s butylaminem se získá  
8-piperidin-3-yl-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 284;  
za použití 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl  
8-piperidin-3-yl-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky.

**Příklad A: Injekční ampulky**

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody upraví 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 5 mg účinné látky.

**Příklad B: Čípky**

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

**Příklad C: Roztok**

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tento roztok se může použít jako oční kapky.

**Příklad D: Mast**

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I a 99,5 g vaseliny za aseptických podmínek.

**Příklad E: Tablety**

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

**Příklad F: Povlečené tablety**

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

**Příklad G: Kapsle**

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí o sobě známým způsobem, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky obecného vzorce I.

**Příklad H: Ampule**

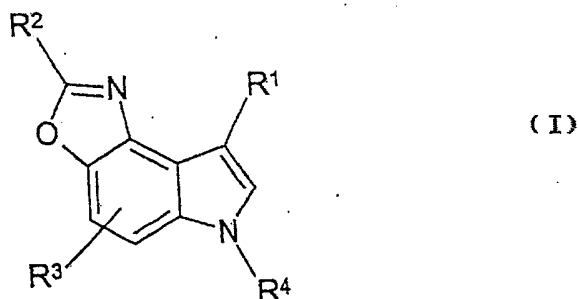
Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Průmyslová využitelnost

Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu, jeho fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty jako ligandy nikotinacetylcholinového receptoru a/nebo serotoninergické ligandy pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování poruch centrálního nervového systému.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I



kde znamená

- R<sup>1</sup> atom vodíku nebo skupinu Het<sup>1</sup>,
- R<sup>2</sup> atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou,  $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$ ,  $-(CH_2)_p-OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-Ar$  nebo  $-(CH_2)_n-Het$ ,
- R<sup>3</sup> atom vodíku, Hal, skupinu OH, OA nebo  $O-(CH_2)_n-Ar$ ,
- R<sup>4</sup> atom vodíku, skupinu A nebo  $-(CH_2)_n-Ar$ ,
- R<sup>5</sup> atom vodíku nebo skupinu A,
- A lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,
- Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná nebo polysubstituovaná Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COR^5$ ,  $NR^5CON(R^5)_2$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2NR^5$ ,  $S(O)_mA$ ,
- cyklo-alkyl skupinu cykloalkylovou se 3 až 10 atomy uhlíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
- Het nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou

nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku a/nebo jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři atomy kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A,  $-[C(R^5)_2]_o-Ar$ ,  $-[C(R^5)_2]_o$ cykloalkylem,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5CON(R^5)_2$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2NR^5$ ,  $S(O)_mA$  a/nebo oxoskupinou,

Het<sup>1</sup> nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou, bicyklickou nebo tricyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující alespoň jeden atom dusíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$  a/nebo oxoskupinou,

n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

m 1 nebo 2,

o 0, 1, 2, 3 nebo 4,

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 a

jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty.

2. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podle nároku 1, kde znamená  $R^4$  atom vodíku.

3. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podle nároku 1 nebo 2, kde znamená  $R^3$  atom vodíku.

4. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podle nároku 1 až 3, kde znamená  $R^1$  atom vodíku, skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou, piperidin-3-ylovou, piperidin-4-ylovou nebo 1-methylpiperidin-3-ylovou,

ridin-4-ylovou skupinu.

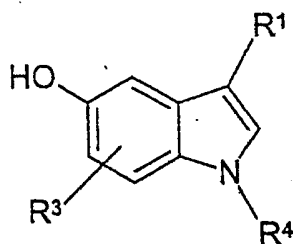
5. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podle nároku 1 až 4, kde znamená  $R^2$  atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, fenylovou, o-methoxyfenylovou, pyridin-3-ylovou, thien-2-ylovou, benzo-1,3-dioxol-5-ylovou, tetrahydrofuran-2-ylovou, benzothien-3-ylovou, methoxymethylovou, thien-3-ylmethylovou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylmethylovou, 2-dimethylaminoethylovou, morfolin-4-ylethylovou, 2-oxopyrrolidin-1-ylethylovou, (4-methyl)piperidin-1-ylethylovou nebo imidazol-1-ylethylovou skupinu, přičemž znamená A alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a cykloalkylová skupina má 3 až 10 atomů uhlíku.

6. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podle nároku 1 ze souboru zahrnujícího

- a) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- b) 8-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- c) 8-piperidin-4-yl-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- d) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-thiofen-2-ylmethyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- e) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-ylethyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- f) 2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol

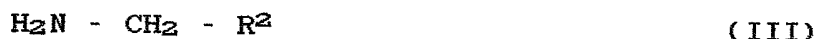
a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty.

7. Způsob přípravy derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6, vyznačující se tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají v nároku 1 až 4 uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce III



kde  $R^2$  má v nároku 1 nebo 5 uvedený význam, v přítomnosti oxidantu a

popřípadě se skupina  $R^1$  ve významu atomu vodíku převádí na jinou skupinu  $R^1$  definovanou v nároku 1 až 4 a/nebo se získaná zásada převádí na některou svoji sůl zpracováním kyselinou.

8. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6, jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty jakožto léčebně účinná látka.

9. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6, jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty jakožto ligandy nikotinacetylcholinového receptoru.

10. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6, jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty jakožto serotonergické ligandy.

11. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jeden derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6 a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli nebo solváty.

12. Použití derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6 a/nebo jeho fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva.

13. Použití derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6 a/nebo jeho fyziologicky přijatel-

ných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro ošetřování poruch, při kterých vázání nikotinacetylcholinových receptorů vede ke zlepšení klinického obrazu.

14. Použití derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6 a/nebo jeho fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou psychózy, schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc, amyotropní laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, bulimie, anorexia nervosa nebo jiné poruchy přijímání potravy, nutkavé chování, předmenstruační syndrom, stářím navozené zhoršení paměti a zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice nebo poškození mozku toxickými sloučeninami.

15. Použití derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorce I podle nároku 1 až 6 a/nebo jeho fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo ošetřování poruch, které jsou charakterizovány nadbytečnou cirkulací serotoninu nebo serotonergickou hyperaktivitou.