

**DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-E]INDOL ÉS 7H-PIRROL[3,2-F]-
KINOXALIN-SZÁRMAZÉKOK; ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA
... ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYOSZERKÉSZÍTMÉNYEK**

5

Kivonat **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

A-B-D jelentése $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$ vagy

10 $-N=CR^7-CR^8=N$ -csoport,

R^1 jelentése – egyebek mellett – H-atom,

R^2 jelentése – egyebek mellett – H-atom vagy cikloalkil-csoport,

R^3 jelentése – egyebek mellett – H-, Hal-atom, OH-csoport,

R^4 jelentése H-atom, A- vagy $-(CH_2)_n$ -Ar-csoport,

15 Ar jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen fenil-, naftil- vagy bifenil-csoport,

Hal jelentése F-, Cl-, Br- vagy I-atom,

vagy azok fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

20 A találmány tárgyát képezik továbbá eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására, a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, és a találmány szerinti vegyületek gyógyszerként történő alkalmazásai is.

TK

Jellemező ábra (I) alt. képl.

A2

**DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-E]INDOL ÉS 7H-PIRROL[3,2-F]-
KINOXALIN-SZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA
ÉS BEZUKER TARTALMAZÓ GYÓGYKÉSZÍTMÉNYEK**

5

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány a (I) általános képletű dihidro-imidazo[4,5-e]indol- és 7H-pirrol[3,2-f]kinoxalin-származékokra vagy azok fiziológiailag elfogadható sóira és szolvátjaira vonatkozik, ahol a képletben

A-B-D jelentése $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$ vagy $-N=CR^7-CR^8=N$ -csoport,

R^1 jelentése H-atom vagy Het¹-csoport,

R^2 jelentése H-atom, A-, cikloalkil-, $-(CH_2)_n-N(R^5)_2-$,

$-(CH_2)_n-OR^5-$, $-(CH_2)_n-Ar-$ vagy $-(CH_2)_n-Het$ -csoport,

R^3 jelentése H-, Hal-atom, OH-, OA- vagy O- $(CH_2)_n-Ar$ -csoport,

R^4 jelentése H-atom, A- vagy $-(CH_2)_n-Ar$ -csoport,

R^5 jelentése H-atom vagy A-csoport,

R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H-atom, A- vagy

$-(CH_2)_n-Ar$ -csoport,

R^7 és R^8 jelentése együtt alternatív megoldásként 3-6 szénatomos alkiléncsoport,

A jelentése 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy bifenil-csoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy Hal-atommal, 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- vagy $S(O)_m A$ -csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített,

„cikloalkil” jelentése 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,

Hal jelentése F-, Cl-, Br- vagy I-atom,

- Het jelentése 5-10 gyűrűalkotó tagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás egygyűrűs vagy kétgyűrűs heterociklusos csoport, amely 1-4 N-atomot és/vagy 1-4 S-atomot és/vagy 1-4 O-atomot tartalmaz, és amelyben a heterociklusos csoport lehet Hal-atommal, A-, $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_o\text{-Ar-}$, $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_o\text{-cikloalkil-}$, $\text{OR}^5\text{-}$, $\text{N(R}^5\text{)}_2\text{-}$, $\text{NO}_2\text{-}$, CN- , $\text{COOR}^5\text{-}$, $\text{CON(R}^5\text{)}_2\text{-}$, $\text{NR}^5\text{COA-}$, $\text{NR}^5\text{CON(R}^5\text{)}_2\text{-}$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $\text{COR}^5\text{-}$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{-}$ vagy $\text{S(O)}_m\text{A-}$ csoporttal és/vagy karbonil-oxigén-atommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített,
- 10 Het¹ jelentése 5-10 gyűrűalkotó tagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás egygyűrűs, kétgyűrűs vagy háromgyűrűs heterociklusos csoport, amely legalább egy N-atomot tartalmaz és amelyben a heterociklusos csoport Hal-atommal, A-, $\text{OR}^5\text{-}$, $\text{N(R}^5\text{)}_2\text{-}$, $\text{NO}_2\text{-}$, CN-csoporttal és/vagy karbonil-oxigén-atommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített,
- 15 n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,
m értéke 1 vagy 2 és
o értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.
- 20 A találmány célja olyan új vegyületek megtalálása, amelyek értékes tulajdonságokkal rendelkeznek, konkrétan azon vegyületek megtalálása, amelyek alkalmazhatók gyógyszerek előállítására.
- Azt találtuk, hogy a (I) általános képletű vegyületek és azok fiziológiailag elfogadható sóit és szolvátjait a szervezet jól tolerálja, mivel azok értékes, a központi idegrendszerre ható farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületek nikotin-acetil-
- 25 tilkolin-receptor ligandumok és/vagy szerotonerg ligandumok.
- Az acetilkolin-receptorok jól leírt osztályán belül bizonyos tagok hatással vannak bizonyos központi idegrendszeri rendellenességekben. Ismert hatóanyagok, amelyek képesek kölcsönhatásba lépni az acetilkolin receptor-csoporttal, például a polikarpin, a nikotin, a lobelin és az epibatidin.
- 30

E nikotin-acetilcolin receptorok két fő csoportba oszthatók azoktól a helyektől függően, amelyeknél azok előfordulnak.

Az első csoportba tartoznak a neuromuszkuláris receptorok. Ezek ($\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta$)- és ($\alpha_1\alpha_1\beta\gamma\delta$)-receptorok alosztályaiba sorolhatók. A második csoportba tartoznak a neuron-nikotin-acetilcolin receptorok, amelyek a nyirokcsomókban találhatók. Ezek körében különbséget teszünk a (β_2 - β_5)-receptorok és az (α_2 - α_9)-receptorok között, e tekintetben lásd még: a „Basic Neurochemistry”, Ed. Siegel et. al., Raven Press, New York 1993 szakirodalmi helyet.

A (I) általános képletű anyagok képesek minezen receptorokkal kölcsönhatásba lépni. A (I) általános képletű anyagok különösen jól lépnek kölcsönhatásba a nikotin- α_7 -receptorral.

A nikotin- α_7 -receptorral való kölcsönhatásra *in vitro* bizonyíték nyerhető például a J. M. Ward et al, FEB 1990, 270, 45-48 vagy D. R. E. Macallan, FEB 1998, 226, 357-363 szakirodalmi helyen ismertetettel analóg eljárással.

További *in vitro* tesztek ismertetnek nikotin-receptorokra az F. E. D'Amour et al, Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3. kiadás, The University of Chicago Press (1965), W. Sihver et al, Neuroscience 1998, 85, 1121-1133 vagy a B. Latli et al, J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234 szakirodalmi helyeken.

A szerotonerg ligandumok az 5-HT₃-receptor és/vagy az 5-HT₆-receptor ligandumai.

Az 5-HT₆-receptorok az 5-HT-receptorok alcsoportját képezik. A neurotranszmitter 5-hidroxi-triptamin (5-HT), amely szerotoninként is ismert, fontos szabályozó neurotranszmitter az agyban, aminek a hatásait receptorok egy családja támogatja, amely – amennyire azt ma ismerjük – 13 G-protein-kapcsolt receptorokat és ioncsatornát tartalmaznak.

A szerotonin 5-HT₆-receptorok legnagyobb sűrűségét az agyban a tuberkulum olfaktoriumban, a mag-akkumbensben, a striatumban, a gyrus dentatusban és a hippokampusz (agykampó) CA1-3 régióiban találjuk. E régiók különösen nagy mértékben

vesznek részt pszichiátriás zavarokban, például skizofréniában vagy depresszióban. Továbbá, állatkísérletekből ismert, hogy az 5-HT₆ antiszenz oligonukleotidok beadása olyan viselkedési szindrómát okoz, amely a dopamin agonistakénak felel meg. Továbbá, a
5 dopaminerg neurotranszmitter rendszer hiperaktivitása pathofiziológiailag védve van skizofréniában (a skizofrénia dopamin-hipotézise). Azonban a dopamin-rendszer zavarait megtalálták a depresszió különböző klinikai formáiban is. Továbbá, nagy számú bevett, sőt újabb ezen pszichiátriás zavarok klinikai
10 gyakorlatban történő kezelésére alkalmazott terápiás hatóanyag az 5-HT₆ receptorhoz kötődik. Ezúton konkrétan az atipikus neuroleptikumokat (például a klozapint) és a triciklusos antidepresszánsokat (például az amitriptilint) említjük.

Továbbá állatkísérleteket magukban foglaló vizsgálatokban
15 azt találtuk, hogy az 5-HT₆ receptorok az agyban szabályozzák a kolinerg neurotranszmissziót. A kolinergikumokat memóriazavarokkal járó betegségekben, így például Alzheimer-kórban alkalmaz-
zák.

A (I) általános képletű vegyületeknek az 5-HT₃ receptor
20 inhibitoraikénti hatásosságát meghatározhatjuk a Richardson és munkatársai által a Nature 1985, 316, 126 szakirodalmi helyen vagy a Watling és munkatársai által a European J. Pharmacol. 1988, 149, 397 szakirodalmi helyen ismerttetett eljárásával. Ott a vegyületek antagonistá hatást fejtenek ki a szerotonin hatására az
25 5-HT₃ receptornál, például a szerotonin által kiváltott Bezold-Jarisch reflexre (az eljárást lásd: a J. Pharm. Pharmacol., 1980, 40, 301-302 és Nature 316, 126-131 szakirodalmi helyen). Továbbá, ezen vegyületek kiszorítják a ³H-GR65630 kódszámú anyagot, amely szelektív 5-HT₃ ligandumként ismert, patkányok endorhinális
30 cortexéből származó homogenizált szövetből (lásd: Europ. J. Pharmacol., 1989, 159, 157-164 szakirodalmi helyen).

Ennélfogva a (I) általános képletű anyagokkal kezelhető betegségek körébe tartoznak a következők: pszichózisok, skizofré-

nia, depresszió, szorongásos állapotok, dementia, konkrétan Alzheimer-kór és Lewy test-dementia, neurodegeneratív betegségek, Parkinson-kór, amiotropikus laterális szklerózis, Huntington-kór, Tourette-szindróma, tanulási- és memórizavarok, bulímia, anorexia nervosa és más étkezési zavarok, kényszeres magatartás, premenstruációs szindróma, életkorral kialakuló memóriaromlás és elvonási tünetek enyhítése nikotinfüggőségben. Azok neuroprotektív hatásának megfelelően a (I) általános képletű vegyületeket agyvérzésben és toxikus vegyületek által okozott agykárosodásban alkalmazzuk. A (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói ezért megfelelőek terápiás hatóanyagokként a központi idegrendszer rendellenességeire.

A vegyületek megfelelők olyan rendellenességek kezelésére, amelyeket feleslegben keringő szerotonin vagy szerotonerg hiperaktivitás jellemez. Ezek körébe tartoznak konkrétan pszichózisok, hányinger és hányás (amely például rákbetegségek kemoterápiás vagy radioterápiás kezelése során fordul elő), irritációs bélszindróma, dementia vagy más észlelési zavarok, migrén és függési betegségek.

A (I) általános képletű vegyületek és azok sói és szolvátjai megfelelők intermediereként más gyógyszerhatóanyagok előállítására.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóira vonatkozik. A találmány ezen vegyületek szolvátjaira, például hidrátjaira vagy alkoholátjaira is vonatkozik.

A „(I) általános képletű vegyületek szolvátjai” kifejezés jelentése közömbös oldószer-molekulák adduktumai a (I) általános képletű vegyületekre, amelyek azok kölcsönös vonzerejűnek megfelelően képződnek. Szolvátok körébe tartoznak például monohidrátok vagy dihidrátok vagy alkoholokkal, így például metanollal vagy etanollal képzett addíciós vegyületek.

Ha az ilyen csoportok aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, amely az R^1 - R^4 -csoportok útján létrejövő különböző konfigurációkat tartalmazhat, például R^1 -re 1-azabiciklo[2.2.2]okt-3-il-csoportot, a (I) általános képletű vegyületek különböző optikailag aktív formákban, vagy alternatív esetben racemátokként vagy racemát-elegyekként létezhetnek.

A találmány a (I) általános képletű vegyületekre, azok sóira vonatkozik az 1. igénypont szerint, és eljárásra vonatkozik a (I) általános képletű vegyületek és azok sói és szolvátjai előállítására – ahol a képletben

a) A-B-D jelentése $-NR^6-CR^2=N-$ vagy $-N=CR^2-NR^6-$ csoport, amely szerint egy (II) általános képletű vegyületet – ahol a képletben

R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – a (III) általános képletű vegyülettel ($H_2N-CH_2-R^2$) – ahol a képletben R^2 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – egy oxidálószer jelenlétében reagáltatjuk és kívánt esetben a H-atom jelentésű R^1 -csoportot egy másik R^1 -csoporttá alakítjuk az 1. igénypontban meghatározottak szerint, vagy

b) A-B-D jelentése $-N=CR^7-CR^8=N-$ csoport, amely szerint egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a képletben R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – a (V) általános képletű vegyülettel – ahol a képletben R^7 és R^8 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – egy oxidálószer jelenlétében reagáltatunk és

kívánt esetben a H-atom jelentésű R^1 -csoportot egy másik R^1 -csoporttá alakítjuk az 1. igénypontban meghatározottak szerint, és/vagy

a (I) általános képletű kapott bázist annak sói egyikévé alakítjuk egy savval való kezelés útján.

A találmány az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre és azok fiziológiailag elfogadható sóira és szolvátjaira mint gyógyszerhatóanyagokra is vonatkozik.

A találmány hasonlóan az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre és azok fiziológiailag elfogadható sóira vagy szolvátjaira mint a nikotin-acetilcolin-receptor ligandumaira is vonatkozik.

- 5 A találmány hasonlóan az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre és azok fiziológiailag elfogadható sóira vagy szolvátjaira mint szerotonerg ligandumokra is vonatkozik.

Azokra a csoportokra, amelyek egynél többször előfordulhatnak, például az A-csoportra vagy a Hal-atomra, a jelentések egy-
10 mástól függetlenek.

A jelentése 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, és az előnyösen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomot tartalmaz. Az 1-10 szénatomot tartalmazó alkilcsoport jelentése előnyösen metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-,
15 szek-butil- vagy terc-butil-, továbbá n-pentil-, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-, n-hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentil-, n-heptil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-etil-pentil-, n-oktil-, n-nonil- vagy n-decil-csoport.

Az alkilcsoport jelentése különösen előnyösen metilcsoport.

A 3-6 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport jelentése propilén-, butilén-, pentilén- vagy hexilén-csoport. Az alkilén-csoport különösen előnyösen butilén-csoport.

Az Ar-csoport jelentése fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy Hal-atommal, A-, OR^5 -, $N(R^5)_2$ -, NO_2 -, CN -, $COOR^5$ -, $CON(R^5)_2$ -, NR^5COR^5 -,
25 $NR^5CON(R^5)_2$ -, NR^5SO_2A -, COR^5 -, SO_2NR^5 -, SO_2NR^5 - vagy $S(O)_mA$ -csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített, ahol A jelentése a fentiekben jelzettek közül egy és R^5 és m az alábbiakban jelzett jelentésű.

Az Ar-csoport jelentése előnyösen helyettesítetlen vagy helyettesített fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport, különösen előnyösen
30 fenil-, o-, m- vagy p-tolil-, o-, m- vagy p-etil-fenil-, o-, m- vagy p-propil-fenil-, o-, m- vagy p-izopropil-fenil-, o-, m- vagy p-terc-butil-fenil-, o-, m- vagy p-trifluor-metil-fenil-, o-, m- vagy p-amino-fenil-,

o-, m- vagy p-hidroxi-fenil-, o-, m- vagy p-nitro-fenil-, o-, m- vagy p-(trifluor-metoxi)-fenil-, o-, m- vagy p-ciano-fenil-, o-, m- vagy p-metoxi-fenil-, o-, m- vagy p-etoxi-fenil-, o-, m- vagy p-fluor-fenil-, o-, m- vagy p-bróm-fenil-, o-, m- vagy p-klór-fenil-, o-, m- vagy p-(difluor-metoxi)-fenil-, o-, m- vagy p-(fluor-metoxi)-fenil-csoport, még előnyösebben 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-difluor-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-diklór-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dibróm-fenil-, 2-klór-3-metil-, 2-klór-4-metil-, 2-klór-5-metil-, 2-klór-6-metil-, 2-metil-3-klór-, 2-metil-4-klór-, 2-metil-5-klór-, 2-metil-6-klór-, 3-klór-4-metil-, 3-klór-5-metil- vagy 3-metil-4-klór-fenil-, 2-bróm-3-metil-, 2-bróm-4-metil-, 2-bróm-5-metil-, 2-bróm-6-metil-, 2-metil-3-bróm-, 2-metil-4-bróm-, 2-metil-5-bróm-, 2-metil-6-bróm-, 3-bróm-4-metil-, 3-bróm-5-metil- vagy 3-metil-4-bróm-fenil-, 2,4- vagy 2,5-dinitro-fenil-, 2,5- vagy 3,4- dimetoxo-fenil-, 3-nitro-4-klór-fenil-, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- vagy 3,4,5-triklór-fenil-, 2,4,6-tri-terc-butil-fenil- még előnyösebben 2-nitro-4-(trifluor-metil)-fenil-, 3,5-di-(trifluor-metil)-fenil-, 2,5-dimetil-fenil-, 2-hidroxi-3,5-diklór-fenil-, 2-fluor-5- vagy 4-fluor-3-(trifluor-metil)-fenil-, 4-klór-2- vagy 4-klór-3-(trifluor-metil)-, 2-klór-4- vagy 2-klór-5-(trifluor-metil)-fenil-, 4-bróm-2- vagy 4-bróm-3-(trifluor-metil)-fenil-, p-jód-fenil-, 2-nitro-4-metoxi-fenil-, 2,5-dimetoxi-4-nitro-fenil-, 2-metil-5-nitro-fenil-, 2,4-dimetil-3-nitro-fenil-, 4-fluor-3-klór-fenil-, 4-fluor-3,5-dimetil-fenil-, 2-fluor-4-bróm-fenil-, 2,5-difluor-4-bróm-fenil-, 2,4-diklór-5-metil-fenil-, 3-bróm-6-metoxi-fenil-, 3-klór-6-metoxi-fenil-, 2-metoxi-5-metil-fenil- vagy 2,4,6-triizopropil-fenil-csoport.

Ar-csoport jelentése különösen előnyösen $-(CH_2)_n$ -Ar-csoport, ahol n értéke 0, fenil- vagy o-metoxi-fenil-csoport. A $-(CH_2)_n$ -Ar-csoport jelentése, ahol n értéke 0, igen különösen előnyösen fenilcsoport.

A $-(CH_2)_n$ -Ar-csoport jelentése aril-alkil-csoport, ha Ar jelentése a fentiekben meghatározottak egyike és n értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8. $-(CH_2)_n$ -Ar-csoport jelentése, ahol n értéke 0-tól

eltérő, előnyösen benzil-, fenil-etil-, fenil-propil-, fenil-butil-, fenil-pentil-, fenil-hexil-, fenil-heptil-, naftil-metil-, naftil-etil-, naftil-propil- vagy naftil-butil-csoport. A $-(CH_2)_n-Ar$ -csoport jelentése különösen előnyösen benzil- vagy fenil-etil-csoport.

- 5 A 3-10 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport jelentése előnyösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil- vagy 2,6,6-trimetil-biciklo[3.1.1]heptil-csoport.

A cikloalkil-csoport jelentése hasonlóan egygyűrűs vagy kétgyűrűs terpén, előnyösen p-mentán-, mentol-, pinán-, bornán- vagy 10 kámfor – ideértve valamennyi sztereoizomer formát – vagy adamantilcsoport. A kámforra ez lehet akár L-kámfor, akár D-kámfor.

A cikloalkil-csoport jelentése különösen előnyösen 2,6,6-trimetil-biciklo[3.1.1]heptil-csoport.

- 15 Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, különösen előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom.

Het jelentése 5-10 gyűrűalkotó tagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás egygyűrűs vagy kétgyűrűs heterociklusos csoport, amely 1-4 N-atomot és/vagy 1-4 S-atomot és/vagy 1-4 O-atomot tartalmazhat, és amelyben a heterociklusos csoport Hal-atommal, A-, $-[C(R^5)_2]_o-Ar-$, $-[C(R^5)_2]_o$ -cikloalkil-, OR^5- , $N(R^5)_2-$, 20 NO_2- , $CN-$, $COOR^5-$, $CON(R^5)_2-$, NR^5COA- , $NR^5CON(R^5)_2-$, NR^5SO_2A- , COR^5- , SO_2NR^5- vagy $S(O)_m A$ -csoporttal és/vagy karbonil-oxigén-atommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet helyettesítve, ahol A-csoport, Hal-atom, Ar- és 25 cikloalkil-csoport jelentése a fentiekben jelzett jelentések egyike és R^5 , o és m jelentése az alábbiakban meghatározott.

Het jelentése előnyösen helyettesített vagy helyettesítetlen 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 30 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-, különösen előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-, 1,2,4-triazol-1-, -4- vagy -5-il, 1- vagy 5-tetrazolil-, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il 1,2,4-



oxadiazol-3- vagy -5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-il-, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-il-, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-il-, 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-2H-tiopiranil-, 2-, 3- vagy 4-4H-tiopiranil-, 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzofuril-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzo-tienil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-1H-indolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizoxazolil-, benzo-1,3-dioxol-5-il-, -6-il-, -7-il vagy -4-il, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzo-tiazolil-, 4- vagy 5-benzo-tiadiazolil, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizotiazolil-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolinil-, 1-, 2-, 3-, 4- vagy 9-karbazolil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinil, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinil-csoport. A heterociklusos csoportok lehetnek részlegesen vagy teljesen hidrogénezve is. A Het jelentése ennél fogva lehet 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-, tetrahidro-2- vagy -3-furil-, 1,3-dioxolán-4-il-, tetrahidro-2- vagy -3-tienil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-, tetrahidro-1-, -2- vagy -3-pirrolil-, tetrahidro-1-, -2- vagy 4-imidazolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-, tetrahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolil-, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-azepanil-, 2-, 3- vagy 4-morfolinil-, tetrahidro-2-, -3- vagy -4-piranil-, 1,4-dioxanil-, 1,3-dioxan-2-, -4- vagy -5-il-, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolinil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolinil-csoport is.

Het jelentése különösen előnyösen imidazol-1-il-, 6-metoxi-1H-indol-3-il-, piridin-3-il- vagy 4-metil-piperazin-1-il-csoport.

-(CH₂)_n-Het jelentése különösen előnyösen piridin-3-il-, 6-metoxi-1H-indol-3-il-metil-, (4-metil)-piperidin-1-il-etil- vagy imidazol-1-il-etil-csoport.

Het¹ jelentése 5-10 gyűrűalkotó tagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás egygyűrűs, kétgyűrűs vagy háromgyűrűs heterociklusos csoport, amely legalább 1 N atomot tartalmaz és amelyben a heterociklusos csoport lehet Hal-atommal, A-, OR⁵-, N(R⁵)₂-, NO₂-, CN-csoporttal és/vagy karbonil-oxigén-atommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesítve, ahol A-csoport jelentése a fentiekben megadott és R⁵ jelentése az alábbiakban meghatározott.

Het¹ jelentése előnyösen helyettesített vagy helyettesítetlen 1-, 2- vagy 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-, különösen előnyösen 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-1H-indolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolinil-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil-, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftalazinil-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinoxalinil-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinil-csoport. A heterociklusos csoportok lehetnek részlegesen vagy teljesen hidrogénezve is. Ennélfogva Het¹ jelentése lehet 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-, tetrahidro-1-, -2- vagy -3-pirrolil-, tetrahidro-1-, -2- vagy 4-imidazolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-, tetrahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolil, 1,5-dihidro-imidazol-4-on-2- vagy -5-il-, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil, 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinil, 1-, 2-, 3- vagy 4-azepanil-, tetrahidro-2-, -3- vagy -4-piranil-, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-,

-3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolinil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolinil- vagy 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport is. Az 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoportra szinonima a kinuklidin-3-il-csoport.

5 Az említett heterociklusos gyűrűk lehetnek =O-atommal vagy NHR⁵-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítettek is.

Het¹ jelentése különösen előnyösen 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-, piperidin-3-il-, piperidin-4-il- vagy 1-metil-piperidin-4-il-csoport. Het¹ jelentése igen különösen előnyösen 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-
10 il-csoport.

A-B-D jelentése -NR⁶-CR²=N-, -N=CR²-NR⁶- vagy -N=CR⁷-CR⁸=N-csoport, ahol R², R⁶, R⁷ és R⁸ jelentése az alábbiakban meghatározottak egyike. Azon vegyületek, amelyekben A-B-D jelentése -NH-CR²=N- vagy -N=CR²-NH-csoport, általában két izo-
15 mer elegyei, amelyek közelítőleg egyenlő arányban vannak jelen. Az izomerekre tautomerekként is hivatkozunk, azaz azok olyan konstitúciós izomerek, amelyek egymásba alakíthatók egy viszonylag alacsony energiaküszöb átlépésével.

R¹ jelentése hidrogénatom vagy Het¹-csoport, ahol Het¹ je-
20 lentése a fentiekben meghatározott.

R¹ jelentése előnyösen hidrogénatom vagy 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, különösen előnyösen 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport.

R² jelentése H-atom, A-, cikloalkil-, -(CH₂)_n-N(R⁵)₂-, -(CH₂)_n-OR⁵-, -(CH₂)_n-Ar vagy -(CH₂)_n-Het-csoport, ahol R⁵ jelentése az alábbiakban meghatározott, és n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 lehet. Az A-, a cikloalkil-, az Ar- és a Het-csoport a fentiekben jel-
25 zett előnyös és különösen előnyös jelentésekkel rendelkezik.

n értéke előnyösen 1 vagy 2.

30 R² jelentése előnyösen A-, fenil-, piridin-3-il-, 6-metoxi-1H-indol-3-il-metil-, 2-dimetil-amino-etil-, (4-metil)-piperidin-1-il-etil- vagy imidazol-1-il-etil-csoport.



R^3 jelentése H-, Hal-atom, OH-, OA- vagy $O-(CH_2)_n$ -Ar-csoport, ahol Hal-atom, A-, Ar-csoport n jelentése a fentiekben meghatározott.

R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom.

5 R^4 jelentése H-atom, A- vagy $O-(CH_2)_n$ -Ar-csoport, ahol A-, Ar- és n jelentése a fentiekben meghatározott.

R^4 jelentése előnyösen hidrogénatom

R^5 jelentése H-atom vagy A-csoport, ahol A-csoport jelentése a fentiekben meghatározott.

10 $-(CH_2)_n-OR^5$ jelentése különösen előnyösen metoxi-metil-csoport.

$-(CH_2)_n-N(R^5)_2$ jelentése különösen előnyösen 2-dimetil-amino-etil-csoport.

15 R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H-atom, A- vagy $-(CH_2)_n$ -Ar-csoport.

R^6 jelentése különösen előnyösen hidrogénatom.

R^7 jelentése különösen előnyösen A-csoport.

R^8 jelentése különösen előnyösen hidrogénatom.

20 R^7 és R^8 együtt lehet 3-6 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport is.

R^7 és R^8 jelentése együtt különösen előnyösen butilén-csoport.

m értéke 1 vagy 2, ahol m értéke előnyösen 2.

o értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4. o értéke előnyösen 0 vagy 1.

25 A találmány ennek megfelelően konkrétan azon (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben az említett csoportok közül legalább egy a fent jelzett előnyös jelentések egyikével rendelkezik. A vegyületek néhány előnyös csoportja kifejezhető az (Ia)-(Ij) rész-általános képletekkel, amelyek a (I) általános képletű
30 vegyületek alcsoportjának felelnek meg, és amelyekben azon csoportok, amelyeket részleteiben nem ismertetünk a (I) általános képletű vegyületekre ismertetett jelentéssel rendelkeznek, de amelyekben

	a (Ia) általános képletben	R^4 jelentése hidrogénatom,
	a (Ib) általános képletben	R^3 jelentése hidrogénatom,
	a (Ic) általános képletben	R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 jelentése hidrogénatom,
5	a (Id) általános képletben	R^1 jelentése Het ¹ -csoport,
	a (Ie) általános képletben	R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése hidrogénatom és R^1 jelentése Het ¹ -csoport,
10	a (If) általános képletben	A-B-D jelentése $-NR^6-CR^2=N-$ vagy $-N=CR^2-NR^6$ -csoport és R^6 jelentése hidrogénatom,
	a (Ig) általános képletben	A-B-D jelentése $-NR^6-CR^2=N$ -csoport R^1 jelentése Het ¹ -csoport, R^2 jelentése A-, $(CH_2)_n-N(R^5)_2$ -, 15 $-(CH_2)_n-Ar$ - vagy $-(CH_2)_n-Het$ -csoport, R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése hidrogénatom és R^6 jelentése hidrogénatom,
20	a (Ih) általános képletben	A-B-D jelentése $-N=CR^7-CR^8=N$ -cso- port,
	a (Ii) általános képletben	A-B-D jelentése $-N=CR^7-CR^8=N$ -cso- port, R^1 jelentése Het ¹ -csoport, R^3 jelentése hidrogénatom, 25 R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése hidrogénatom vagy A-csoport és R^8 jelentése hidrogénatom,
30	a (Ij) általános képletben	A-B-D jelentése $-N=CR^7-CR^8=N$ -cso- port, R^1 jelentése Het ¹ -csoport, R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése hidrogénatom és

R^7 és R^8 jelentése együtt 3-6 szénatomot tartalmazó alkilénecsoprot.

A találmány konkrétan a 7. igénypont szerinti vegyületekre és azok sóira és szolvátjaira vonatkozik.

5 A (I) általános képletű vegyületek és az azok előállításához alkalmazható kiindulási anyagok is előállíthatók önmagukban ismert eljárásokkal, amint azt a szakirodalomban ismertetik (például általános munkákban, így például a Houben-Weyl, Methoden der
10 Organischen Chemie [Szerves kémiai eljárások], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York szakirodalmi helyen), pontosabban ismert és az említett reakciókhoz megfelelő reakciókörülmények között. Ezúttal alkalmazhatók önmagukban ismert, de a jelen leírásban részleteiben nem ismertetett variánsok is.

15 Az igényelt eljáráshoz a kiindulási anyagok is előállíthatók *in situ* azoknak a reakcióelegyből történő izolálása nélkül, ehelyett azoknak azonnali továbbalakításával a (I) általános képletű vegyületekké. Másrészt, lehetséges a reakció lépésenként történő végrehajtása.

20 Azon (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben A-B-D jelentése $-NR^6-CR^2=N-$ vagy $-N=CR^2-NR^6-$ csoport, előnyösen előállíthatjuk a (II) általános képletű vegyületeknek (ahol a képletben R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott) a (III) általános képletű vegyületekkel (ahol a képletben R^2 jelentése az
25 1. igénypontban meghatározott) történő reagáltatásával.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók például 5-nitro-1H-indolnak egy oxo-helyettesített Het^1 heterociklusos csoporttal egy bázis jelenlétében történő reagáltatásával, majd hidrogénezésével. Egy oxo-helyettesített Het^1 heterociklusos csoport
30 például a 3-kinuklidinon. Az alkalmazott bázis előnyösen nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kalcium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy ammónia. A kiválasztott oldószer előnyösen víz, rövidszénláncú alkohol, így például metanol vagy etanol, éter, így

például tetrahidrofurán (THF) vagy dioxán, szulfon, így például tetrametilén-szulfon vagy azok elegyei, különösen víztartalmú elegyek. A hidrogénezést általános körülmények között, előnyösen Pd/C jelenlétében hajtjuk végre.

- 5 A (II) általános képletű aminok általánosan ismertek vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók; a (III) általános képletű vegyületek, amelyek nem ismertek, könnyen előállíthatók ismert vegyületek előállítására irányuló analóg eljárásokkal.

- 10 A (II) általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű aminokkal való reakcióját egy oxidálószer jelenlétében hajtjuk végre.

Megfelelő oxidálószer a mangánoxid (MnO_2), a hidrogén-peroxid (H_2O_2), az ózon (O_3), a kálium-permanganát, a króm-oxid, a nátrium-kromát vagy a kálium-kromát.

- 15 A közömbös oldószerek példái körébe tartoznak szénhidrogének, így például a hexán, a petróleum-éter, a benzol, a toluol vagy a xilol, klórozott szénhidrogének, így például a triklór-etilén, az 1,2-diklór-etán, a szén-tetraklorid, a kloroform vagy a diklór-metán, éterek, így például a dietil-éter, a diizopropil-éter, a
20 tetrahidro-furán (THF) vagy a dioxán, glikol-éterek, így például az etilén-glikol-monometil- vagy monoetil-éter, az etilén-glikol-dimetil-éter (diglim), ketonok, így például az aceton vagy a butanon, amidok, így például az acetamid, az N-metil-pirrolidon (NMP), a dimetil-acetamid vagy a dimetil-formamid (DMF), nitrilek, így például az acetonitril, szulfoxidok, így például a dimetil-szulfoxid (DMSO), a szén-diszulfid, karbonsavak, így például a hangyasav vagy az ecetsav, nitro-vegyületek, így például a nitro-metán vagy a nitro-benzol, észterek, így például az etil-acetát vagy az említett
25 oldószerek elegyei.

- 30 Az alkalmazott körülményektől függően a reakcióhőmérséklet körülbelül -10 – 150 °C, normálisan 0 – 130 °C, előnyösen 0 – 50 °C között, különösen előnyösen szobahőmérsékleten van.

Az alkalmazott reakciókörülményektől függően a reakcióidő néhány perctől több napig terjed.

Azon (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben A-B-D jelentése $-N=CR^7-CR^8=N$ -csoport, előnyösen előállíthatók a
5 (IV) általános képletű vegyületeknek (ahol a képletben R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott) a (V) általános képletű vegyületekkel (ahol a képletben R^7 és R^8 jelentése az 1. igénypontban meghatározott) történő reagáltatásával.

A (IV) általános képletű vegyületeket és azok előállítását az
10 EP 450 345 (EP 450 345 B1: 3. oszlop, 8. sortól a 4. oszlop, 38. soráig) európai szabadalmi leírásban ismertetik. Az EP 450 345 számú európai szabadalmi leírást leírásunk részeként tekintjük.

A (V) általános képletű diaminok általánosan ismertek vagy a kereskedelmi forgalomban kaphatók; azon (V) általános képletű
15 vegyületek, amelyek nem ismertek, könnyen előállíthatók ismert vegyületek előállítására alkalmazott eljárásokkal analóg eljárásokkal.

A (IV) általános képletű vegyületeknek a (V) általános képletű diaminokkal való reakcióját egy oxidálószer jelenlétében, a
20 fentiekben ismertetett reakciókörülmények között hajtjuk végre. Megfelelő oxidálószernek hasonlóan a mangán-dioxid (MnO_2), a hidrogén-peroxid (H_2O_2), az ózon (O_3), a kálium-permanganát, a króm-oxid, a nátrium-kromát vagy kálium-kromát.

Egy kapott (I) általános képletű bázis a megfelelő savaddíciós sóvá alakítható egy sav alkalmazásával. E reakcióra megfelelő
25 savak azok, amelyek fiziológiailag elfogadható sókat biztosítanak. Ennélfogva lehetséges szervetlen savak, például kénsav, hidrogén-halogenidek, így például sósav vagy hidrogén-bromid, foszforsav, így például orto-foszforsav, salétromsav, szulfaminsav,
30 továbbá szerves savak, konkrétan alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos monobázisos vagy polibázisos karbon-, szulfon- vagy kénsavak, így például hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietil-ecetsav, malonsav, borostyánkősav,

pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkósav, almasav, ben-
 zoesav, szalicilsav, 2-fenil-propionsav, citromsav, glükonsav, asz-
 korbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etán-szulfonsav,
 etán-diszulfonsav, 2-hidroxi-etán-szulfonsav, benzol-szulfonsav,
 5 p-toluol-szulfonsav, naftalin-mono- és -diszulfonsavak és lauril-
 kénsav alkalmazása.

A (I) általános képletű szabad bázisok kívánt esetben felsza-
 badíthatók sóikból erős bázisokkal, így például nátrium-
 hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, nátrium-karbonáttal vagy kálium-
 10 karbonáttal történő kezeléssel, feltéve, hogy további savas cso-
 portok nincsenek jelen a molekulában.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti
 gyógyszer-hatóanyagok mint nikotin-acetilcolin-receptor ligan-
 dumok és/vagy szerotonerg ligandumok skizofrénia, depresszió,
 15 szorongásos állapotok, dementia, Alzheimer-kór, Lewy test-demen-
 tia, neurodegeneratív betegségek, Parkinson-kór, Huntington-kór,
 Tourette-szindróma, tanulási- és memóriazavarok, életkor által ki-
 váltott memóriaromlás megelőzésére vagy kezelésére, nikotinfüg-
 gőségben elvonási tünetek, toxikus vegyületek által okozott agy-
 20 vérzés vagy agykárosodás enyhítésére.

A találmány tárgyát képezik továbbá legalább egy (I) általá-
 nos képletű vegyületet és/vagy annak fiziológiailag elfogadható sói
 vagy szolvátjai közül egyet tartalmazó gyógyászati készítmények.
 A (I) általános képletű vegyületek ezúttal megfelelő dózisformává
 25 alakíthatók legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félszilárd se-
 gédanyaggal vagy adjuvánssal, és kívánt esetben egy vagy több
 további hatóanyaggal kombinációban.

E készítmények alkalmazhatók gyógyszerekként humán vagy
 állatorvosi gyógyászatban. A megfelelő segédanyagok körébe tar-
 30 toznak azon szerves vagy szervetlen anyagok, amelyek megfelelők
 enterális (például orális), parenterális vagy helyi beadásra, és
 amelyek nem reagálnak az új vegyületekkel, ilyenek például a víz,
 növényi olajok, benzil-alkoholok, alkilén-glikolok, polietilén-

glikolok, a glicerín-triacetát, a zselatin, szénhidrátok, így például a laktóz vagy a keményítő, a magnézium-sztearát, a talkum és a vazelin. Orális beadásra különösen megfelelők a tabletták, a pirulák, a bevonattal ellátott tabletták, a kapszulák, a porok, a granulátumok, a szirupok, az ivólevelek vagy cseppek, rektális beadásra megfelelők a kúpok, parenterális beadásra megfelelők az oldatok, előnyösen olaj-alapú vagy vizes oldatok, továbbá a szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok és helyi beadásra megfelelők a kenőcsök, krémek vagy a porok. Ezen új vegyületek liofilizálhatók is és a keletkező liofilizátumok alkalmazhatók például injekciós készítmények előállítására. A jelzett készítmények sterilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak adjuvánsokat, így például kenőanyagokat, tartósítószeret, stabilizátorokat és/vagy nedvesítőszeret, emulgeálószeret, sókat az ozmotikus nyomás módosítására, puffer-anyagokat, szín-anyagokat, íz-anyagokat és/vagy több további hatóanyagot, például egy vagy több vitamint.

A találmány szerinti anyagokat általában ismert, kereskedelmi forgalomban kapható készítményekkel analóg módon adjuk be (például Tae-rin), előnyösen dózisegységenként körülbelül 5 mg és 100 mg közötti, konkrétan 10-40 mg közötti dózisokban. A napi dózis előnyösen körülbelül 0,5-1 mg/testsúly-kilogramm között van.

A konkrét dózis valamennyi egyedi betegre tényezők széles körétől, például az alkalmazott konkrét vegyület hatásosságától, az életkortól, a testtölegetől, az általános egészségi állapottól, a nemtől, a diétától, a beadás idejétől és módjától, a kiválasztási sebességtől, a gyógyszer-kombinációtól és azon konkrét betegség súlyosságától függ, amelyre a terápiát alkalmazzuk. Előnyös az orális beadás.

A fent említett (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerek, konkrétan olyan gyógyszerek előállítására alkalmazzuk, amelyeket nikotin-acetilcolin-receptorok zavarán alapuló betegségek kezelésére használunk.

A találmány ennek megfelelően az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek és/vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak vagy szolvátjainak gyógyszer előállítására, konkrétan olyan rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására történő alkalmazására vonatkozik, amely betegségekben a nikotin-acetilcolin-receptorokhoz való kötés a klinikai állapotban való javulást eredményezi.

A találmány továbbá az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóinak és szolvátjainak pszichózisok, skizofrénia, depresszió, szorongásos állapotok, dementia, konkrétan Alzheimer-kór és Lewy test-dementia, neurodegeneratív betegségek, Parkinson-kór, amiotrópikus laterális szklerózis, Huntington-kór, Tourette-szindróma, tanulási- és memóriazavarok, bulimia, anorexia nervosa és más étkezési zavarok, kényszeres magatartás, menstruáció előtti szindróma, életkor által kiváltott memóriaromlás megelőzésére vagy kezelésére, nikotinfüggőségben megvonási tünetek, toxikus vegyületek által okozott agyvérzés vagy agykárosodás enyhítésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazására vonatkozik.

A találmány továbbá az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek és/vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak és szolvátjainak a keringő szerotonin feleslege vagy szerotonerg hiperaktivitás által jellemzett betegségek, konkrétan hányinger vagy hányás kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására történő alkalmazására vonatkozik.

Még további részletek ismertetése nélkül is feltételezzük, hogy a szakember képes a fenti leírást annak legszélesebb terjedelmében alkalmazni. Ezért az előnyös kiviteli alakokat tisztán leíró ismertetésként kell tekinteni, amely semmilyen módon nem korlátozó.

Fentebb és az alábbiakban valamennyi hőmérsékletet °C-ban adunk meg. A következő példákban a „konvencionális feldolgozás”

azt jelenti, hogy szükség esetén az oldószert eltávolítjuk, szükség esetén vizet adunk hozzá, a kémhatást szükség esetén pH=2-10 közötti értékre állítjuk a végtermék konstitúciójától függően, az elegyet etil-acetáttal vagy diklórmétánnal extraháljuk, a fázisokat
5 elkülönítjük, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk és a terméket szilikagélen kromatográfiás eljárással és/vagy kristályosítással tisztítjuk. A tisztított vegyületeket kívánt esetben fagyasztva szárítjuk.

Tömegspektrometria (MS): ESI (elektrospray-ionizáció) $(M+H)^+$.

10

1. PÉLDA

1) 44,8 mmol 1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-on-hidrokloridot (3-kinuklidinon-hidroklorid) és 112 mmol kálium-hidroxidot 22,4 mmol 5-nitro-1H-indol 100 ml 1:1 arányú víz-metanol elegyében képzett
15 oldatához adjuk és az elegyet annak forráspontján 48 óráig keverjük. A reakcióoldat hűtése során leülepedő kristályokat kiszűrjük, mossuk és szárítjuk, így 3-(5-nitro-1H-indol-3-il)-1-aza-biciklo[2.2.2]okt-2-ént kapunk.

20 2) 0,2 g 10%-os Pd/C-t adunk 7,4 mmol 3-(5-nitro-1H-indol-3-il)-1-aza-biciklo[2.2.2]okt-2-én 50 ml metanolban képzett szuszpenziójához és az eleget szobahőmérsékleten 12 óráig hidrogéngáz-atmoszférában atmoszférikus nyomáson keverjük. Az elegyet szűrjük és a szűrési maradékot konvencionálisan feldolgozzuk, így 3-(1-
25 aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1H-indol-5-il-amint kapunk.

A szabad bázisnak 1N HCl-oldattal metanolban történő reagáltatásával 3-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1H-indol-5-il-amin-dihidrokloridot kapunk.

30 3) 2 mmol etil-amint és 10 mmol MnO_2 -t adunk 1 mmol 3-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1H-indol-5-il-amin 20 ml dimetil-formamidban (DMF) képzett oldatához és az elegyet szobahőmérsékleten 12 óráig keverjük. A szuszpenziót celiten szűrjük és DMF-dal mossuk.

Miután az oldószert desztilláltuk, az elegyet konvencionálisan fel-
dolgozzuk, így 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metil-3,6-dihidro-
imidazo[4,5-e]indolt kapunk. ESI 281.

Valamennyi jelzett vegyületre a vegyületek elegye körülbelül
5 1:1 arányban képződik a fentiekben ismertettek szerint. Ha
tautomereket izolálunk, a két izomert külön soroljuk fel, egyébként
csak egy izomer nevét adjuk meg.

Ezért az 1. példára és valamennyi további példára a követke-
zők vonatkoznak: a 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metil-3,6-di-
10 hidro-imidazo[4,5-e]indol a 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metil-
3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol és a 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-
2-metil-1,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol tautomer formáinak 1:1 ará-
nyú elegye. A jelzett sókra ugyanez vonatkozik.

A szabad bázisnak 2N HCl-oldattal metanolban történő rea-
15 gáltatásával 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metil-3,6-dihidro-imi-
dazo[4,5-e]indol-hidrokloridot kapunk.

2. PÉLDA

Az 1. példával analóg módon 3-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-
20 1H-indol-5-il-aminnak N¹,N¹-dimetil-propán-1,3-diaminnal történő
reagáltatásával {2-[8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-3,6-dihidro-imi-
dazo[4,5-e]indol-2-il]-etil}-dimetil-amint kapunk (ESI 338),

2N HCl-oldattal történő sókicsapással {2-[8-(1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il)-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol-2-il]-etil}-dimetil-
25 amin-dihidrokloridot kapunk,

3-imidazol-1-il-propil-aminnal történő reagáltatásával 8-(1-
aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-imidazol-1-il-etil)-3,6-dihidro-imida-
zo[4,5-e]indolt kapunk (ESI 361), 2N HCl-oldattal történő sókép-
zéssel 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-imidazol-1-il-etil)-3,6-di-
30 hidro-imidazo[4,5-e]indol-dihidrokloridot kapunk,

3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil-aminnal történő reagáltatásá-
val 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-
3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indolt kapunk (ESI 394), 2N HCl-oldattal

történő sókicsapással 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol-dihidrokloridot kapunk,

2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil-aminnal történő reagáltatásával
5 val 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il-metil)-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indolt kapunk (ESI 427), 2N HCl-oldattal történő sókicsapással 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il-metil)-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol-hidrokloridot kapunk,

10 benzil-aminnal történő reagáltatásával 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-fenil-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indolt kapunk (ESI 343), 2N HCl-oldattal történő sókicsapással 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-fenil-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol-hidrokloridot kapunk,

15 C-piridin-3-il-metil-aminnal történő reagáltatásával 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-piridin-3-il-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indolt kapunk (ESI 344), 2N HCl-oldattal történő sóképzéssel 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-piridin-3-il-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol-dihidrokloridot kapunk.

20

3. PÉLDA

0,2 mmol etán-1,2-diamint és 1 mmol MnO₂-t adunk 0,1 mmol 3-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1H-indol-5-ol (amelyet az 1.1) – 1.2) példákkal analóg módon, 5-hidroxi-1H-indolnak 3-kinuklidinonnal
25 történő reagáltatásával, majd hidrogénezéssel kapunk) 2 ml DMF-ban képzett oldatához adjuk és az elegyet szobahőmérsékleten 18 óráig keverjük. A szuszpenziót celiten szűrjük és konvencionálisan feldolgozzuk, így 9-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7H-pirrolo[3,2-f]-kinoxalint kapunk (ESI 279).

30 A szabad bázisnak 2N HCl-oldattal metanolban történő reagáltatásával 9-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7H-pirrolo[3,2-f]-kinoxalin-hidrokloridot kapunk.



4. PÉLDA

A 3. példával analóg módon 9-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7H-pirrolo[3,2-f]-kinoxalinnak

propán-1,2-diaminnal történő reagáltatásával 9-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-3-metil-7H-pirrolo[3,2-f]-kinoxalint kapunk (ESI 293), 2N HCl-oldattal történő sókicsapással 9-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-3-metil-7H-pirrolo[3,2-f]-kinoxalin-hidrokloridot kapunk,

ciklohexán-1,2-diaminnal történő reagáltatásával 1-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-3H-pirrolo[3,2-a]fenazint kapunk (ESI 333), 2N HCl-oldattal történő sókicsapással 1-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-3H-pirrolo[3,2-a]fenazin-hidrokloridot kapunk.

15 Az alábbi példák gyógyászati készítményekre vonatkoznak

A) PÉLDA: Injekciós ampullák

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 liter kétszer-desztillált vízben képzett oldatának kémhatását 2N sósav alkalmazásával pH=6,5-re állítjuk, sterilen szűrjük, injekciós ampullákba visszük át, liofilizáljuk és steril körülmények között lezárjuk. Valamennyi injekciós ampulla 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

25 B) PÉLDA: Kúpok

20 g (I) általános képletű hatóanyagot 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal megolvasztunk, öntőformákba öntjük és hűlni hagyjuk. Valamennyi kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

30 C) PÉLDA: Oldat

Oldatot állítunk elő 1 g (I) általános képletű hatóanyagból, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ -ból, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ -ból és 0,1 g benzalkónium-kloridból 940 ml kétszer-desztillált vízben. A

kémhatást pH=6,8-ra állítjuk és az oldat térfogatát 1 literre növeljük és sugárzással sterilizáljuk. Az oldat alkalmazható szemcseppek formájában.

5 D) PÉLDA: Kenőcs

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot 99,5 g vazelinnel aszeptikus körülmények között keverünk el.

E) PÉLDA: Tabletták

10 1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnázium-sztearát elegyet konvencionális eljárással tablettákká préseljük oly módon, hogy valamennyi tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmazzon.

15 F) PÉLDA: Bevonattal ellátott tabletták

Tablettákat préselünk az E) példával analóg módon, majd konvencionális módon szacharóz-, burgonyakeményítő-, talkum-, tragakant- és festék-bevonattal látjuk el.

20 G) PÉLDA: Kapszulák

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot keményszelatin kapszulákba töltünk konvencionális eljárással oly módon, hogy valamennyi kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

25 H) PÉLDA: Ampullák

1 kg (I) általános képletű hatóanyag 60 liter kétszer-desztillált vízben képzett oldatát sterilen szűrjük, ampullákba visszük, steril körülmények között liofilizáljuk és steril körülmények között lezárjuk. Valamennyi ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. A (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
 A-B-D jelentése $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$ vagy
 5 $-N=CR^7-CR^8=N$ -csoport,
 R^1 jelentése H-atom vagy Het¹-csoport,
 R^2 jelentése H-atom, A-, cikloalkil-, $-(CH_2)_n-N(R^5)_2-$, $-(CH_2)_n-$
 OR^5 , $-(CH_2)_n-Ar-$ vagy $-(CH_2)_n-Het$ -csoport,
 R^3 jelentése H-, Hal-atom, OH-, OA- vagy $O-(CH_2)_n-Ar$ -csoport,
 10 R^4 jelentése H-atom, A- vagy $-(CH_2)_n-Ar$ -csoport,
 R^5 jelentése H-atom vagy A-csoport,
 R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H-atom, A- vagy
 $-(CH_2)_n-Ar$ -csoport,
 R^7 és R^8 jelentése együtt alternatív megoldásként 3-6 szénato-
 15 mos alkilénecsoport,
 A jelentése 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú
 alkilcsoport,
 Ar jelentése fenil-, naftil- vagy bifenil-csoport, amelyek minde-
 gyike helyettesítetlen vagy Hal-atommal, A-, OR^5- , $N(R^5)_2-$,
 20 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- vagy $S(O)_mA$ -csoporttal egy-
 szeresen vagy többszörösen helyettesített,
 „cikloalkil” jelentése 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,
 Hal jelentése F-, Cl-, Br- vagy I-atom,
 25 Het jelentése 5-10 gyűrűalkotó tagot tartalmazó telített, telítetlen
 vagy aromás egygyűrűs vagy kétgyűrűs heterociklusos cso-
 port, amely 1-4 N-atomot és/vagy 1-4 S-atomot és/vagy 1-4
 O-atomot tartalmaz, és amelyben a heterociklusos csoport
 lehet Hal-atommal, A-, $-[C(R^5)_2]_o-Ar-$, $-[C(R^5)_2]_o$ -cikloalkil-,
 30 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- vagy $S(O)_mA$ -
 csoporttal és/vagy karbonil-oxigén-atommal egyszeresen,
 kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített,

Het¹ jelentése 5-10 gyűrűalkotó tagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás egygyűrűs, kétgyűrűs vagy háromgyűrűs heterociklusos csoport, amely legalább egy N-atomot tartalmaz és amelyben a heterociklusos csoport Hal-atommal, A-, OR⁵-, N(R⁵)₂-, NO₂-, CN-csoporttal és/vagy karbonil-oxigén-atommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,

m értéke 1 vagy 2 és

o értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4

vagy azok fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R⁴ jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R³ jelentése hidrogénatom.

4. Az 1-3. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R¹ jelentése Het¹-csoport.

5. Az 1-4. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben A-B-D jelentése -NR⁶-CR²=N- vagy -N=CR²-NR⁶-csoport, és R⁶ jelentése hidrogénatom és R² jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

6. Az 1-4. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben A-B-D jelentése N=CR⁷-CR⁸=N-csoport, és R⁸ jelentése hidrogénatom és R⁷ jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű következő vegyületek

- a) 9-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7H-pirrolo[3,2-f]kinoxalin,
- b) {2-[8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]-
5 indol-2-il]-etil}-dimetil-amin,
- c) 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il-me-
til)-3,6-dihidro-imidazo[4,5-e]indol,
- d) 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-imidazol-1-il-etil)-3,6-di-
hidro-imidazo[4,5-e]indol,
- 10 e) 8-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-piridin-3-il-3,6-dihidro-imi-
dazo[4,5-e]indol

vagy azok fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai.

8. Eljárás az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I)
15 általános képletű vegyületek és azok sói és szolvátjai előállítására
– ahol a képletben

- a) A-B-D jelentése $\text{-NR}^6\text{-CR}^2\text{=N-}$ vagy $\text{-N=CR}^2\text{-NR}^6\text{-}$ csoport –,
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet
– ahol a képletben
20 R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1-4. igénypontokban meghatáro-
zott – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol a képlet-
ben R^2 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – egy
oxidálószer jelenlétében reagáltatjuk és kívánt esetben a H-
atom jelentésű R^1 -csoportot egy másik R^1 -csoporttá alakítjuk
25 az 1. igénypontban meghatározottak szerint, vagy
- b) A-B-D jelentése $\text{-N=CR}^7\text{-CR}^8\text{=N-}$ csoport – **azzal jellemezve**,
hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a képletben
 R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1-4. igénypontokban meghatározott
– egy (V) általános képletű vegyülettel – ahol a képletben
30 R^7 és R^8 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – egy
oxidálószer jelenlétében reagáltatunk és

kívánt esetben a H-atom jelentésű R^1 -csoportot egy másik R^1 -csoporttá alakítjuk az 1. igénypontban meghatározottak szerint, és/vagy

- 5 a (I) általános képletű kapott bázist egy savval való kezelés útján annak sói egyikévé alakítjuk.

9. Az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület és annak fiziológiailag elfogadható sója és szolvátja gyógyszerhatóanyagként.

10

10. Az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület és annak fiziológiailag elfogadható sója vagy szolvátja a nikotin-acetilkin-receptor ligandumaként.

15

11. Az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület és annak fiziológiailag elfogadható sója vagy szolvátja szerotonerg ligandumként.

20

12. Gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy legalább egy 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak fiziológiailag elfogadható sói vagy szolvátjai közül egyet tartalmaz.

25

13. Az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy annak fiziológiailag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása gyógyszer előállítására.

30

14. Az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy annak fiziológiailag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása gyógyszer előállítására olyan zavarok kezelésére, amelyekben a nikotin-acetilkin-receptorok serkentése a klinikai állapot javulását eredményezi.

15. Az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy annak fiziológiailag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása pszichózisok, skizofrénia, depresszió, szorongásos állapotok, dementia, konkrétan Alzheimer-kór és Lewy test-dementia, neurodegeneratív betegségek, Parkinson-kór, amiotropikus laterális szklerózis, Huntington-kór, Tourette-szindróma, tanulási- és memóriazavarok, bulimia, anorexia nervosa és más étkezési zavarok, kényszeres magatartás, premenstruációs szindróma, életkorral kialakuló memóriaromlás megelőzésére vagy kezelésére, nikotinfüggőségben elvonási tünetek, toxikus vegyületek által okozott agyvérzés vagy agykárosodás enyhítésére szolgáló gyógyszer előállítására.

16. Az 1-7. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyület vagy annak fiziológiailag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása olyan betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, amely betegségeket a keringő szerotonin feleslege vagy a szerotonerg hiperaktivitás jellemez.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Molnár István
szabadalmi ügyvivő

1 példány rajzzal

2004. 04. 22.

PK

