

Nikotin acetilkolin receptor ligandumokként és/vagy szerotonerg ligandumokként alkalmazható 6H-oxazolo[4,5-e]indol-származékok,

eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben R^1

jelentése hidrogénatom vagy Het^1 ,

R^2 jelentése hidrogénatom, A, cikloalkilcsoport, $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_p-OR^5$,
 $-(CH_2)_n-Ar$ vagy $-(CH_2)_n-Het$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, Hal, hidroxilcsoport, $-OA$ vagy $O-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, A helyettesítő vagy $-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy A helyettesítő,

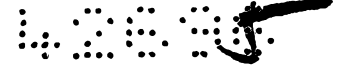
A jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

Ar jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport,

Het jelentése 5-10 gyűrűtagszámú telített, telítetlen vagy aromás monociklusos vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely és/vagy 1-4 kénatomot és/vagy 1-4 oxigénatomot tartalmazhat, amely adott esetben egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására és az ezeket tartalmazó, pszichózisok, skizofrénia, szorongás, elmebaj, neurodegeneratív rendellenességek, toxikus vegyületek által okozott agykárosodás és hasonló elváltozások megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekre is.

jelölés: (I) ált. képl.



AL

Nikotin acetilkolin receptor ligandumokként és/vagy szerotonerg ligandumokként alkalmazható 6H-oxazolo[4,5-e]indol-származékok, *eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű 6H-oxazolo[4,5-e]indol-származékokra vonatkozik, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy Het¹,

R^2 jelentése hidroégnatom, A, cikloalkilcsoport, $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_p-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ vagy $-(CH_2)_n-Het$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, Hal, hidroxilcsoport, -OA vagy $O-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, A helyettesítő vagy $-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy A helyettesítő,

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

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy Hal vagy A helyettesítő, nitro- vagy cianocsoporttal, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5CON(R^5)_2$, $-NR^5SO_2A$, $-COR^5$, $-SO_2NR^5$ vagy $-S(O)_m A$ általános képletű csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített,

cikloalkilcsoport jelentése 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

Het jelentése 5-10 gyűrűtagszámú telített, telítetlen vagy aromás monociklusos vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot és/vagy 1-4 kénatomot és/vagy 1-4 oxigénatomot tartalmazhat, amelyben a heterociklusos csoport Hal vagy A helyettesítővel, nitro- vagy cianocsoporttal, $-[C(R^5)_2]_0-Ar$, $-[C(R^5)_2]_0-cikloalkil$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-NR^5COA$, $-NR^5CON(R^5)_2$, $-NR^5SO_2A$, $-COR^5$, $-SO_2NR^5$ vagy $-S(O)_m A$ általános képletű csoporttal és/vagy szénatomhoz kapcsolódó oxigénatommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet helyettesítve,

Het¹ jelentése 5-10 gyűrűtagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás monociklusos, biciklusos vagy triciklusos heterociklusos csoport, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz, és amely heterociklusos csoport Hal



vagy A helyettesítővel, nitro- vagy cianocsoporttal, $-OR^5$ vagy $-N(R^5)_2$ általános képletű csoporttal és/vagy szénatomhoz kapcsolódó oxigénatommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet helyettesítve,

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

m értéke 1 vagy 2,

o értéke 0, 1, 2, 3, vagy 4,

p értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8, továbbá

ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai.

A találmány célja értékes tulajdonságú új vegyületek kutatása, amelyek különösen alkalmasak gyógyszerkészítmények előállítására.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai jól tolerálhatók és értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak, nevezetesen hatást gyakorolnak a központi idegrendszerre. A vegyületek nikotin acetilkolin receptor ligandumok és/vagy szerotonerg ligandumok.

Az acetilkolin receptorok jól jellemzett osztályának egyes tagjai szerepet játszanak a központi idegrendszer bizonyos rendellenességeiben. Az acetilkolin receptor osztállyal kölcsönhatásba lépő ismert hatóanyagok például a pilokarpin, a nikotin, a lobelin és az epibatidin.

Ezen nikotin acetilkolin receptorok megjelenési helyük szerint két fő csoportra oszthatók.

Az első csoportba tartoznak a neuromuszkuláris receptorok. Ezek két alcsoportra, a $(\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta)$ és $(\alpha_1\alpha_1\beta\gamma\delta)$ receptorokra oszthatók. A második csoport neuron nikotin acetilkolin receptorokat foglal magában, amelyek a ganglionokban találhatóak. Ezek $(\beta_2-\beta_5)$ receptorokra és $(\alpha_2-\alpha_9)$ receptorokra oszthatók [Siegel és munkatársai: „Basic Neurochemistry”, Raven Press, New York (1993)].

Az (I) általános képletű vegyületek képesek kölcsönhatásba lépni ezen receptorok mindegyikével. Az (I) általános képletű vegyületek különösen a nikotin α_7 receptorral lépnek kölcsönhatásba.

A nikotin α_7 receptorral való kölcsönhatását például a Ward, J. M. és munkatársai [FEB 270, 45-48 (1990)] vagy Macallan, D.R.E. [FEB, 226, 357-363 (1998)] által leírttal analóg in vitro módszerrel bizonyíthatjuk be.





Szintén a nikotin receptorok *in vitro* vizsgálatát ismertették D'Amour, F.E. és munkatársai [Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3. kiadás, The University of Chicago Press (1965), Sihver, W. és munkatársai: Neuroscience 85, 1121-1133 (1998) vagy Latli, B. és munkatársai: J. Med. Chem, 42, 2227-2234 (1999)].

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

Az 5-HT₆ receptorok az 5-HT₆ receptorok alcsoportját képezik. A szerotoninként is ismert 5-hidroxitript-amin neurotranszmitter (5-HT) az agy egyik fontos szabályzó neurotranszmittere, amelynek hatását egy receptorcsalád támogatja, amelyek - amennyire ez jelenleg ismert - 13G-proteinnel kapcsolt receptorokat és egy ioncsatornát foglalnak magukban.

Az agyban lévő szerotonin 5-HT₆ receptorok legnagyobb sűrűségét a tuberculum olfactorium-ban, a nucleus accumbens-ben, a striátumban, a gyrus dentatus-ban és a hippocampusz CA1-3 régióiban találták. Ezek a régiók különösen nagy szerepet játszanak a pszichiátriai rendellenességekben, mint például a szkizofrénia vagy a depresszió. Ráadásul állatkísérletekből ismert, hogy 5-HT₆ antiszensz oligonukleotidok beadása olyan viselkedési tünetcsoportot vált ki, amely a dopamin agonistakénak felel meg. Ezen túlmenően a dopaminerg neurotranszmitter rendszer hiperaktivitása szkizofréniában patofiziológiai szempontból védett (a szkizofrénia dopamin hipotézise). Azonban a dopamin rendszer működési rendellenessége megtalálható a depresszió különböző klinikai formáiban is. Ezen túlmenően nagyszámú újabban felfedezett és bevizsgált terápiás szert alkalmaznak a klinikai gyakorlatban az ilyen, 5-HT₆ receptorhoz kötődő pszichiátriai rendellenességek kezelésére. Ezek közül különösen az atipikus neuroleptikumok (például klozapin) és a triciklusos antidepresszánsok (például amitriptilin) emelhetők ki.

Ráadásul az állatkísérleteket magukban foglaló vizsgálatokban azt találták, hogy az agyban lévő 5-HT₆ receptorok szabályozzák a kolinerg neurotranszmissziót. A memória rendellenességekkel járó betegségekben, például Alzheimer-kór esetén kolinergikumokat alkalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyületek 5-HT₃ receptorokkal szemben mutatott inhibitor tulajdonságát Richardson és munkatársai [Nature, 316, 126 (1985)], továbbá Watling és munkatársai [European J. Pharmacol., 149, 397 (1988)] által ismertetett eljárással határozhatjuk meg. Ezekben az eljárásokban a vegyületek antagonizálják a





szerotoninnak az 5-HT₃ receptorokra gyakorolt hatását, mint a szerotonin által indukált Bezold-Jarisch reflex [az eljárásra vonatkozóan lásd J. Pharm. Pharmacol., 40, 301-302 és Nature, 316, 126-131 (1980)]. Ráadásul ezek a vegyületek helyettesítik a 3H-GR65630 jelű anyagot, amely patkányok endorhinális cortexének homogenizált szövetéből származó ismert szelektív 5-HT₃ ligandum [Europ. J. Pharmacol, 159, 157-164 (1989)].

Az (I) általános képletű vegyületekkel kezelhető betegségek tehát olyan betegségeket foglalnak magukban mint a pszichózisok, a skizofrénia, a depresszió, a szorongásos állapotok, az elmebaj, különösen az Alzheimer-kór és a Lewy-testes elmebaj, a neurodegeneratív rendellenességek, a Parkinson-kór, az amiotróf laterális szklerózis, a Huntington-kór, a Tourette szindróma, a korlátozott tanulási képesség és emlékezet, a bulímia, az anorexia nervosa és más evési rendellenességek, a kényszeres viselkedés, a menzeszt megelőző tünetcsoport, az öregedéssel járó memória elégtelenség, továbbá enyhíthetők a nikotinfüggőség esetén jelentkező elvonási tünetek. Az (I) általános képletű vegyületek neuroprotektív hatásuk következtében stroke-ok és toxikus vegyületek által okozott agykárosodás esetén használhatók. Az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászati lag elfogadható sói tehát a központi idegrendszer rendellenességei esetén alkalmazható terápiás hatóanyagok.

A vegyületek nagy mennyiségű cirkuláló szerotoninnal vagy szerotonerg hiperaktivitással jellemzett rendellenességek kezelésére alkalmasak. Ilyenek különösen a pszichózisok, az émelygés és a hányás (ami például rákos betegségek kemoterápiás és radioterápiás kezelése során jelentkezik), az irritált bélszindróma, az elmebaj és más észlelési rendellenességek, a migrén és a szenvedélybetegségek.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sói és szolvátjai más gyógyászati hatóanyagok előállításának köztitermékeként is használhatók.

Találmányunk az (I) általános képletű vegyületekre és ezek gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóira vonatkozik. Találmányunk kiterjed ezen vegyületek szolvátjaira, például hidrátjaira és alkoholátjaira is.

„Az (I) általános képletű vegyületek szolvátjai” kifejezésen az (I) általános képletű vegyületeknek inert oldószermolekulákkal alkotott adduktumait értjük, amelyek kölcsönös vonzóerejük következtében képződnek. A szolvátok például monohidrátok





vagy dihidrátok vagy alkoholokkal, például metanollal vagy etanollal alkotott addíciós vegyületek.

Ha az R^1 - R^4 csoportok újtan olyan csoportokat viszünk be, amelyek különböző konfigurációjú aszimmetrikus szénatomokat tartalmaznak, mint például az R^1 esetében az 1-azabiciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, az R^1 általános képletű vegyületek különböző optikailag aktív formákban vagy egyik változat szerint, racemátok vagy racemát keverékek formájában létezhetnek.

Találmányunk kiterjed az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre és ezek sóira és szolvátjaira, továbbá az (I) általános képletű vegyületek, ezek sói és szolvátjai előállítására vonatkozó eljárásra, amelynek során

egy (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy (III) általános képletű vegyülettel, utóbbi képletben R^2 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy oxidálószer jelenlétében reagáltatunk, és kívánt esetben az R^1 jelentésében szereplő hidrogénatomot egy másik, az 1. igénypontban az R^1 helyettesítő jelenlétében szereplő csoporttá alakítjuk át, és/vagy

az így előállított (I) általános képletű bázisos vegyületet savas kezeléssel sójává alakítjuk.

Találmányunk kiterjed az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre és ezek gyógyászatilag elfogadható sóira és szolvátjai mint gyógyhatású szerekre is.

Találmányunk kiterjed továbbá az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre és ezek gyógyászatilag elfogadható sóira és szolvátjaira mint szerotonerg ligandumokra is.

Találmányunk kiterjed az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre és ezek gyógyászatilag elfogadható sóira és szolvátjai mint gyógyhatású szerekre is.

Az összes olyan csoport jelentése, amely egynél többször fordul elő, mint például az A vagy a Hal helyettesítő, egymástól független.

A jelentése 1-10 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport. Az 1-10 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport vagy etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szekbutil- vagy tercbutil-, továbbá n-pentil-, 1-, 2- vagy 3-metilbutil-, n-hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metilpentil-, n-heptil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-etilpentil-, n-oktil-, n-nonil- vagy n-decilcsoport.

Az alkilcsoport különösen előnyösen metil-, izopropil-, n-propil- vagy 1-etilpentil-csoport.

Ar jelentése fenil-, naftil- vagy bifenil-csoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy Hal vagy A helyettesítővel, nitro- vagy cianocsoporttal, $-OR^5$ -, $-N(R^5)_2$ -, $-COOR^5$ -, $-CON(R^5)_2$ -, $-NR^5COR^5$ -, $-NR^5CON(R^5)_2$ -, $-NR^5SO_2A$ -, $-COR^5$ -, $-SO_2NR^5$ -, $-SO_2NR^5$ vagy $S(O)_m A$ általános képletű csoporttal helyettesített, ahol A helyettesítő jelentése a fent megadottak egyike és R^5 és m jelentése a fent megadott.

Ar jelentése előnyösen helyettesítetlen vagy helyettesített fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport, továbbá különösen előnyösen fenil-, o-, m- vagy p-tolil-, o-, m- vagy p-etilfenil-, o-, m- vagy p-propilfenil-, o-, m- vagy p-izopropilfenil-, o-, m- vagy p-terc-butil-fenil-, o-, m- vagy p-trifluormetilfenil-, o-, m- vagy p-aminofenil-, o-, m- vagy p-hydroxifenil-, o-, m- vagy p-nitrofenil-, o-, m- vagy p-(trifluormetoxi)fenil-, o-, m- vagy p-cianofenil-, o-, m- vagy p-metoxifenil-, o-, m- vagy p-etoxifenil-, o-, m- vagy p-fluorfenil-, o-, m- vagy p-brómfenil-, o-, m- vagy p-klórfenil-, o-, m- vagy p-(difluormetoxi)fenil-, o-, m- vagy p-(fluor-metoxi)fenil-, továbbá előnyösen 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-difluorfenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-diklórfenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dibrómfenil-, 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-klórfenil-, 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-brómfenil-, 2,4- vagy 2,5-dinitrofenil-, 2,5- vagy 3,4-dimetoxifenil-, 3-nitro-4-klórfenil-, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- vagy 3,4,5-triklórfenil-, 2,4,6-tri-terc-butil-fenil-, továbbá előnyösen 2-nitro-4-(trifluormetil)fenil-, 3,5-di(trifluormetil)fenil-, 2,5-dimetilfenil-, 2-hidroxi-3,5-diklórfenil-, 2-fluor-5- vagy 4-fluor-3-(trifluormetil)fenil-, 4-klór-2- vagy 4-klór-3-(trifluormetil)-, 2-klór-4- vagy 2-klór-5-(trifluormetil)fenil-, 4-bróm-2- vagy 4-bróm-3-(trifluormetil)fenil-, p-jódifenil-, 2-nitro-4-metoxifenil-, 2,5-dimetoxi-4-nitrofenil-, 2-metil-5-nitrofenil-, 2,4-dimetil-3-nitrofenil-, 4-fluor-3-klórfenil-, 4-fluor-3,5-dimetil-fenil-, 2-fluor-4-brómfenil-, 2,5-difluor-4-brómfenil-, 2,4-diklór-5-metilfenil-, 3-bróm-6-metoxifenil-, 3-klór-6-metoxifenil-, 2-metoxi-5-metilfenil- vagy 2,4,6-triizopropilfenil-csoport.

Ar jelentése különösen előnyösen $-(CH_2)_n$ -Ar általános képletű csoport, ahol n értéke 0, fenil- vagy o-metoxifenil-csoport.

A $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ általános képletű csoport jelentése arilalkilcsoport, ha Ar jelentése a fent megadott jelentések egyike, és n értéke 0, 1, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8. Az $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ általános képletű csoport jelentése, ahol n értéke 0-tól eltérő, előnyösen benzil-, feniletíl-, fenilpropil-, fenilbutil-, fenilpentil-, fenilhexil-, fenilheptil-, naftilmetil-, naftiletíl-, naftilpropil- vagy naftilbutil-csoport. A $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ általános képletű csoport jelentése különösen előnyösen benzil- vagy feniletíl-csoport.

A 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport előnyösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil- vagy 2,6,6-trimetil-biciklo[3.1.1]heptil-csoport.

A cikloalkilcsoport egy monociklusos vagy biciklusos terpén, előnyösen p-mentán-, mentol-, pinán, bormán vagy kámfor, beleértve az összes sztereoizomer formát is vagy adamantil-csoport. A kámfor esetén ez vagy L-kámfor vagy D-kámfor.

A cikloalkilcsoport különösen előnyösen 2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]heptil-csoport.

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

Het jelentése 5-10 gyűrűtagszámú telített, telítetlen vagy aromás monociklusos vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot és/vagy 1-4 kénatomot és/vagy 1-4 oxigénatomot tartalmazhat, amelyben a heterociklusos csoport Hal vagy A helyettesítővel, nitro- vagy cianocsoporttal, $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{-cikloalkil}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CON}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NR}^5\text{COA}$, $-\text{NR}^5\text{CON}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5$ vagy $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ általános képletű csoporttal és/vagy szénatomhoz kapcsolódó oxigénatommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet helyettesítve, ahol az A, Hal és Ar helyettesítők és a cikloalkilcsoport jelentése a fent megadott és R^5 , o és m jelentése az alábbiakban meghatározott.

Het jelentése előnyösen helyettesített vagy helyettesítetlen 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-csoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolil-csoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-csoport, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-csoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-csoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-csoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-csoport, 3-, 4- vagy 5-izotiazol-csoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-csoport, továbbá előnyösen 1, 2, 3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-csoport, 1,2,4-triazol-1-, -4- vagy -5-il-csoport, 1- vagy 5-tetrazolil-csoport, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il-csoport, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-csoport,



1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-il-csoport, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-il-csoport, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-il-csoport, 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-2H-tiopiranyl-csoport, 2-, 3- vagy 4-4H-tiopiranyl-csoport, 3- vagy 4-piridazinil-csoport, pirazinilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzofurilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotienilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-1H-indolil-csoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-csoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-csoport, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizoxazolil-csoport, benzo-1,3-dioxol-5-il-csoport, -6-il-, -7-il- vagy -4-il-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-csoport, 4- vagy 5-benzotiadiazolil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizotiazolil-csoport, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinil-csoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolinil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4- vagy 9-karbazolil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinil-csoport, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinil-csoport. A heterociklusos csoportok részben vagy teljesen hidrogénezettek is lehetnek. Tehát Het jelentése 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-csoport, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-csoport, tetrahidro-2- vagy -3-furil-csoport, 1,3-dioxolan-4-il-, tetrahidro-2- vagy -3-tienil-csoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-csoport, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-csoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-csoport, tetrahidro-1-, -2- vagy -3-pirrolil-csoport, tetrahidro-1-, -2- vagy -4-imidazolil-csoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- vagy -7-1H-indolil-csoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-csoport, tetrahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolil-csoport, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridil-csoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-csoport, 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-csoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinil-csoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-azepanyl-csoport, 2-, 3- vagy 4-morfolinil-csoport, tetrahidro-2-, -3- vagy -4-piranyl-csoport, 1,4-dioxanyl-csoport, 1,3-dioxan-2-, -4- vagy -5-il-csoport, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-csoport, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-csoport, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-csoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolinil-csoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolinil-csoport is lehet.

Het jelentése különösen előnyösen 2- vagy 3-tienil-csoport, imidazol-1-il-csoport, piridin-3-il-csoport, benzotien-3-il-csoport, 6-metoxi-1H-indol-3-il-csoport, benzo-1,3-dioxol-5-il-csoport, tetrahidrofuran-2-il-csoport, morfolin-4-il-csoport, 4-metilpiperazin-1-il-csoport vagy 2-oxopirrolidin-1-il-csoport. Az $-(\text{CH}_2)_n$ -Het általános képletű csoport



különösen előnyösen piridin-3-il-csoport, tien-2-il-csoport, benzo-1,3-dioxol-5-il-csoport, tetrahydrofuran-2-il-csoport, benzotien-3-il-csoport, tien-3-ilmetil-csoport, 6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil-csoport, morfolin-4-iletil-csoport, 2-oxopirrolidin-1-iletil-csoport, (4-metil)piperidin-1-iletil-csoport vagy imidazol-1-iletil-csoport.

Het¹ jelentése 5-10 gyűrűtagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás monociklusos, biciklusos vagy triciklusos heterociklusos csoport, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz, amely heterociklusos csoport Hal vagy A helyettesítővel, nitro- vagy cianocsoporttal, -OR⁵ vagy -N(R⁵)₂ általános képletű csoporttal és/vagy szénatomhoz kapcsolódó oxigénatommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet helyettesítve, ahol A helyettesítő jelentése a fent meghatározott és R⁵ jelentése az alábbiakban meghatározott.

Het¹ jelentése előnyösen helyettesített vagy helyettesítetlen 1-, 2- vagy 3-pirrolil-csoport, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolil-csoport, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-csoport, 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-csoport, továbbá előnyösen 3- vagy 4-piridazinil-csoport, pirazinil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-1H-indolil-csoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-csoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinil-csoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolinil-csoport, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil-csoport, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftálazinil-csoport, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinoxalilil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinil-csoport. A heterociklusos csoportok részben vagy teljesen hidrogénezettek is lehetnek. Tehát Het¹ jelentése 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-csoport, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-csoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-csoport, tetrahidro-1-, -2- vagy -3-pirrolil-csoport, tetrahidro-1-, -2- vagy -4-imidazolil-csoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- vagy -7-1H-indolil-csoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-csoport, tetrahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolil-csoport, 1,5-dihidroimidazol-4-on-2- vagy -5-il-csoport, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridil-csoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-csoport, 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-csoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinil-csoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-azepanil-csoport, tetrahidro-2-, -3- vagy -4-piranil-csoport, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-csoport, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-csoport, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-csoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolinil-csoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolinil-csoport vagy 1-azabiciklo[2.2.2]okt-3-il-



csoport is lehet. Az 1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-csoport szinonimája a kinuklidin-3-il-csoport.

A fent említett heterociklusos gyűrűk oxocsoporttal vagy $-NHR^5$ általános képletű csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítettek lehetnek.

Het¹ jelentése különösen előnyösen 1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-, piperidin-3-il-, piperidin-4-il- vagy 1-metilpiperidin-4-il-csoport.

R¹ jelentése hidrogénatom vagy Het¹ helyettesítő, ahol Het¹ jelentése a fent meghatározott.

R¹ jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-, piperidin-3-il-, piperidin-4-il- vagy 1-metilpiperidin-4-il-csoport.

R² jelentése hidrogénatom, A helyettesítő, cikloalkilcsoport, $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_p-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ vagy $-(CH_2)_n-Het$ általános képletű csoport, ahol R⁵ jelentése a fent meghatározott és n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 és p értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8. Az A, Ar és Het helyettesítők és a cikloalkilcsoport jelentése a fentebb előnyösként és különösen előnyösként meghatározott csoportok.

n értéke 0, 1 vagy 2.

p értéke 1 vagy 2.

R² jelentése előnyösen hidrogénatom, A helyettesítő, cikloalkil-, fenil-, o-metoxifenil-, piridin-3-il-, tien-2-il-, benzo-1,3-dioxol-5-il-, tetrahydrofuran-2-il-, benzotien-3-il-, metoximetil-, tien-3-ilmetil-, 6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil-, 2-dimetil-aminoetil-, morfolin-4-iletil-, 2-oxopirrolidin-1-iletil-, (4-metil)piperidin-1-iletil- vagy imidazol-1-iletil-csoport.

R³ jelentése hidrogénatom, Hal, hidroxilcsoport, -OA vagy $O-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport, ahol Hal, A, Ar helyettesítők jelentése és n értéke a fent meghatározott.

R³ jelentése előnyösen hidrogénatom.

R⁴ jelentése hidrogénatom, A helyettesítő vagy $-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport, ahol A és Ar helyettesítő jelentése és n értéke a fent meghatározott.

R⁴ jelentése előnyösen hidrogénatom.

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy A helyettesítő, ahol az A helyettesítő jelentése a fent meghatározott.

A $-(CH_2)_p-OR^5$ általános képletű csoport jelentése különösen előnyösen metoximetilcsoport.



A $-(\text{CH}_2)_p\text{-N}(\text{R}^5)_2$ általános képletű csoport jelentése különösen előnyösen 2-dimetil-aminoetil-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.

Tehát találmányunk különösen az olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek képletében az említett csoportok legalább egyikének jelentése a fent előnyösként feltüntetett jelenések egyike. A vegyületek egyes előnyös csoportjai az alább meghatározott (Ia)-(Ij) alképletekkel írhatók le, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületeknek felelnek meg, amelyekben a külön meg nem adott csoportok jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, azaz

az (Ia) alképletben

R^4 jelentése hidrogénatom,

az (Ib) alképletben

R^3 jelentése hidrogénatom,

az (Ic) alképletben

R^3 jelentése hidrogénatom és

R^4 jelentése hidrogénatom,

az (Id) alképletben

R^1 jelentése hidrogénatom,

az (Ie) alképletben

R^1 jelentése Het¹ helyettesítő,

az (If) alképletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-, piperidin-3-il-, piperidin-4-il- vagy 1-metilpiperidin-4-il-csoport,

az (Ig) alképletben

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidrogénatom, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$ vagy $-(\text{CH}_2)_p\text{-N}(\text{R}^5)_2$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése hidrogénatom és

R^5 jelentése A helyettesítő,

az (Ih) alképletben





R^1 jelentése 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, A helyettesítő, cikloalkilcsoport, $-(CH_2)_n-Ar$,
 $-(CH_2)_p-OR^5$, $-(CH_2)_n-Het$ vagy $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése hidrogénatom és

R^5 jelentése A helyettesítő,

az (Ii) alképletben

R^1 jelentése piperidin-4-il- vagy 1-metilpiperidin-4-il-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, A helyettesítő, $-(CH_2)_n-Ar$, $-(CH_2)_n-Het$ vagy
 $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy

R^5 jelentése A helyettesítő,

az (Ij) alképletben

R^2 jelentése hidrogénatom, A helyettesítő, cikloalkilcsoport, fenil-, o-metoxi-
 fenil-, piridin-3-il-, tien-2-il-, benzo-1,3-dioxol-5-il-, tetrahidrofuran-2-il-, a
 benzotien-3-il-, metoximetil-, tien-3-ilmetil-, 6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil-,
 2-dimetil-aminoetil-, morfolin-4-il-etil-, 2-oxopirrolidin-1-iletil-, (4-metil)-
 piperidin-1-iletil- vagy imidazol-1-iletil-csoport.

Találmányunk különösen a 6. igénypont szerinti vegyületekre, ezekre sóira és szolvátjaira vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek előállításának kiindulási anyagai önmagukban ismert eljárásokkal állíthatók elő, amelyeket a szakirodalomban leírtak [például Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York], pontosan fogalmazva, ismert és a fent említett reakcióknak megfelelő reakciókörülmények között. Olyan változatok is alkalmazhatók, amelyek önmagukban ismertek, de itt részletesebben nem mutatjuk be.

Az igényelt eljárás kiindulási anyagai in situ is előállíthatók oly módon, hogy a reakciókeverékből ezeket nem izoláljuk, hanem közvetlenül az (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk át. Másrészt a reakciót lépésenként is végezhetjük.





Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen a (II) általános képletű vegyületek, a képletben R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és a (III) általános képletű vegyületek, amely képletben R^2 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, reagáltatásával állíthatók elő.

A (II) általános képletű vegyületek és ezek előállítása az EP 0 450 345 számú európai szabadalmi leírásból ismert (EP 450 345 B1: 3. oszlop 8. sor - 4. oszlop 38. sor). Az EP 450 345 számú európai szabadalmi leírás tartalmát referenciaként leírásunkba beépítettük.

A (III) általános képletű amin-származékok általában ismertek és a kereskedelemben beszerezhetők, a nem ismert (III) általános képletű vegyületek az ismert vegyületekkel analóg módon könnyen előállíthatók.

A (II) általános képletű vegyületek és a (III) általános képletű aminok reakcióját egy oxidálószer jelenlétében végezzük.

Megfelelő oxidálószernek például a magnézium-oxid (MnO_2), a hidrogén-peroxid (H_2O_2), az ózon (O_3), a kálium-permanganát, a króm-oxid, a nátrium-kromát és a kálium-kromát.

Megfelelő inert oldószerek például a szénhidrogének, mint a hexán, a pertoléter, a benzol, a toluol vagy a xilol; a klórozott szénhidrogének, mint a triklóretilén, az 1,2-diklóretán, a szén-tetraklorid, a kloroform és a diklóretán; az éterek, mint a dietil-éter, a diizopropil-éter, a tetrahidrofuran (THF) vagy a dioxán; a glikol-éterek, mint az etilén-glikol-monometil- vagy -monoetil-éter, az etilén-glikol-dimetil-éter (diglim); a ketonok, mint az aceton vagy a butanon; az amidok, mint az acetamid, a N-metil-pirrolidon (NMP), a dimetilacetamid vagy a dimetilformamid (DMF); a nitrilek, mint az acetonitril; a szufoxidok, mint a dimetil-szulfoxid (DMSO); a szén-diszulfid; a karbonsavak, mint a hangyasav vagy az ecetsav; a nitro-vegyületek, mint a nitrometán vagy a nitrobenzol; az észterek, mint az etil-acetát vagy ezen oldószerek keverékei.

Az alkalmazott körülményektől függően a reakcióhőmérséklet körülbelül $-10\text{ }^\circ\text{C}$ és $150\text{ }^\circ\text{C}$ közötti, rendszerint $0\text{ }^\circ\text{C}$ és $130\text{ }^\circ\text{C}$ közötti, előnyösen $0\text{ }^\circ\text{C}$ és $50\text{ }^\circ\text{C}$ közötti, különösen előnyösen szobahőmérséklet.

Az alkalmazott körülményektől függően a reakcióidő néhány perc és néhány nap közötti.





Az előállított (I) általános képletű bázisos vegyületet egy sav alkalmazásával egy asszociált savaddíciós sóvá alakíthatjuk át. Ezen reakcióban megfelelő savak a gyógyászatilag elfogadható sókat alkotó savak. Alkalmazhatók szerves savak, például kén-sav vagy hidrogén-halogenidek, mint a sósav vagy a hidrogén-bromid, foszforsavak, mint az ortofoszforsav, továbbá salétromsav vagy szulfámsav, valamint szerves savak, különösen alifás, aciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos monobázisos vagy polibázisos karbonsavak, szulfonsavak vagy más kéntartalmú karbonsavak, például hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietilecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, benzoészav, szalicilsav, 2-fenilpropionsav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxi-etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, naftalinmono- vagy -diszulfonsavak vagy laurilszulfonsav.

Az (I) általános képletű vegyület szabad bázis formái kívánt esetben erős bázisos kezeléssel sóikból felszabadíthatók, ahol bázisként alkalmazható a nátrium-hidroxid, a kálium-hidroxid, a nátrium-karbonát vagy a kálium-karbonát, amennyiben további savas csoportok nincsenek jelen a molekulában.

Találmányunk kiterjed a találmányunk szerinti gyógyszerhatóanyagokra, mint a nikotin-acetilcolin receptor ligandumok és/vagy a szerotonerg ligandumok, amelyek skizofrénia, depresszió, szorongásos állapotok, elmebaj, Alzheimer-kór, Lewy-testes elmebaj, neurodegeneratív rendellenességek, Parkinson-kór, Huntington-kór, Tourette szindróma, korlátozott tanulási képesség és emlékezet, öregedéssel járó memóriaelég-telenség kezelése, továbbá nikotinfüggőségben elvonási tünetek enyhítésére, stroke-k vagy toxikus vegyületek által okozott agyi károsodás megelőzésére vagy kezelésére alkalmasak. Találmányunk kiterjed továbbá az olyan gyógyszerkészítményekre, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit vagy szolvátjait tartalmazzák. Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félig szilárd adalékanyaggal vagy adjuvánssal vagy kívánt esetben egy vagy több további hatóanyaggal kombinálva megfelelő dózisformákká alakíthatók át.

Ezek a készítmények humán vagy állatgyógyászatban alkalmazhatók. A megfelelő adalékanyagok szerves vagy szerves anyagok, amelyek enterális (például orális), parenterális vagy topikális beadásra alkalmasak és amelyek nem lépnek reakcióba az új





vegyületekkel, ilyenek például a víz, a növényi olajok, a benzil-alkoholok, az alkilén-glikolok, a polietilén-glikolok, a glicerin-triacetát, a zselatin, a szénhidrátok, mint a laktóz és a keményítő, a magnézium-sztearát, a talkum és a vazelin. Orális beadásra különösen alkalmasak a tabletták, a pirulák, a bevont tabletták, a kapszulák, a porok, a granulátumok, a szirupok, a juice-ok vagy a cseppek, rektális beadásra alkalmasak a kúpok, parenterális beadásra alkalmasak az oldatok, különösen az olaj alapú vagy a vízes alapú oldatok, továbbá a szuszpenziók, az emulziók és az implantátumok, topikális beadásra alkalmasak a kenőcsök, a krémek és a porok. Az új vegyületek fagyasztással is száríthatók és a kapott liofilizátumokat például injekciós készítmények előállítására használhatjuk. A feltüntetett készítmények sterilizálhatók és/vagy adjuvánsokat tartalmazhatnak, mint a síkosítószer, a tartósítószer, a stabilizátorok és/vagy a nedvesítőszerek, az emulgeálószer, ozmózisnyomást módosító sók, puffer anyagok, színezőanyagok, ízesítőszer és/vagy számos további adalékanyag, például egy vagy több vitamin.

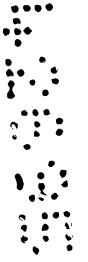
A találmányunk szerinti anyagokat általában az ismert és kereskedelemben beszerezhető készítményekkel analóg módon adhatjuk be (például Tae-rin), előnyösen dózis egységenként körülbelül 5 mg és 100 mg közötti, előnyösen 10 mg és 40 mg közötti dózisokban. A napi dózis testtömegre számítva előnyösen körülbelül 0,5 mg/kg és 1 mg/kg közötti.

Az adott betegnek beadott dózis számos különböző faktortól függ, mint például az alkalmazott vegyület hatékonysága, a beteg életkora, testtömege, általános egészségi állapota, neme, étrendje, a beadás ideje és módja, a kiürülési sebesség, a gyógyszerkombinációk és a kezelt rendellenesség súlyossága.

Előnyösen orális beadási módot alkalmazunk.

A fent említett (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerkészítmények, különösen olyan gyógyszerkészítmények előállítására alkalmazzuk, amelyek a nikotin acetilkolin receptorok működési rendellenességein alapulnak.

Találmányunk kiterjed az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek és/vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóinak vagy szolvájtainak olyan rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazására, amely rendellenességekben a nikotin acetilkolin receptorokhoz való kötődés a klinikai állapot javulását eredményezi.





Találmányunk kiterjed továbbá az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek és/vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóinak és szolvátjainak olyan gyógyszerkészítmények előállítására történő alkalmazására, amelyek pszichózisok, skizofrénia, depresszió, szorongásos állapotok, elmebaj, különösen Alzheimer-kór és Lewy-testes elmebaj, neurodegeneratív rendellenességek, Parkinson-kór, amiotróf laterális szklerózis, Huntington-kór, Tourette szindróma, korlátozott tanulóképesség és emlékezet, bulímia, anorexia nervosa vagy más táplálkozási rendellenességek, kényszeres viselkedés, meneszt megelőző tünetcsoport, öregedéssel járó memóriaelégtelenség kezelésére, továbbá nikotinfüggőségben elvonási tünetek enyhítésére, stroke vagy toxikus anyagok által okozott agykárosodás kezelésére alkalmasak.

Találmányunk kiterjed továbbá az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek és ezeknek gyógyászatilag elfogadható sóinak és szolvátjainak olyan rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállításában történő alkalmazására, amely rendellenességekre jellemző a nagy mennyiségű cirkuláló szerotonin vagy a szerotonerg hiperaktivitás, különösen az émelygés és a hányás.

Anélkül, hogy részletekbe bocsátkoznánk, feltételezzük, hogy egy a szakterületen járatos személy a fenti ismertetést szélesebb körben képes alkalmazni. Ezért az előnyös megvalósítási módokat pusztán szemléltető ismertetésnek tekintjük és találmányunkat egyáltalán nem kívánjuk az ezekben foglaltakra korlátozni.

A hőmérséklet értékeket a fentiekben és a továbbiakban °C-ban adjuk meg. A példákban a „szokásos feldolgozás” kifejezésen azt értjük, hogy kívánt esetben az oldószert eltávolítjuk, kívánt esetben vizet adunk hozzá, kívánt esetben a kémhatást pH 2 és pH 10 közötti értékre állítjuk be a végtermék állapotától függően, a keveréket etil-acetáttal vagy diklórmétánnal extraháljuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük, szűrjük és bepároljuk, és a terméket szilikagélen kromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítjuk. A tisztított vegyületeket kívánt esetben fagyasztva szárítjuk.

Tömegspektrometria (MS):

ESI (elektrospray ionizáció) (M+H)⁺

1. Példa

0,4 mmol 5-hidroxi-1H-indol 3 ml dimetilformamiddal készült oldatához 0,5 mmol metil-amint és 4,13 mmol mangán-dioxidot adunk, és a keveréket szobahő-



mérsékleten 18 órán át keverjük. A szuszpenziót Celiten szűrjük és szokásos módon feldolgozzuk, így 6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet; ESI 159.

A szabad bázist metanolban 1N sósavoldattal reagáltatjuk, így 6H-oxazolo[4,5-e]-indol-2-ilet-hidrokloridot állítunk elő.

2. Példa

Az eljárást az 1. példához hasonló módon végezzük, ahol az 5-hidroxi-1H-indol-2-ilet N¹,N¹-dimetilpropán-1,3-diaminnal reagáltatjuk, így kapjuk a dimetil[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet)etil]-amint; ESI 230,

a söt 1N sósav-oldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a dimetil[2-(6H-oxazolo[4,5-e]-indol-2-ilet)etil]-amin-hidrokloridot;

3-imidazol-1-iletpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(2-imidazol-1-ilet)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet; ESI 253,

a söt 1N sósav-oldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(2-imidazol-1-ilet)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet-hidrokloridot;

3-(4-metilpiperazin-1-ilet)propil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-[2-(4-metilpiperazin-1-ilet)etil]-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet; ESI 285,

a söt 1N sósav-oldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-[2-(4-metilpiperazin-1-ilet)etil]-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet-hidrokloridot;

3-morfolin-4-iletpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(2-morfolin-4-ilet)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet; ESI 272,

a söt 1N sósav-oldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(2-morfolin-4-ilet)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet-hidrokloridot;

1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-onnal reagáltatjuk, így kapjuk az 1-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet)etil]pirrolidin-2-on; ESI 270,

a söt 1N sósav-oldattal kicsapjuk, így állítjuk elő az 1-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet)etil]pirrolidin-2-on-hidrokloridot;

C-piridin-3-iletetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-piridin-3-ilet-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet; ESI 236,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-piridin-3-ilet-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet-hidrokloridot;

2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilet)etil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilet)etil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-ilet; ESI 318,



a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot.

3. Példa

Az eljárást az 1. példához hasonló módon végezzük, ahol a 3-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-1-azabicyclo[2.2.2]oktánt

butil-aminnal reagáltatunk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 310;

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

benzil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-fenil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 344,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-fenil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

3-morfolin-4-ilpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-morfolin-4-ilettil)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 381,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-morfolin-4-ilettil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

C-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-benzo[b]tiofen-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 401,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-benzo[b]tiofen-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 428,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

C-(tetrahydrofuran-3-il)metil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 338,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

3-(4-metilpiperazin-1-il)propil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 395,



a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

3-imidazol-1-ilpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-imidazol-1-iletíl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 362,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-imidazol-1-iletíl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

2-ethylhexil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(1-ethylpentil)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 367,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(1-ethylpentil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

2-metoxibenzil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-metoxifenil)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 374,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-metoxifenil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

2-metoxietil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metoximetil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 312,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metoximetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

etil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 282,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

izobutil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-izopropil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 310,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-izopropil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

C-benzo-1,3-dioxol-5-ilmetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-benzo-1,3-dioxol-5-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 388,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2-benzo-1,3-dioxol-5-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-onnal reagáltatjuk, így kapjuk a 1-{2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il]etil}-pirrolidin-2-ont; ESI 379,



a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 1-{2-[8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il]etil}-pirrolidin-2-on-hidrokloridot;

C-(2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)metil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]-indolt; ESI 405,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

metil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 268,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

2-tiofen-2-iletil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 364,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

C-piridin-3-ilmetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-piridin-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 345,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-piridin-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

N¹,N¹-dimetilpropán-1,3-diaminnal reagáltatjuk, így kapjuk a {2-[8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il]etil}-dimetil-amint; ESI 339,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a {2-[8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il]etil}-dimetil-amin-hidrokloridot;

2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 428,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot.

4. Példa

Az eljárást az 1. példához hasonló módon végezzük, ahol a 3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-olt

butil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 298,





a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

benzil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-fenil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 332,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-fenil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

2-tiofen-2-iletil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol; ESI 352,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

N¹,N¹-dimetilpropán-1,3-diaminnal reagáltatjuk, így kapjuk a dimetil{2-[8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il]etil}-amint; ESI 327,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a dimetil{2-[8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il]etil}-amin-hidrokloridot;

2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo-[4,5-e]indolt; ESI 416,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo-[4,5-e]indol-hidrokloridot;

C-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-benzo[b]tiofen-3-il-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 389,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-benzo[b]tiofen-3-il-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

metil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 256,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-onnal reagáltatjuk, így kapjuk a 1-{2-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il}etil}pirrolidin-2-ont; ESI 367,

a söt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 1-{2-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il}etil}pirrolidin-2-on-hidrokloridot;

3-morfolin-4-ilpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2-morfolin-4-iletil)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 369,



a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2-morfolin-4-iletil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

3-(4-metilpiperazin-1-il)propil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo-[4,5-e]indolt; ESI 383,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo-[4,5-e]indol-hidrokloridot;

3-imidazol-1-ilpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(2-imidazol-1-iletil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 350,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(2-imidazol-1-iletil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

piridin-3-ilmetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-piridin-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 333,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-piridin-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot.

5. Példa

Az eljárást az 1. példához hasonló módon végezzük, ahol a 3-piperidin-4-il-1H-indol-5-olt

2-tiofen-3-iletil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-piperidin-4-il-2-tiofen-3-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 338,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-piperidin-4-il-2-tiofen-3-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

2-tiofen-2-iletil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-piperidin-4-il-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 338,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-piperidin-4-il-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

piridin-3-ilmetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-piperidin-4-il-2-piridin-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 319,

a sót 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-piperidin-4-il-2-piridin-3-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

N¹,N¹-dimetilpropán-1,3-diaminnal reagáltatjuk, így kapjuk a dimetil[2-(8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il)etil]-amint; ESI 313,



a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a dimetil[2-(8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il)etil]-amin-hidrokloridot;

2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 401,

a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(6-metoxi-1 H-indol-3-ilmetil)-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

C-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-benzo[b]tiofen-3-il-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 374,

a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-benzo[b]tiofen-3-il-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-onnal reagáltatjuk, így kapjuk a 1-[2-(8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il)etil]pirrolidin-2-ont; ESI 353,

a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 1-[2-(8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-il)etil]pirrolidin-2-on-hidrokloridot;

3-morfolin-4-ilpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(2-morfolin-4-iletel)-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 355,

a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(2-morfolin-4-iletel)-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

3-(4-metilpiperazin-1-il)propil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 368,

a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

3-imidazol-1-ilpropil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 2-(2-imidazol-1-iletel)-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 336,

a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 2-(2-imidazol-1-iletel)-8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot;

metil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 242,

a sót 1N sósavoddattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-piperidin-4-il-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot.



6. Példa

Az eljárást az 1. példához hasonló módon végezzük, ahol a 3-piperidin-3-il-1H-indol-5-olt

butil-aminnal reagáltatjuk, így kapjuk a 8-piperidin-3-il-2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indolt; ESI 284,

a sőt 1N sósavoldattal kicsapjuk, így állítjuk elő a 8-piperidin-3-il-2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hidrokloridot.

Az alábbi példák gyógyszerkészítményekre vonatkoznak:

A. Példa: Injekciós ampullák

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 l kétszer desztillált vízzel készült oldatának kémhatását 2N sósavoldattal pH 6,5 értékre állítjuk be, sterilen szűrjük, injekciós ampullákba töltjük, fagyasztva szárítjuk és steril körülmények között lezárjuk. Mindegyik injekciós ampulla 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B. Példa: Kúpok

20 g (I) általános képletű hatóanyag 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal együtt megolvasztott keverékét öntőformába töltjük és hűlni hagyjuk. Mindegyik kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C. Példa: oldat

1 g (I) általános képletű hatóanyaggal, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ -val, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkónium-kloriddal 940 ml kétszer desztillált vízben oldatot állítunk elő. Kémhatását pH 6,8 értékre állítjuk be, majd az oldatot 1 l -re egészítjük ki és sugárzással sterilizáljuk. Ezt az oldatot szemcseppek formájában alkalmazzuk.

D. Példa: kenőcs

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

E. Példa: tabletták

1 kg (I) általános képletű hatóanyag 4 kg laktózzal, 1,2 kg burgonyakeményítővel, 0,2 kg talkummal és 0,1 kg magnézium-sztearáttal készült keverékét szokásos módon tablettákká préseljük oly módon, hogy minden tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmaz.



**F. Példa: bevont tabletták**

A tablettákat az E. példában ismertetettel hasonló módon préseljük, ezután szokásos módon cukor-, burgonyakeményítő-, talkum-, tragant- és festéktartalmú bevonattal látjuk el.

G. Példa: kapszulák

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk oly módon, hogy mindegyik kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H. Példa: ampullák

1 kg (I) általános képletű hatóanyag 60 l kétszer desztillált vízzel készült oldatát sterilen szűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között fagyasztva szárítjuk és steril körülmények között lezárjuk. Mindegyik ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.





Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy Het¹,
- R^2 jelentése hidrogénatom, A, cikloalkilcsoport, $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_p-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ vagy $-(CH_2)_n-Het$ általános képletű csoport,
- R^3 jelentése hidrogénatom, Hal, hidroxilcsoport, $-OA$ vagy $O-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom, A helyettesítő vagy $-(CH_2)_n-Ar$ általános képletű csoport,
- R^5 jelentése hidrogénatom vagy A helyettesítő,
- A jelentése 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,
- Ar jelentése fenil-, naftil- vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy Hal vagy A helyettesítő, nitro- vagy cianocsoporttal, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5CON(R^5)_2$, $-NR^5SO_2A$, $-COR^5$, $-SO_2NR^5$ vagy $-S(O)_mA$ általános képletű csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített,
- cikloalkilcsoport jelentése 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,
- Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,
- Het jelentése 5-10 gyűrűtagszámú telített, telítetlen vagy aromás monociklusos vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot és/vagy 1-4 kénatomot és/vagy 1-4 oxigénatomot tartalmazhat, amelyben a heterociklusos csoport Hal vagy A helyettesítővel, nitro- vagy cianocsoporttal, $-[C(R^5)]_o-Ar$, $-[C(R^5)]_o-cikloalkil$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-NR^5COA$, $-NR^5CON(R^5)_2$, $-NR^5SO_2A$, $-COR^5$, $-SO_2NR^5$ vagy $-S(O)_mA$ általános képletű csoporttal és/vagy szénatomhoz kapcsolódó oxigénatommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet helyettesítve,
- Het¹ jelentése 5-10 gyűrűtagot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás monociklusos, biciklusos vagy triciklusos heterociklusos csoport, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz, és amely heterociklusos csoport Hal vagy A helyettesítővel, nitro- vagy cianocsoporttal, $-OR^5$ vagy $-N(R^5)_2$ ál-

általános képletű csoporttal és/vagy szénatomhoz kapcsolódó oxigénatommal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet helyettesítve,

- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,
 m értéke 1 vagy 2,
 o értéke 0, 1, 2, 3, vagy 4,
 p értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8, továbbá

ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R^4 jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R^3 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, 1-azabicyclo[2.2.2]okt-2-il-, piperidin-3-il-, piperidin-4-il- vagy 1-metilpiperidin-4-il-csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R^2 jelentése hidrogénatom, A helyettesítő, cikloalkil-, fenil-, o-metoxifenil-, piridin-3-il-, tien-2-il-, benzo-1,3-dioxol-5-il-, tetrahydrofuran-2-il-, benzotien-3-il-, metoximetil-, tien-3-ilmetil-, 6-metoxi-1H-indol-3-ilmetil-, 2-dimetil-aminoetil-, morfolin-4-iletíl-, 2-oxopirrolidin-1-iletíl-, (4-metil)piperidin-1-iletíl- vagy imidazol-1-iletíl-csoport, ahol A jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport és a cikloalkilcsoport jelentése 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közül a következők:

- a) 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)-6H-oxazolo[4,5-e]indol;
 b) 8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol;
 c) 8-piperidin-4-il-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol;
 d) 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-tiofen-2-ilmetil-6H-oxazolo[4,5-e]indol;
 e) 8-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-2-(2-imidazol-1-iletíl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol;
 f) 2-[2-(4-metilpiperazin-1-iletíl)]-6H-oxazolo[4,5-e]indol, továbbá

ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai.



7. Eljárás az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^3 és R^4 jelentése az 1-4. igénypontok bármelyikében meghatározott, egy (III) általános képletű vegyülettel, amely képletben R^2 jelentése az 1-5. igénypontok bármelyikében meghatározott, egy oxidálószer jelenlétében reagáltatunk és kívánt esetben az R^1 jelentésében a szereplő hidrogénatomot egy másik, az 1-4. igénypontok bármelyikében az R^1 helyettesítő jelentésében szereplő csoporttá alakítjuk át, és/vagy

az így előállított (I) általános képletű bázisos vegyületet savas kezeléssel sójává alakítjuk.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai mint gyógyászati hatóanyagok.

9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai mint nikotin acetilkolin receptor ligandumok.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai mint szerotonerg ligandumok.

11. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza.

12. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására.

13. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása olyan rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amelynél a nikotin acetilkolin receptorokhoz való kötődés a klinikai állapot javulását eredményezi.

14. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása pszichózisok, skizofrénia, depresszió, szorongásos állapotok, elmebaj, különösen Alzheimer-kór és Lewy-testes elmebaj, neurodegeneratív rendellenességek, Parkinson-kór, amiotróf laterális szklerózis, Huntington-kór, Tourette szindróma, korlátozott tanulóképesség és emlékezet, bulímia, anorexia nervosa vagy más táplálkozási rendellenesség, kényszeres viselkedés, menzeszt megelőző tünetcsoport, öregedéssel járó memóriaelégtelenség kezelésére, továbbá nikotinfüggőségben elvonási





tünetek enyhítésére, stroke vagy toxikus anyagok által okozott agykárosodás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.


15. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy gyógyászati lag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása olyan rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amelyre nagy mennyiségű cirkuláló szerotonin vagy szerotonerg hiperaktivitás jellemző.



A meghatalmazott:

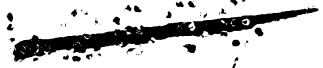
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

47.

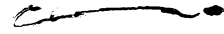
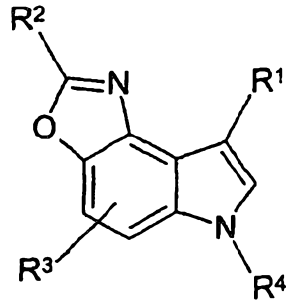

Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő

Aldal nyzsal

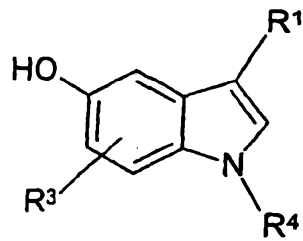
2004. 01. 22. JK



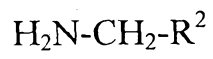
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)



(II)



(III)