

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10121215**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/003582**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/088143**

(21) Číslo dokumentu:

2003 -3195

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 519/00
A 61 K 31/4985
A 61 K 31/4188
A 61 P 25/00

//(C 07 D 519/00, C 07 D 487:00, C 07 D 453:00)

(71) Přihlašovatel:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:
Schiemann Kai, Darmstadt, DE;
Böttcher Henning, Darmstadt, DE;
Leibrock Joachim, Pfungstadt, DE;

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

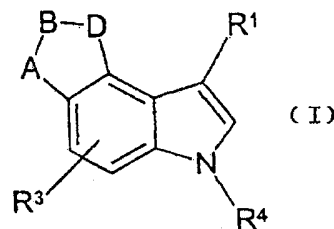
(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu jako ligandy nikotinacetylcholinového receptoru a/nebo serotonergické ligandy, způsob jejich přípravy a jejich použití

(57) Anotace:

Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I, kde znamená A-B-D skupinu -NR⁶.CR²=N-, -N-CR²-NR⁶- nebo -N=CR⁷-CR⁸=N-, R¹ H nebo Het¹, R² H, A, cykloalkyl, -(CH₂)_p-N(R⁵)₂, -(CH₂)_p-OR⁵, -(CH₂)_n-Ar nebo -(CH₂)_n-Het, R³ H, Hal, OH, OA nebo O-(CH₂)_n-Ar, R⁴ H, A nebo -(CH₂)_n-Ar, R⁵ H nebo A, R⁶, R⁷ a R⁸ vždy na sobě nezávisle H, A nebo -(CH₂)_n-Ar, nebo R⁷ a R⁸ spolu dohromady C₃₋₆alkylen, jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty jsou jakožto ligandy nikotinacetylcholinového receptoru serotonergické ligandy vhodné pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou psychózy, schizofrenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc, amyotropní laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, bulimie, anorexia nervosa nebo jiné poruchy přijímání potravy, nutkavé chování, předmenstruační syndrom, stářím navozené zhoršení paměti a zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice nebo poškození mozku toxickými sloučeninami a pro ošetřování

poruch, které jsou charakterizovány nadbytečnou cirkulací serotoninu nebo serotonergickou hyperaktivitou. Způsob jejich přípravy a jejich použití.



21.11.03

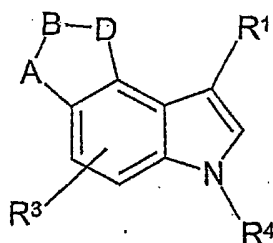
2003-3195

01-1967-03-Ma

Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu jako ligandy nikotinacetylcholinového receptoru a/nebo serotonergické ligandy, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$ nebo $-N=CR^7-CR^8=N-$,

R^1 atom vodíku nebo skupinu Het¹,

R^2 atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, $-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
 $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ nebo $-(CH_2)_n-Het$,

R^3 atom vodíku, Hal, skupinu OH, OA nebo $O-(CH_2)_n-Ar$,

R^4 atom vodíku, skupinu A nebo $-(CH_2)_n-Ar$,

R^5 atom vodíku nebo skupinu A,

R^6, R^7

a R^8 vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo
 $-(CH_2)_n-Ar$ nebo

R^7 a R^8 spolu dohromady alkylenovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

- A lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,
- Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná nebo polysubstituovaná Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COR⁵, NR⁵CON(R⁵)₂, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂NR⁵, S(O)_mA,
- cyklo-alkyl skupinu cykloalkylovou se 3 až 10 atomy uhlíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
- Het nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku a/nebo jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři atomy kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A, -[C(R⁵)₂]_o-Ar, -[C(R⁵)₂]_ocykloalkylem, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵CON(R⁵)₂, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂NR⁵, S(O)_mA a/nebo oxoskupinou,
- Het¹ nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou, bicyklickou nebo tricyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující alespoň jeden atom dusíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN a/nebo oxoskupinou,
- n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,
- m 1 nebo 2,
- o 0, 1, 2, 3 nebo 4,

jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

Dosavadní stav techniky

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

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

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

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

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

První třída zahrnuje neuromuskulární receptory. Tyto receptory se dále dělí na ($\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta$) a na ($\alpha_1\alpha_1\beta \gamma \delta$) receptory. Druhá třída zahrnuje neuronové nikotinacetylcholinové receptory, které jsou v ganglii. V tomto případě se rozlišují (β_2 až β_5) a (α_2 až α_9) receptory ("Basic Neurochemistry", vyd. Siegel a kol., Raven Press, New York, 1993).

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopny vzájemného působení s každým z těchto receptorů. Sloučeniny obecného vzorce I vzájemně působí zvláště dobře s nikotin $\alpha 7$ receptorem.

In vitro vzájemné působení s nikotin $\alpha 7$ receptorem se může doložit například způsobem, který popsal J.M. Ward a kol. (FEB 270, str. 45 až 48, 1990) nebo D.R.E. Macallan (FEB 226, str. 357 až 363, 1998).

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

Serotonergické ligandy jsou jsou ligandy 5-HT₃ receptoru a/nebo 5-HT₆ receptoru.

5-HT₆ receptory vytvářejí podrodinu 5-HT receptorů. Neuro-přenašeč 5-hydroxytryptamin (5-HT), známý také jako serotonin, je důležitým regulačním neurotransmiterem v mozku, jehož působení je podpořeno rodinou receptorů, které, podle dosavadních poznatků, obsahují 13 G-proteinové kopulované receptory a iontový kanál.

Největší hustota serotoninových 5-HT₆ receptorů v mozku je v tuberculum olfactorium, v jádru nucleus accumbens, v striatu, v gyrus dentatus a v CA1-3 úsecích hippocampu. Tyto úseky jsou zahrnuty ve zvláště velké míře v psychiatrických poruchách, jako jsou například schizofrenie nebo deprese. Kromě toho je známo z pokusů na zvířatech, že podávání 5-HT₆ antidiátorových oligonukleidů způsobuje syndrom chování, které odpovídá chování dopaminových agonistů. Kromě toho hyperaktivita dopaminergického neurotransmitterového systému je patofyziologicky doprovázena ve schizofrenii (dopaminová hypotéza schizo-

frenie). Avšak dysfunkce dopaminového systému se zjistila také v různých klinických formách deprese. Kromě toho velký počet osvědčených a také nejnovějších terapeutických činidel, používaných k ošetřování těchto psychiatrických poruch v klinické praxi se váže na 5-HT₆ receptor. V této souvislosti se zvláště upozorňuje na atypická neuroleptika (například clozapin) a na tricyklické antidepresanty (například amitriptylin).

Kromě toho se zjistilo studiem pokusů na zvířatech, že 5-HT₆ receptory v mozku řídí cholinergickou neurotransmisí. Cholinergika se používají v chorobných poruchách paměti, jako je například Alzheimerova nemoc.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I jakožto inhibitorů 5-HT₃ receptoru se může stanovit způsobem, který popsal Richardson a kol. (Nature 316, str. 126, 1985) nebo způsobem, který popsal Watling a kol. (European J. Pharmacol. 149, str. 397, 1988). Za tímto účelem sloučeniny antagonizují působení serotoninu na 5-HT₃ receptory, jako je například serotoninem navozený Bezold-Jarischův reflex (způsob je popsán v časopise J. Pharm. Pharmacol. 40, str. 301 až 302, 1980 a Nature 316, str. 126 až 131, 1985). Kromě toho sloučeniny vytěsňují sloučeninu ³H-GR65630, která je známa jakožto selektivní 5-HT₃ ligand z homogenizované tkáně z endorinálního kortexu krys (Europ. J. Pharmacol. 159, str. 157 až 164, 1989).

Jakožto nemoci, které lze ošetřovat sloučeninami obecného vzorce I, se uvádějí psychózy, schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc, amyotropní laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, bulimie, anorexia nervosa nebo jiné poruchy přijímání potravy, nutkavé chování, předmenstruační syndrom, stářím navozené zhoršení paměti a zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti. Slou-

čeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli jsou proto vhodné jako terapeuticky účinné látky pro ošetřování poruch centrálního nervového systému.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné pro ošetřování poruch, které jsou charakterizovány nadměrnou cirkulací serotoninu nebo serotoninergickou hyperaktivitou. Takové poruchy zahrnují zvláště psychózy, nevolnost a zvracení (ke kterým dochází například v průběhu chemoterapeutického nebo radioterapeutického ošetřování rakovinového onemocnění), dráždivý střevní syndrom a demence nebo jiné poruchy vnímání, migrény a návykové choroby.

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

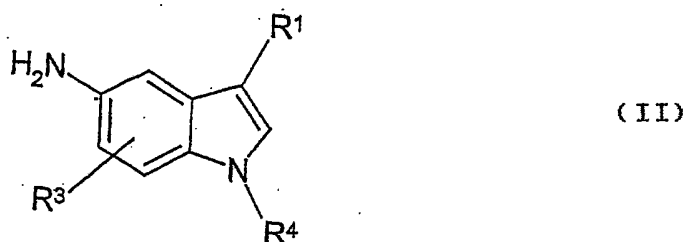
Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinami. Vynález se také týká solvátů, například hydrátů nebo alkoholátů těchto sloučenin.

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

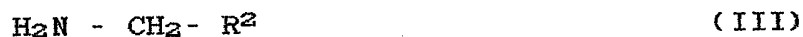
Pokud mají skupiny jeden asymetrický atom uhlíku, přičemž různá konfigurace může být zavedena skupinami R^1 až R^4 , například 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylem pro význam R^1 , mohou být sloučeniny obecného vzorce I v různých opticky aktivních formách nebo jako racemáty nebo jako směsi racemátů.

Podstatou vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I,

- a) kde znamená A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6$, a jejich soli a solvátů spočívá podle vynálezu v tom, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II

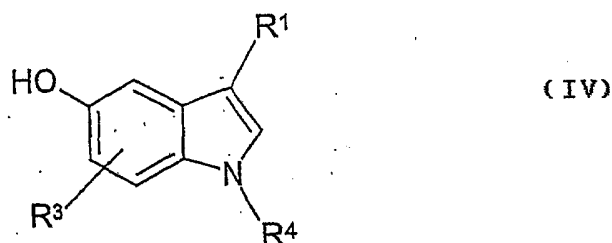


kde R^1 , R^3 a R^4 mají u obecného vzorce I uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III

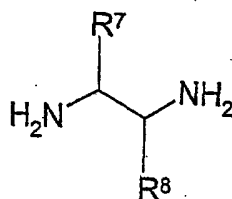


kde R^2 má u obecného vzorce I uvedený význam, v přítomnosti oxidantu a popřípadě se skupina R^1 ve významu atomu vodíku převádí na jinou skupinu R^1 definovnou u obecného vzorce I,

- b) kde znamená A-B-D skupinu $-N=CR^7-CR^8=N-$, a jejich soli a solvátů spočívá podle vynálezu v tom, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce IV



kde R^1 , R^3 a R^4 mají u obecného vzorce I uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

kde R^7 a R^8 mají u obecného vzorce I uvedený význam,
v přítomnosti oxidantu a
popřípadě se skupina R^1 ve významu atomu vodíku převádí na
jinou skupinu R^1 definovynou u obecného vzorce I,

a/nebo

se získaná zásada převádí na některou svoji sůl zpracováním
kyselinou.

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

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

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

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

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

-heptylová n-oktylová, n-nonylová nebo n-decylová skupina. S výhodou se alkylem míní skupina methylová.

Alkylenová skupina má 3 až 6 atomů uhlíku a je to s výhodou skupina propylenová, butylenová, pentylenová nebo hexylenová. Alkylen znamená zvláště butylenovou skupinu.

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

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

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

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

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

Cykloalkylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku je s vý-

hodou skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová nebo 2,6,6-trimethylbicyklo[3.1.1]heptylová skupina.

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

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

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

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

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

-4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2-4-oxadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylovou, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylovou, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranylovou, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofurylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothiénylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-1H-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylovou, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylovou, benzo-1,3-dioxol-5-ylovou, -6-ylovou, -7-ylovou nebo 4-ylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzthiazolylovou, 4- nebo 5-benzthiadiazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylovou, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinyllovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolinyllovou, 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9-karbazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridinyllovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinyllovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllovou skupinu. Heterocyklická skupina může být částečně nebo plně hydrogenovaná. Proto symbol Het může také znamenat například skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, tetrahydro-2- nebo -3-furylovou, 1,3-dioxolan-4-ylovou, tetrahydro-2- nebo -3-thienyllovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinyllovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -3-pyrrolylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- nebo -7-1H-indolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridyllovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridyllovou, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridyllovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinyllovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-azepanylovou, 2-, 3- nebo 4-morfolinyllovou,

tetrahydro-2-, -3- nebo 4-pyranylovou, 1,4-dioxanylovou, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-ylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-chinolinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-isochinolinylovou skupinu.

Především znamená Het imidazol-1-ylovou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylovou, pyridin-3-ylovou nebo 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu.

Symbol $-(CH_2)_n$ -Het znamená zvláště s výhodou pyridin-3-ylovou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylmethylovou, (4-methyl)piperidin-1-ylethylovou nebo imidazol-1-ylethylovou skupinu.

Symbol Het¹ znamená nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou, bicyklickou nebo tricyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující alespoň jeden atom dusíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN a/nebo oxoskupinou, kde A má shora uvedený význam a R⁵ níže uvedený význam.

S výhodou znamená Het¹ substituovanou nebo nesubstituovanou skupinu 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylovou, dále s výhodou skupinu 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-1H-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzpyrazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolinylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylovou, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-ftalazinylovou, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinoxalinylovou nebo 2-, 4-, 5-,

6-, 7- nebo 8-chinazolinyllovou skupinu. Heterocyklická skupina může být částečně nebo plně hydrogenovaná. Proto symbol Het¹ může také znamenat například skupinu 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -3-pyrrolylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -4-, -5-, -6- nebo -7-1H-indolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,5-dihydroimidazol-4-on-2- nebo -5-ylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-azepanylovou, tetrahydro-2-, -3- nebo 4-pyranylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-chinolinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-isochinolinylovou nebo 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou skupinu. Synonymem pro 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou skupinu je skupina chinuklidin-3-ylová. Heterocyklické kruhy mohou být také monosubstituovány nebo disubstituovány skupinou =O nebo NHR⁵.

Obzvláště s výhodou znamená Het¹ skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou, piperidin-3-ylovou, piperidin-4-ylovou nebo 1-methylpiperidin-4-ylovou skupinu. Především znamená Het¹ skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovou.

Symbol A-B-D znamená skupinu -NR⁶-CR²=N-, -N=CR²-NR⁶ nebo -N=CR⁷-CR⁸=N-, kde R², R⁶, R⁷ a R⁸ mají níže uvedený význam. Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A-B-D skupinu -NH-CR²=N- nebo -N=CR²-NH- jsou obecně směsí dvou isomerů, která obě složky obsahuje ve přibližně stejných množstvích. Isomery se také označují jako tautomery, to znamená, že to

jsou konstitucionální isomery, které se mohou navzájem převádět při překročení poměrně nízkého energetického prahu.

Symbol R^1 znamená atom vodíku nebo skupinu Het^1 , kde Het^1 má shora uvedený význam. Symbol R^1 znamená s výhodou atom vodíku nebo skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylou především skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylou.

Symbol R^2 znamená atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, $-(CH_2)_n-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ nebo $-(CH_2)_n-Het$, kde R^5 má níže uvedený význam a kde znamená n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, nebo 8. S výhodou A, cykloalkyl, Ar a Het mají výhodný a zvláště výhodný shora uvedený význam. Index n znamená s výhodou 1 nebo 2. Především R^2 znamená skupinu A, fenylovou, pyridin-3-ylou, 6-methoxy-1H-indol-3-ylmethylovou, 2-dimethylaminoethylovou, (4-methyl)piperidin-1-ylethylovou nebo imidazol-1-ylethylovou skupinu.

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

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

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

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

Symbole R^6 , R^7 a R^8 znamenají vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo $-(CH_2)_n-Ar$.

Symbol R^6 znamená zvláště s výhodou atom vodíku.

Symbol R^7 znamená zvláště s výhodou skupinu A.

Symbol R^8 znamená zvláště s výhodou atom vodíku.

Skupiny R^7 a R^8 mohou také spolu dohromady vytvářet alkylenovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

Skupiny R^7 a R^8 spolu dohromady znamenají zvláště butylenovou skupinu.

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

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ij, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

Ia R^4 atom vodíku;

Ib R^3 atom vodíku;

Ic R^3 atom vodíku a
 R^4 atom vodíku;

Id R^1 skupinu Het¹;

Ie R^1 atom vodíku,
 R^4 atom vodíku a
 R^1 skupinu Het¹;

If A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$ a
 R^6 atom vodíku;

Ig A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$,
 R^1 skupinu Het¹,
 R^2 skupinu A, $-(CH_2)_n-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_n-Ar$ nebo
 $-(CH_2)_n-Het$,
 R^3 atom vodíku,
 R^4 atom vodíku a
 R^6 atom vodíku;

Ih A-B-D skupinu $-N=CR^7-CR^8=N-$;

Ii A-B-D skupinu $-N=CR^7-CR^8=N-$,
 R^1 skupinu Het¹,
 R^3 atom vodíku,
 R^4 atom vodíku,
 R^7 atom vodíku nebo skupinu A a
 R^8 atom vodíku;

Ij A-B-D skupinu $-N=CR^7-CR^8=N-$,
 R^1 skupinu Het¹,
 R^3 atom vodíku,
 R^4 atom vodíku a
 R^7 a R^8 spolu dohromady alkylenovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

Obzvláště výhodné jsou následující sloučeniny obecného vzorce I:

- 9-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin,
- {2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl}dimethylamin,
- 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl-methyl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol,

- d) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-ylethyl)-
-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol,
e) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-pyridin-3-yl-3,6-dihydro-
imidazo[4,5-e]indol

a jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

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

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

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$ nebo $-N=CR^2-NR^6-$ se mohou s výhodou získat reakcí sloučenin obecného vzorce II, kde R^1 , R^3 a R^4 mají u obecného vzorce I uvedený význam, se sloučeninami obecného vzorce III, kde R^2 má u obecného vzorce I uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit například reakcí 5-nitro-1H-indolu s oxoskupinou substituovanou heterocyklickou skupinou Het^1 v přítomnosti zásady a následnou hydrogenací. Jakožto příklad oxoskupinou substituované heterocyklické skupiny Het^1 se uvádí 3-chinuklidinonová skupina. Používanou zásadou je s výhodou hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo a-

moniak. Jakožto rozpouštědla se s výhodou používá voda, nižší alkoholy, jako methanol nebo ethanol, ethery, jako tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan, sulfony jako tetramethylsulfon, nebo jejich směsi, zvláště směsi obsahující vodu. Hydrogenace se provádí za o sobě známých podmínek, s výhodou v přítomnosti palladia na uhlí.

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

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

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylene; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, N-methylpyrrolidon (NMP), dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

V závislosti na reakčních podmínkách je reakční teplota přibližně v rozmezí -10 až 150 °C, zpravidla v rozmezí 0 až 130 °C, s výhodou 0 až 50 °C a nejvýhodněji se reakce provádí

při teplotě místnosti. V závislosti na reakčních podmínkách je reakční doba v rozmezí několika minut až několika dní.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A-B-D skupinu $-N=CR^7-CR^8=N-$, se mohou s výhodou získat reakcí sloučenin obecného vzorce IV, kde R^1 , R^3 a R^4 mají u obecného vzorce I uvedený význam, se sloučeninami obecného vzorce V, kde R^7 a R^8 má u obecného vzorce I uvedený význam.

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

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

Reakce sloučenin obecného vzorce IV s diaminy obecného vzorce V se provádí v přítomnosti oxidačního činidla za shora uvedených podmínek. Jakožto vhodná oxidační činidla se uvádějí oxid manganičitý (MnO_2), peroxid vodíku (H_2O_2), ozon (O_3), manganistan draselný, oxid chromitý, chroman sodný nebo chroman draselný.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Vhodnými kyselinami pro tuto reakci jsou kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, dusičná, sulfaminová kyselina a oorganické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mra-

venčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina.

Volné zásady obecného vzorce I se mohou popřípadě uvolňovat ze svých solí zpracováním silnými zásadami, jako jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný tak dlouho, až již v molekule nejsou obsaženy žádné kyselé skupiny.

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

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

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče při-

cházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glyceroltriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vaselina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy a pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou činidla kluzná, konzervační a stabilizační, a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

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

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

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

nikotinacetylcholinových receptorů.

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

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

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

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

Vynález objasňují, nijak však neomezují, následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následující-

cích příkladech praktického provedení znamená: Popřípadě se odstraňuje rozpouštědlo, popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení fází, vysušení organické fáze síranem sodným, filtrace, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Čištěné sloučeniny se popřípadě suší vymrazováním.

Hmotová spektrometrie (MS): ESI (elektrosprejová ionizace $(M+H)^+$)

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1) Přidá se 44,8 mmol 1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-onhydrochloridu (3-chinuklidinonhydrochloridu) a 112 mmol hydroxidu draselného do roztoku 22,4 mmol 5-nitro-1H-indolu ve 100 ml systému voda/methanol (1/1) a směs se míchá při teplotě varu po dobu 48 hodin. Krystaly, které se vyloučí po ochlazení reakčního roztoku, se odfiltrují, promyjí se a vysuší, čímž se získá 3-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en.

2) Přidá se 0,2 g systému palladium na uhlí (10%) do suspenze 7,4 mmol 3-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]ok-2-enu v 50 ml methanolu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin v prostředí vodíku za tlaku okolí. Směs se zfiltruje, filtrační zbytek se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá 3-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-1H-indol-5-ylamin.

Reakcí volné zásady s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové v methanolu se získá 3-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-1H-indol-5-ylamindihydrochlorid.

3) Přidá se 2 mmol ethylaminu a 10 mmol oxidu manganičitého

do roztoku 1 mmol 3-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-1H-indol-5-ylaminu ve 20 ml dimethylformamidu (DMF) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Suspenze se zfiltruje přes Celit a promyje se dimethylformamidem. Po oddestilování rozpouštědla se směs zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methyl-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol; ESI 281.

Jak shora uvedeno, všechny uvedené sloučeniny jsou směsemi v poměru přibližně 1:1. Pokud se tautomery mají izolovat, oba isomery se uvádějí odděleně, jinak se uvádí jméno pouze jednoho isomeru.

Pro příklad 1 a pro všechny další příklady je uváděný 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methyl-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol směsí 1:1 tautomerních forem 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methyl-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-e]indolu. Přičemž totéž platí vždy pro uvedenou sůl.

Reakcí volné zásady s 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové v methanolu se získá 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-methyl-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Příklad 2

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí 3-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-1H-indol-5-ylaminu

se N¹,N¹-dimethylpropan-1,3-diaminem se získá (2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl)dimethylamin, ESI 338; za použití 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl (2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl)dimethylamindihydrochlorid;

se 3-imidazol-1-ylpropylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-ylethyl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol, ESI 361;

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

se 3-(4-methylpiperazin-1-ylpropyl)aminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethyl]-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol, ESI 394;

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

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

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)-methyl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol, ESI 427;

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

s benzylaminem se získá

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-fenyl-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol, ESI 343;

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

se C-pyridin-3-ylmethylaminem se získá

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

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

Příklad 3

Přidá se 0,2 mmol ethan-1,2-diaminu a 1 mmol oxidu manganitého do roztoku 3-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-1H-indol-5-olu (připraveného podobně jako podle příkladu 1, odstavec 1.1 až 1.2 reakcí 5-hydroxy-1H-idolu se 3-chinuklidinonem a následnou hydrogenací) ve 2 ml dimethylformamidu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Suspenze se zfiltruje přes Celit a zpracuje se obvyklým způsobem, čímž se získá 9-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin, ESI 279.

Reakcí volné zásady s 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové v methanolu se získá 9-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinhydrochlorid.

Příklad 4

Podobně jako podle příkladu 3 reakcí 9-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu

s propan-1,2-diaminem se získá

9-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3-methyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin, ESI 293;

za použití 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 9-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3-methyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinhydrochlorid;

se cyklohexan-1,2-diaminem se získá

1-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-3H-pyrrolo[3,2-a]fenazin, ESI 333;

za použití 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 1-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-3H-pyrrolo[3,2-a]fenazinhydrochlorid.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky.

Příklad A: Injekční ampulky

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

Příklad B: Čípky

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

Příklad C: Roztok

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

Příklad D: Mast

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

Příklad E: Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy,

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

Příklad F: Povlečené tablety

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

Příklad G: Kapsle

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

Příklad H: Ampule

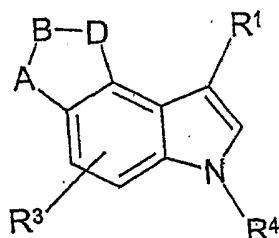
Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Průmyslová využitelnost

Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu, jejich fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty jako ligandy nikotinacetylcholinového receptoru a/nebo serotonergické ligandy jsou vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků zvláště k ošetřování poruch, při kterých excitace nikotinacetylcholinových receptorů vede ke zlepšení klinického obrazu a které jsou charakterizovány nadbytečnou cirkulací serotoninu nebo serotonergickou hyperaktivitou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-chinoxalinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$ nebo $-N=CR^7-CR^8=N-$,

R^1 atom vodíku nebo skupinu Het¹,

R^2 atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, $-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
 $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ nebo $-(CH_2)_n-Het$,

R^3 atom vodíku, Hal, skupinu OH, OA nebo $O-(CH_2)_n-Ar$,

R^4 atom vodíku, skupinu A nebo $-(CH_2)_n-Ar$,

R^5 atom vodíku nebo skupinu A,

R^6, R^7

a R^8 vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo
 $-(CH_2)_n-Ar$, nebo

R^7 a R^8 spolu dohromady alkylenovou skupinu se 3 až 6 atomy
uhlíku,

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

Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž
každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubsti-
tuovaná nebo polysubstituovaná Hal, A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 ,

CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COR⁵, NR⁵CON(R⁵)₂, NR⁵SO₂A,
COR⁵, SO₂NR⁵, S(O)_mA,

cyklo-

alkyl skupinu cykloalkylovou se 3 až 10 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

Het nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou
nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 čle-
ny v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku a/ne-
bo jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři ato-
my kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě
monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován
Hal, A, -[C(R⁵)₂]_o-Ar, -[C(R⁵)₂]_ocykloalkylem, OR⁵,
N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵CON(R⁵)₂,
NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂NR⁵, S(O)_mA a/nebo oxoskupinou,

Het¹ nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou,
bicyklickou nebo tricyklickou heterocyklickou skupinu
s 5 až 10 členy v kruhu obsahující alespoň jeden atom
dusíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě mono-
substituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal,
A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN a/nebo oxoskupinou,

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

m 1 nebo 2,

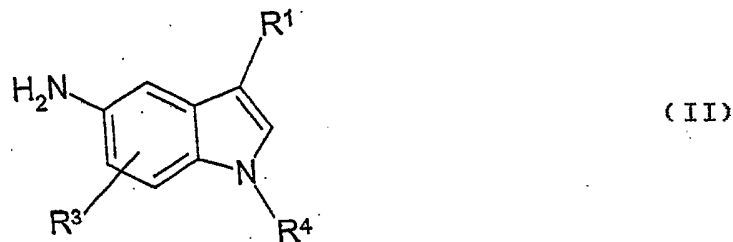
o 0, 1, 2, 3 nebo 4,

jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

2. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-
chinoxalinu podle nároku 1, kde znamená R⁴ atom vodíku.

3. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-chinoxalinu podle nároku 1 nebo 2, kde znamená R^3 atom vodíku.
4. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-chinoxalinu podle nároku 1 až 3, kde znamená R^1 skupinu Het^1 .
5. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-chinoxalinu podle nároku 1 až 4, kde znamená A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6-$, R^6 atom vodíku a R^2 má význam uvedený v nároku 1.
6. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-chinoxalinu podle nároku 1 až 4, kde znamená A-B-D skupinu $-N=CR^7-CR^8=N-$, R^8 atom vodíku a R^7 má význam uvedený v nároku 1.
7. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-chinoxalinu podle nároku 1 ze souboru zahrnujícího
 - a) 9-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin,
 - b) (2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol-2-yl]ethyl)dimethylamin,
 - c) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl-methyl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol,
 - d) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-ylethyl)-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indol,
 - e) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-pyridin-3-yl-3,6-dihydroimidazo[4,5-e]indola jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty.
8. Způsob přípravy derivátů dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I a jejich solí a solvátů podle nároku 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

- a) když znamená A-B-D skupinu $-NR^6-CR^2=N-$, $-N=CR^2-NR^6$, nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^3 a R^4 mají v nároku 1 až 4 uvedený význam,

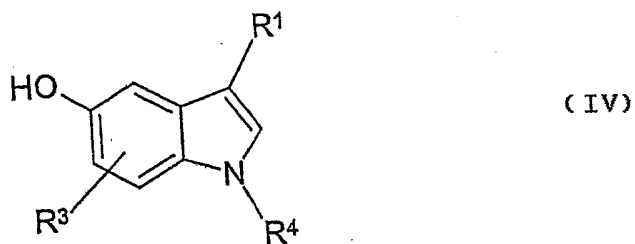
se sloučeninou obecného vzorce III



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

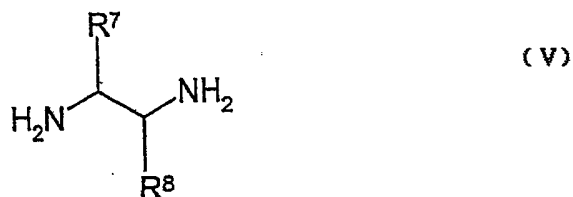
popřípadě se skupina R^1 ve významu atomu vodíku převádí na jinou skupinu R^1 definovnou u nároku 1, nebo

- b) když znamená A-B-D skupinu $-N=CR^7-CR^8=N-$ nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce IV



kde R^1 , R^3 a R^4 mají v nároku 1 až 4 uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce V



kde R^7 a R^8 mají v nároku 1 uvedený význam,
v přítomnosti oxidantu a
popřípadě se skupina R^1 ve významu atomu vodíku převádí na
jinou skupinu R^1 definovnou v nároku 1,

a/nebo

se získaná zásada převádí na některou svoji sůl zpracováním
kyselinou.

9. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-
chinoxalinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7, jeho fyziolo-
gicky přijatelné soli a solváty jakožto léčebně účinná látka.

10. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-
chinoxalinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7, jeho fyziolo-
gicky přijatelné soli a solváty jakožto ligandy nikotinace-
tylcholinového receptoru.

11. Deriváty dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]-
chinoxalinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7, jeho fyziolo-
gicky přijatelné soli a solváty jakožto serotonergické li-
gandy.

12. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že obsahuje alespoň jeden derivát dihydroimidazo[4,5-
-elindolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I po-
dle nároku 1 až 7 a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli ne-
bo solváty.

13. Použití derivátů dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrro-
lo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7 a/
nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro
výrobu léčiva.

14. Použití derivátů dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7 a/ nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro ošetřování poruch, při kterých excitace nikotinacetylcholinových receptorů vede ke zlepšení klinického obrazu.

15. Použití derivátů dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7 a/ nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou psychózy, schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc, amyotropní laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, bulimie, anorexia nervosa nebo jiné poruchy přijímání potravy, nutkavé chování, předmenstruační syndrom, stářím navozené zhoršení paměti a zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice nebo poškození mozku toxickými sloučeninami.

16. Použití derivátů dihydroimidazo[4,5-e]indolu a 7H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7 a/ nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo ošetřování poruch, které jsou charakterizovány nadbytečnou cirkulací serotoninu nebo serotonergickou hyperaktivitou.