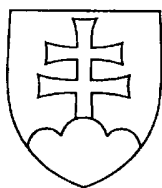


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **5. 4. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 21 217.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 4. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 3. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/03784**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/088139**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1448-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

**C07D498/04,
C07D519/00,
A61K 31/42,
A61K 31/435**

(71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**

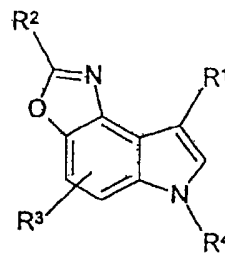
(72) Pôvodca: **Schiemann Kai, Darmstadt, DE;
Böttcher Henning, Darmstadt, DE;
Leibroock Joachim, Pfungstadt, DE;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty 6H-oxazolo[4,5-e]indolu ako ligandy nikotínacetyl-cholínového receptora a/alebo serotonergické ligandy, spôsob ich prípravy a ich použitie**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty, ktoré sú ligandmi nikotínacetylcholínového receptora a/alebo serotonergickými ligandmi a sú vhodné na výrobu liečiva na profylaxiu alebo liečenie chorôb, ako sú psychózy, schizofrénie, depresie, stavy úzkosti, demencie, zvlášť Alzheimerová choroba a demencie Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonová choroba, amyotropná laterálna skleróza, Huntingtonova choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, bulímia, anorexia nervóza alebo iné poruchy prijímania potravy, nutkavé chovanie, predmenstruačný syndróm, vekom navodené zhoršenie pamäti a zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, na liečenie mŕtvice alebo poškodenie mozgu toxickými zlúčeninami a na liečenie porúch, ktoré sú charakterizované nadbytnou cirkuláciou serotonínu alebo serotonergickou hyperaktivitou.

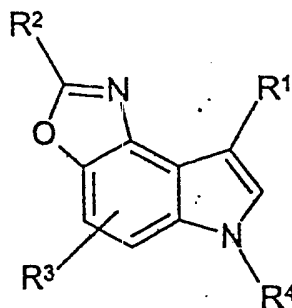


(I)

Deriváty 6H-oxazolo[4,5-e]indolu ako ligandy nikotínacetylcholinového receptora a/lebo serotonergické ligandy, spôsob ich prípravy a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I



(I)

kde znamená

- R¹ atóm vodíka alebo skupinu Het¹,
- R² atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_p-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ alebo $-(CH_2)_n-Het$,
- R³ atóm vodíka, Hal, skupinu OH, OA alebo $O-(CH_2)_n-Ar$,
- R⁴ atóm vodíka, skupinu A alebo $-(CH_2)_n-Ar$,
- R⁵ atóm vodíka alebo skupinu A,
- A lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka,
- Ar skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, pričom každá táto skupina je nesubstituovaná alebo monosubstituovaná alebo polysubstituovaná Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, NR⁵CON(R⁵)₂, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂NR⁵, S(O)_mA,

Cyklo-

alkyl skupinu cykloalkylovú so 3 až 10 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

Het nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcim jeden až štyri atómy dusíka a/lebo jeden až štyri atómy síry a/lebo jeden až štyri atómy kyslíka, pričom heterocyklický kruh je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo 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 , $S(O)_m A$ a/lebo oxoskupinou,

Het¹ nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú, bicyklickú alebo tricyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcim aspoň jeden atóm dusíka, pričom heterocyklický kruh je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný Hal, A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN a/lebo oxoskupinou,

N 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8,

M 1 alebo 2,

O 0, 1, 2, 3 alebo 4,

P 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 a

ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov.

Doterajší stav techniky

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, najmä zlúčeniny vhodné pre výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú vyššie uvedené zlúčeniny obecného vzorca I.

Zistilo sa, že zlúčeniny obecného vzorca I, ich fyziologicky prijateľné soli a solváty sa veľmi dobre znášajú a majú hodnotné farmakologické vlastnosti, pretože pôsobia na ligandy nikotínacetylcholinového receptoru a/lebo serotonergické ligandy.

Z dobre charakterizovanej triedy acetylcholinových receptorov sa niektoré členy podieľajú na určitých poruchách centrálného nervového systému. Známymi účinnými látkami, ktoré sú schopné vzájomne pôsobiť s triedou etylcholinového receptoru, sú napríklad pilokarpín, nikotín, lobelín a epibatidín.

Tieto nikotínacetylcholinové receptory sa môžu deliť na dve hlavné triedy v závislosti na miestach, kde sa vyskytujú.

Prvá trieda zahŕňa neuromuskulárne receptory. Tieto receptory sa ďalej delia na ($\alpha_1\alpha_1\beta E\delta$) a na ($\alpha_1\alpha_1\beta Y\delta$) receptory. Druhá trieda zahŕňa neuronové nikotínacetylcholinové receptory, ktoré sú v ganglii. V tomto prípade sa rozlišujú (β_2 až β_5) a (α_2 až α_9) receptory ("Basic Neurochemistry", vyd. Siegel a kol., Raven Press, New York, 1993).

Zlúčeniny obecného vzorca I sú schopné vzájomne pôsobiť na každý z týchto receptorov. Zlúčeniny obecného vzorca I vzájomne pôsobia najmä dobre s nikotín α_7 receptorom.

In vitro vzájomné pôsobenie s nikotín α_7 receptorom sa môže doložiť napríklad spôsobom, ktorý popísal J.M. Ward a kol. (FEB 270, str. 45 až 48, 1990) alebo D.R.E. Macallan (FEB 226, str. 357 až 363, 1998).

Ďalšie in vitro testy pre nikotínové receptory popísal F.E. D'Amour a kol. (Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3. vydanie, The University of Chicago Press, 1998) alebo B. Latli a kol. (J. Med. Chem. 42, str. 2227 až 2234, 1999).

Serotonergické ligandy sú ligandy 5-HT₃ receptora a/lebo 5-HT₆ receptora.

5-HT₆ receptory vytvárajú podrodinu 5-HT receptorov. Neuro-prenášač 5-hydroxytryptamín (5-HT), známy tiež ako serotonín, je dôležitým regulačným neurotransmitterom v mozgu, ktorého pôsobenie je podporené rodinou receptorov, ktoré, podľa doterajších poznatkov, obsahujú 13 G-proteinové kopulované receptory a iontový kanál.

Najväčšia hustota serotonínových 5-HT₆ receptorov v mozgu je v tuberculum olfactorium, v jadre nucleus accumbens, v striate, v gyrus dentatus a v CA1-3 úsekoch hippocampu. Tieto úseky sú zahrnuté vo zvlášť veľkej miere v psychiatrických poruchách, ako sú napríklad schizofrénia alebo depresia. Okrem toho je známe z pokusov na zvieratách, že podávanie 5-HT₆ antimediatorových oligonukleidov spôsobuje syndróm chovania, ktoré odpovedá chovaniu dopamínových agonistov. Okrem toho hyperaktivita dopaminergického neurotransmitterového systému je patofyziologicky doprevádzaná v schizofrénii (dopamínová hypotéza schizofrénie). Avšak dysfunkcia dopamínového systému sa zistila tiež v rôznych klinických formách depresie. Okrem toho veľký počet osvedčených a tiež najnovších terapeutických činidiel, používaných na ošetrovanie týchto psychiatrických porúch v klinickej praxi sa viaže na 5-HT₆ receptor. V tejto súvislosti sa zvlášť upozorňuje na atypické neuroleptika (napríklad clozapín) a na tricyklické antidepresanty (napríklad amitriptylín).

Okrem toho sa zistilo štúdiom pokusov na zvieratách, že T-HT₆ receptory v mozgu radí cholinergickú neurotransmisiiu. Cholinergiká sa používajú v chorobných poruchách pamäti, ako je napríklad Alzheimerová choroba.

Účinnosť zlúčenín obecného vzorca I ako inhibítorov 5-HT₃ receptoru sa môže stanoviť spôsobom, ktorý popísal Richardson a kol. (Nature 316, str. 126, 1985) alebo spôsobom, ktorý popísal Watling a kol. (European J. Pharmacol. 149, str. 397, 1988). Za týmto účelom zlúčeniny antagonizujú pôsobenie serotonína na 5-HT₃ receptory, ako je napríklad serotonínom navodený Bezold-Jarischov reflex (spôsob je popísaný v časopise J. Pharm. Pharmacol. 40, str. 301 až 302, 1980 a Nature 316, str. 126 až 131, 1985). Okrem toho zlúčeniny vytesňujú zlúčeninu ³H-GR65630, ktorá je známa ako selektívny 5-HT₃ ligand z homogenizovaného tkaniva z endorinálneho kortexu krysy (Europ. J. Pharmacol. 159, str. 157 až 164, 1989).

Ako choroby, ktoré je možné ošetrovať zlúčeninami obecného vzorca I, sa uvádzajú psychózy, schizofrénie, depresie, stavy úzkosti, demencia, zvlášť Alzheimerová choroba a demencie Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonová choroba, amyotropná laterálna skleróza, Huntingtonová choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, bulímia, anorexia nervóza alebo iné poruchy prijímania potravy, nutkavé chovanie, predmenstruačný syndróm, vekom navodené zhoršenie pamäti a zmiernenia alebo odstránenia symptómov nikotínovej závislosti. Zlúčeniny obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli sú preto vhodné ako terapeuticky účinné látky pre ošetrovanie porúch centrálného nervového systému.

Zlúčeniny obecného vzorca I sú vhodné pre ošetrovanie porúch, ktoré sú charakterizované nadmernou cirkuláciou serotonína alebo serotonergickou hyperaktivitou. Takéto

poruchy zahŕňajú najmä psychózy, nevoľnosť a zvracanie (ku ktorým dochádza napríklad v priebehu chemoterapeutického alebo radioterapeutického ošetrovania rakovinového ochorenia), dráždivý črevný syndróm a demencia alebo iné poruchy vnímania, migrény a návykové choroby.

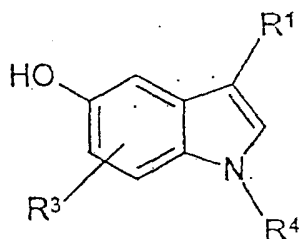
Zlúčeniny obecného vzorca I a ich soli a solváty sú tiež vhodné ako medziprodukty pre prípravu iných liečebne účinných zložiek.

Vynález sa týka zlúčenín obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných adičných solí s kyselinami. Vynález sa tiež týka solvátov, napríklad hydrátov alebo alkoholátov týchto zlúčenín.

Solvátmi zlúčenín obecného vzorca I sa mienia adukty molekúl inertného rozpúšťadla na zlúčeniny obecného vzorca I, ktoré sa vytvárajú v dôsledku vzájomných príťažlivých síl. Ako príklady solvátov sa uvádzajú monohydráty alebo dihydráty alebo adičné zlúčeniny s alkoholmi, napríklad s metanolom alebo s etanolom.

Pokiaľ majú skupiny jeden asymetrický atóm uhlíka, pričom rôzna konfigurácia môže byť zavedená skupinami R^1 až R^4 , napríklad 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylom pre význam R^1 , môžu byť zlúčeniny obecného vzorca I v rôznych opticky aktívnych formách alebo ako racemáty alebo ako zmesi racemátov.

Podstatou vynálezu sú teda zlúčeniny obecného vzorca I a ich soli a solváty. Spôsob prípravy zlúčenín obecného vzorca I a ich soli a solvátov spočíva podľa vynálezu v tom, že sa necháva reagovať zlúčenina obecného vzorca II



(II)

kde R^1 , R^3 a R^4 majú u obecného vzorca I uvedený význam, so zlúčeninou obecného vzorca III



kde R^2 má u obecného vzorca I uvedený význam, v prítomnosti oxidantu a

prípadne sa skupina R^1 vo významu atómu vodíku prevádza na inú skupinu R^1 definovanú u obecného vzorca I

a/lebo

sa získaná zásada prevádza na niektorú svoju soľ spracovanou kyselinou.

Podstatou vynálezu sú tiež zlúčeniny obecného vzorca I a/lebo ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty ako liečebne účinné látky.

Podstatou vynálezu sú tiež zlúčeniny obecného vzorca I a/lebo ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty ako ligandy nikotínacetylcholínového receptora.

Vynález sa tiež týka zlúčenín obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov ako serotonergických ligandov.

Všetky symboly, ktoré sa vyskytujú viacej než raz, napríklad A alebo Hal, majú na sebe nezávislý význam.

Vo vyššie uvedených vzorcoch sa symbolom A mieni lineárna alebo rozvetvená alkylová skupina s 1 až 10, s výhodou s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10 atómami uhlíka. Alkylovou skupinou s 1 až 100 atómami uhlíka je s výhodou skupina metylová, ďalej etylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, sek-butylová alebo terc-butylová, ďalej tiež n-pentylová, 1-, 2- alebo 3-metylbutylová, n-hexylová, 1-, 2-, 3- alebo 4-metylpentylová, n-heptylová n-oktylová, n-nonylová alebo n-decylová skupina.

S výhodou sa alkylom mieni skupina metylová, izopropylová, n-propylová alebo 1-etylentylová skupina.

Symbol Ar znamená skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, pričom každá táto skupina je nesubstituovaná alebo monosubstituovaná alebo polysubstituovaná Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COR⁵, NR⁵CON(R⁵)₂, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂NR⁵, S(O)_mA, kde A má vyššie uvedený význam a R⁵ a m majú nižšie uvedený význam.

S výhodou znamená Ar nesubstituovanú alebo substituovanú skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, ako je zvlášť s výhodou skupina fenylová, o-, m- alebo p-tolylová, o-, m- alebo p-etylfenylová, o-, m- alebo p-propylfenylová, o-, m- alebo p-izopropylfenylová, o-, m- alebo p-terc-butylfenylová, o-, m- alebo p-trifluórmetylfenylová, o-, m- alebo p-aminofenylová, o-, m- alebo p-hydroxyfenylová, o-, m- alebo p-nitrofenylová, o-, m- alebo p-(trifluórmetoxy)fenylová, kyanofenylová, o-, m- alebo p-metoxifyenylová, o-, m- alebo p-etoxyfenylovú, o-, m- alebo p-fluórfenylovú, o-, m- alebo p-bromfenylová, o-, m- alebo p-chlórfenylová, o-, m- alebo p-(difluórmetoxy)fenylová, o-, m- alebo p-(fluórmetoxy)fenylová skupina ďalej s výhodou skupina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-difluórfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dichlórfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dibromfenylová, 2-chlór-3-metylfenylová, 2-chlór-4-metylfenylová, 2-chlór-5-metyl-fenylová, 2-chlór-6-metylfenylová, 2-metyl-3-chlórfenylová, 2-metyl-4-chlórfenylová, 2-metyl-5-chlórfenylová, 2-metyl-6-chlórfenylová, 3-chlór-4-metylfenylová, 3-chlór-5-metylfenylová alebo 3-metyl-4-chlórfenylová skupina, skupina 2-bróm-3-metylfenylová, 2-bróm-4-metylfenylová, 2-bróm-5-metylfenylová, 2-bróm-6-metylfenylová, 2-metyl-3-brómfenylová, 2-metyl-4-brómfenylová, 2-metyl-5-brómfenylová, 2-metyl-6-brómfenylová, 3-bróm-4-metylfenylová, 3-bróm-5-metylfenylová

alebo 3-metyl-4-brómfenylová skupina, 2,4- alebo 2,5-dinitrofenylová, 2,5- alebo 3,4-dimetoxyfenylová, 3-nitro-4-chlórfenylová, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6-alebo 3,4,5-trichlórfenylová, 2,4,6-triterc-butylfenylová skupina, ďalej s výhodou skupina 2-nitro-4-(trifluórmetyl) fenyllová, 3,5-di(trifluórmetyl)fenyllová, 2,5-dimetylfenylová, 2-hydroxy-3,5-dichlórfenylová, 2-fluór-5- alebo -4-fluór-3-(trifluórmetyl) fenyllová, 4-chlór-2- alebo -4-chlór-3-(trifluórmetyl)fenyllová, 2-chlór-4- alebo -2-chlór-5-(trifluórmetyl)fenyllová, 4-bróm-2- alebo 4-bróm-3-(trifluórmetyl)fenyllová, p-jódfenylová, 2-nitro-4-metoxyfenyllová, 2,5-dimethoxy-4-nitrofenyllová, 2-methyl-5-nitrofenyllová, 2,4-dimetyl-3-nitrofenyllová, 4-fluór-3-chlór-fenylová, 4-fluór-3,5-dimetylfenylová, 2-fluór-4-brómfenylová, 2,5-difluór-4-brómfenylová, 2,4-dichlór-5-metylfenylová, 3-bróm-6-metoxyfenyllová, 3-chlór-6-metoxyfenyllová, 2-metoxy-5-metylfenylová alebo 2,4,6-triizopropylfenyllová skupina.

Predovšetkým s výhodou Ar ako skupina $-(CH_2)_n-Ar$, kde znamená n nulu je skupina fenyllová alebo o-metoxyfenyllová.

Skupinou $-(CH_2)_n-Ar$ je arylalkyllová skupina, pokiaľ má Ar niektorý z vyššie uvedených významov a kde n znamená 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8. Arylalkyllovou skupinou $-(CH_2)_n-Ar$, kde n neznamená nulu, je s výhodou skupina benzylová, fenyletylová, fenylpropylová, fenylbutylová, fenylpentylová, fenylhexylová, fenylheptylová, naftylmetylová, naftyletylová, naftylpropylová alebo naftylbutylová skupina. Predovšetkým s výhodou znamená $-(CH_2)_n-Ar$ skupinu benzylovú alebo fenyletylovú.

Cykloalkyllovou skupinou s 3 až 10 atómami uhlíka je s výhodou skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová alebo 2,6,6-trimetylbicyklo[3.1.1]heptylová skupina.

Cykloalkylovou skupinou sa však rovnako mieni skupina monocyklická alebo bicyklická terpenová, s výhodou skupina p-mentanová, mentolová, pinanová, bornanová alebo kafrová, vrátane všetkých známych stereoizomérnych foriem alebo skupina adamantylová. Kafrovou skupinou sa mieni ak skupina L-kafrová tak D-kafrová.

Cykloalkylovou skupinou sa predovšetkým s výhodou mieni skupina 2,6,6-trimetylbicyklo[3.1.1]heptylová.

Symbolom Hal sa mieni atóm fluóru, chlóru brómu alebo jódu. Zvlášť s výhodou znamená Hal atóm fluóru, chlóru alebo brómu.

Symbol Het znamená nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi kruhu obsahujúceho jeden až štyri atómy dusíka, jeden až štyri atómy síry a/lebo jeden až štyri atómy kyslíka, pričom heterocyklický kruh je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný Hal, A, $-[C(R^5)_2]_O-Ar$, $-[C(R^5)_2]_O$ cykloalkylom, 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 , $S(O)_m A$ a/lebo oxoskupinou, kde A, Hal, Ar a cykloalkyl majú vyššie uvedený význam a R^5 , o a m majú nižšie uvedený význam.

S výhodou znamená Het substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu 2- alebo 3-furylovú, 2- alebo 3-tienylovú, 1-, 2- alebo 3-pyrrolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5-imidazolylovú, 3-, 4- alebo 5-pyrazolylovú, 2-, 4- alebo 5-oxazolylovú, 3-, 4- alebo 5-izoxazolylovú, 2-, 4- alebo 5-tiazolylovú, 3-, 4- alebo 5-izotiazolylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, 2-, 4-, 5- alebo 6-pyrimidínylovú, ďalej s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- alebo -5-ylovú, 1,2,4-triazol-1-, -4- alebo -5-ylovú, 1- alebo 5-tetrazolylovú, 1,2,3-oxadiazol-4- alebo -5-ylovú, 1,2,4-oxadiazol-3- alebo -5-ylovú, 1,3,4-tiadiazol-2- alebo -5-ylovú, 1,2,4-tiadiazol-3- alebo -5-ylovú, 1,2,3-tiadiazol-4-

alebo -5-ylovú, 2-, 3-, 4-, 5- alebo 6-2H-tiopyranylovú, 2-,3- alebo 4-4H-tiopyranylovú, 3- alebo 4-pyridazinylovú, pyrazinylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzofurylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzotienylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-1H-indolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5- benzimidazolylovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzopyrazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzoxazolylovú, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzisoxazolylovú, benzo-1,3-dioxol-5-ylovú, -6-ylovú, -7-ylovú alebo 4-ylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzthiazolylovú, 4- alebo 5- -benztiadiazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzisotiazolylovú, 4-, 5-, 6- alebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinolínylovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-izochinolínylovú, 1-, 2-, 3-, 4- alebo 9-karbazolylovú, 1-,2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- alebo 9-akridinylovú, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-cinnolinylovú, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinazolínylovú skupinu. Heterocyklická skupina môže byť čiastočne alebo plne hydrogenovaná. Preto symbol Het môže tiež znamenať napríklad skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- alebo -5-furylovú, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- alebo -5-furylovú, tetrahydro-2- alebo -3-furylovú, 1,3-dioxolan-4-ylovú, tetrahydro-2- alebo -3-tienylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrrolylovú, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrrolylovú, 1-, 2- alebo 3-pyrrolidínylovú, tetrahydro-1-, -2- alebo -3-pyrrolylovú, tetrahydro-1-, -2- alebo -4-imidazolylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- alebo -7-1H-indolylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrazolylovú, tetrahydro-1-, -3- alebo -4-pyrazolylovú, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- alebo -4-pyridylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- alebo -6-pyridylovú, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- alebo -6-pyridylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-piperidinylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-azepanylovú, 2-, 3- alebo 4-morfolinylovú, tetrahydro-2-, -3- alebo 4-pyranylovú, 1,4-dioxanylovú, 1,3-dioxan-2-, -4- alebo -5-ylovú, hexahydro-1-,

-3- alebo -4-pyridazinylovú, hexahydro-1-, -2-, -4- alebo -5-pyrimidinylovú, 1-, 2- alebo 3-piperazinylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo 8-chinolinylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo 8-izochinolinylovú skupinu.

Predovšetkým znamená Het skupinu 2- alebo 3-tienylovú, imidazol-1-ylovú, pyridín-3-ylovú, benzotienyl-3-ylovú, 6-metoxy-1H-indol-3-ylovú, benzo-1,3-dioxol-5-ylovú, tetrahydrofurán-2-ylovú, morfolín-4-ylovú, 4-metylperidín-1-ylovú, alebo 2-oxopyrrolidín-1-ylovú skupinu.

Symbol $-(CH_2)_n$ -Het znamená zvlášť s výhodou skupinu pyridín-3-ylovú, tienyl-2-ylovú, benzo-1,3-dioxol-5-ylovú, tetrahydrofurán-2-ylovú, benzotien-3-ylovú, tien-3-ylmetylovú, 6-metoxy-1H-indol-3-ylmetylovú, morfolín-4-yletylovú, 2-oxopyrrolidín-1-yletylovú, (4-metyl)peridín-1-yletylovú alebo imidazol-1-yletylovú skupinu.

Symbol Het¹ znamená nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú, bicyklickú alebo tricyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcim aspoň jeden atóm dusíka, pričom heterocyklický kruh je poprípade monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN a/lebo oxoskupinou, kde A má vyššie uvedený význam a R⁵ nižšie uvedený význam.

S výhodou znamená Het¹ substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu 1-, 2- alebo 3-pyrrolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5-imidazolylovú, 3-, 4- alebo 5-pyrazolylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, 2-, 4-, 5- alebo 6-pyrimidinylovú, ďalej s výhodou skupinu 3- alebo 4-pyridazinylovú, pyrazinylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-1H-indolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5-benzimidazolylovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzpyrazolylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinolinylovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-

izochinolínylovú, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-cinnolínylovú, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-ftalazínylovú, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- alebo 8- chinoxalínylovú alebo 2-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8- chinazolínylovú skupinu. Heterocyklická skupina môže byť čiastočne alebo plne hydrogenovaná. Preto symbol Het¹ môže také znamenať napríklad skupinu 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrrolylovú, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrrolylovú, 1-, 2- alebo 3-pyrrolidínylovú, tetrahydro-1-, -2- alebo -3-pyrrolylovú, tetrahydro-1-, -2- alebo -4-imidazolylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -4-, -5-, -6- alebo -7-1H-indolylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrazolylovú, tetrahydro-1-, -3- alebo -4-pyrazolylovú, 1,5-dihydroimidazol-4-on-2- alebo -5-ylovú, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- alebo -4-pyridylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- alebo -6-pyridylovú, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- alebo -6-pyridylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-piperidínylovú, 1-2-, 3- alebo 4-azepanylovú, tetrahydro-2-, -3- alebo 4-pyranylovú, hexahydro-1-, -3- alebo -4-pyridazínylovú, hexahydro-1-, -2-, -4- alebo -5-pyrimidínylovú, 1-, 2- alebo 3-piperazínylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo -8-chinolínylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo 8-isochinolínylovú alebo 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovú skupinu. Synonymom pre 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovú skupinu je skupina chinuklidín-3-ylová. Heterocyklické kruhy môžu byť tiež monosubstituované alebo disubstituované skupinou =O alebo NHR⁵.

Zvlášť s výhodou znamená Het¹ skupinu azabicyklo[2.2.2]-okt-3-ylovú, piperidín-3-ylovú, piperidín-4-ylovú alebo 1-metylpiperidín-4-ylovú skupinu.

Symbol R¹ znamená atóm vodíka alebo skupinu Het¹, kde Het¹ má vyššie uvedený význam. Symbol R¹ znamená s výhodou atóm vodíka, skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovú,

piperidín-3-ylovú, piperidín-4-ylovú alebo 1-methylpiperidín-4-ylovú skupinu.

Symbol R^2 znamená atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$, $-(CH_2)_p-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ alebo $-(CH_2)_n-Het$, kde R^5 má nižšie uvedený význam a kde znamená n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 a p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8. Zvlášť s výhodou R^2 znamená skupinu A, cykloalkylovú, Ar alebo Het, index n s výhodou 0, 1 alebo 2 a p s výhodou 1 alebo 2. Predovšetkým R^2 znamená atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, fenylovú, o-metoxyfenylovú, pyridín-3-ylovú, tien-2-ylovú, benzo- -1,3-dioxol-5-ylovú, tetrahydrofuran-2-ylovú, benzotien-3-ylovú, metoxymetylovú, tien-3-ylmetylovú, 6-metoxy-1H-indol-3-ylmetylovú, 2-dimetylaminoetylovú, morfolín-4-yletylovú, 2-oxopyrrolidín-1-yletylovú, (4-metyl)piperidín-1-yletylovú alebo imidazol-1-yletylovú skupinu.

Symbol R^3 znamená atóm vodíka, Hal, skupinu OH, OA alebo $O-(CH_2)_n-Ar$, kde Hal, A, Ar a n majú vyššie uvedený význam. S výhodou znamená R^3 atóm vodíka.

Symbol R^4 znamená atóm vodíka, skupinu A alebo $-O(CH_2)_n-Ar$, kde A, Ar a n majú vyššie uvedený význam. S výhodou znamená R^4 atóm vodíka.

Symbol R^5 znamená atóm vodíka alebo skupinu A, kde A má vyššie uvedený význam.

Symbol $-(CH_2)_p-OR^5$ znamená zvlášť s výhodou metoxymetylovú skupinu. Symbol $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$ znamená zvlášť s výhodou 2-dimetylaminoetylovú skupinu.

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

Vynález sa teda týka najmä zlúčenín obecného vzorca I, v ktorých aspoň jeden zo symbolov má vyššie uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín obecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny dielčích vzorcov Ia až Ij, kde zvlášť neuvedené symboly majú význam uvedený u obecného vzorca

I, pričom však znamená v obecných vzorcoch:

- Ia R^4 atóm vodíka;
- Ib R^3 atóm vodíka;
- Ib R^3 atóm vodíka a
 R^4 atóm vodíka;
- Id R^1 atóm vodíka;
- Ie R^1 skupinu Het¹;
- If R^1 atóm vodíka, skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovú, piperidín-3-ylovú, piperidín-4-ylovú alebo 1-metyl-piperidín-4-ylovú;
- Ig R^1 atóm vodíka,
 R^2 atóm vodíka, skupinu $(CH_2)_n$ -Het alebo $-(CH_2)_n-N(R^5)_2$,
 R^3 atóm vodíka,
 R^4 atóm vodíka a
 R^5 skupinu A;
- Ih R^1 skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovú,
 R^2 atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, $-(CH_2)_n$ -Ar, $-(CH_2)_p$ -OR⁵, $-(CH_2)_n$ -Het alebo $-(CH_2)_p$ -N(R⁵)₂,
 R^3 atóm vodíka,
 R^4 atóm vodíka a

- R⁵ skupinu A;
- Ii R¹ skupinu piperidín-4-ylovú alebo 1-metylpiperidín-4-ylovú,
- R² atóm vodíka, skupinu A, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$ alebo $-(\text{CH}_2)_p\text{-N}(\text{R}^5)_2$,
- R³ atóm vodíka,
- R⁴ atóm vodíka a
- R⁵ skupinu A;
- Ij R² atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, fenylovú, o-metoxifyenylovú, pyridín-3-ylovú, tien-2-ylovú, benzo-1,3-dioxol-5-ylovú, tetrahydrofurán-2-ylovú, benzotien-3-ylovú, metoxymetylovú, tien-3-yl-metylovú, 6-metoxy-1H-indol-3-ylmetylovú, 2-di-metylaminoetylovú, morfolín-4-yletylovú, 2-oxo-pyrrolidín-1-yletylovú, (4-metyl)piperidín-1-yletylovú alebo imidazol-1-yletylovú skupinu.

Obzvlášť výhodné sú nasledujúce zlúčeniny obecného vzorca

I:

- a) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(5-metoxy-1H-indol-3-ylmetyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- b) 8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol,
- c) 8-piperidín-4-yl-2-tiofen-2-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol,
- d) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-tiofen-2-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- e) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- f) 2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol

a ich fyziologicky prijateľné soli.

Zlúčeniny obecného vzorca I a východzie látky pre ich prípravu sa pripravujú o sebe známymi spôsobmi, ktoré sú popísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako 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 reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať o sebe známe, tu bližšie nepopísované varianty.

Východzie látky sa môžu popripade vytvárať in situ, to znamená že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa reakčná zmes ihneď používa pre prípravu zlúčenín obecného vzorca I. Je však tiež možno uskutočňovať reakciu po stupňoch.

Zlúčeniny obecného vzorca I sa môžu s výhodou získať reakciou zlúčenín obecného vzorca II, kde R^1 , R^3 a R^4 majú u obecného vzorca I uvedený význam, so zlúčeninami obecného vzorca III, kde R^2 má u obecného vzorca I uvedený význam.

Zlúčeniny obecného vzorca II a spôsob ich prípravy sú popísané v európskom patentovom spise číslo EP 450345 (EP450345 B1: stĺpec 3, riadok 8 až stĺpec 4, riadok 38). Na európsky patentový spis číslo EP 450345 sa preto tu poukazuje.

Amíny obecného vzorca III sú obecné známe alebo sú obchodne dostupné; zlúčeniny obecného vzorca III, ktoré nie sú známe, sa môžu ľahko pripravovať ako známe zlúčeniny.

Reakcia zlúčenín obecného vzorca II s amínmi obecného vzorca III sa uskutočňuje v prítomnosti oxidačného činidla. Ako vhodné oxidačné činidlá sa uvádzajú oxid manganičitý (MnO_2), peroxid vodíka (H_2O_2), ozón (O_3), manganistan draselný, oxid chromitý, chróman sodný alebo chróman draselný.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretan alebo tetrachlórmétán, chloroform alebo dichlórmétan; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxan; glykolétery ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanon; amidy ako acetamid, N-metylpyrrolidon (NMP), dimetylacetamid, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); sírouhlík; karboxylové kyseliny ako je kyselina mravčia alebo octová; nitrozlúčeniny ako nitrométán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

V závislosti na reakčných podmienkach je reakčná teplota približne v rozmedzí -10 až 150°C , spravidla v rozmedzí 0 až 130°C , s výhodou 0 až 50°C a najvýhodnejšie sa reakcia prevádza pri teplote miestnosti. V závislosti na reakčných podmienkach je reakčná doba v rozmedzí niekoľkých minút až niekoľkých dní.

Zásada obecného vzorca I sa môže kyselinou prevádzať na príslušnú adičnú soľ s kyselinou. Vhodnými kyselinami pre túto reakciu sú kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, halogénovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, dusičná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvlášť alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosytné alebo niekoľkosytné karboxylové, sulfonové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propionová, pivalová, dietyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mliečna, vinná, jablčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropiónová, citrónová, glukonová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metán-

sulfonová, etansulfonová, etandisulfonová, 2-hydroxy-etansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina.

Voľné zásady obecného vzorca I sa môžu poprípade uvoľňovať zo svojich solí spracovaním silnými zásadami, ako sú hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný tak dlho, až keď v molekule nie sú obsiahnuté žiadne kyslé skupiny.

Vynález sa tiež týka liečebne účinných látok podľa vynálezu ako ligandov nikotínacetylcholinového receptora a/lebo serotonergických ligandov pre profylaxiu a ošetrovanie chorôb, ako sú schizofrénia, depresia, stavy úzkosti, demencia, Alzheimerová choroba a demencia Lewy Bodies, neurodegeneratívne porúchy, Parkinsonová choroba a Huntingtonová choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, vekom navodené zhoršenie pamäti, pre zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, pre ošetrovanie mŕtvice a poškodenie mozgu toxickými zlúčeninami.

Vynález sa týka tiež farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I a/lebo jej fyziologicky prijateľné soli alebo solváty. Za týmto účelom sa zlúčeniny obecného vzorca I môžu prevádzať na vhodnú dávkovaciu formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/lebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou a poprípade v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú v úvahu anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné pre enterálne (napríklad orálne) alebo pre parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami obecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, poly-

etylénglykoly, glyceroltriacetát, želatína, uhlohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastek a vazelína. Pre orálne použitie sa hodia zvlášť tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsule, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, pre rektálne použitie čípky, pre parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, pre topické použitie masti, krémy a pudry. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať pre prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilovať a/lebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú činidlá klzné, konzervačné a stabilizačné a/lebo zmáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, pufre, farbivá, chuťové prísady a/lebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny obecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach podobných ako obchodne známe prostriedky, (napríklad Taerín), s výhodou v dávke približne 5 až 100 mg, zvlášť 10 až 40 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,5 až 1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí na najrôznejších faktoroch, ako sú napríklad účinnosť určité použité zlúčeniny, vek, telesná hmotnosť, všeobecný zdravotný stav, pohlavie, strava, okamžik a cesta podania, rýchlosť vylučovania, kombinácia liečiv a závažnosť určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Zlúčeniny obecného vzorca I podľa vynálezu sa používajú pre prípravu liečiv na ošetrovanie porúch založených na dysfunkcii nikotínacetylcholinových receptorov.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín obecného vzorca I a/lebo ich fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie porúch, pri ktorých viazanie

nikotínacetylcholínových receptorov vedie k zlepšeniu klinického obrazu.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín obecného vzorca I a/lebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov pre prípravu liečiv pre profylaxiu alebo ošetrovanie chorôb, ako sú psychózy, schizofrénie, depresie, stavy úzkosti, demencie, zvlášť Alzheimerová choroba a demencie Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonová choroba, amyotropná laterálna skleróza, Huntingtonová choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, bulímia, anorexia neuróza a iné poruchy prijímania potravy, nutkavé chovanie, predmentruačný syndróm, vekom navodené zhoršenie pamäti, pre zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, pre ošetrovanie mŕtvice a poškodenie mozgu toxickými zlúčeninami.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín obecného vzorca I a/lebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie porúch, ktoré sú charakterizované nadmernou cirkuláciou serotonína alebo serotonergickou hyperaktivitou zvlášť pre ošetrovanie nevoľnosti a zvracania.

I bez uvádzania ďalších podrobností sa predpokladá, že pracovníci v obore sú schopní využívať v najširšej miere vyššie popísané skutočnosti. Výhodné uskutočnenia sú preto mienené iba ako objasnenie bez akéhokoľvek obmedzovania vynálezu.

Vynález objasňujú, nijak však neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Teploty sa uvádzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia znamená: Poprípade sa odstraňuje rozpúšťadlo, poprípade sa pridáva voda, poprípade podľa konštitúcie konečného produktu sa

hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlormetánom, prevádza sa oddelenie fáz, vysušenie organickej fáze síranom sodným, filtrácie, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéle a/lebo kryštalizáciou. Čistené zlúčeniny sa popri prípade sušia vymrazovaním.

Hmotová spektrometria (MS): ESI (elektrosprejová ionizácia (M+H)⁺

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Pridá sa 0,5 mmol metylamínu a 4,13 mmol oxidu manganičitého do roztoku 0,4 mmol 5-hydroxy-1H-indolu v 3 ml dimetylformamidu (DMF) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 18 hodín. Suspenzia sa prefiltruje cez celit a spracuje sa obvyklým spôsobom, čím sa získa 6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 159.

Reakciou voľnej zásady s 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej v metanole sa získa 6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Príklad 2

Podobne ako podľa príkladu 1 reakciou 5-hydroxy-1H-indolu s N¹,N¹-dimetylpropan-1,3-diaminom sa získa dimetyl-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)etyl]amin, ESI 230; za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ dimetyl-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)etyl]aminhydrochlorid; s 3-imidazol-1-ylpropylamínom sa získa 2-(2-imidazol-1-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 253;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2-(2-imidazol-1-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 3-(4-metylpiperazín-1-ylpropyl)amínom sa získa

2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI
285;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol-hy-
drochlorid;

s 3-morfolín-4-ylpropylamínom sa získa

2-(2-morfolín-4-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 272;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2-(2-morfolín-4-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidín-2-onom

1-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)etyl]pyrrolidín-2-on, ESI
270;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
1-[2-(6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)etyl]pyrrolidín-2-onhydro-
chlorid;

s C-pyridín-3-ylmetylamínom sa získa

2-pyridín-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 236;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2-pyridín-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-(6-metoxy-1H-indol-3-yl)etylamínom sa získa

2-(6-metoxy-1H-indol-3-ylmetyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI
318;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2-(6-metoxy-1H-indol-3-ylmetyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydro-
chlorid.

Príklad 3

Podobne ako podľa príkladu 1 reakciou 3-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktanu

s butylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s benzylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-fenyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 3-morfolín-4-ylpropylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-morfolín-4-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s C-benzo[b]tiofén-3-ylmetylaminom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-benzo[b]tiofén-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-(6-metoxy-1H-indol-3-yl)etylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(5-metoxy-1H-indol-3-ylmetyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s C-(tetrahydrofurán-3-yl)metylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(tetrahydrofurán-2-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 3-(4-metylpiperazín-1-yl)propylamínom sa získa

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)-etyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 395;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)-etyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 3-imidazol-1-ylpropylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-etylhexylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(1-etylpentyl)-6H-oxazolo-
[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-metoxybenzylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyvráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-metoxyfenyl)-6H-oxazolo-
[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-metoxyethylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyvráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-metoxymetyl-6H-oxazolo-[4,5-
e]indolhydrochlorid;

s etylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyvráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-metyl-6H-oxazolo[4,5-e]-
indolhydrochlorid;

s izobutylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyvráža soľ

8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-izopropyl-6H-oxazolo[4,5-e]-
indolhydrochlorid;

s C-benzo-1,3-dioxol-5-ylmetylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-benzo-1,3-dioxol-5-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidín-2-onom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
1-2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol}-2-yl]etylpyrrolidín-2-onhydrochlorid;

s C-(2,6,6-trimetylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)metylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2,6,6-trimetylbicyklo[3.1.1]hept-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s metylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-tiofén-2-yletylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-tiofén-2-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s C-pyridín-3-ylmetylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-pyridín-3-yl-6H-oxazolo[4,5-
e]indolhydrochlorid;

s N¹,N¹-dimetylpropan-1,3-diamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
{2-[8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-
-yl]etyl}dimetylamínhydrochlorid;

s 2-(6-metoxý-1H-indol-3-yl)etylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(6-metoxý-1H-indol-3-ylme-
tyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Príklad 4

Podobne ako podľa príkladu 1 reakciou 3-(1-
metylpiperidín-4-yl)-1H-indol-5-olu s butylamínom sa získa
8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI
298;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-
hydrochlorid;

s benzylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-fenyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-tiofén-2-yletylamínom sa získa

8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-tiofén-2-ylmetyl-6H-oxazolo-[4,5-e]indol, ESI 352;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-tiofén-2-ylmetyl-6H-oxazolo-[4,5-e]indolhydrochlorid;

s N¹,N¹-dimetylpropán-1,3-diamínom sa získa

dimetyl-{2-[8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]etyl}amín, ESI 327;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ dimetyl-{2-[8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]etyl}aminhydrochlorid;

s 2-(6-metoxý-1H-indol-3-yl)etylamínom sa získa

2-(6-metoxý-1H-indol-3-ylmetyl)-8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 416;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2-(6-metoxý-1H-indol-3-ylmetyl)-8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s C-benzo[b]tiofén-3-ylmetylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2-benzo[b]tiofén-3-yl-8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo-[4,5-e]indolhydrochlorid;

s metylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidín-2-onem sa získa

1-{2-[8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl]-
etyl}pyrrolidín-2-on, ESI 367;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža

soľ {1-2-[8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-
yl]-etyl}pyrrolidín-2-onhydrochlorid;

s 3-morfolín-4-ylpropylamínom sa získa

8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-(2-morfolín-4-yletyl)-6H-oxazolo-
[4,5-e]indol, ESI 369;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-(2-morfolín-4-yletyl)-6H-oxazolo-
[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 3-(4-metylpiperazín-1-yl)propylamínom sa získa

2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-8-(1-metylpiperidín-4-yl)-
6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 383;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-8-(1-metylpiperidín-4-yl)-
6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 3-imidazol-1-yl)propylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

2-(2-imidazol-1-yletyl)-8-(1-metylpiperidín-4-yl)-6H-oxazolo-
[4,5-e]indolhydrochlorid;

s pyridín-3-ylmetylamínom sa získa

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

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-pyridín-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-indolhydrochlorid.

Príklad 5

Podobne ako podľa príkladu 1 reakciou 3-piperidín-4-yl-1H-indol-5-olu s 2-tiofén-3-yletylamínom sa získa

8-piperidín-4-yl-2-tiofén-3-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 338;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-piperidín-4-yl-2-tiofén-3-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 2-tiofén-2-yletylamínom sa získa

8-piperidín-4-yl-2-tiofén-2-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 338;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-piperidín-4-yl-2-tiofén-2-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s pyridín-3-ylmetylamínom sa získa

8-piperidín-4-yl-2-pyridín-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 319;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-piperidín-4-yl-2-pyridín-3-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s N¹,N¹-dimetylpropan-1,3-diamínom sa získa

dimetyl-[2-(8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)etyl]amín, ESI 313;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ dimetyl-[2-(8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)-etyl]amínhydrochlorid;

s 2-(6-metoxy-1H-indol-3-yl)etylaminom sa získa

2-(6-metoxy-1H-indol-3-ylmetyl)-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 401;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

2-(6-metoxy-1H-indol-3-ylmetyl)-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s C-benzo[b]tiofén-3-ylmetylaminom sa získa

2-benzo[b]tiofén-3-yl-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol, ESI 374;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

2-benzo[b]tiofén-3-yl-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-indolhydrochlorid;

s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidín-2-onom sa získa

1-[2-(8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)etyl]-pyrrolidín-2-on, ESI 353;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

1-[2-(8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol-2-yl)etyl]-pyrrolidín-2-onhydrochlorid;

s 3-morfolín-4-ylpropylaminom sa získa

2-(2-morfolín-4-yletyl)-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol, ESI 355;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

2-(2-morfolín-4-yletyl)-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-indolhydrochlorid;

s 3-(4-metylpiperazín-1-yl)propylaminom sa získa

2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 368;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid;

s 3-imidazol-1-ylpropylamínom sa získa

2-(2-imidazol-1-yletyl)-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol, ESI 336;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2-(2-imidazol-1-yletyl)-8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]-indolhydrochlorid;

s metylamínom sa získa

8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 242;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-piperidín-4-yl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Príklad 6

Podobne ako podľa príkladu 1 reakciou 3-piperidín-3-yl-1H-indol-5-olu s butylamínom sa získa

8-piperidín-3-yl-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol, ESI 284;

za použitia 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 8-piperidín-3-yl-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]indolhydrochlorid.

Nasledujúce príklady objasňujú farmaceutické prostriedky.

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky obecného vzorca I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej

vody upraví 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampuliek, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B: Čípky

Roztaví sa zmes 20 g účinnej látky obecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čípok obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C: Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky obecného vzorca I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogénfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogénfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a steriluje sa ožiarením. Tento roztok sa môže použiť ako očné kvapky.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky obecného vzorca I a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky obecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg masteku a 0,1 kg stearátu horečnatého sa lisuje o sobe známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky obecného vzorca I.

Príklad F: Povlečené tablety

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa o sebe známym spôsobom povlečú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, masteku, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsule

Plnia sa 2 kg účinnej látky obecného vzorca I do tvrdých želatínových kapsúl o sebe známym spôsobom, pričom každá kapsla obsahuje 20 mg účinnej látky obecného vzorca I.

Príklad H: Ampula

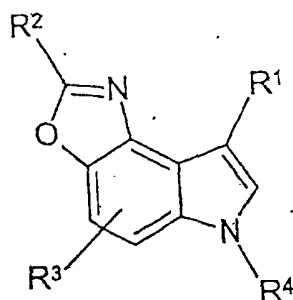
Roztok 1 kg účinnej látky obecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne filtruje, plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a sterilne sa uzatvorí. Každá ampulka obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyslová využiteľnosť

Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu, jeho fyziologicky prijateľné soli a/lebo solváty ako ligandy nikotín-acetylcholínového receptora a/lebo serotonergické ligandy pre výrobu farmaceutických prostriedkov pre ošetrovanie porúch centrálného nervového systému.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

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



(I)

kde znamená

- R^1 atóm vodíka alebo skupinu Het¹,
- R^2 atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, $-(CH_2)_p-$
 $N(R^5)_2$, $-(CH_2)_p-OR^5$, $-(CH_2)_n-Ar$ alebo $-(CH_2)_n-Het$,
- R^3 atóm vodíka Hal, skupinu OH, OA alebo $O-(CH_2)_n-Ar$,
- R^4 atóm vodíka skupinu A alebo $-(CH_2)_n-Ar$,
- R^5 atóm vodíka alebo skupinu A,
- A lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka,
- Ar skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, pričom každá táto skupina je nesubstituovaná alebo monosubstituovaná alebo 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 , $S(O)_m A$,
- Cyklo-alkyl skupinu cykloalkylovú s 3 až 10 atómami uhlíka,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

Het nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcu jeden až štyri atómy dusíka a/lebo jeden až štyri atómy síry a/lebo jeden až štyri atómy kyslíka, pričom heterocyklický kruh je popripade monosubstituovaný, disubstituovaný alebo 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 , $S(O)_m A$ a/lebo oxoskupinou,

Het¹ sýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú, bicyklickú alebo tricyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúci aspoň jeden atóm dusíka, pričom heterocyklický kruh je popripade monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný Hal, A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN a/lebo oxoskupinou,

N 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8,

M alebo 2,

o 0,1, 2, 3 alebo 4,

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

jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty.

2. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podľa nároku 1, kde znamená R^4 atóm vodíka.

3. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podľa nároku 1 alebo 2, kde znamená R^3 atóm vodíka.

4. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podľa nároku 1 až 3, kde znamená R^1 atóm vodíka, skupinu 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylovú, piperidín-3-ylovú, piperidín-4-ylovú alebo 1-metylpiperidín-4-ylovú skupinu.

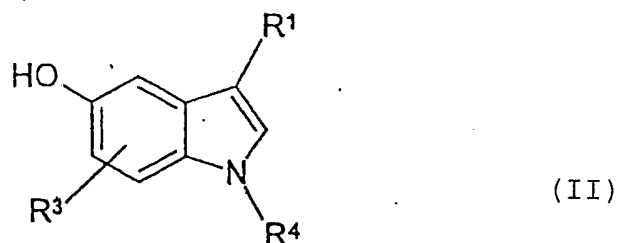
5. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podľa nároku 1 až 4, kde znamená R^2 atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, fenylovú, o-metoxifynylovú, pyridín-3-ylovú, tien-2-ylovú, benzo- -1,3-dioxol-5-ylovú, tetrahydrofurán-2-ylovú, benzotien-3-ylovú, metoxymetylovú, tien-3-ylmetylovú, 6-metoxy-1H-indol-3-ylmetylovú, 2-dimetylaminoetylovú, morfolín-4-yletylovú, 2-oxopyrrolidín-1-yletylovú, (4-metyl)piperidín-1-yletylovú alebo imidazol-1-yletylovú skupinu, pričom znamená A alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka a cykloalkylová skupina má 3 až 10 atómov uhlíka.

6. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu podľa nároku 1 zo súboru zahŕňajúceho

- a) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(5-metoxy-1H-indol-3-ylmetyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- b) 8-(1-metylpiperidín-4-yl)-2-propyl-6H-oxazolo[4,5-e]-indol,
- c) 8-piperidín-4-yl-2-tiofén-2-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- d) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-tiofén-2-ylmetyl-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- e) 8-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2-(2-imidazol-1-yletyl)-6H-oxazolo[4,5-e]indol,
- f) 2-[2-(4-metylpiperazín-1-yl)etyl]-6H-oxazolo[4,5-e]indol

a ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty.

7 Spôsob prípravy derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa necháva reagovať zlúčenina obecného vzorca II



kde R^1 , R^3 a R^4 majú v nároku 1 až 4 uvedený význam, so zlúčeninou obecného vzorca III



kde R^2 má v nároku 1 alebo 5 uvedený význam, v prítomnosti oxidantu a

popríklad sa skupina R^1 vo význame atómu vodíka prevádza na inú skupinu R^1 definovanú v nároku 1 až 4 a/lebo sa získaná zásada prevádza na niektorú svoju soľ spracovaním kyselinou.

8. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6, jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty ako liečebne účinná látka.

9. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6, jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty ako ligandy nikotínacetylcholínového receptora.

10. Derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6, jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty ako serotonergické ligandy.

11. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jeden derivát 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/lebo jeho fyziologicky prijateľné soli alebo solváty.

12. Použitie derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/lebo jeho fyziologicky prijateľných soli alebo solvátov pre výrobu liečiva.

13. Použitie derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/lebo jeho fyziologicky prijateľných soli alebo solvátov pre výrobu liečiva pre ošetrovanie porúch, pri ktorých viazanie nikotínacetylcholínových receptorov vedie k zlepšeniu klinického obrazu.

14. Použitie derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/lebo jeho fyziologicky prijateľných soli alebo solvátov pre výrobu liečiva pre profylaxiu alebo ošetrovanie chorôb, ako sú psychózy, schizofrénie, depresie, stavy úzkosti, demencie, zvlášť Alzheimerová choroba a demencie Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonová choroba, amynotropná laterálna skleróza, Huntingtonova choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, bulímia, anorexia nervóza alebo iné poruchy prijímania potravy, nutkavé chovanie, predmenstruačný syndróm, vekom navodené zhoršenie pamäti a zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, pre ošetrovanie mŕtvice alebo poškodenie mozgu toxickými zlúčeninami.

15. Použitie derivátu 6H-oxazolo[4,5-e]indolu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/lebo jeho fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov pre výrobu liečiva pre profylaxiu alebo ošetrovanie porúch, ktoré sú charakterizované nadbytočnou cirkuláciou serotonína alebo serotonergickou hyperaktivitou.