

1980

P04 1967

KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

Nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonisták^{alkalmazása} nyugtalan láb szindróma kezelésére
alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

KIVONAT

5

A találmány tárgya eljárás nyugtalan láb szindrómától szenvedő alany kezelésére, amely szerint az ilyen kezelésre szoruló alanynak egy nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonistának a szindróma kezeléséhez hatásos mennyiségét adjuk be. A találmány tárgya továbbá az (I), a
10 (II), a (III), a (IV), az (V) és (VI) általános képletű vegyületek köréből választott nikotinsav-
-acetilcolin-receptor agonista^{vegyület} vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása nyugtalan láb szindróma (RLS) kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

PK

Aktaszám: 100279-5863F-MOI/KmO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Nikotinsav-acetilkolin-receptor-agonisták nyugtalan láb szindróma kezelésére.*alkalmazása*
alkalmas gyógyszerkészítményt előállítására

A találmány tárgyát képezi nikotinsav-acetilkolin-receptor-agonisták nyugtalan láb szindróma (RLS) kezelésében történő alkalmazása. A találmány tárgyát képezi továbbá nikotinsav-acetilkolin-receptor-agonisták alkalmazása RLS kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában. A találmány tárgyát képezi továbbá egy nikotinsav-acetilkolin-receptor-agonistát tartalmazó, RLS kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény.

A nyugtalan láb szindróma ismeretlen eredetű állapot, amelyet zavaró, de általában nem fájdalmas érzés jellemez egy vagy mindkét lábban, amely az érintett személynél a lábak mozgására irányuló ellenállhatatlan késztetés tapasztalatát idézi elő. Esetenként ez az állapot a karokban is előfordul. A láb akaratlagos mozgása, amelyben az ilyen érzés tapasztalható, a beszámolók szerint csökkenti vagy enyhíti az érzés intenzitását. Az RLS gyakran érinti elszenvedőjét rosszabbul vagy kizárólagosan akkor, amikor az érintett személy pihen vagy lefekszik este vagy éjszaka. A lábujjak, a lábfej, a láb mozgását tipikusan az érintett egyénben akkor tapasztalhatjuk, amikor ül vagy fekszik, és azt gyakran félrejellemzik feszültségként vagy idegességként. Az RLS elszenvedője számára nehézséget okozhat az elalvás vagy az alva maradás, és az érintett egyének becslések szerint 80%-ánál periodikus lábmozgás tapasztalható az éjszaka folyamán, néha 20-30 másodperces gyakorisággal, amely gyakran részleges megnyugvást okoz, amely megszakítja az alvást. Az ennek eredményeként fellépő krónikus alváscsökkenés és az ezt kísérő nap közbeni kimerültség gyakran okoz hangulatváltozásokat az érintett egyénben és debilizáló hatással rendelkezhet az egyén munkaképességére és napi működésére nézve.

Jelenleg az RLS kezelésére leggyakrabban előírt hatóanyag egy dopaminerg hatóanyag (gyakran egy dopamin-receptor-agonista), például a Mirapax (pramipexol), a Permax (pergolid) és a Requip (ropinirol) vagy egy olyan hatóanyag, amely dopamint biztosít a szervezetnek, például a Sinemet (carbidopa/levodopa). A dopaminerg hatóanyagok közül leggyakrabban a Sinemetet alkalmazzák, de újabban azt találták, hogy azon páciensek nagy többségében, akik a gyógyszert RLS kezelésére szedték, az augmentáció súlyos mellékhatását okozza. Más, kevésbé alkalmazott kezelések az RLS-re a nyugtatók, amelyek enyhíthetik az RLS éjjeli tüneteit, fájdalomcsillapítók (ezen belül a kodein, a Darvon vagy a Darvocet (propoxifén), a Dolophine (metadon), a Percocet (oxikodon), az Ultram (tramadol) és a Vicodin (hidrokodon) azok számára, akiknél az RLS súlyos, nem enyhülő tünetei tapasztalhatók, és

antikonvulzánsok [ezen belül a Gabapentin (Neurontin)], amelyek hatásosak néhány (de nem valamennyi) betegben, akiknél jelentős napközbeni tünetek tapasztalhatók, különösen azon személyekben, akiknek az RLS-ükkel összefüggő fájdalmi szindrómáik vannak.

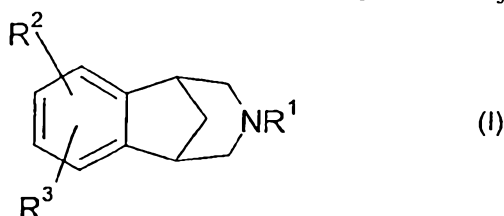
A nikotinsav-acetilcolin-receptor agonistái jelentősen növelik a dopamin felszabadulását az agyban. Mivel a fokozott dopaminerg aktivitás részt vesz az RLS enyhítésének lehetséges mechanizmusában és a dopaminerg hatóanyagok valahogyan hatásosak az RLS kezelésében, a nikotinsav-acetilcolin specifikus receptorok agonistái alternatív eszközt biztosítanak az RLS kezelésre, amely elkerülhetővé tesz néhány ismert dopaminerg hatóanyaggal összefüggő mellékhatást.

Konkrétan, számos vegyületet ismertetnek, amelyek kötődnek neuron nikotinsav-receptor helyekhez és alkalmazhatók a kolinerg funkció szabályozásában a WO 01/62736 nemzetközi közzétételi számú, 2001. február 8-án benyújtott szabadalmi bejelentésben, a WO 99/35131 nemzetközi közzétételi számú, 1998. november 13-án benyújtott szabadalmi bejelentésben, a WO 99/55680 nemzetközi közzétételi számú, 1999. április 8-án benyújtott szabadalmi bejelentésben, a WO 98/18798 nemzetközi közzétételi számú, 1997. október 15-én benyújtott szabadalmi bejelentésben, az US 5 977 131 számú amerikai egyesült államokbeli, 1998. március 31-én benyújtott szabadalmi leírásban, az US 6 020 335 számú amerikai egyesült államokbeli, 1997. november 4-én benyújtott szabadalmi leírásban, az EP 0 955 301 A2 közzétételi számú, 1998. március 15-én benyújtott európai szabadalmi leírásban. Az előző bejelentések a jelen bejelentővel azonos személyek tulajdonában vannak, és az említett leírások tartalmát referenciaként ezúton leírásunk részének tekintjük.

A következőkben röviden ismertetjük találmányunkat.

A találmány eljárást ismertet egy emlős, ezen belül ember kezelésére nyugtalan láb szindrómával szemben, ahol az eljárás szerint az ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy nikotinsav-acetilcolin-receptor agonistának az említett szindróma kezeléséhez hatásos mennyiségét adjuk.

A találmányban eljárást ismertetünk továbbá egy emlős, ezen belül ember nyugtalan láb szindróma elleni kezelésére, ahol az eljárás szerint az ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója hatásos mennyiségét adjuk



ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, konjugálatlan 3-6 szénatomos alkenil-, benzil-, $XC(=O)R^{13}$ - vagy $CH_2CH_2-O-(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szén-

5 atomos alkinil-, hidroxil-, nitro-, aminocsoport, halogénatom, cianocsoport, $SO_q(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, ahol a képletben q értéke 0, 1 vagy 2, 1-6 szénatomos alkilamino-, $(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ -amino-, CO_2R^4 -, $CONR^5R^6$ -, $SO_2NR^7R^8$ -, $C(=O)R^{13}$ -, $XC(=O)R^{13}$ -, aril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy aril-(0-3 szénatomos alkil)-
-O-csoport, ahol az említett arilcsoport jelentése fenil- vagy naftil-, heteroaril-(0-3 szén-

10 atomos alkil)- vagy heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport, ahol az említett heteroarilcsoport 5-7-tagú aromás, oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott heteroatomot tartalmazó gyűrűk köréből választott; X^2 -(0-6 szénatomos alkil)- vagy

X^2 -(1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a képletben X^2 hiányzik vagy X^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilamino- vagy $(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ -amino-
15 -csoport, és ahol a 0-6 szénatomos alkil- vagy az $(1-6 \text{ szénatomos alkoxi})$ -(0-6 szénatomos alkil)-csoport az X^2 -(0-6 szénatomos alkil)- vagy az X^2 -(1-6 szénatomos alkoxi)-(0-

-6 szénatomos alkil)-csoportokban legalább egy szénatomot tartalmaz, és ahol a szénatomok közül 1-3 az említett 0-6 szénatomos alkil- vagy $(1-6 \text{ szénatomos alkoxi})$ -(0-6 szénatomos alkil)-csoportokban adott esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet

20 kicserélve, azzal a feltétellel, hogy bármely két ilyen heteroatomot legalább két szénatomnak kell elválasztania, és ahol az említett $(0-6 \text{ szénatomos alkil})$ - vagy $(1-6 \text{ szénatomos alkoxi})$ -(0-6 szénatomos alkil)-csoportok alkilcsoportjai közül bármelyik adott esetben 2-7 fluoratommal lehet helyettesítve, és ahol az említett aril-(0-3 szénatomos alkil)- és említett heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-csoportok alkil-részleteinek mindegyike

25 egyike adott esetben egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet kicserélve, és ahol az előző aril- és heteroarilcsoportok mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehet helyettesítve a következők közül függetlenül választva: 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-7 fluoratommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, amely adott esetben 2-7 fluoratommal helyettesített,

30 helyettesített, halogénatom (például klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom), 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, $(1-6 \text{ szénatomos}$

alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, CO₂R⁴-, CONR⁵R⁶-, SO₂NR⁷R⁸-, C(=O)R¹³- és XC(=O)R¹³-csoport;

vagy R² és R³ együtt azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, 4-7-tagú monociklusos vagy 10-14-tagú biciklusos karbociklusos gyűrűt képeznek, amely lehet telített vagy telítetlen, ahol az említett monociklusos gyűrűk nem kondenzált szénatomjai közül 1-3 és az említett ciklusos gyűrűk szénatomjai közül 1-5 (amelyek nem részei az (I) általános képletben bemutatott benzolgyűrűnek) adott esetben és egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- vagy kénatom által lehetnek kicserélve, és ahol az említett monociklusos vagy biciklusos gyűrűk adott esetben egy vagy több szubsztituenssel lehetnek helyettesítve, előnyösen 0-2 szubsztituenssel a monociklusos gyűrűkre és 0-3 szubsztituenssel a kétciklusos gyűrűre, amely szubsztituensek egymástól függetlenül a következők közül választottak: 0-6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a szénatomok összes száma nem haladja meg a hatot, és ahol az alkilcsoportok bármelyike adott esetben 1-7 fluoratómmal lehet helyettesítve; nitro-, oxo-, cianocsoport, halogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, CO₂R⁴-, CONR⁵R⁶-, SO₂NR⁷R⁸-, C(=O)R¹³- és XC(=O)R¹³-csoport;

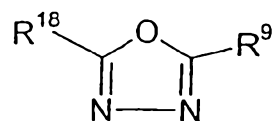
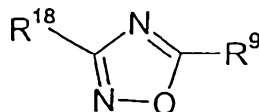
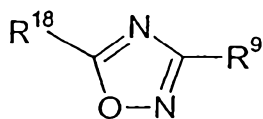
minden egyes R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R¹³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R⁵ és R⁷, vagy R⁷ és R⁸ együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidin-, piperidin-, morfolin-, azetidin-, piperazin-, N-(1-6 szénatomos alkil)-piperazin- vagy tiomorfolingyűrűt, vagy egy olyan tiomorfolingyűrűt képeznek, ahol a gyűrűalkotó kénatomot egy szulfoxid- vagy szulfoncsoport helyettesíti; és

minden egyes X jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkiléncsoport;

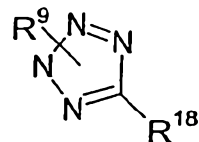
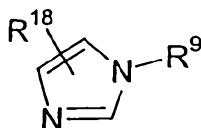
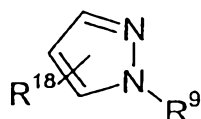
25 azzal a feltétellel, hogy (a) R¹, R² és R³ közül legalább egy jelentése hidrogénatomtól eltérő és (b) amikor R² és R³ jelentése hidrogénatom, R¹ jelentése hidrogénatomtól, 1-6 szénatomos alkil- vagy konjugátlan 3-6 szénatomos alkenilcsoporttól eltérő.

A lehetséges heteroarilcsoportok példái R² és R³ jelentésében az (I) általános képletben a következők: tienil-, oxazolil-, izoxazolil-, piridil-, pirimidil-, tiazolil-, tetrazolil-, izotiazolil-, triazolil-, imidazolil-, tetrazolil-, pirrolil- és a következő csoportok:

30



5

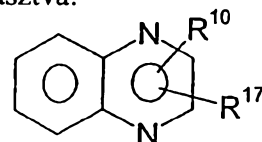
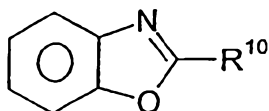
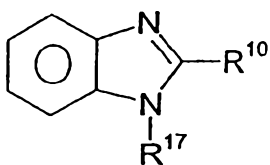


ahol a képletben R^9 és R^{18} közül egy jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport és a másik jelentése egy kötés az (I) általános képletű benzolgyűrűhöz.

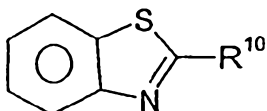
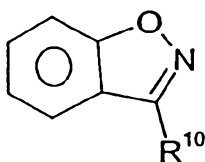
10

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott (I) általános képletű vegyületek példái körébe tartoznak azok, ahol a képletben R^2 és R^3 együtt az (I) általános képlet szerinti benzolgyűrűvel kétgyűrűs gyűrűrendszert képeznek a következők köréből választva:

15



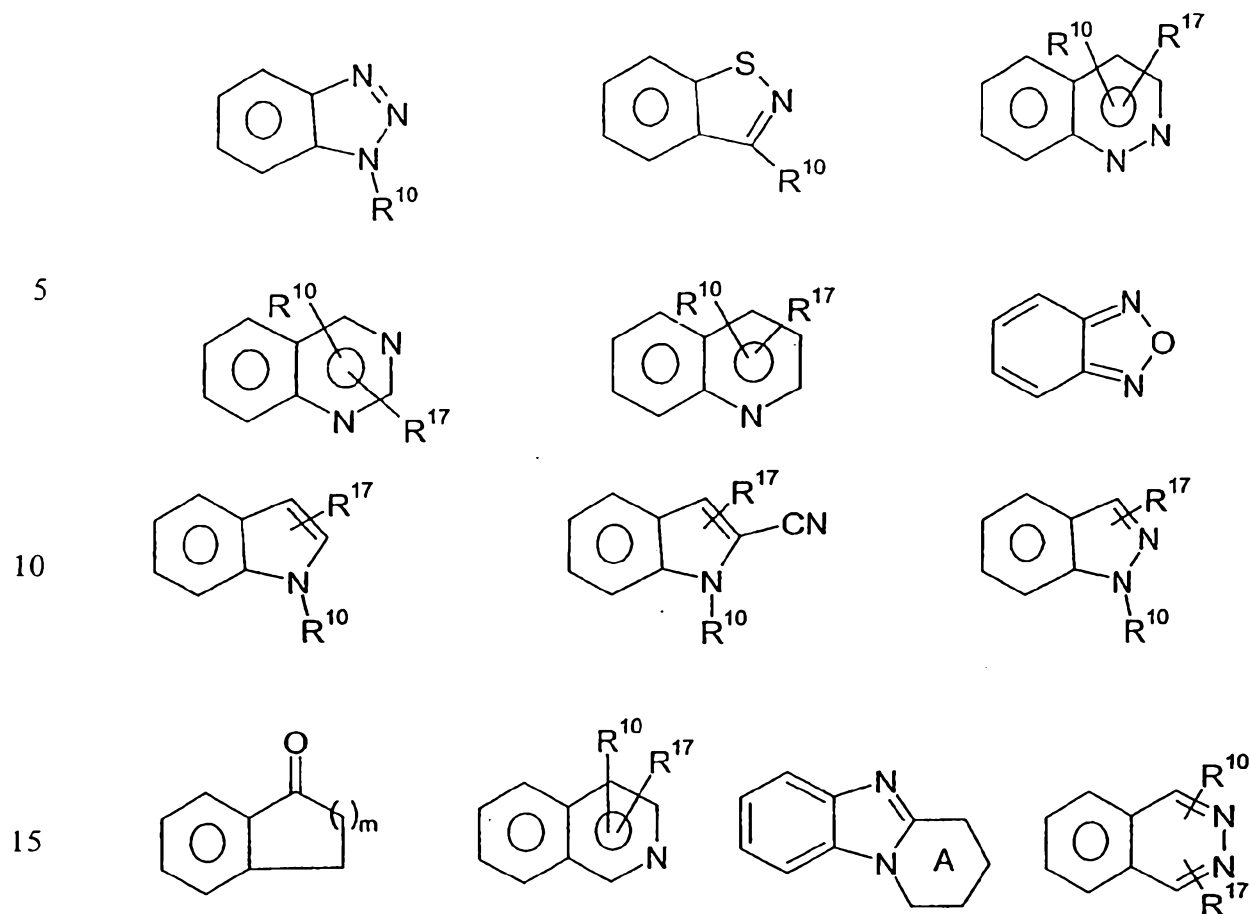
20



ahol a képletekben R^{10} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a szénatomok összes száma nem haladja meg a hatot, és ahol az alkilcsoportok bármelyike adott esetben 1-7 fluor-
25
atommal lehet helyettesítve; nitro-, cianocsoport, halogénatom, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, CO_2R^4 -, CONR^5R^6 -, $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ -, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ -, $\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ -, fenil- és monociklusos heteroarilcsoport, ahol az említett heteroarilcsoport jelentése azonos a fenti (I) általános képletű vegyületekben R^2 és R^3 definíciójával.

30

A találmány szerinti eljárásban az (I) általános képletű vegyületek további kiviteli alakját képezik azok, ahol a képletben R^2 és R^3 együtt az (I) általános képletű benzolgyűrűvel a következők közül választott biciklusos vagy triciklusos gyűrűrendszert képezik:



ahol a képletben R^{10} és R^{17} jelentése a fentiekben meghatározottak szerinti, és m értéke 0, 1 vagy 2, és ahol az A-gyűrű szénatomjainak egyike adott esetben oxigénatommal vagy N-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal lehet helyettesítve.

20 A találmány szerinti eljárásokban az (I) általános képletű vegyületek további megvalósításait képezik azok, ahol a képletben sem R^2 , sem R^3 nem kapcsolódik az (I) általános képletű benzolgyűrűhöz egy oxigénatomon keresztül.

A találmány szerinti további megvalósítások azon (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkoznak, ahol a képletben R^2 és R^3 az (I) általános képletű benzolgyűrűvel együtt nem képeznek kétgyűrűs vagy háromgyűrűs gyűrűrendszert.

A találmány szerinti más megvalósításokat képezik azon (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 és R^3 közül egy vagy mindkettő jelentése $C(=O)R^{13}$ -csoport, ahol a képletben R^{13} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport. A találmány további kiviteli alakjait képezik azon (I) általános képletű vegyületek, ahol R^2 és R^3 jelentése egyaránt $-C(=O)R^{13}$ csoport, ahol a képletben R^{13} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-7 fluoratómmal helyettesített. Az (I) általános képletű vegyületek további

megvalósításait képezik azok a vegyületek, ahol a képletben R^2 és R^3 közül egy jelentése CF_3 -csoport, fluoratom, ciano-, 2-6 szénatomos alkinil- vagy C_2F_5 -csoport.

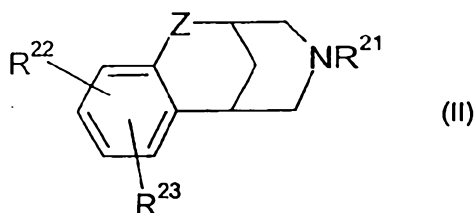
A találmány szerinti eljárásokban az (I) általános képletű konkrét vegyületek példái a következő vegyületek, amelyek azokban az esetekben, ahol a molekulában aszimmetria centrum vagy centrumok vannak, magában foglalhatja a racém elegyet vagy az egyedi enantiomert:

- 10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 4-fluor-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 4-metil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 10 4-trifuormetil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 3-trifuormetil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 3-fluor-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 4-nitro-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 4-amino-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
- 15 N¹- [10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién-4-il] -acetamid,
- 6-metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 6-metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 7-metil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 20 6-metil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 7-propil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 7-butil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 25 6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
- 6-metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-
- tetraén,
- 30 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
- 5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,

- 14-metil-5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 2-fluor-N-(4-hidroxi-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] -dodeka-2(7),3,5-trién-5-il)-benzamid;
 5 4-klór-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-il-cianid,
 3-(10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol,
 1-(10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-1-etanon,
 10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-ol,
 10 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén,
 4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 4-(1-metil-2H-pirazol-3-il)-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 4,5-diklór-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 N⁴,N⁴-dimetil-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonamid,
 15 4-(1-pirrolidinilszulfonil)-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 5,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2,4(8),9-trién-6-on,
 6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 3-fenil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 3-hidroxi-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 20 4,5-difluor-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 6-etil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 6-izopropil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 6-benzil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 25 6-metil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 7-metil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 7-etil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 8-metil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,7,9-tetraén-6-on,
 30 6-klór-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 6-metoxi-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,

6-klór-10-fluor-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3, 7,9-tetraén-6-on,
és a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és optikai izomerjei.

A találmány továbbá eljárást ismertet egy emlős, ezen belül ember kezelésére nyugtalan
5 láb szindróma ellen, amely eljárás szerint egy ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy (II) általá-
nos képletű vegyületet adunk be



10 ahol a képletben Z jelentése CH₂-, C(=O)- vagy CF₂-csoport;

R²¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, konjugálatlan 3-6 szénatomos
alkenil-, benzil-, XC(=O)R¹³- vagy CH₂CH₂-O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R²² és R²³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6
15 szénatomos alkinil-, hidroxil-, nitro-, aminocsoport, halogénatom, ciano-, -SO_q(1-6 szénato-
mos alkil)-csoport, ahol a képletben q értéke 0, 1 vagy 2, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6
szénatomos alkil)₂-amino-, CO₂R⁴-, CONR⁵R⁶-, SO₂NR⁷R⁸-, C(=O)R¹³- és XC(=O)R¹³-cso-
port, aril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy aril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport, ahol az említett
aril jelentése fenil- vagy naftil-, heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(0-3 szén-
20 atomos alkil)-O-csoport, ahol a képletben az említett heteroarilcsoport jelentése 5-7-tagú aro-
más, oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó gyűrű, és
X²(0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a képletben X² hiányzik vagy
X² jelentése 1-6 szénatomos alkil-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport, és ahol
a (0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport az említett X²(0-6 szénatomos
25 alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoportban legalább egy szénatomot tartalmaz, és ahol az em-
lített (0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport szénatomjai közül 1-3 adott
esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet kicserélve, azzal a feltétellel, hogy két ilyen
heteroatomot legalább két szénatomnak kell elválasztania, és ahol az említett (0-6 szénatomos
alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport alkilcsoportjainak bármelyike adott esetben 2-7 fluor-
30 atommal lehet helyettesítve, és ahol mind az említett aril-(0-3 szénatomos alkil)-, mind az
említett heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-csoport alkilcsoportja szénatomjának egyike adott
esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet kicserélve, és ahol az említett aril- és

heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehetnek helyettesítve, a következők közül egymástól függetlenül választva: 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-7 fluoratómmal helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, amely adott esetben 2-7 fluoratómmal helyettesített, halogénatom (klór-, fluor-, bróm- vagy jód-atom), hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino- és (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport;

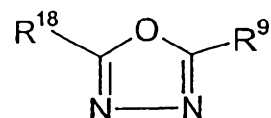
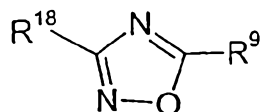
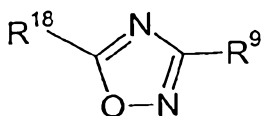
vagy R²² és R²³ együtt azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, 4-7-tagú monociklusos vagy 10-14-tagú biciklusos, karbociklusos gyűrűt képeznek, amely lehet telített vagy telítetlen, ahol az említett monociklusos gyűrűk nem kondenzált szénatomjai közül 1-3 és az említett biciklusos gyűrűk közül 1-5 (amely nem része a (II) általános képletben bemutatott benzolgyűrűnek), adott esetben és egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- vagy kénatommal lehet kicserélve, és ahol az említett monociklusos és kétciklusos gyűrűk adott esetben egy vagy több szubsztituenssel (előnyösen 0-2 szubsztituenssel a monociklusos gyűrűkre és 0-3 szubsztituenssel a biciklusos gyűrűkre) lehetnek helyettesítve, amely szubsztituensek egymástól függetlenül (0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport köréből választottak, ahol a szénatomok összes száma nem haladja meg a hatot, és ahol az alkilcsoportok bármelyike adott esetben 1-7 fluoratómmal lehet helyettesítve; nitro-, oxo-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, fenil- és monociklusos heteroarilcsoport, ahol az említett heteroarilcsoport jelentése a fenti R²² és R²³ csoport definíciójában meghatározottakkal azonos;

minden egyes R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és X jelentése a fentiekben meghatározottal azonos;

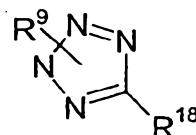
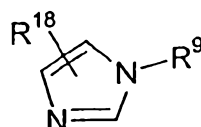
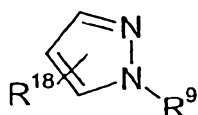
azzal a feltétellel, hogy (a) R²¹, R²² és R²³ közül legalább egynek hidrogénatomtól eltérőnek kell lennie, (b) amikor R²² és R²³ jelentése hidrogénatom, R²¹ jelentése metilcsoporttól vagy hidrogénatomtól eltérő, és (c) R²² és R²³ fluor-helyettesített alkil- vagy alkoxics csoportjaiban egyetlen fluoratom sem kapcsolódhat olyan szénatomhoz, amely egy heteroatomhoz kapcsolódik;

és az ilyen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány szerinti eljárásban a (II) általános képletű vegyületekben mind R²², mind R²³ heteroarilcsoportjának példái a következők: tienil-, oxazolil-, izoxazolil-, piridil-, pirimidil-, tiazolil-, tetrazolil-, izotiazolil-, triazolil-, imidazolil-, tetrazolil-, pirrolil- és a következő csoportok:

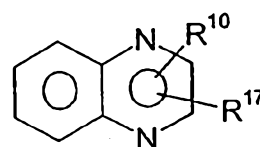
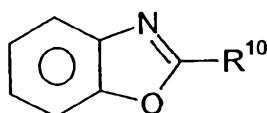
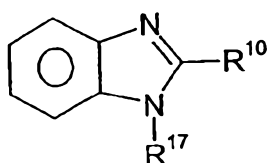


5

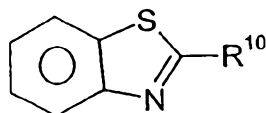
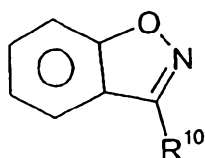


ahol a képletben R^9 és R^{18} jelentése a fentiekben meghatározott.

10 A találmány szerinti eljárásokban a (II) általános képletű vegyületek példái azok, ahol a képletben R^{22} és R^{23} együtt a (II) általános képletű benzolgyűrűvel a következők közül választott biciklusos gyűrűrendszert képezi:



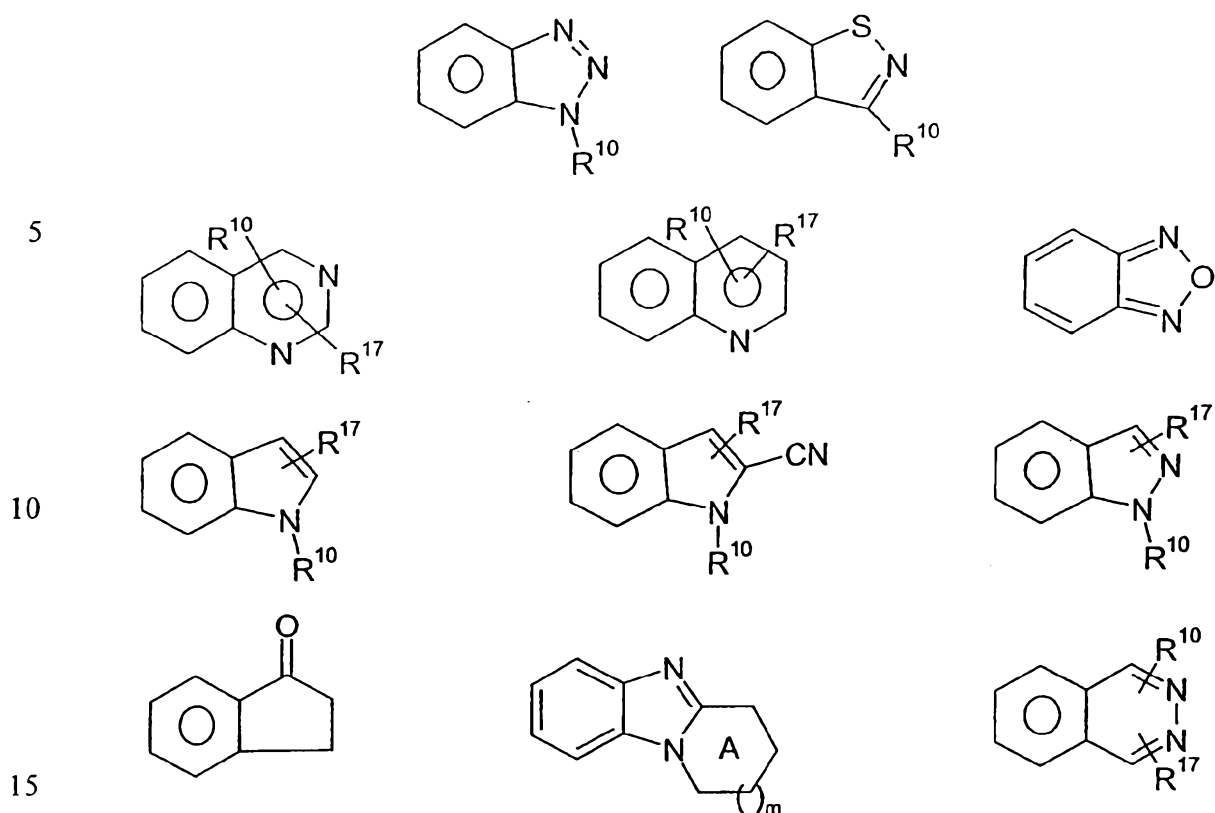
15



20

ahol a képletekben R^{10} és R^{17} jelentése a fentiekben meghatározott.

A találmány további kiviteli alakját képezik a találmány szerinti eljárásokban azon (II) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^{22} és R^{23} együtt a (II) általános képletű benzolgyűrűvel a következők közül választott biciklusos vagy triciklusos gyűrűrendszert képezik:



ahol a képletben m , R^{10} és R^{17} jelentése a fentiekben meghatározott és az A-gyűrű szénatomjai közül egy adott esetben oxigénatommal vagy -N-(1-6 szénatomos alkilcsoporttal) helyettesítve lehet.

20 A találmány szerinti további megvalósítások a találmány szerinti eljárásokban azon (II) általános képletű vegyületekre vonatkoznak, ahol a képletben sem R^{22} , sem R^{23} nem kapcsolódik a (II) általános képletű benzolgyűrűhöz oxigénatomon keresztül.

A találmány további megvalósításai azon (II) általános képletű vegyületekre vonatkoznak a találmány szerinti eljárásokban, ahol a képletben R^{21} jelentése metilcsoporttól eltérő.

25 A találmány előnyös megvalósításai olyan eljárásokra vonatkoznak, ahol a beadandó (II) általános képletű vegyületek a következők közül választott vegyületek:

5,6-difluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6-trién,

11-benzil-6-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,

6-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6-trién,

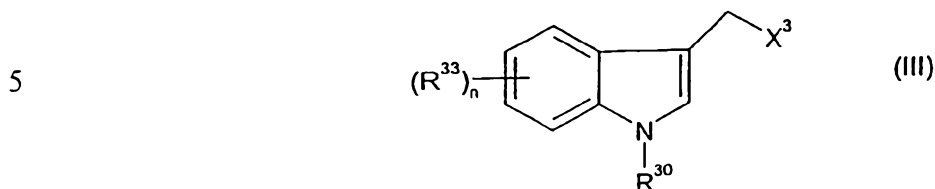
30 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6-trién-6-ol,

6-fluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,

11-benzil-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,

- 11-benzil-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-ol,
 5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-ol,
 11-benzil-5-difluormetoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5
 5-difluormetoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-5-etoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-etoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-izopropoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-4-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 10
 4-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-4-ol,
 11-benzil-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 4-nitro-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-nitro-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 15
 3-nitro-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-5-fluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-fluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5,7-dioxa-14-azatetraciklo [10.3.1.0^{2,10},0^{4,8}] hexadeka-2(10),3,8-trién,
 11-benzil-6-bróm-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 20
 11-benzil-6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 trifluormetánszulfonsav-11-benzil-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-il-
 -észter,
 5-(4-trifluormetil-fenil)-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 25
 5-(4-metoxi-fenil)-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-karbonsav-metil-észter,
 2-(11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-il)-propán-2-ol,
 5-piridin-3-il-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 és azok gyógyászatilag elfogadható sói és optikai izomerjei.

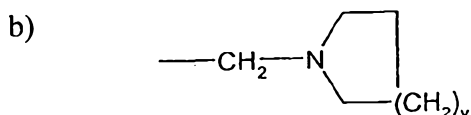
A találmány eljárást ismertet egy emlős, ezen belül ember kezelésére nyugtalan láb szindróma ellen is, amely szerint az ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy (III) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk be



ahol a képletben

X^3 jelentése

10 a) $-CH_2NR^{31}R^{32}$ - csoport,



vagy



ahol a képletben R^{30} , R^{31} és R^{32} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szén-

20 atomos alkilcsoport;

R^{33} jelentése hidrogén-, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

v jelentése 0-4 értékű egész szám; és

n jelentése 0-2 értékű egész szám.

A találmány szerinti eljárásokban előnyös (III) általános képletű vegyületek a következők:

25

[2-(6-klór-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-etil] -dimetilamin,

[2-(6-klór-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-etil] -metilamin,

3-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin,

3-(1-metil-pirrolidin-2-il-metil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin,

30 dimetil- [2-(1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-etilpiridin-3-il)-etil] -amin,

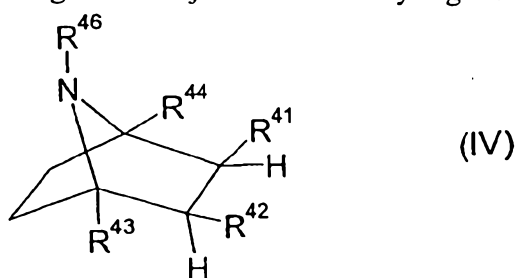
metil- [2-(1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-etilpiridin-3-il)-etil] -amin,

2-(1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il-etilamin és

3-(2-piperidin-1-il-etil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin.

A találmány eljárást ismertet továbbá egy emlős, ezen belül ember kezelésére nyugtalan láb szindróma ellen, amely szerint egy arra szoruló emlősnek egy (IV) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója hatásos mennyiségét adjuk be

5



- 10 ahol a képletben R^{41} , R^{42} , R^{43} és R^{44} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, CO_2R^{45} -, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az említett arilcsoport jelentése fenil- és naftilcsoport, és az említett heteroarilcsoport jelentése pirazinil-, benzofuranil-, kinolil-, izokinolil-, benzotienil-, izobenzofuril-, pirazolil-, indolil-, izoindolil-, benzimidazolil-, purinil-, karbazolil-, 1,2,5-tiadiazolil-, kinazolinil-, piridazinil-, pirazinil-, cinnolinil-, ftalazinil-,
 15 kinoxalinil-, xantinil-, hipoxantinil-, pteridinil-, 5-azacitidinil-, 5-azauracilil-, triazolopiridinil-, imidazolopiridinil-, pirrolopirimidinil- és pirazolopirimidinil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, furanil-, pirazolil-, pirrolil-, tetrazolil-, triazolil-, tienil-, imidazolil-, piridinil- és pirimidinilcsoport, és ahol az említett fenil- és említett heteroarilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituenssel lehet helyettesítve, és azok
 20 előnyösen 1-2 szubsztituenssel helyettesítettek a következők közül egymástól függetlenül választva: 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 0-7 (előnyösen 0-4) fluoratommal helyettesített, halogénatom (például kloroform-, fluor-, bróm- vagy jódatom), fenil-, benzil-, hidroxil-, acetyl-, amino-, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, amely adott esetben 0-7 (előnyösen 0-4) fluoratommal helyettesített, (1-6 szénatomos
 25 alkil)-amino- és (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport;
 R^{45} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-, (1-4 szénatomos alkilén)-aril- és (1-4 szénatomos alkilén)-heteroaril-csoport, ahol az említett aril- és heteroarilcsoport jelentése a fentiekben meghatározott és ahol az említett 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituenssel helyettesített a következők közül függetlenül választott
 30 csoporttal: halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino- és (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport; és

R^{46} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy (a) R^{41} , R^{42} , R^{43} és R^{44} közül legalább egy jelentésének aril- vagy heteroarilcsoportnak kell lennie; (b) amikor sem R^{41} , sem R^{42} jelentése nem hidrogénatom, R^{41} és R^{42} "exo" konfigurációban vannak, (c) R^{41} és R^{42} nem lehet egyidejűleg CO_2R^{45} -csoport, (d) ha R^{43} vagy R^{44} jelentése CO_2R^{45} -csoport és R^{45} jelentése alkil- vagy alkoxialkilcsoport, akkor R^{41} és R^{42} közül egy jelentésének aril- vagy heteroarilcsoportnak kell lennie, és (e) ha sem R^{41} , sem R^{42} jelentése nem CO_2R^{45} -csoport és R^{45} jelentése alkil- vagy alkoxialkilcsoport, akkor R^{43} és R^{44} közül egy jelentésének aril- vagy heteroarilcsoportnak kell lennie.

10 A találmány előnyös vegyületei körébe tartoznak a (IV) általános képletű vegyületek a találmány szerinti eljárásokban, ahol R^{41} és R^{42} közül egy adott esetben helyettesített fenilcsoport és a másik jelentése hidrogénatom, és ahol R^{43} és R^{44} jelentése hidrogénatom.

Előnyösebb (IV) általános képletű vegyületek a találmány szerinti eljárásokban azok, ahol a képletben R^{41} és R^{42} közül egy jelentése fenilcsoport, amely fluoratommal vagy nitro-
15 csoporttal helyettesített, és a másik jelentése hidrogénatom, és ahol R^{43} és R^{44} jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti még előnyösebb megvalósítások azon (IV) általános képletű vegyületek a találmány szerinti eljárásokban, ahol a képletben R^{43} és R^{44} jelentése hidrogénatom és R^{41} és R^{42} közül egy jelentése hidrogénatom és a másik jelentése: (a) 3-fluorfenil-csoport,
20 (b) 4-nitrofenil- vagy 3-fluor-4-nitrofenil-csoport.

A találmány további megvalósításai a következő (IV) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkoznak a találmány szerinti eljárásokban:

2 β -(3,4-difluorfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

2 β -(3,5-diklórbenzol)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

25 2 β -(4-nitrofenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

2 β -(3-tiofén)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

2 β -(3-fluor-4klórfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

2 β -(3-fluorfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

2 β -(3-hidroxifenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

30 2 β -(3-acetofenon)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

2 β -(4-trifluormetilfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

- 2β-(3-fluor-4-metilfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(3-klórfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(n-benzil-5-piridonil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(n-metil-5-piridonil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 5 2β-(3-fluor-5-nitrofenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(4-aminofenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(4-klórfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(3,4-metiléndioxifenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 10 2β-(2-klór-6-metil-5-piridinil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(4-cianofenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(3-fluor-4-nitro-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(4-amido-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(3-fluor-4-amino-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 15 2β-(4-szulfonamido-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(3-metil-5-izoxazol)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2β-(3-metil-5-izoxazol)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán-N-metil,
 2β-(3-metil-5-izoxazol)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán-N-acetil,
 2β-(3,4-difluorfenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 20 4-(7-azabicyklo [2.2.1] hept-2-il)-benzamidin,
 2-(4-metánszulfonil-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 4-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-fenol,
 2-(4-metilszulfanil-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 4-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-benzoesav-metil-észter,
 25 4-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-benzoesav,
 2-(3-fluor-4-tetrazol-1-il-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2-(4-nitro-3-trifluormetil-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2- [3-fluor-4-(5-trifluormetil-tetrazol-1-il)-fenil] -7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2-(3-klór-4-nitro-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 30 2-(4-tetrazol-1-il-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,

- 2-(6-metoxi-piridin-2-il)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2-(4-metánszulfonil-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2-(4-bróm-3-fluor-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2-(4-ciano-3-fluor-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 5 2-(3,4,5-trifluor-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 2-(5-nitro-furán-2-il)-7-aza-biciklo [2.2.1] heptán,
 5-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-3-metil-benzo [d] izoxazol,
 6-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-3-metil-benzo [d] izoxazol,
 10 6-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-1,4-dihidro-kinoxalin-2,3-dion,
 6-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-kinoxalin és
 1-[4-(7-aza-biciklo [2.2.1] hept-2-il)-2-fluor-fenil] -etanon

és az említett vegyületek gyógyászati lag elfogadható sói és optikai izomerjei.

- A találmány továbbá eljárást ismertet egy emlős, ezen belül ember kezelésére nyugtalan
 15 láb szindróma ellen, amely eljárás szerint az ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy (V) általános képletű vegyületet



annak enantiomerjét, diasztereomerjét, sztereoizomerjeit vagy ezek gyógyászati lag elfogadható sóit és elővegyületeit adjuk be,

- 25 ahol a képletben R^{51} és R^{52} jelentése egymástól függetlenül

- a) H-, halogénatom, CF_3 -, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, CH_2OH -, $C(O)R^{54}$ -csoport, ahol a képletben R^{54} jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy benzilcsoport (ezen belül helyettesített alkil-, aril- vagy benzilcsoport); $C\equiv N$ -, $C\equiv CR^{55}$ -csoport, ahol a képletben R^{55} jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos arilcsoport (ezen belül helyettesített alkil- vagy arilcsoport), $S(O)_pR^{55}$ -csoport, ahol a képletben R^{55} jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos arilcsoport (ezen belül he-
- 30

lyettesített alkil- vagy arilcsoport) és p értéke 0, 1 vagy 2, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, H_2N -, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, mono-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, (6-10 szénatomos aril)-amino-, (3-8 szénatomos cikloalkil)-amino-, heteroaril-amino-, cikloheteroalkil-amino- és $CON(R^{55})_2$ -csoport, ahol a képletben minden egyes R^{55} jelentése

5 hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoport és

b) CO_2R^{56} csoport, ahol a képletben R^{56} jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- és benzilcsoport és

c) adott esetben benzol-kondenzált 6-10 szénatomos arilcsoport, adott esetben benzol-kondenzált 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben benzol-kondenzált heteroarilcsoport és adott esetben benzol-kondenzált cikloheteroalkilcsoport, ahol az említett heteroarilcsoport 5-10 atomot tartalmaz, 1-4 heteroatomot tartalmaz, ahol az említett cikloheteroalkilcsoport 4-8 atomot tartalmaz, amelyből 1-2 heteroatom N-, S- és O-atom közül választva;

és ahol az alkil-, alkenil-, aril-, cikloalkil-, cikloheteroalkil- és heteroarilcsoportok bármelyike az a), b) és c) felsorolásban adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített a következők közül választva: halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, hidroxil-, hidroximetil-, CHO- és CO_2R^{56} -csoport, ahol a képletben R^{56} jelentése a fentiekben meghatározott; és

R^{53} jelentése H-atom, adott esetben helyettesített benzil- vagy metilcsoport;

20 azokkal a feltételekkel, hogy R^{51} és R^{52} jelentése nem egyaránt hidrogénatom, amikor R^{53} jelentése H-atom, és hogy amikor R^{51} és R^{52} jelentése H-, Br-, Cl-atom, akkor nem azonosak.

A találmány szerinti eljárásokban előnyös (V) általános képletű vegyületek azok, ahol a képletben R^{53} jelentése H-atom, benzil- vagy metilcsoport, és R^{51} és R^{52} jelentése egymástól függetlenül H-, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, 6-10 szénatomos aril-, 5-9 szénatomos heteroaril-, 1-6 szénatomos alkenil-, (2-6 szénatomos alkinil)- R^{55} - és $C(O)R^{55}$ -csoport, ahol a képletben R^{55} jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkil- és 5-9 szénatomos heteroaril-, amino-, mono- és diszubsztituált aminocsoport, azokkal a feltételekkel, hogy amikor R^{53} jelentése H-atom, akkor R^{51} és R^{52} jelentése nem egyaránt H-, Br- és Cl-atom, és amikor R^{53} jelentése benzil- vagy metilcsoport, akkor R^{51} és R^{52} jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány szerinti eljárásokban előnyösebb (V) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^{51} és R^{52} jelentése egymástól függetlenül H-atom, etil-, metil-, fenil-,

vinilcsoport, fluor-, bróm-, klóratom, izopropil-, terc-butil-, trifluormetil-, acetyl-, propanil-, 2,2-dimetilpropanoil-, 2-metilpropanoil-, butanoil-, pentanoil-, ciano-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos monoalkil)-amino-, (6-10 szénatomos aril)-amino-, (3-8 szénatomos cikloalkil)-amino-, heteroarilamino-, cikloheteroalkilamino- és $\text{CON}(\text{R}^{55})_2$ -csoport, ahol a képletben minden egyes R^{55} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és 6-10 szénatomos arilcsoport; 6-10 szénatomos aril- és 5-9 szénatomos heteroarilcsoport, ahol a képletben az aril- és heteroarilcsoportok adott esetben a következők közül egy vagy több szubsztituenssel helyettesítettek: halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, hidroxil-, hidroximetil-, CHO- és CO_2R^{56} -csoport.

A találmány szerinti eljárásokban előnyösebb (V) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^{53} jelentése adott esetben helyettesített benzil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituensek jelentése a fentiekben meghatározott és R^{51} és R^{52} jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, cianocsoport, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, amino-, di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos monoalkil)-amino-, (6-10 szénatomos aril)-amino-, (3-8 szénatomos cikloalkil)-amino-, heteroarilamino-, cikloheteroalkilamino- és $\text{CON}(\text{R}^{55})_2$ -csoport, ahol a képletben minden egyes R^{55} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és 6-10 szénatomos arilcsoport; $\text{C}(\text{O})\text{R}^{55}$ -csoport, ahol a képletben R^{55} jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoport; 6-10 szénatomos aril- vagy 5-9 szénatomos heteroarilcsoport, ahol a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben meghatározott.

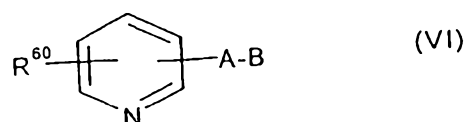
Konkrétabban, a találmány azon (V) általános képletű vegyületekre vonatkozik a találmány szerinti eljárásokban, ahol a képletben R^{51} és R^{52} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, izopropil-, terc-butil-, trifluormetil-, acetyl-, propanoil-, 2,2-dimetilpropanoil-, 2-metilpropanoil-, butanoil-, pentanoil-, ciano-, 2,4-difluorfenil-, 2-fluorfenil-, 2- és 3-tienil-, dimetilamino-csoport és R^{53} jelentése hidrogénatom, benzil-, metilcsoport és R^{51} és R^{52} jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, klóratom, etil-, metil-, fluor-, vinil- és fenilcsoport.

A találmány szerinti eljárásokban a legelőnyösebb (V) általános képletű vegyületek a következők:

- 9-bróm-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
- 11-bróm-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
- 9-klór-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,

- 11-klór-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 11-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9,11-difluor-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 5 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 11-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9,11-dietil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 11-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 10 9,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 11-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9,11-difenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 15 11-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9,11-divinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 9-bróm-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 3-benzil-9-bróm-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 és
 20 3-benzil-9-klór-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-on,
 és azok gyógyászatilag elfogadható sói és optikai izomerjei.

A találmány eljárást ismertet egy emlős, ezen belül ember kezelésére nyugtalan láb szindróma ellen, amely eljárás szerint egy ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy (VI) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját vagy
 25 elővegyületét adjuk be,



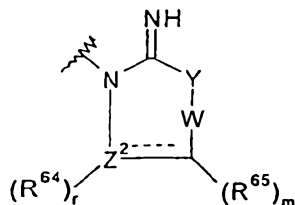
ahol a képletben

- 30 A jelentése $\text{CH}(\text{R}^{61})$ -csoport és R^{61} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituensek a következők közül választott

egy vagy több csoportot foglalnak magukban: hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, oxo-, 2-6 szénatomos alkanoil- vagy $\text{NR}^{62}\text{R}^{63}$ -csoport; és

B jelentése az alábbi csoport:

5



ahol Y-W jelentése CH_2 -, NH-csoport, O-, S-atom, CH_2CH_2 -, $\text{CH}=\text{CH}$ -, $\text{N}=\text{CH}$ -, $\text{NH}-\text{CH}_2$ -, OCH_2 - vagy SCH_2 -csoport;

10 a pontozott vonal adott esetben jelen lévő kötést jelent,

Z^2 jelentése C-, N-, O- vagy S-atom;

m értéke 1 vagy 2;

r értéke 0, 1 vagy 2, azzal a feltétellel, hogy r értéke 0, amikor Z^2 jelentése O- vagy S-atom, r értéke 1, amikor Z^2 jelentése N-atom és r értéke 2, amikor Z^2 jelentése C-atom;

15 minden egyes R^{64} és R^{65} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkoxi- vagy adott esetben helyettesített 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, ahol az alkil- vagy alkanoilcsoportokon a szubsztituensek jelentése a következő: hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, oxo-, 2-6 szénatomos alkanoil- vagy $\text{NR}^{62}\text{R}^{63}$ -csoport, vagy R^{64} és R^{65} együtt azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, adott esetben helyettesített 6-tagú heteroaromás gyűrűt képeznek, amely gyűrű legalább egy heteroatomot tartalmaz N-, S- és O-atom közül választva, és Z^2 jelentése C-atom, ahol az említett szubsztituensek a következők közül választottak: adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport, ahol az említett szubsztituensek jelentése 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicssoport vagy adott esetben helyettesített 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, vagy R^{64} és R^{65} közül egy együtt egy kötést képeznek, azzal a feltétellel, hogy R^{64} és R^{65} nem képezhet kötést, amikor Z^2 jelentése O- vagy S-atom;

R^{60} jelentése hidrogén- vagy halogénatom; és

30 R^{62} és R^{63} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az említett szubsztituensek jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom;

azokkal a feltételekkel, hogy amikor -B-A a piridingyűrű 3-as helyzetében kapcsolódik és R^{61} jelentése hidrogénatom és

a) R^{60} jelentése 6-klór-csoport és

i) Z^2 jelentése C-atom, a pontozott vonal egy kötést jelent, m és r jelentése egyaránt 1,

5 R^{64} és R^{65} jelentése egyaránt hidrogénatom, akkor W-Y jelentése CH=CH-csoport, S-atom, CH₂-, NH-, CH=N-, OCH₂- vagy SCH₂-csoporttól eltérő;

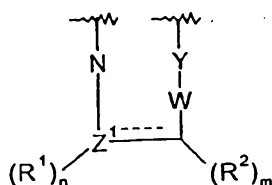
ii) Z^2 jelentése nitrogénatom, a pontozott vonal egy kötést jelent, r értéke 0 és m értéke 1, akkor R^{65} CF₃-csoporttól eltérő;

10 iii) Z^2 jelentése C-atom, a pontozott vonal egy kötést jelent, m és r jelentése egyaránt 2 és R^{64} és R^{65} jelentése egyaránt hidrogénatom, akkor W-Y jelentése S-atomtól eltérő; vagy

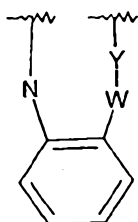
b) R^{60} jelentése hidrogénatom, 6-bróm- vagy 6-fluor-csoport és Z^2 jelentése szénatom, a pontozott vonal egy kötést jelent, m és r jelentése egyaránt 1, R^{64} és R^{65} jelentése egyaránt hidrogénatom, akkor W-Y jelentése kénatomtól eltérő.

15 A találmány szerinti eljárásokban előnyös (VI) általános képletű vegyületek azok, ahol a képletben Z^2 jelentése N-atom, m értéke 1 vagy 2, W-Y jelentése S-atom vagy CH=CH-csoport, R^{60} jelentése halogén vagy H-atom, R^{65} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom és a pontozott vonal jelentése egy kötés.

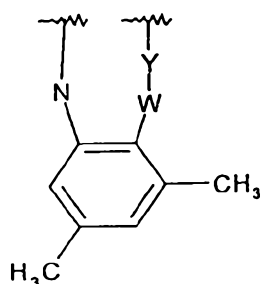
20 A találmány szerinti eljárásokban további előnyös (VI) általános képletű vegyületek azok, amelyekben Z^2 jelentése C-atom, R^{61} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom, m értéke 1, W-Y jelentése S-atom vagy CH=CH-csoport, a pontozott vonal jelentése egy kötés, R^{64} és R^{65} jelentése egyaránt hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy a B következő képletnek megfelelő részlete:



jelentése



vagy



A találmány szerinti eljárásokban a legelőnyösebb (VI) általános képletű vegyületek a következők:

- 3-(6-klór-piridin-3-ilmetil)-3H- [1,3,4] tiadiazol-2-ilidénamin,
 - 5-metil-3-piridin-3-ilmetil-3H-tiazol-2-ilidénamin,
 - 3-(6-klór-piridin-3-ilmetil)-5-metil-3H- [1,3,4] tiadiazol-2-ilidénamin,
 - 6-klór-2-(6-klór-piridin-3-ilmetil)-2H-piridazin-3-ilidénamin,
 - 3-(6-klór-piridin-3-ilmetil)-3H-benzotiazol-2-ilidénamin,
 - 3-piridin-3-ilmetil-3H- [1,3,4] tiadiazol-2-ilidénamin,
 - 3- [1-(6-klór-piridin-3-il)-etil] -3H-tiazol-2-ilidénamin,
 - 3- [1-(6-klór-piridin-3-il)-etil] -3H- [1,3,4] tiadiazol-2-ilidénamin,
 - 3- [1-(6-klór-piridin-3-ilmetil)-tiazolidin-2-ilidénamin,
 - 3-piridin-3-il-metil-tiazolidin-2-ilidénamin,
 - 5,7-dimetil-1-piridin-3-ilmetil-3H- [1,8] naftiridin-2-ilidén,
 - 6-klór-2-piridin-3-il-metil-2H-piridazin-3-ilidénamin és
 - 5-metil-3-piridin-3-il-metil-3H- [1,3,4] tiadiazol-2-ilidénamin
- és azok gyógyászatilag elfogadható sói és optikai izomerjei.

Az (I), a (II), a (III), a (IV), az (V) és (VI) általános képletű vegyületek optikai centrumokat tartalmazhatnak és ezért különböző enantiomer konfigurációkban jelenhetnek meg. A találmány tárgyához tartozik a (I), a (II), a (III), a (IV), az (V) és (VI) általános képletű ilyen vegyületek valamennyi enantiomerje, diasztereomerje és más sztereoisomerje, továbbá racém és más elegyeik.

Előnyösen az (I), a (II), a (III), a (IV), a (V) és (VI) általános képletű vegyületek mennyisége a találmány szerinti eljárásokban olyan, hogy az hatásos a nyugtalan láb szindróma kezelésében.

Eltérő megjelölés hiányában a "halo" kifejezés jelentése a jelen leírásban alkalmazva fluor-, klór-, bróm- és jódatom.

Eltérő megjelölés hiányában az "alkil" kifejezés jelentése a jelen leírásban alkalmazva egyenes szénláncú csoport, és ahol elegendő számú szénatom van, elágazó vagy gyűrűs csoport.

5 Az "alkoxi" kifejezés jelentése a jelen leírásban alkalmazva "-O-alkil" vagy "alkil-O-" csoport, ahol az "alkil" kifejezés jelentése a fentiekben meghatározott.

Az "alkilén" kifejezés jelentése a jelen leírásban alkalmazva két hozzáférhető kötő hellyel rendelkező alkilcsoport (azaz -alkil-), ahol az "alkil" kifejezés jelentése a fentiekben meghatározott.

10 A fenti vegyületekben az "aril" kifejezés jelentése – korlátozás nélkül – adott esetben helyettesített fenil- és naftilcsoport, a "cikloalkil" kifejezés magában foglalja – korlátozás nélkül – az adott esetben helyettesített ciklopentil- és ciklohexilcsoportot, és az említett cikloalkilcsoport lehet telítetlen is, és a "heteroaril" kifejezés magában foglalja – korlátozás nélkül – a tienil-, a furil-, a pirano-, a pirrolo-, az imidazolil-, az oxazolil-, a tiazolil-, a tetrazolil-, a triazolil-, a pirazinil- és a piridilcsoportot, és a "cikloheteroalkil" kifejezés magában
15 foglalja – korlátozás nélkül – a pirrolidinil-, a piperidinil-, a tetrahidrofuranil- és a tetrahidropiranocsoportot.

Eltérő megjelölés hiányában az "egy vagy több szubsztituens" kifejezés a jelen leírásban alkalmazva a hozzáférhető kötési helyek számára számított egytől maximális számúig terjedő szubsztituensszámra utal.

20 A "nikotinsav-acetilcholin-receptor-agonista" kifejezés jelentése a nikotinsav-acetilcholin-receptorok teljes agonistáira és részleges agonistáira utal, és mindezeket magában foglalja.

A "kezelés" kifejezés jelentése a jelen leírásban alkalmazva az illető rendellenesség vagy állapot megfordítására, enyhítésére, lefutásának, vagy az ilyen állapot vagy rendellenesség egy vagy több tünetének gátlására vagy megelőzésére utal. A "kezelés" kifejezés a jelen
25 leírásban alkalmazva a "kezelés" kifejezés közvetlenül fentebb meghatározott kezelési cselekményére utal.

A találmány az (I), a (II), a (III), a (V) és a (VI) általános képletű vegyületek valamennyi radioaktív jelzéssel ellátott formájára is vonatkozik. Az (I), a (II), a (III), a (V) és a (VI) általános képletű vegyületek előnyös radioaktív jelzéssel ellátott formái azok, amelyekben a radioaktív jelzések a ^3H , a ^{11}C , a ^{14}C , a ^{18}F , a ^{123}I vagy a ^{125}I . Ilyen radioaktív jelzéssel ellátott vegyületek alkalmazhatók kutatási és diagnosztikai eszközökként metabolizmus vizsgálatokban,
30

így például farmakokinetikai vizsgálatokban stb., és mind állatokban, mind emberben kötési vizsgálatokban.

A találmány tárgyát képezik az (I), a (II), a (III), a (V) és a (VI) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói is. Az (I), a (II), a (III), a (V) és a (VI) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak példái a sósav-, p-toluolszulfonsav-, fumársav-, citromsav-, borostyánkősav-, szalicilsav-, oxálsav-, hidrogén-bromid-, foszforsav-, borkősav-, almasav-, di-p-toluolborkősav- és mandulasav-sók, továbbá a szakember számára bázikus vegyületekhez gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók készére ismert más savakból származó sók. Más lehetséges savaddíciós sók például gyógyászatilag elfogadható anionokat tartalmazó sók, így például a hidrojodid-, a nitrát-, a szulfát- vagy diszulfát-, a foszfát- vagy savfoszfát-, az acetát-, a laktát-, a glükonát-, a szacharát-, a benzoát-, a metánszulfonát-, az etánszulfonát-, a benzolszulfonát- és a pamoát- (így például az 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát) sók.

A találmány tárgyát képezi nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonisták alkalmazása nyugtalan láb szindróma (RLS) kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I), a (II), a (III), a (V) és a (VI) általános képletű vegyületek vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói köréből választott nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista alkalmazása nyugtalan láb szindróma (LRS) kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában. A találmány tárgyát képezi továbbá egy gyógyászati készítmény nyugtalan láb szindróma (RLS) kezelésére, amely egy (I), (II), (III), (V) és (VI) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

A következőkben részletesen ismertetjük találmányunkat.

A találmány tárgyát képezi olyan vegyületek alkalmazása nyugtalan láb szindróma kezelésére, amelyek neuronális nikotinsav-receptor helyekhez kötődnek és alkalmazhatók kolinerg funkció szabályozására. Konkrétan, számos találmányunkban alkalmazható vegyületet ismertettek a WO 01/62736 nemzetközi közzétételi számú, 2001. február benyújtott nemzetközi szabadalmi bejelentésben [(I) általános képletű vegyületek], a WO 99/35131 nemzetközi közzétételi számú, 1998. november 13-án benyújtott szabadalmi bejelentésben [(I) általános képletű vegyületek], a WO 99/55680 nemzetközi közzétételi számú, 1999. április 8-án benyújtott szabadalmi bejelentésben [(II) általános képletű vegyületek], az US 5 977 131 számú, 1998. március 31-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás-

ban [(III) általános képletű vegyületek], az EP 0 955 301 A2 közzétételi számú, 1999. március 25-én benyújtott európai szabadalmi leírásban [(IV) általános képletű vegyületek], a WO 98/18798 nemzetközi közzétételi számú, 1997. október 15-én benyújtott szabadalmi bejelentésben [(V) általános képletű vegyületek], és az US 6 020 335 számú, 1997. november 4-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban [(VI) általános képletű vegyületek].

Az (I), (II), (III), (V) és (VI) általános képletű vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sói (a továbbiakban "hatóanyagok") beadhatók akár orális, transzdermális (például egy tapaszt alkalmazásán keresztül), intranazális, szublingvális, rektális, parenterális vagy helyi úton. Előnyösek a transzdermális és az orális beadások. Ezen vegyületeket legkívánatosabb esetben naponta körülbelül 0,1 - 1500 mg, előnyösen körülbelül 0,1 - 300 mg, még előnyösebben körülbelül 0,1 - 3 mg, egységes vagy osztott dózisokban adjuk be, bár változások szükségszerűen bekövetkeznek az alkalmazott konkrét vegyülettől, a kezelt alany testtömegétől és állapotától és a választott konkrét beadási módtól függően. Azonban legelőnyösebben azon dózisszint alkalmazható, amely a körülbelül 0,001 - 10 mg/testsúly kg/nap tartományban van. Változások mindazonáltal bekövetkezhetnek a kezelt személyek testtömegétől és állapotától és az említett gyógyszerre adott egyedi válaszoktól, továbbá a kiválasztott gyógyászati készítmény típusától és azon időszaktól és intervallumtól függően, amely alatt a beadást végrehajtjuk. Bizonyos esetekben az említett tartomány alsó határa alatti dózisszintek is igen megfelelők lehetnek, míg más esetekben nagyobb dózisokat alkalmazhatunk bármilyen káros mellékhatás nélkül, feltéve, hogy ilyen nagyobb dózisokat először több kisebb dózissra osztunk a nap folyamán történő beadásra.

A hatóanyagok beadhatók önmagukban vagy kombinációban gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokkal vagy hígítóanyagokkal bármely korábban említett beadási mód esetében. Konkrétabban, a hatóanyagok beadhatók igen sokféle különböző dózisformában, például kombinálhatók különböző gyógyászatilag elfogadható közömbös vivőanyagokkal tabletták, kapszulák, transzdermális tapasztok, rombusz tabletták, ostyák, kemény cukorkák, porok, sprayk, krémek, kenetek, kúpok, zselék, gélek, paszták, lemosók, kenőcsök, vizes szuszpenziók, injektálható oldatok, elixírek, szirupok és hasonló formájában. Az ilyen vivőanyagok szilárd hígítóanyagot vagy töltőanyagot, steril vizes közegeket és különböző nemtoxikus szerves oldószereket foglalnak magukban. Továbbá, az orális gyógyászati készítmények megfele-

lően édesíthetők és/vagy ízesíthetők. Általában a hatóanyagok ilyen dózisformákban körülbelül 5,0-70 tömeg% koncentráció szinten vannak jelen.

Orális beadásra különböző segédanyagokat, így például mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalcium-foszfátot és glicint alkalmazhatunk különböző szétesést elősegítő szerekkel, így például keményítővel (előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tápiókakeményítővel), algsavval és bizonyos komplex szilikátokkal, granulálási kötőanyagokkal, így például polivinil-pirrolidonnal, szacharózzal, zselatinnal és arabmézgával. Továbbá kenőanyagok, így például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és talkum alkalmazható tablettázási célokra. Hasonló típusú szilárd készítmények szintén alkalmazhatók töltőanyagokként zselatin kapszulákban, előnyös anyagok ezzel összefüggésben szintén a laktóz vagy tejcukor, továbbá a nagy molekulatömegű polietilénlikolok. Amikor vizes szuszpenziók és/vagy elixírek szükségesek orális beadásra, a hatóanyag kombinálható különböző édesítő- vagy ízesítőszerekkel, színanyaggal és kívánt esetben emulgeáló- és/vagy szuszpendálószerekkel és olyan hígítószerekkel, mint amilyen a víz, az etanol, a propilénglikol, a glicerín és azok különböző kombinációi.

Parenterális beadásra a hatóanyag akár szezám- vagy földimogyoróolajban, akár vizes propilénglikolban képzett oldata alkalmazható. A vizes oldatokat szükség esetén megfelelően pufferolni kell (előnyösen 8-nál nagyobb pH-ra), és a folyékony hígítószeret először izotóniássá kell tenni. Ezen vizes oldatok megfelelőek intravénás injekciós célokhoz. Az olajos oldatok megfelelőek intraartikuláris, intramuszkuláris és szubkután injekciós célokra. Ezen oldatok mindegyikének előállítása steril körülmények között könnyen végrehajtható a szakember számára jól ismert, általános gyógyszerészeti technikák segítségével.

Lehetséges továbbá a hatóanyagokat helyileg beadni, és ez végrehajtható krémek, tapaszok, zselék, gélek, paszták, kenőcsök és hasonlók segítségével az általános gyógyszerészeti gyakorlattal összhangban.

Biológiai vizsgálat

A hatóanyagok hatásosságát a nikotin-kötés elnyomásában specifikus receptor helyekhez a következő eljárással határozzuk meg, amely a Lippiello, P. M. és Fernandex, K. G. ["The Binding of L- [^3H] Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes", *Molecular Pharm.*, **29**, 448-454 (1986.)] és az Anderson, D. J. és Arneric, S. P. ["Nicotinic Receptor Binding of ^3H -Cytisine, ^3H -Nicotine and ^3H -Methylcarbamylcholine In

Rat Brain", European J. Pharm., **253**, 261-267 (1994.)) szakirodalmi helyeken ismertett eljárások módosítása.

Eljárás

Hím Sprague-Dawley patkányokat (200-300 g, Charles River) csoportokban helyezünk el lógó rozsdamentes acél drót ketrecekben és az állatokat 12 órás világos/sötét cikluson (a világos periódus reggel 7 órától este 7 óráig tart) tartjuk. Az állatok általános Purina Rat Chow eledelt és vizet igény szerint kapnak.

A patkányokat dekapitálás útján leöljük. Az agyakat közvetlenül a dekapitálás útján eltávolítjuk. Membránokat állítunk elő az agyszövetből a Lipiello and Fernandez [Molecular Pharm., **29**, 448-454 (1986.)) szakirodalmi helyen ismertett eljárás néhány módosításával. Az egész agyakat eltávolítjuk, jéghideg pufferrel mossuk és 0°C hőmérsékleten 10 térfogat pufferrel (tömeg/térfogat) homogenizáljuk Brinkmann Polytron™ készülék alkalmazásával 6-os beállításnál 30 másodpercre. A puffer 50 mM Trisz-HCl pufferből áll pH=7,5 kémhatással szobahőmérsékleten. A homogenizátumot centrifugálás útján (10 perc, 50 000 x g, 0-4°C) szedimentáljuk. A felülúszót kiöntjük és a membránokat a Polytronnal kíméletesen újra szuszpendáljuk és ismét centrifugáljuk (10 perc, 50 000 x g, 0-4°C). A második centrifugálás után a membránokat vizsgálati pufferben ismét szuszpendáljuk 0,1 g/100 ml koncentrációban. Az általános vizsgálati puffer összetétele a következő: 50 mM Trisz-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂ és kémhatása pH=7,4 szobahőmérsékleten.

Rutin vizsgálatokat hajtunk végre boroszilikát üveg tesztcsövekben. A vizsgálati elegy tipikusan 0,9 mg membrán proteinből áll 1,0 ml végső inkubálási térfogatban. Három sorozat tesztcsövet állítunk elő, ahol a tesztcsövek minden egyes sorozatban sorrendben 50 µl vivőanyagot, vakpróbát vagy tesztvegyület-oldatot tartalmaznak. Minden egyes tesztcsőhöz 200 µl [³H]-nikotint adunk vizsgálati pufferben, majd 750 µl membrán szuszpenziót adunk hozzá. A nikotin végső koncentrációja minden egyes tesztcsőben 0,9 nM. A cisztin végső koncentrációja vakpróbában 1 µM. A vivőanyag ioncserélt vízből áll, amely 30 µl 1 N ecetsavat tartalmaz 50 ml vízben. A tesztvegyületeket és a citizint a vivőanyagban feloldjuk. A vizsgálatokat örvénykeveréssel kezdjük a membrán-szuszpenziónak a tesztcsőhöz adása után. A mintákat 0-4°C hőmérsékleten jeges rázó vízfürdőben inkubáljuk. Az inkubációkat leállítjuk vákuumban Whatman GF/B™ üvegszálás szűrőkön keresztüli gyors szűréssel Brandel™ sokrétegű szövetgyűjtő alkalmazásával. A vizsgálati elegy kezdeti szűrése után a szűrőket kétszer jéghideg

vizsgálati pufferrel (mindegyik 5 ml) mossuk. A szűrletet ezután számláló ampullákba helyez-
zük és 20 ml Ready Safe™-el (Beckman) élénken összekeverjük a radioaktivitás mennyiségi
meghatározása előtt. A mintákat LKB Wallach Rackbeta™ folyadékszintillációs számláló-
ban 40-50%-os hatékonyságnál számláljuk. Valamennyi meghatározást háromszorosan vég-
zünk el.

Számítások

A membránhoz való specifikus kötés (C) a teljes kötés a csak vivőanyagot és membránt
tartalmazó mintákban (A) és a nem-specifikus kötés a membránt és citizint tartalmazó min-
tákban (B) különbsége, azaz

Specifikus kötés: $(C) = (A) - (B)$.

A specifikus kötés a tesztvegyület (E) jelenlétében a tesztvegyület jelenlétében az
összkötés (D) és a nem-specifikus kötés (B) különbsége, azaz $(E) = (D) - (B)$.

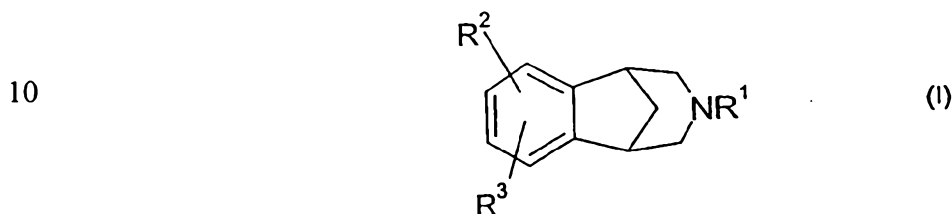
A százalékos gátlás: $\{1 - [(E)/(C)]\} \times 100$.

A találmány szerinti tesztelt vegyületek a fenti vizsgálatban 10 μM -nél kisebb IC_{50} érté-
keket mutatnak.

Szabadalmi igénypontok

5 1. Nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista alkalmazása nyugtalan láb szindróma kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista egy (I) általános képletű vegyület



ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, konjugálatlan 3-6 szénatomos alkenil-,
15 benzil-, $XC(=O)R^{13}$ - vagy $CH_2CH_2-O-(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, nitro-, aminocsoport, halogénatom, cianocsoport, $SO_q(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, ahol a képletben q értéke 0, 1 vagy 2, 1-6 szénatomos alkilamino-, $(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ -amino-, CO_2R^4 -, $CONR^5R^6$ -, $SO_2NR^7R^8$ -,
20 $C(=O)R^{13}$ -, $XC(=O)R^{13}$ -, aril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy aril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport, ahol az említett arilcsoport jelentése fenil- vagy naftil-, heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport, ahol az említett heteroarilcsoport 5-7-tagú aromás, oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott heteroatomot tartalmazó gyűrűk köréből választott; X^2 -(0-6 szénatomos alkil)- vagy X^2 -(1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a képletben X^2 hiányzik vagy X^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilamino- vagy $(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ -amino-csoport, és ahol a 0-6 szénatomos alkil- vagy az $(1-6 \text{ szénatomos alkoxi})$ -(0-6 szénatomos alkil)-csoport az X^2 -(0-6 szénatomos alkil)- vagy az X^2 -(1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoportokban legalább egy szénatomot tartalmaz, és ahol a szénatomok közül 1-3 az említett 0-6 szénatomos alkil- vagy $(1-6 \text{ szénatomos alkoxi})$ -(0-6 szénatomos alkil)-csoportokban adott esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet kicserélve, azzal a feltétellel, hogy bármely két ilyen heteroatomot legalább két szén-

30

atomnak kell elválasztania, és ahol az említett (0-6 szénatomos alkil)- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoportok alkilcsoportjai közül bármelyik adott esetben 2-7 fluoratómmal lehet helyettesítve, és ahol az említett aril-(0-3 szénatomos alkil)- és említett heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-csoportok alkil részleteinek mindegyike adott esetben egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatómmal lehet kicserélve, és ahol az előző aril- és heteroarilcsoportok mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehet helyettesítve a következők közül függetlenül választva: 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-7 fluoratómmal helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, amely adott esetben 2-7 fluoratómmal helyettesített, halogénatom (például klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom), 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, CO₂R⁴-, CONR⁵R⁶-, SO₂NR⁷R⁸-, C(=O)R¹³- és -XC(=O)R¹³-csoport;

vagy R² és R³ együtt azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, 4-7-tagú monociklusos vagy 10-14-tagú biciklusos karbociklusos gyűrűt képeznek, amely lehet telített vagy telítetlen, ahol az említett monociklusos gyűrűk nem kondenzált szénatomjai közül 1-3 és az említett ciklusos gyűrűk szénatomjai közül 1-5 (amelyek nem részei az (I) általános képletben bemutatott benzolgyűrűnek) adott esetben és egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- vagy kénatom által lehetnek kicserélve, és ahol az említett monociklusos vagy biciklusos gyűrűk adott esetben egy vagy több szubsztituenssel lehetnek helyettesítve, előnyösen 0-2 szubsztituenssel a monociklusos gyűrűkre és 0-3 szubsztituenssel a kétciklusos gyűrűre, amely szubsztituensek egymástól függetlenül a következők közül választottak: 0-6 szénatomos alkil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a szénatomok összes száma nem haladja meg a hatot, és ahol az alkilcsoportok bármelyike adott esetben 1-7 fluoratómmal lehet helyettesítve; nitro-, oxo-, cianocsoport, halogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, CO₂R⁴-, CONR⁵R⁶-, SO₂NR⁷R⁸-, C(=O)R¹³- és -XC(=O)R¹³-csoport;

minden egyes R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R¹³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R⁵ és R⁷, vagy R⁷ és R⁸ együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidin-, piperidin-, morfolin-, azetidín-, piperazin-, N-(1-6 szénatomos alkil)-piperazin- vagy tiomorfolingyűrűt, vagy egy olyan

tiomorfolingyűrűt képeznek, ahol a gyűrűalkotó kénatomot egy szulfoxid- vagy szulfoncsoport helyettesíti; és

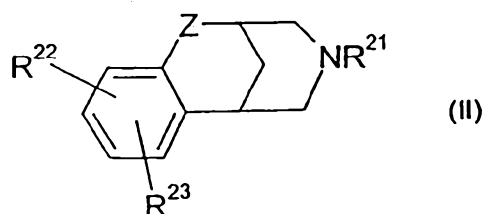
minden egyes X jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkiléncsoport;

azzal a feltétellel, hogy (a) R^1 , R^2 és R^3 közül legalább egy jelentése hidrogénatomtól eltérő és

5 (b) amikor R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, R^1 jelentése hidrogénatomtól, 1-6 szénatomos alkil- vagy konjugálatlan 3-6 szénatomos alkenilcsoporttól eltérő.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista

10



ahol a képletben

15 Z jelentése CH_2 -, $\text{C}(=\text{O})$ - vagy CF_2 -csoport;

R^{21} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, konjugálatlan 3-6 szénatomos alkenil-, benzil-, $\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ vagy $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-(1-4 szénatomos alkil)-}$ csoport,

R^{22} és R^{23} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, nitro-, aminocsoport, halogénatom, ciano-, SO_q (1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a képletben q értéke 0, 1 vagy 2, (1-6 szénatomos alkil)-amino-,

20

(1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, CO_2R^4 -, CONR^5R^6 -, $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ -, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ -,

$\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ -, aril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy aril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport,

ahol az említett aril jelentése fenil- vagy naftil-, heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)- vagy

heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-O-csoport, ahol az említett heteroarilcsoport jelentése

25

5-7-tagú aromás, oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott 1-4 heteroatomot tartalmazó gyűrű, és X^2 -(0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a

képletben X^2 hiányzik vagy X^2 jelentése 1-6 szénatomos alkil-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport, és ahol a (0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-

-csoport az említett X^2 -(0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoportban le-

30

galább egy szénatomot tartalmaz, és ahol az említett (0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport szénatomjai közül 1-3 adott esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet kicserélve, azzal a feltétellel, hogy két ilyen heteroatomot legalább két

szénatomnak kell elválasztania, és ahol az említett (0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport alkilcsoportjainak bármelyike adott esetben 2-7 fluoratommal lehet helyettesítve, és ahol az említett aril-(0-3 szénatomos alkil)- és az említett heteroaril-(0-3 szénatomos alkil)-csoport minden alkilcsoportja szénatomjának egyike adott esetben oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal lehet kicserélve, és ahol az említett aril- és heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehetnek helyettesítve, a következők közül egymástól függetlenül választva: 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-7 fluoratommal helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, amely adott esetben 2-7 fluoratommal helyettesített, halogénatom (klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom), hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino- és (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-csoport;

vagy R²² és R²³ együtt azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, 4-7-tagú monociklusos vagy 10-14-tagú biciklusos, karbociklusos gyűrűt képeznek, amely lehet telített vagy telítetlen, ahol az említett monociklusos gyűrűk nem kondenzált szénatomjai közül 1-3 és az említett biciklusos gyűrűk közül 1-5 (amely nem része a (II) általános képletben bemutatott benzolgyűrűnek) adott esetben és egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- vagy kénatommal lehet kicserélve, és ahol az említett monociklusos és kétciklusos gyűrűk adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, előnyösen 0-2 szubsztituenssel lehetnek helyettesítve a monociklusos gyűrűkre és 0-3 szubsztituenssel a biciklusos gyűrűkre, amely szubsztituensek egymástól függetlenül (0-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport köréből választottak, ahol a szénatomok összes száma nem haladja meg a hatot, és ahol az alkilcsoportok bármelyike adott esetben 1-7 fluoratommal lehet helyettesítve, nitro-, oxo-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, fenil- és monociklusos heteroarilcsoport, ahol az említett heteroarilcsoport jelentése a fenti R²² és R²³ csoport definíciójában meghatározottakkal azonos;

minden egyes R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R¹³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R⁵ és R⁷, vagy R⁷ és R⁸ együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidin-, piperidin-, morfolin-, azetidin-, piperazin-, N-(1-6 szénatomos alkil)-piperazin- vagy tiomorfolingyűrűt képeznek, vagy egy tiomorfolingyűrűt, ahol a gyűrűalkotó kénatomot egy szulfoxid- vagy szulfoncsoporttal van kicserélve; és

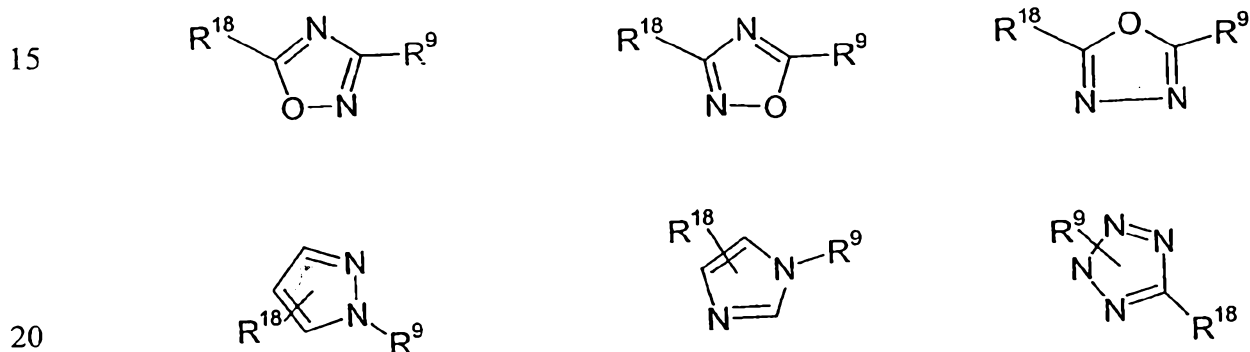
minden egyes X jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz;

azzal a feltétellel, hogy (a) R^{21} , R^{22} és R^{23} közül legalább egynek hidrogénatomtól eltérőnek kell lennie, (b) amikor R^{22} és R^{23} jelentése hidrogénatom, R^{21} jelentése metilcsoporttól vagy hidrogénatomtól eltérő, és (c) R^{22} és R^{23} fluor-helyettesített alkil- vagy alkoxicsoporthaiban egyetlen fluoratom sem kapcsolódhat olyan szénatomhoz, amely egy heteroatomhoz kapcsolódik;

és az ilyen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

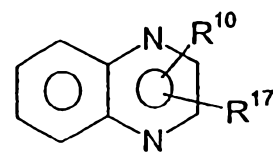
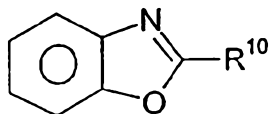
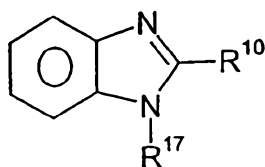
4. A 2. vagy 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált vegyületekben a heteroarilcsoportok R^2 és R^3 meghatározásában a (I) általános képletben vagy R^{22} és R^{23} meghatározásában a (II) általános képletben a következők:

tienil-, oxazolil-, izoxazolil-, piridil-, pirimidil-, tiazolil-, tetrazolil-, izotiazolil-, triazolil-, imidazolil-, tetrazolil-, pirrolil- és a következő csoportok:

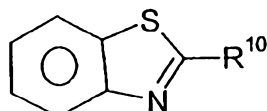
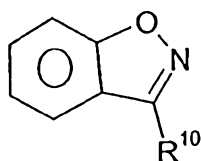


ahol R^9 és R^{18} közül egy jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport és a másik egy kötés az (I) vagy (II) általános képletben a benzolgyűrűhöz.

5. A 2. vagy 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált vegyületekben R^2 és R^3 az (I) általános képletben vagy R^{22} és R^{23} a (II) általános képletben az (I) vagy (II) általános képlet szerinti benzolgyűrűvel a következők köréből választott kétciklusos gyűrűs csoportot képeznek:

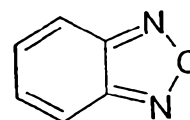
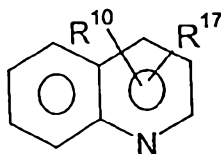
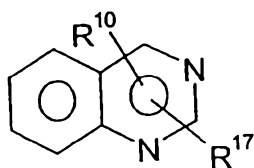
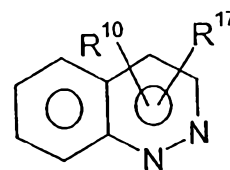
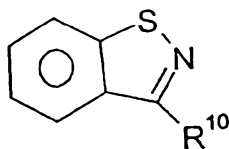
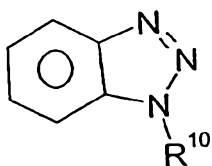


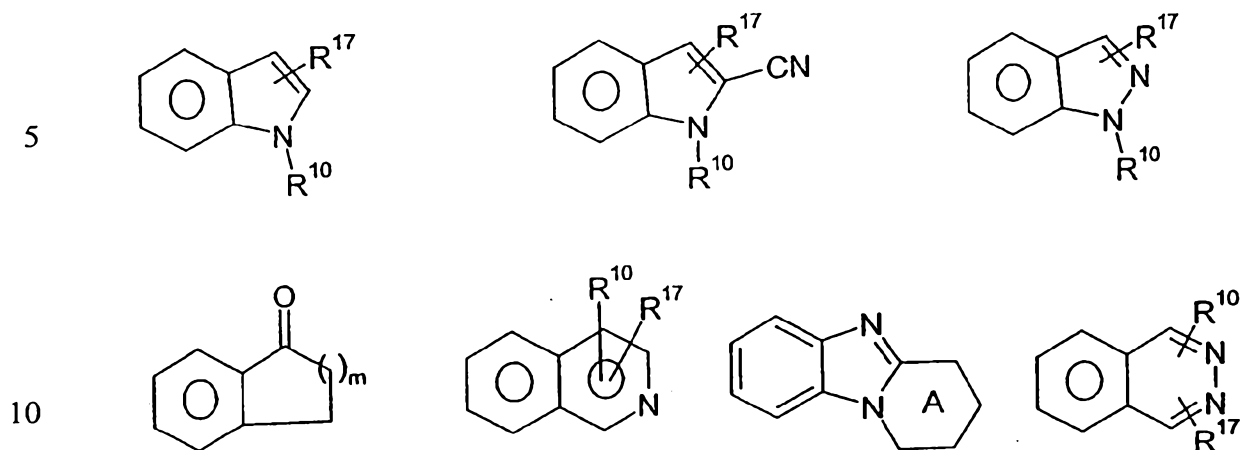
5



- 10 ahol a képletekben R^{10} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(0-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a szénatomok összes száma nem haladja meg a hatot, és ahol az alkilcsoportok bármelyike adott esetben 1-7 fluor-
 15 atommal lehet helyettesítve; nitro-, cianocsoport, halogénatom, amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, CO_2R^4 -, CONR^5R^6 -, $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ -, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ -,
 15 $\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ -, fenil- és monociklusos heteroarilcsoport.

6. A 2. vagy 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált vegyületekben R^2 és R^3 az (I) általános képletben vagy R^{22} és R^{23} a (II) általános képletben együtt a (I) vagy
 20 ciklusos gyűrűt képeznek:





15 ahol a képletben R^{10} és R^{17} jelentése a fentiekben meghatározottak szerinti, és m értéke 0, 1 vagy 2, és ahol az A-gyűrű szénatomjainak egyike adott esetben oxigénatommal vagy N-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal lehet helyettesítve.

20 7. A 2. vagy 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált vegyületekben R^2 és R^3 a (I) általános képletben vagy R^{22} és R^{23} a (II) általános képletben együtt az (I) vagy (II) általános képletű szerinti benzolgyűrűvel nem képez biciklusos vagy triciklusos gyűrűrendszert.

25 8. A 2. vagy 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletben R^2 és R^3 vagy a (II) általános képletben R^{22} vagy R^{23} közül egynek a jelentése CF_3 -csoport, fluoratom, ciano-, 2-6 szénatomos alkinil- vagy C_2F_5 -csoport.

9. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista a következők közül választott vegyület:

- 30 10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
4-fluor-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
4-metil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
4-trifuormetil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,

- 3-trifuormetil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
 3-fluor-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
 4-nitro-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
 4-amino-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién,
 5 N¹- [10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7)3,5-trién-4-il] -acetamid,
 6-metil-5-tia-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 6-metil-7-propil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 7-metil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 10 6-metil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 7-propil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 7-butil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 15 6-metil-7-izobutil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-tetraén,
 6-metil-7-neopentil-5,7,13-triazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,5,8-
 -tetraén,
 20 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 14-metil-5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 25 2-fluor-N-(4-hidroxi-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] -dodeka-2(7),3,5-trién-5-il)-benzamid;
 4-klór-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-il-cianid,
 3-(10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol,
 1-(10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-il)-1-etanon,
 30 10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-ol,
 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] pentadeka-2,4(8),6,9-tetraén,

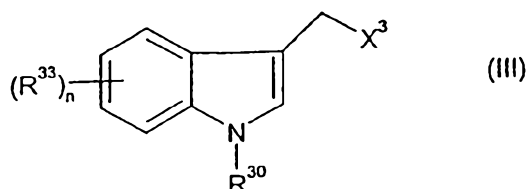
- 4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 4-(1-metil-2H-pirazol-3-il)-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 4,5-diklór-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 N⁴,N⁴-dimetil-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién-4-szulfonamid,
 5 4-(1-pirrolidinilszulfonil)-10-azatriciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 5,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2,4,(8),9-trién-6-on,
 6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 3-fenil-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 3-hidroxi-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 10 4,5-difluor-10-aza-triciklo [6.3.1.0^{2,7}] dodeka-2(7),3,5-trién,
 6-etil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 6-izopropil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 6-benzil-5-oxa-7,13-diazatetraciklo [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -pentadeka-2(10),3,6,8-tetraén,
 5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 15 6-metil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 7-metil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 7-etil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 8-metil-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3, 7,9-tetraén-6-on,
 20 6-klór-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 6-metoxi-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 6-klór-10-fluor-5,14-diazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaén,
 5,8,14-triazatetraciklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -hexadeka-2(11),3, 7,9-tetraén-6-on,

és a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és optikai izomerjei.

- 25 10. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált nikotinsav-acetil-klorid-receptor-agonista a következők közül választott vegyület:
- 5,6-difluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6-trién,
 11-benzil-6-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 30 6-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6-trién,
 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6-trién-6-ol,

- 6-fluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-ol,
 5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-ol,
 11-benzil-5-difluormetoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-difluormetoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-5-etoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-etoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 10 5-izopropoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-4-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 4-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-4-ol,
 11-benzil-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 15 4-nitro-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-nitro-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 3-nitro-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-5-fluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-fluor-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 20 5,7-dioxa-14-azatetraciklo [10.3.1.0^{2,10},0^{4,8}] hexadeka-2(10),3,8-trién,
 11-benzil-6-bróm-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-benzil-6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 trifluormetánszulfonsav-11-benzil-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-il-
 25 -észter,
 5-(4-trifluorometil-fenil)-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 5-(4-metoxi-fenil)-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-karbonsav-metil-észter,
 2-(11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién-5-il)-propán-2-ol,
 30 5-piridin-3-il-11-aza-triciklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2(7),3,5-trién,
 és a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és optikai izomerjei.

11. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista egy (III) általános képletű vegyület

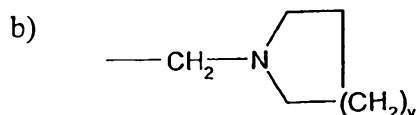


ahol a képletben

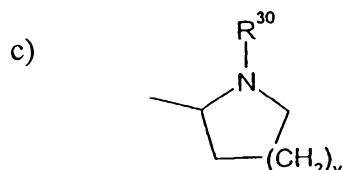
X^3 jelentése

a) $\text{CH}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ -csoport,

10



vagy



15

ahol a képletben R^{30} , R^{31} és R^{32} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{33} jelentése hidrogén-, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

20

v jelentése 0-4 értékű egész szám; és

n jelentése 0-2 értékű egész szám;

és a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

12. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista egy részleges agonista.

25

13. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a felhasznált nikotinsav-acetilcolin-receptor-agonista egy teljes agonista.

30

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

reg.2 nélkül

2004. 10. 26. PK