



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 006 767 T2** 2008.02.07

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 673 372 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 006 767.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB2004/004130**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 768 673.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/030777**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.09.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.04.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.06.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.02.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 487/08** (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

506664 P **26.09.2003** **US**

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

ERNST, Glen c/o AstraZeneca R & D Wilmington, Wilmington, Delaware 19850-5437, US; PHILLIPS, Eifion, Bothwyn, PA 19061, US; SCHMIESING, Richard c/o J AstraZeneca R & D, Wilmington, Delaware 19850-5437, US

(54) Bezeichnung: **NICHTAMIDNONANE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Diazabicyclononanverbindungen oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung bei der Therapie. Die Erfindung betrifft insbesondere die Verbindungen, bei denen es sich um Agonisten für nicotinische Acetylcholinrezeptoren handelt.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Verwendung von nicotinische Acetylcholinrezeptoren bindenden Verbindungen bei der Behandlung einer Reihe von Erkrankungen mit reduzierter cholinergischer Funktion, wie z.B. Alzheimer-Krankheit, Denkschwäche oder Konzentrationsstörungen, Angst, Depression, Raucherentwöhnung, Neuroprotektion, Schizophrenie, Analgesie, Tourette-Syndrom und Parkinson-Krankheit, wird in McDonald et al. (1995), „Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology“, Kapitel 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Band 30, S. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; Williams et al. (1994), „Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors“, Drug News & Perspectives, Band 7, S. 205-223, Holladay et al. (1997) J. Med. Chem. 40 (26), 4169-4194; Arneric und Brioni (Hrsg.) (1998) „Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities“, John Wiley & Sons, New York; Levin (Hrsg.) (2001) „Nicotinic Receptors in the Nervous System“ CRC Press, diskutiert. Ein Nonan, 4-Benzyl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan, ist in EP 0 366 301 B1 beschrieben.

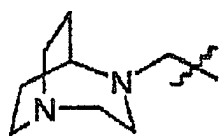
BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0003] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Nonanderivate mit Aktivität an nicotinischen Acetylcholinrezeptoren ("nAChRs"). Erfindungsgemäße Nonanderivate sind die gemäß Formel I:



wobei:

Q für eine Gruppe der Formel II



II ;

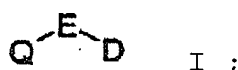
steht;

E ausgewählt ist aus C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Benzoimidazolyl, Chinoxalyl, Furanyl, Thiophenyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyll oder einer Bindung, und

D ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenylsulfanyl oder Pyridyl, wobei D 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen, Alkoxy oder Trifluormethyl tragen kann, mit der Maßgabe, daß, wenn E für Phenyl steht, D nicht für Wasserstoff steht.

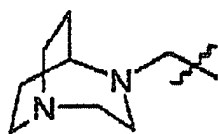
[0004] In anderen Ausführungsformen betrifft die Erfindung Enantiomere, in vivo hydrolysierbare Vorstufen und pharmazeutisch annehmbare Salze der Nonanderivate, pharmazeutische Zusammensetzungen und Formulierungen, die diese enthalten, Verfahren zu deren Anwendung zur Behandlung von Krankheiten und Leiden entweder alleine oder in Kombination mit anderen therapeutisch wirksamen Verbindungen oder Substanzen, zu ihrer Herstellung eingesetzte Verfahren und Zwischenprodukte, ihre Verwendung als Medikamente, ihre Verwendung bei der Herstellung von Medikamenten und ihren Einsatz zu diagnostischen und analytischen Zwecken.

[0005] Erfindungsgemäße Verbindungen sind Liganden für nicotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) gemäß Formel I:



deren Enantiomere und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:

Q für eine Gruppe der Formel II



II ;

steht;

E ausgewählt ist aus C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl, Furanyl, Thiophenyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyll oder einer Bindung, und

D ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenylsulfanyl oder Pyridyl, wobei D 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen oder Trifluormethyl tragen kann, mit der Maßgabe, daß, wenn E für Phenyl steht, D nicht für Wasserstoff steht.

[0006] Besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen gemäß Formel I, in denen:

D ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenylsulfanyl oder Pyridyl, wobei D 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen oder Trifluormethyl tragen kann.

[0007] Besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen gemäß Formel I, in denen:

E ausgewählt ist aus einer Bindung, CH₂-CH₂, CH=CH, C=C, Methoxymethyl, Furan-2-yl, Thiophen-2-yl, Thiophen-3-yl, Phenyl, Naphthyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Benzofuran-2-yl, Benzothiophen-2-yl, Benzothiophen-3-yl, Chinolin-2-yl oder Chinolin-3-yl, und

D ausgewählt ist aus Wasserstoff, n-Pentyl, Phenyl, Phenylsulfanyl oder Pyrid-2-yl, wobei D 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen, Alkoxy oder Trifluormethyl tragen kann.

[0008] Ganz besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind die hier beschriebenen.

[0009] Gemäß einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen gemäß Formel I und deren Verwendung in der Therapie, und sie enthaltende Zusammensetzungen.

[0010] Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen gemäß Formel I, in denen es sich bei einem oder mehreren der Atome um Radioisotope des gleichen Elements handelt. Bei einer besonderen Form dieses Aspekts der Erfindung ist die Verbindung der Formel I mit Tritium markiert. Solche radioaktiv markierten Verbindungen werden entweder synthetisiert, indem man radioaktiv markierte Ausgangsmaterialien einbaut, oder im Fall von Tritium durch Wasserstoff-Tritium-Austausch nach bekannten Verfahren. Zu den bekannten Methoden zählen (1) die elektrophile Halogenierung mit anschließender Reduktion des Halogens in Gegenwart einer Tritiumquelle, zum Beispiel durch Hydrieren mit Tritiumgas in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, oder (2) der in Gegenwart von Tritiumgas und einem geeigneten organometallischen (z.B. Palladium-)Katalysator durchgeführte Wasserstoff-Tritium-Austausch.

[0011] Mit Tritium markierte erfindungsgemäße Verbindungen eignen sich für die Entdeckung neuer medizinischer Verbindungen, die sich an den nicotinischen α7-Acetylcholinrezeptor binden und dessen Aktivität durch Agonismus, partiellen Agonismus oder Antagonismus modulieren. Solche tritiummarkierten Verbindungen können in Assays zur Anwendung gelangen, bei denen man die Verdrängung von solchen Verbindungen mißt, um die Bindung von sich an den nicotinischen α7-Acetylcholinrezeptor bindenden Liganden abzuschätzen.

[0012] Gemäß einem besonderen Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I zur Therapie von durch die Wirkung von nicotinischen Acetylcholinrezeptoren vermittelten Krankheiten. Ein ganz besonderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Therapie von durch die Wirkung von nicotinischen α7-Acetylcholinrezeptoren vermittelten Krankheiten.

[0013] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, Erkrankungen oder Leiden des Menschen, bei dem eine Aktivierung des nicotinischen α7-Rezeptors von Nutzen ist, bei dem man eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht.

[0014] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe, bei dem es sich bei der Erkrankung um Angstzustände, Schizophrenie, Manie oder manische Depression handelt.

[0015] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von neurologischen Erkrankungen, psychotischen Erkrankungen oder Intelligenzstörungen, bei dem man eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht.

[0016] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe, bei dem es sich bei der Erkrankung um Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Aufmerksamkeitsschwäche, Gedächtnisverlust oder hyperkinetisches Syndrom handelt.

[0017] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe, bei dem es sich bei der Erkrankung um Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom oder neurodegenerative Erkrankungen mit Verlust cholinerg Synapsen handelt.

[0018] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Jet-Lag, Raucherentwöhnung, Nicotinabhängigkeit, Entzugssymptomen, Schmerzen und Colitis ulcerosa, bei dem man eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht.

[0019] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

[0020] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe eines hier erwähnten Leidens oder einer hier erwähnten Krankheit, die auf einer Dysfunktion der Neurotransmission nicotinischer Acetylcholinrezeptoren in einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, beruht, enthaltend eine Verbindung der Formel I, ein Enantiomer davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, das wirksam bei der Behandlung bzw. Prävention einer solchen Erkrankung oder eines solchen Leidens ist, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

[0021] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Leiden des Menschen, bei dem eine Aktivierung des nicotinischen $\alpha 7$ -Rezeptors von Nutzen ist.

[0022] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von neurologischen Erkrankungen, psychotischen Erkrankungen oder Intelligenzstörungen.

[0023] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Aufmerksamkeitsschwäche, Gedächtnisverlust, hyperkinetischem Syndrom, Angstzuständen, Schizophrenie, oder Manie oder manischer Depression, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom, neurodegenerativen Erkrankungen mit Verlust cholinerg Synapsen, Jet-Lag, Raucherentwöhnung, Nicotinabhängigkeit einschließlich einer Nicotinabhängigkeit, die darauf beruht, daß man nicotinhaltigen Produkten ausgesetzt war, Entzugssymptomen, Schmerzen und Colitis ulcerosa.

[0024] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, eines Enantiomers davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der hier erwähnten Krankheiten bzw. Leiden.

[0025] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, Erkrankungen oder Leiden des Menschen, bei denen eine Aktivierung des nicotinischen $\alpha 7$ -Rezeptors von Nutzen ist.

[0026] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von neurologischen Erkrankungen, psychotischen Erkrankungen oder Intelligenzstörungen.

[0027] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche,

che, Denkschwäche, Aufmerksamkeitsschwäche, Gedächtnisverlust oder hyperkinetischem Syndrom.

[0028] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Angstzuständen, Schizophrenie, oder Manie oder manischer Depression.

[0029] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom oder neurodegenerativen Erkrankungen mit Verlust cholinерger Synapsen.

[0030] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer wie oben beschriebenen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Jet-Lag, Schmerzen oder Colitis ulcerosa.

[0031] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Erleichterung der Raucherentwöhnung oder der Behandlung von Nicotinabhängigkeit oder Entzugserscheinungen einschließlich denen, die darauf beruhen, daß man nicotinhaltingen Produkten ausgesetzt war.

[0032] Bei den hier erwähnten Anwendungen, Verfahren und Zusammensetzungen hängt die verabreichte Dosis selbstverständlich von der verwendeten Verbindung, der Verabreichungsweise und der gewünschten Behandlung ab. Im allgemeinen erzielt man jedoch zufriedenstellende Ergebnisse, wenn man die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Tagesdosis von etwa 0,1 mg bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht des Tieres verabreicht. Solche Dosen können in 1 bis 4 Dosen pro Tag aufgeteilt oder als Retard-Formulierung verabreicht werden. Bei dem Menschen liegt die Gesamttagesdosis im Bereich von 5 mg bis 1.400 mg, besonders bevorzugt von 10 mg bis 100 mg, und für die orale Verabreichung geeignete Einheitsdosen enthalten von 2 mg bis 1.400 mg der Verbindung gemischt mit einem festen oder flüssigen pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel.

[0033] Die Verbindungen der Formel I, Enantiomere davon und pharmazeutisch annehmbare Salze davon können für sich alleine oder in Form geeigneter medizinischer Zubereitungen zur enteralen oder parenteralen Verabreichung verwendet werden. Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die vorzugsweise weniger als 80 Gew.-% und besonders bevorzugt weniger als 50 Gew.-% einer erfindungsgemäßen Verbindung in Abmischung mit einem inerten pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0034] Beispiele für geeignete Verdünnungsmittel und Träger sind:

- für Tabletten und Dragees: Lactose, Stärke, Talk, Stearinsäure;
- für Kapseln: Weinsäure oder Lactose;
- für Injektionslösungen: Wasser, Alkohole, Glycerin, Pflanzenöle;
- für Zäpfchen: natürliche oder gehärtete Öle oder Wachse.

[0035] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man die Bestandteile vermischt.

[0036] Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Agonisten nicotinischer Acetylcholinrezeptoren. Ohne Festlegung auf irgendeine bestimmte Theorie wird angenommen, daß Agonisten des Subtyps $\alpha 7$ nAChR (nicotinischer Acetylcholinrezeptor) bei der Behandlung oder Prophylaxe von neurologischen Störungen, psychotischen Störungen oder Intelligenzstörungen nützlich sein sollten und gegenüber Verbindungen, die (auch) Agonisten des $\alpha 4$ -nAChR-Subtyps sind, Vorteile aufweisen. Daher sind Verbindungen mit Selektivität für den $\alpha 7$ -nAChR-Subtyp bevorzugt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Pharmazeutika indiziert, insbesondere bei der Behandlung oder Prophylaxe von neurologischen Störungen, psychotischen Störungen und Intelligenzstörungen. Als Beispiele für psychotische Störungen seien Schizophrenie, Manie, manische Depression und Angst genannt. Beispiele für Intelligenzstörungen sind Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisverlust und hyperkinetisches Syndrom. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für die Verwendung als Analgetika bei der Behandlung von Schmerzen (einschließlich chronischer Schmerzen) oder bei der Behandlung oder Prophylaxe von Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom und neurodegenerativen Störungen mit Verlust cholinерger Synapsen geeignet sein. Die Verbindungen können außerdem für die Behandlung oder Prophylaxe von Jet-lag, zur Verwendung bei der Raucherentwöhnung, Entzugserscheinungen und zur Behandlung oder Pro-

phylaxe von Nicotinabhängigkeit (einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nicotinhaltigen Produkten ergebenden Abhängigkeit) indiziert sein.

[0037] Es wird außerdem angenommen, daß erfindungsgemäße Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung und Prophylaxe von Colitis ulcerosa geeignet sein können.

[0038] So, wie sie hier verwendet werden, beziehen sich die Ausdrücke C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkenyl und C₁-C₆-Alkynyl auf geradkettige, verzweigte oder cyclische Formen solcher Gruppen.

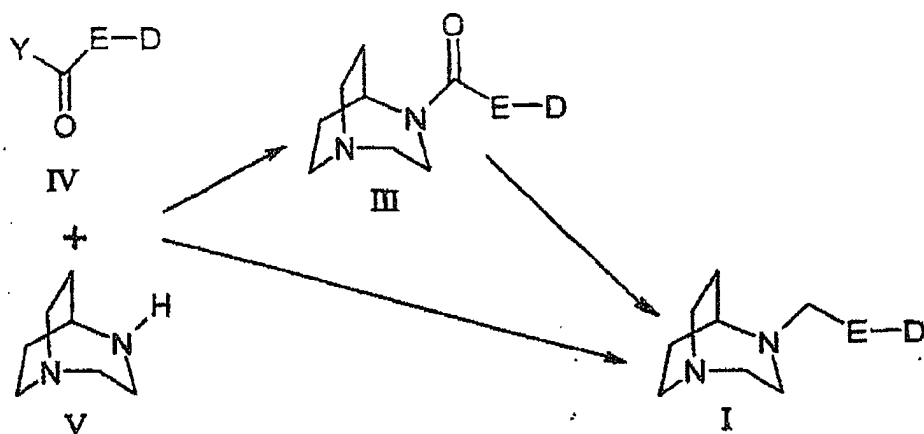
[0039] So, wie er hier verwendet wird, bezieht sich der Ausdruck „Halogen“ auf Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Herstellungsverfahren

[0040] Verfahren, die zur Synthese von Verbindungen der Formel I angewendet werden können, schließen die unten beschriebenen Verfahren ein.

[0041] In den folgenden Reaktionschemata und im folgenden Text sind E und D wie für Verbindungen der Formel I definiert, und Y ist wie hier definiert.

Schema 1



[0042] Verbindungen der Formel I lassen sich aus Verbindungen der Formel III durch Umsetzung mit einem entsprechenden Reduktionsmittel wie Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei einer geeigneten Temperatur, im allgemeinen zwischen -20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, darstellen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether, Toluol, Heptan oder Benzol. Die Reaktionszeit hängt unter anderem vom verwendeten Lösungsmittel und der verwendeten Temperatur ab und kann allgemein bis zu 24 Stunden betragen.

[0043] Verbindungen der Formel III lassen sich aus Verbindungen der Formel V durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IV, in welcher Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht, unter Anwendung einer geeigneten Acylierungsvorschrift darstellen. Als Abgangsgruppen Y eignen sich beispielsweise: OH, Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl oder Azid. Bei einer geeigneten Acylierungsvorschrift behandelt man eine Verbindung der Formel V bei 0-120°C in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel IV. Das Vorhandensein einer Base oder, wenn Y=OH, eines Kupplungsmittels, kann für den Ablauf der Reaktion ebenfalls erforderlich sein. Als Basen für die Umsetzung eignen sich beispielsweise: 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin. Die bevorzugte Base ist N,N-Diisopropylethylamin. Als Kupplungsmittel für Y=OH eignen sich beispielsweise: Carbodiimide, zum Beispiel 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid; Phosphoniumreagentien, zum Beispiel Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; und Uroniumreagentien, zum Beispiel O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat. Das bevorzugte Kupplungsmittel ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat. Als Lösungsmittel für die Reaktion eignen sich beispielsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder Chloroform. Das bevorzugte Lösungsmittel ist N,N-Dimethylformamid. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 0-50°C und ganz besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 20-30°C durchgeführt.

[0044] Verbindungen der Formel I lassen sich aus Verbindungen der Formel V durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IV, in welcher Y für Wasserstoff steht, durch Anwendung eines dem Fachmann gut bekannten reduktiven Aminierungsverfahrens darstellen; siehe beispielsweise: Bhattacharyya, S.; Rana, S.; Gooding, O. W.; Labadie, J. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4957 und die dortigen Literaturstellen.

[0045] Es wird dem Fachmann bewußt sein, daß sich aromatische Substituenten in den erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. in den bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzten Zwischenprodukten unter Anwendung von aromatischen Substitutionsreaktionen, Umwandlungen funktioneller Gruppen zur Modifikation vorhandener Substituenten oder eine Kombination davon anwenden lassen. Solche Reaktionen können entweder vor oder unmittelbar nach den oben erwähnten Verfahren durchgeführt werden. Die Reagentien und Reaktionsbedingungen für solche Vorschriften sind im Stand der Technik bekannt. Spezifische Beispiele für Vorschriften, die angewendet werden können, schließen die elektrophile Funktionalisierung eines aromatischen Rings, zum Beispiel durch Nitrieren, Halogenieren oder Acylieren; die Umwandlung einer Nitrogruppe in eine Aminogruppe, zum Beispiel durch Reduktion, wie durch katalytische Hydrierung; Acylierung, Alkylierung, Sulfonylierung einer Amino- oder Hydroxylgruppe; das Ersetzen einer Aminogruppe durch eine andere funktionelle Gruppe durch Umwandlung in ein Diazoniumsalz-Zwischenprodukt und anschließende nukleophile oder radikalische Substitution des Diazoniumsalzes; oder das Ersetzen eines Halogens durch eine andere funktionelle Gruppe, zum Beispiel durch nukleophile oder metallorganisch-katalysierte Substitutionsreaktionen ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0046] Falls erforderlich können Hydroxygruppen, Aminogruppen oder andere reaktive Gruppen nach Standardverfahren mit Schutzgruppen geschützt werden.

[0047] Die oben beschriebenen Umsetzungen werden, wenn nicht anders angegeben, gewöhnlich bei einem Druck von etwa einer bis etwa drei Atmosphären, vorzugsweise bei Normaldruck (etwa eine Atmosphäre), durchgeführt.

[0048] Wenn nicht anders angegeben werden die oben beschriebenen Umsetzungen unter einer inerten Atmosphäre, vorzugsweise unter einer Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zwischenprodukte können durch Standardverfahren aus ihren Reaktionsmischungen isoliert werden.

[0050] Als Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können beispielsweise Salze von Mineralsäuren, zum Beispiel die Hydrochlorid- und Hydrobromidsalze; und mit organischen Säuren gebildete Salze wie Format-, Acetat-, Maleat-, Benzoat-, Tartrat- und Fumaratsalze erwähnt werden.

[0051] Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I lassen sich bilden, indem man die freie Base oder ein Salz, Enantiomer oder geschütztes Derivat davon mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Säure umsetzt. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, in dem das Salz löslich ist, zum Beispiel Wasser, Dioxan, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder einer Mischung von Lösungsmitteln, die im Vakuum oder durch Gefriertrocknen entfernt werden kann, durchgeführt werden. Bei der Umsetzung kann es sich um ein metathetisches Verfahren handeln, oder sie kann an einem Ionenaustauscherharz durchgeführt werden.

[0052] Liegen Verbindungen der Formel I in tautomeren oder enantiomeren Formen vor, so fallen alle diese Formen in den Schutzbereich der Erfindung. Optische Isomere der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Auftrennung der racemischen Mischung der Verbindungen unter Anwendung herkömmlicher Verfahren, zum Beispiel fraktionierter Kristallisation oder chiraler HPLC, isoliert werden. Alternativ dazu kann man die einzelnen Enantiomere durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven Ausgangsmaterialien unter Reaktionsbedingungen, bei denen es nicht zu einer Racemisierung kommt, darstellen.

[0053] Handelsübliche Reagentien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Massenspektren wurden mit einem HPLC-MS-System unter Einsatz von einer HP-1100 HPLC und eines Micromass LCZ Massenspektrometers mit APCI als Ionisierungsverfahren aufgenommen und sind als m/z für das molekulare Stammion angegeben. Raumtemperatur bezieht sich auf 20-25°C.

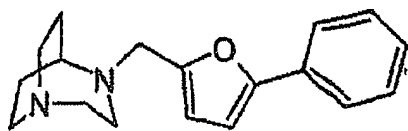
[0054] Die vorliegende Erfindung schließt beispielhaft, jedoch nicht einschränkend, die folgenden Verbindungen und deren pharmazeutisch annehmbare Salze ein, die sich vom Fachmann unter Anwendung von Verfahren und Methoden analog den hier beschriebenen darstellen lassen:

Beispiel 1: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-1-phenylpropin



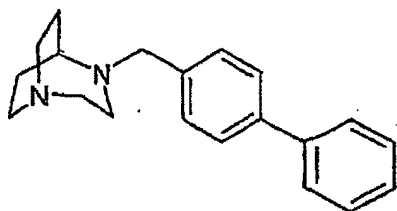
[0055] Eine gerührte Mischung von 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonandihydrochlorid (20 mg, 0,10 mmol), MP-Triacetoxyborhydrid-Harz (170. mg, 0,34 mmol) in trockenem DMF (0,5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Phenylpropargylaldehyd (40 mg, 0,3 mmol) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Harz abfiltriert und mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden 1 Stunde lang mit MP-TsOH-Harz (360. mg, 0,5 mmol) gerührt, filtriert und nacheinander mit THF (2 × 0,5 ml) und MeOH (2 × 0,5 ml) gewaschen. Das Aminprodukt wurde dann aus dem MP-TsOH-Harz durch Waschen mit 2M Ammoniak in MeOH (3 × 0,5 ml) und Einengen erhalten und einer Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von Chloroform (ammoniakhaltig) bis 5% Methanol/Chloroform als Laufmittel unterzogen, was die aufgereinigte Titelverbindung als Sirup der freien Base (12,0 mg) lieferte. MS (ES+) 241 (MH+).

Beispiel 2: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-phenylfuran-2-yl)methan



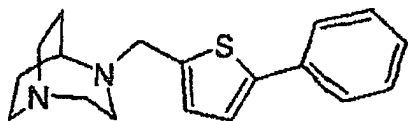
[0056] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 5-Phenyl-2-furaldehyd dargestellt. MS (ES+) 283 (MH+).

Beispiel 3: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(biphenyl-4-yl)methan



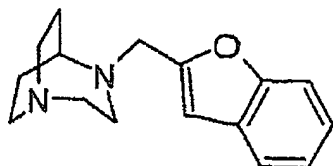
[0057] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 4-Biphenylcarboxaldehyd dargestellt. MS (ES+) 293 (MH+).

Beispiel 4: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-phenylthiophen-2-yl)methan



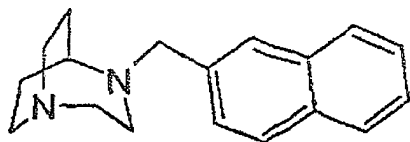
[0058] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 5-Phenyl-2-thiophencarboxaldehyd dargestellt. MS(ES+) 299 (MH+).

Beispiel 5: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(benzofuran-2-yl)methan



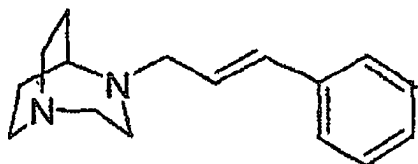
[0059] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-Benzofurancarboxaldehyd dargestellt. MS (ES+) 257 (MH+).

Beispiel 6: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(naphthalin-2-yl)methan



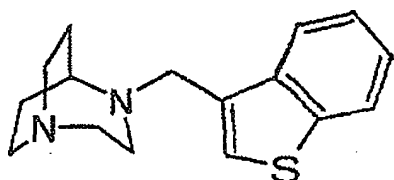
[0060] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-Naphthaldehyd dargestellt. MS (ES+) 267 (MH+).

Beispiel 7: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-1-phenylpropen



[0061] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von trans-Zimtsäurealdehyd dargestellt. MS (ES+) 243 (MH+).

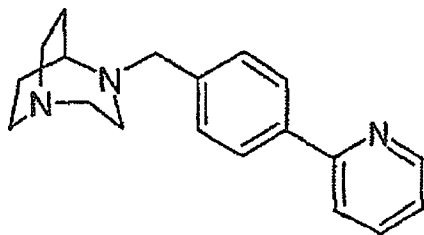
Beispiel 8: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(benzothiophen-3-yl)methan



[0062] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von Benzothiophen-3-carbaldehyd dargestellt. MS (ES+) 273 (MH+).

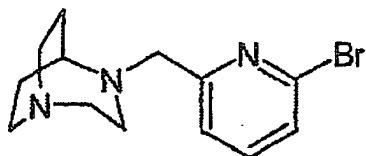
[0063]

Beispiel 9: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(2-pyridyl)phenyl)methan



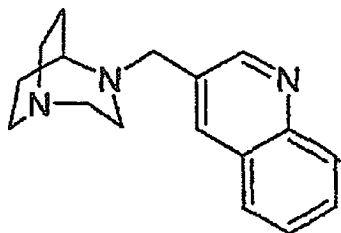
[0064] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 4-(2-Pyridyl)benzaldehyd dargestellt. MS (ES+) 294 (MH+).

Beispiel 10: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(6-brompyridin-2-yl)methan



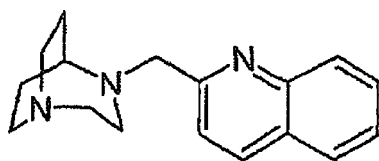
[0065] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 6-Brompyridin-2-carbaldehyd dargestellt. MS (ES+) 297 (MH+).

Beispiel 11: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(chinolin-3-yl)methan



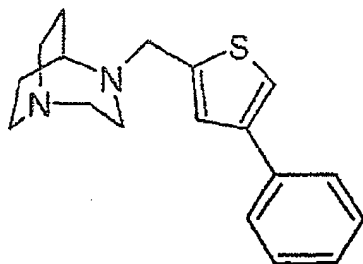
[0066] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 3-Chinolincarboxaldehyd dargestellt. MS (ES+) 268 (MH+).

Beispiel 12: (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(chinolin-2-yl)methan



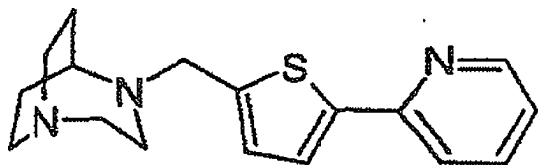
[0067] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-Chinolincarboxaldehyd dargestellt. MS (ES+) 268 (MH+).

Beispiel 13: 4-(4-Phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan



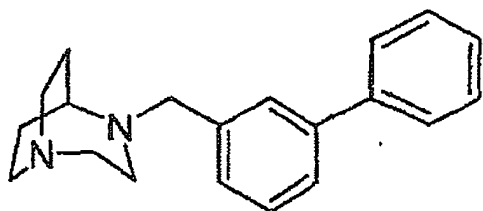
[0068] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 4-Phenyl-2-thiophencarboxaldehyd dargestellt. MS (ES+) 299 (MH+).

Beispiel 14: 4-(5-(Pyridin-2-yl)thiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan



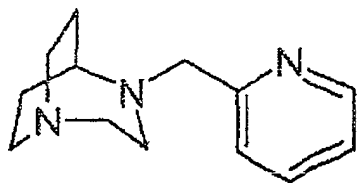
[0069] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 5-Pyridin-2-ylthiophen-2-carbaldehyd dargestellt. MS(ES+) 300 (MH+).

Beispiel 15: 4-Biphenyl-3-ylmethyl-1,4-diaza-bicyclo[3.2.2]nonan



[0070] Die Titelverbindung der vorstehenden Formel wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 3-Biphenylcarboxaldehyd dargestellt. MS (ES+) 293 (MH+).

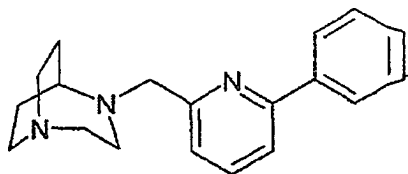
Beispiel 16: 4-(Pyridin-2-ylmethyl)-1,4-diaza-bicyclo[3.2.2]nonan



[0071] Eine gerührte Lösung von 1, 4-Diazabicyclo[3.2.2]nonandihydrochlorid (120 mg, 0,60 mmol), Picolinsäure (85 mg, 0,69 mmol) und Diisopropylethylamin (,45 ml, 2,6 mmol) in trockenem DMF (2 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander mit 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (85 mg, 0,63 mmol) und TBTU (200 mg, 0,62 mmol) versetzt. Die auf diese Weise erhaltene präzipitöse Mischung wurde 12 Stunden lang gerührt, zwischen Wasser und Chloroform verteilt und mit Chloroform extrahiert (3X). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Das durch Einengen der organischen Phase erhaltene Produkt wurde einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten von Chloroform (ammoniakhaltig) bis 15% MeOH/Chloroform als Laufmittel unterzogen, wodurch man (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(pyridin-2-yl)methanon erhielt. MS (ES+) 232 (MH+).

[0072] Eine gerührte Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (0,33 ml einer 1M THF Lösung) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(pyridin-2-yl)methanon (120 mg, 0,52 mmol) in trockenem THF (2 ml) versetzt. Die auf diese Weise erhaltene gelbliche Lösung wurde 12 Stunden lang gerührt, mit Wasser und Natronlauge gequenchet und über Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, was das Produkt lieferte, das einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten von ammoniakhaltigem Chloroform bis 15% MeOH/Chloroform als Laufmittel unterzogen wurde, wodurch man die Titelverbindung als Sirup der freien Base (28,0 mg) erhielt. MS (ES+) 218 (MH+).

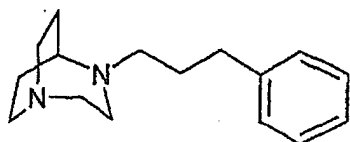
Beispiel 17: 4-(6-Phenylpyridin-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan



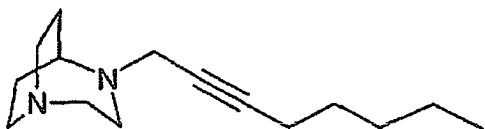
[0073] Eine gerührte Lösung von 4-(6-Brompyridin-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan (17,0 mg, 0,06 mmol) in einer Lösungsmittelmischung aus THF, Ethanol und Wasser (6,0 ml, 1:1:1) wurde mit Phenylboronsäure (18, mg, 0,15 mmol), Kaliumcarbonat (70 mg) und einer katalytischen Menge an Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Die Mischung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und bis nahezu zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform verrieben (3X), und das Rohprodukt in Chloroform wurde einer Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten von Chloroform (ammoniakhaltig) bis 5% Methanol/Chloroform als Laufmittel unterzogen, wodurch man die Titelverbindung als einen schmutzigweißen Feststoff (4,8 mg) erhielt. MS (ES+) 294 (MH+).

[0074] Andere erfindungsgemäße Verbindungen, die sich nach den hier beschriebenen Verfahren darstellen lassen, schließen die folgenden ein:

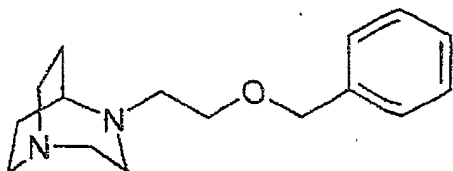
4-(3-Phenylpropyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel;



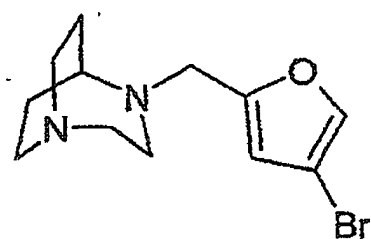
4-Oct-2-ynyl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



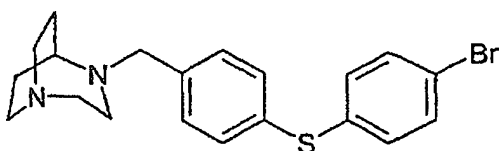
4-(2-Benzyloxyethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



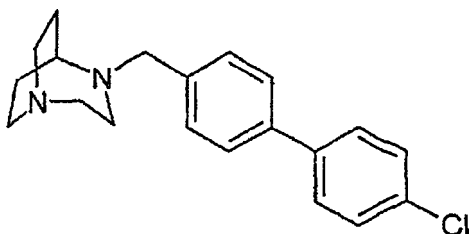
4-(4-Bromfuran-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



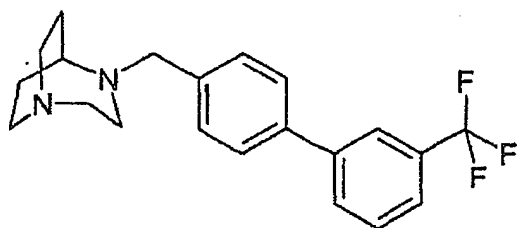
4-[4-(4-Bromphenylsulfanyl)benzyl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



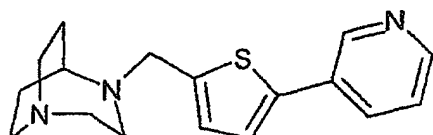
4-(4'-Chlorbiphenyl-4-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



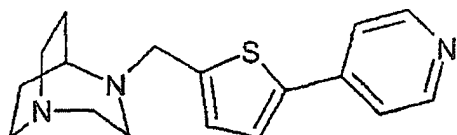
4-(3'-Trifluormethylbiphenyl-4-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



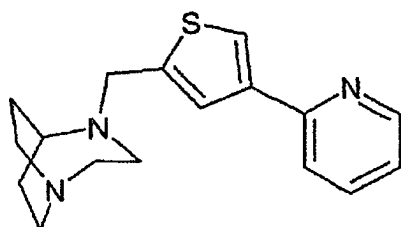
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)methan der folgenden Formel:



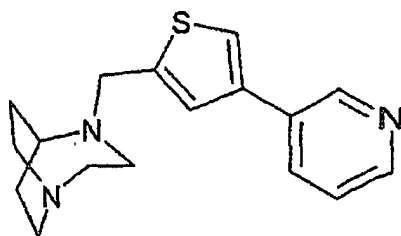
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-yl)methan der folgenden Formel:



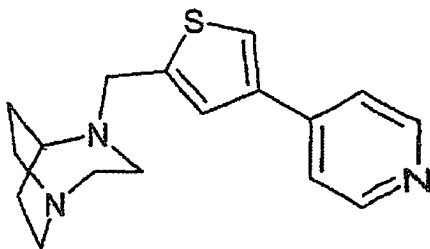
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-yl)methan der folgenden Formel:



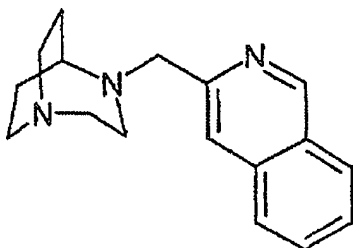
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)methan der folgenden Formel:



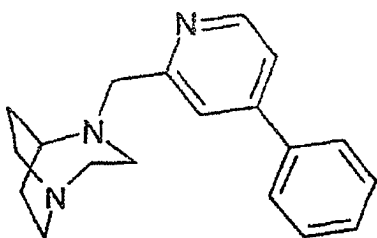
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(4-pyridyl)thiophen-2-yl)methan der folgenden Formel:



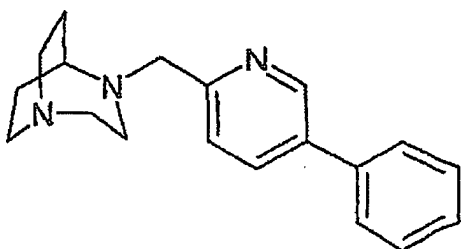
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(isochinolin-3-yl)methan der folgenden Formel:



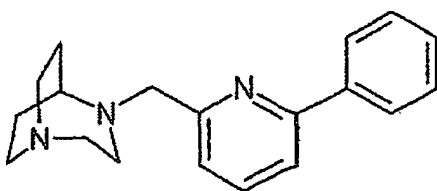
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-phenylpyridin-2-yl)methan der folgenden Formel:



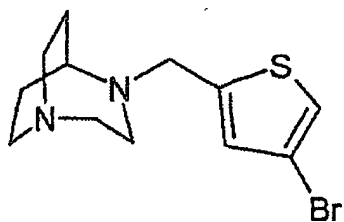
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-phenylpyridin-2-yl)methan der folgenden Formel:



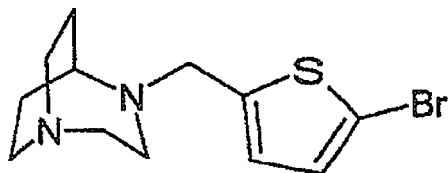
(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)methan der folgenden Formel:



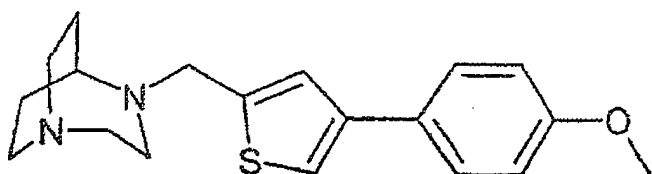
4-(4-Bromthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



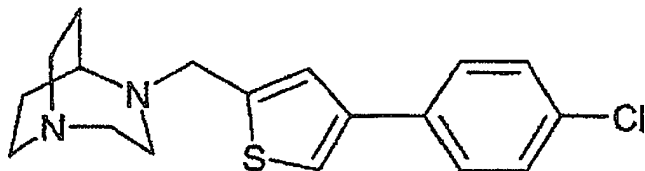
4-(5-Bromthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



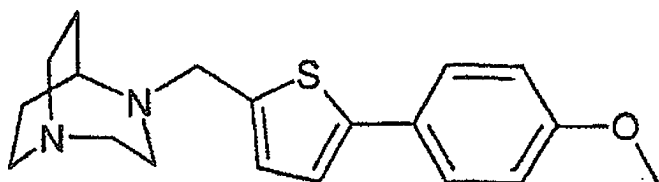
4-(4-(4-Methoxy)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



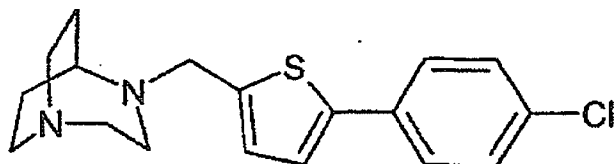
4-(4-(4-Chlor)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



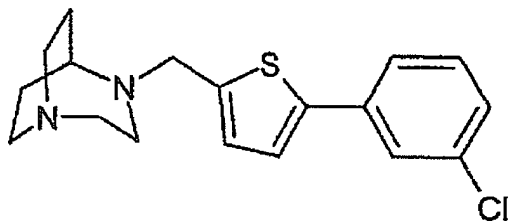
4-(5-(4-Methoxy)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



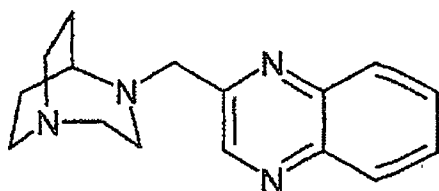
4-(5-(4-Chlor)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



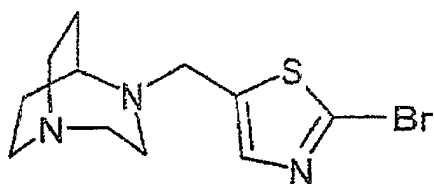
4-(5-(3-Chlor)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



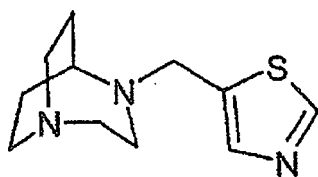
4-(2-Chinoxalin-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



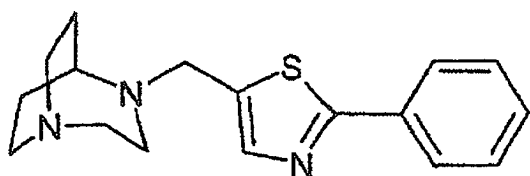
4-(2-Bromthiazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



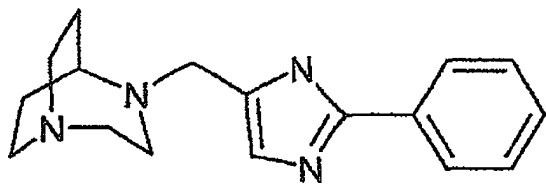
4-(Thiazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



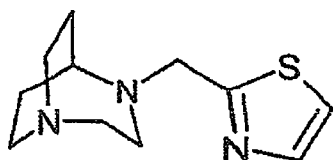
4-(2-Phenylthiazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



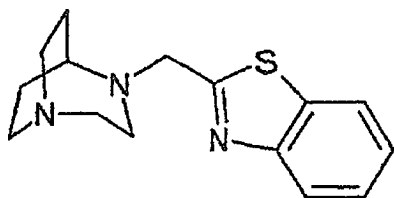
4-(2-Phenylimidazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



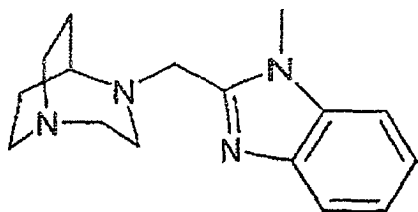
4-(Thiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



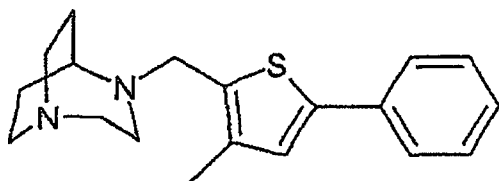
4-(Benzothiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



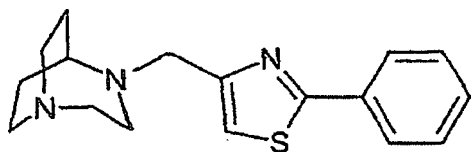
4-(1-Methylbenzimidazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



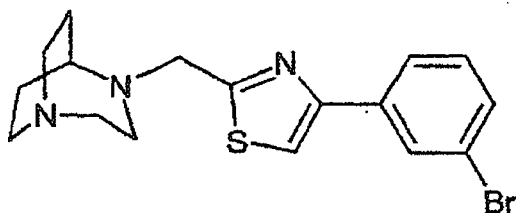
4-(3-Methyl-5-phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



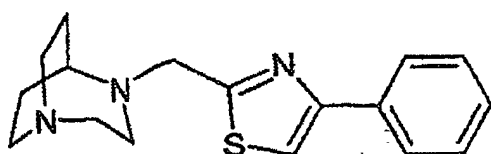
4-(2-Phenylthiazol-4-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



4-(4-(3-Bromphenyl)thiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:

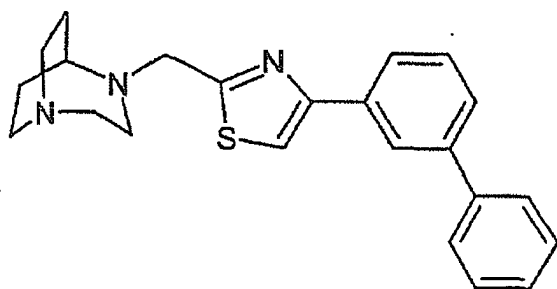


4-(4-Phenylthiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



und

4-(4-(Biphen-3-yl)thiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan der folgenden Formel:



Pharmakologie

[0075] Die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in den nachstehend aufgeführten Tests bestimmt werden:

Test A – Bestimmung der $\alpha 7$ -nAChR-Subtyp-Affinität

[0076] Bindung von [125 I]- α -Bungarotoxin (BTX) an Hippocampusmembranen von Ratten. Rattenhippocampi werden im 20fachen Volumen von kaltem Homogenisierungspuffer (HP: Konzentrationen der Bestandteile: Tris(hydroxymethyl)aminomethan 50 mM; $MgCl_2$ 1 mM; NaCl 120 mM; KCl 5 mM; pH 7,4) homogenisiert. Das Homogenisat wurde 5 Minuten bei 1000 g zentrifugiert, wonach der Überstand isoliert und das Pellet erneut extrahiert wurde. Die vereinigten Überstände wurden 20 Minuten bei 12 000 g zentrifugiert, gewaschen und in HP resuspendiert. Dann wurden die Membranen (30-80 μ g) mit 5 nM [125 I]- α -BTX, 1 mg/ml BSA (Rinderserumalbumin), Test-Arzneistoff und entweder 2 mM $CaCl_2$ oder 0,5 mM EGTA [Ethylenglykolbis(β -aminoethylether)] bei 21°C 2 Stunden inkubiert und dann über Whatman-Glasfaserfilter (Dicke C) filtriert und 4mal gewaschen, wobei ein Zellerntegerät von Brandel verwendet wurde. Die Vorbehandlung der Filter mit 1% BSA/0,01% PEI (Polyethylenimin) in Wasser über einen Zeitraum von 3 Stunden war für gering ansprechende Filterblindproben (0,07% der Gesamtcounts pro Minute) kritisch. Die unspezifische Bindung wurde durch 100 μ M (-)-Nicotin beschrieben, und die spezifische Bindung belief sich in der Regel auf 75%.

Test B – Bestimmung der $\alpha 4$ -nAChR-Subtyp-Affinität

[0077] [3 H]-(-)-Nicotin-Bindung. In Anlehnung an eine Verfahrensweise von Martino-Barrows und Kellar (Mol. Pharm. (1987) 31: 169-174) wurde Rattenhirn (Cortex und Hippocampus) wie bei dem [125 I]- α -BTX-Bindungsassay homogenisiert, 20 Minuten bei 12 000 g zentrifugiert, zweimal gewaschen und dann in HP mit 100 μ M

Diisopropylfluorophosphat resuspendiert. Nach 20 Minuten bei 4°C wurden Membranen (ungefähr 0,5 mg) mit 3 nM [^3H]-(-)-Nicotin, Test-Arzneistoff, 1 μM Atropin und entweder 2 mM CaCl_2 oder 0,5 mM EGTA bei 4°C 1 Stunde inkubiert und dann über Whatman-Glasfaserfilter (Dicke C, 1 Stunde mit 0,5% PEI vorbehandelt) filtriert, wobei ein Zellerntegerät von Brandel verwendet wurde. Die unspezifische Bindung wurde durch 100 μM Carbachol beschrieben, und die spezifische Bindung belief sich in der Regel auf 84%.

Bindungsdatenanalyse für die Tests A und B

[0078] Die Berechnung von IC_{50} -Werten und Pseudo-Hill-Koeffizienten (n_H) erfolgte mit dem Programm ALL-FIT (DeLean A., Munson P. J. und Rodbard D. (1977), Am. J. Physiol., 235: E97-E102) für nichtlineares Kurvenfitting. Sättigungskurven wurden mit dem Programm ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)) für nichtlineare Regression auf ein Ein-Zentren-Modell gefittet, was KD -Werte von 1,67 bzw. 1,70 nM für den [^{125}I]- α -BTX und [^3H]-(-)-Nicotinliganden ergab. Die Abschätzung der K_i -Werte erfolgte unter Verwendung der allgemeinen Cheng-Prusoff-Gleichung: $\text{K}_i = [\text{IC}_{50}] / ((2 + ([\text{Ligand}] / [\text{K}_D])^{1/n_H}) - 1)$ worin bei $n_H < 1,5$ ein Wert von $n = 1$ und bei $n_H \geq 1,5$ ein Wert von $n = 2$ verwendet wurde. Proben wurden jeweils dreifach vermessen und die Vergleichspräzision betrug in der Regel $\pm 5\%$. K_i -Werte wurden unter Verwendung von 6 oder mehr Arzneistoffkonzentrationen bestimmt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben entweder in Test A oder in Test B Bindungsaffinitäten (K_i) von weniger als 1000 nM, woraus hervorgeht, daß von ihnen eine brauchbare therapeutische Wirkung zu erwarten ist.

[0079] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen den Vorteil auf, daß sie möglicherweise weniger toxisch sind, wirksamer sind, länger wirksam sind, einen breiteren Aktivitätsbereich aufweisen, stärker sind, weniger Nebenwirkungen verursachen, leichter resorbiert werden oder andere wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

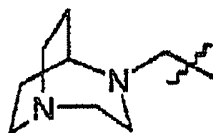
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I:



I ;

deren Enantiomere und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, wobei:
Q für eine Gruppe der Formel II



II ;

steht;

E ausgewählt ist aus $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkynyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Benzoimidazolyl, Chinoxalyl, Furanyl, Thiophenyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl oder einer Bindung, und

D ausgewählt ist aus Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Phenyl, Phenylsulfanyl oder Pyridyl, wobei D 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen, Alkoxy oder Trifluormethyl tragen kann, mit der Maßgabe, daß, wenn E für Phenyl steht, D nicht für Wasserstoff steht.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei:

E ausgewählt ist aus einer Bindung, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, CH=CH , $\text{C}\equiv\text{C}$, Methoxymethyl, Furan-2-yl, Thiophen-2-yl, Thiophen-3-yl, Phenyl, Naphthyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Benzofuran-2-yl, Benzothiophen-2-yl, Benzothiophen-3-yl, Chinolin-2-yl oder Chinolin-3-yl, und

D ausgewählt ist aus Wasserstoff, n-Pentyl, Phenyl, Phenylsulfanyl oder Pyrid-2-yl, wobei D 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen, Alkoxy oder Trifluormethyl tragen kann.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-1-phenylpropyn;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-phenylfuran-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(biphenyl-4-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-phenylthiophen-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(benzofuran-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(naphthalen-2-yl)methan;
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-1-phenylpropen;
 (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(benzothiophen-3-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(2-pyridyl)phenyl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(6-brompyridin-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(chinolin-3-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(chinolin-2-yl)methan;
 4-(4-Phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(5-(Pyridin-2-yl)thiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-Biphenyl-3-ylmethyl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(Pyridin-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Phenylpyridin-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(3-Phenylpropyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-Oct-2-ynyl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(2-Benzylloxyethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(4-Bromfuran-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-[4-(4-Bromphenylsulfanyl)benzyl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(4'-Chlorbiphenyl-4-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(3'-Trifluormethylbiphenyl-4-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-(4-pyridyl)thiophen-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(isochinolin-3-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-phenylpyridin-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-phenylpyridin-2-yl)methan;
 (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(6-phenylpyridin-2-yl)methan;
 4-(4-Bromthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(5-Bromthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(4-(4-Methoxy)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(4-(4-Chlor)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(5-(4-Methoxy)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(5-(4-Chlor)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(5-(3-Chlor)phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(2-Chinoxalin-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(2-Bromthiazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(Thiazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(2-Phenylthiazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(2-Phenylimidazol-5-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(Thiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(Benzothiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(1-Methylbenzimidazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(3-Methyl-5-phenylthiophen-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(2-Phenylthiazol-4-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(4-(3-Bromphenyl)thiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(4-Phenylthiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan und
 4-(4-(Biphen-3-yl)thiazol-2-ylmethyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 und ein pharmazeutisches annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

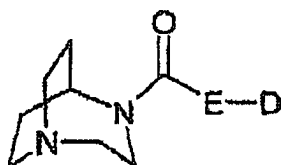
5. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe einer Krankheit, einer Erkrankung oder eines Leidens des Menschen, bei dem eine Aktivie-

ung des nicotinischen $\alpha 7$ -Rezeptors von Nutzen ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen, psychotischen Erkrankungen, Intelligenzstörungen, Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Aufmerksamkeitschwäche, Gedächtnisverlust, hyperkinetisches Syndrom, Angstzustände, Schizophrenie, Manie, manische Depression, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom, neurodegenerativen Erkrankungen mit Verlust cholinerg Synapsen, Jet-Lag, Schmerzen oder Colitis ulcerosa.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, bei dem man:

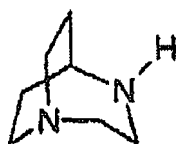
a) eine Verbindung der Formel III



III

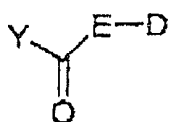
in welcher E und D die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, bei einer Temperatur zwischen -20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels in einem inerten Lösungsmittel ausgewählt aus Tetrahydrofuran, Diethylether, Toluol, Heptan oder Benzol mit einem aus Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid ausgewählten Reduktionsmittel umgesetzt;

wobei die Verbindung der Formel III hergestellt wird, indem man eine Verbindung der Formel V



V

mit einer Verbindung der Formel IV



IV

in welcher Y für eine aus OH, Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl und Azid ausgewählte Abgangsgruppe steht, umgesetzt, indem man die Verbindung der Formel V bei $0-120^{\circ}\text{C}$ in einem Lösungsmittel ausgewählt aus N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder Chloroform, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base ausgewählt aus 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin und N,N-Diisopropylethylamin mit einer Verbindung der Formel IV umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V, in welcher Y für Wasserstoff steht, reduktiv aminiert.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen