



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 03 007 T2 2005.07.07

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 397 365 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 03 007.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/DK02/00347

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 724 151.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/096911

(86) PCT-Anmeldetag: 23.05.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.12.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 17.03.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 16.02.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 07.07.2005

(30) Unionspriorität:

200100866 01.06.2001 DK

(73) Patentinhaber:

NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(74) Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München

(51) Int Cl.⁷: C07D 487/08

C07D 471/08, A61K 31/551, A61K 31/395,
A61K 31/439, A61P 25/28, A61P 25/30,
A61P 29/00

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

PETERS, Dan, DK-2750 Ballerup, DK; OLSEN,
Gunnar M., DK-2750 Ballerup, DK; NIELSEN,
Østergaard, Elsebet, DK-2750 Ballerup, DK;
AHRING, K., Philip, DK-2750 Ballerup, DK;
JØRGENSEN, Dyhring, Tino, DK-2750 Ballerup,
DK; SLØK, Abildgaard, Frank, DK-3450 Alleroed,
DK

(54) Bezeichnung: HETEROARYL-DIAZABICYCLOALKANDERIVATEN ALS CNS-MODULATOREN

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 eingelebt, 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 bezieht sich auf neue Diazabicycloalkanderivate, die sich als cholinergische Liganden an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren und als Modulatoren der Monoamin-Rezeptoren und Transporter erwiesen haben.

[0002] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein für die Behandlung von Krankheiten oder Störungen, die so mannigfaltig sind wie diejenigen, die mit dem cholinergischen System des Zentralnervensystems (CNS) oder dem peripheren Nervensystem (PNS) verbunden sind, Krankheiten oder Störungen, die mit der Kontraktion glatter Muskeln verbunden sind, endokrinen Krankheiten oder Störungen, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Neurodegeneration verbunden sind, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Entzündung, mit Schmerzen und mit Entzugssymptomen, hervorgerufen durch die Beendigung des Missbrauchs chemischer Substanzen, verbunden sind.

Stand der Technik

[0003] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Bereitstellung von Modulatoren des nikotinischen Rezeptors und/oder der Monoamin-Rezeptoren, wobei diese Modulatoren zur Behandlung von Krankheiten oder Störungen verwendbar sind, die mit den cholinergischen Rezeptoren und insbesondere dem nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR), den Monoamin-Rezeptoren, insbesondere dem Serotonin-Rezeptor (5-HTR), dem Dopamin-Rezeptor (DAR) und dem Norepinephrin-Rezeptor (NER) verbunden sind, und von den biogenen Amin-Transportern für Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE).

[0004] WO 0044755 beschreibt Diazabicycloderivate, die als nikotinische Acetylcholin-Liganden verwendbar sind. Die Diazacycloalkanderivate dieser Erfindung sind jedoch nicht beschrieben, und es wird keine Wirkung auf die Monoamin-Wiederaufnahme berichtet.

[0005] WO 0055143 beschreibt Diazabicycloderivate, die als α 1-Adrenorezeptor-Modulatoren verwendbar sind. Die Diazabicycloalkane dieser Erfindung sind jedoch nicht beschrieben, und es wird keine Wirkung auf nikotinische Rezeptoren berichtet.

[0006] WO 9711945 beschreibt Diazabicycloderivate mit selektiver 5-HT₁-ähnlicher Rezeptorantagonist-Wirksamkeit. Die Diazabicycloderivate dieser Erfindung sind jedoch nicht beschrieben, und es wird keine Wirkung auf nikotinische Rezeptoren berichtet.

[0007] EP 5468742 beschreibt Diazabicycloderivate, die als antibakterielle Mittel verwendbar sind. Die Diazabicycloalkanderivate dieser Erfindung sind jedoch nicht beschrieben, und es wird keine Wirkung auf die Monoamin-Wiederaufnahme oder auf nikotinische Rezeptoren berichtet.

[0008] EP 5659038 beschreibt Diazabicycloderivate, die als antibakterielle Mittel verwendbar sind. Die Diazabicycloalkanderivate dieser Erfindung sind jedoch nicht beschrieben, und es wird keine Wirkung auf die Monoamin-Wiederaufnahme oder auf nikotinische Rezeptoren berichtet.

Zusammenfassung der Erfindung

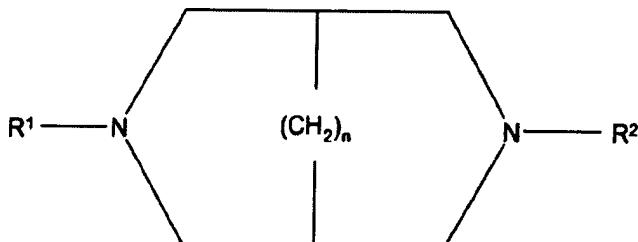
[0009] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Bereitstellung von neuen Modulatoren des nikotinischen Rezeptors und/oder der Monoamin-Rezeptoren, wobei diese Modulatoren zur Behandlung von Krankheiten oder Störungen verwendbar sind, die mit den cholinergischen Rezeptoren und insbesondere dem nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR), den Monoamin-Rezeptoren, insbesondere dem Serotonin-Rezeptor (5-HTR), dem Dopamin-Rezeptor (DAR) und dem Norepinephrin-Rezeptor (NER) verbunden sind, und von den Biogenen Amin-Transportern für Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE).

[0010] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein für die Behandlung von Krankheiten oder Störungen, die so mannigfaltig sind wie diejenigen, die mit dem cholinergen System des Zentralnervensystems (CNS) oder dem peripheren Nervensystem (PNS) verbunden sind, Krankheiten oder Störungen, die mit der Kontraktion glatter Muskeln verbunden sind, endokrinen Krankheiten oder Störungen, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Neurodegeneration verbunden sind, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Entzündung, mit Schmerzen und mit Entzugssymptomen, hervorgerufen durch

die Beendigung des Missbrauchs chemischer Substanzen, verbunden sind.

[0011] Die Verbindungen der Erfindung können auch als diagnostische Werkzeuge oder Überwachungsmittel in verschiedenen diagnostischen Verfahren und insbesondere für die *in vivo*-Rezeptorbildgebung (Neurobildgebung) verwendbar sein, und sie können in markierter oder unmarkierter Form verwendet werden.

[0012] In ihrem ersten Aspekt stellt die Erfindung ein Diazabicycloalkanderivat, wiedergegeben durch die Formel I,



(I)

eines seiner Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon bereit, worin

n 1, 2 oder 3 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder Benzyl bedeutet, und

R² eine Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe bedeutet, wobei diese heterocyclische Gruppe ein- oder mehrfach mit Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, Phenyl und Naphthyl.

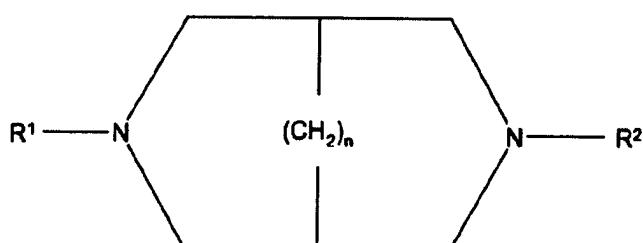
[0013] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des Diazabicycloalkanderivats der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Additionssalz davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

[0014] In einem dritten Aspekt bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung des Diazabicycloalkanderivats der Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung, Vorbeugung oder Erleichterung einer Krankheit oder einer Störung oder eines Zustandes eines Säugers, einschließlich des Menschen, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand auf die Modulation von cholinergischen Rezeptoren und/oder Monoamin-Rezeptoren anspricht.

[0015] Andere Aufgaben der Erfindung werden für den Fachmann aus der folgenden ausführlichen Beschreibung und den Beispielen ersichtlich.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung stellt neue Diazabicycloalkanderivate, wiedergegeben durch die Formel I:



(I)

eines ihrer Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon bereit, worin

n 1, 2 oder 3 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder Benzyl bedeutet, und

R² eine Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe bedeutet, wobei diese heterocyclische Gruppe ein- oder mehrfach mit Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, Phenyl und Naphthyl.

[0017] In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet R² eine 2-Pyrazinylgruppe, die optional in der 5- oder 6-Stellung mit einem Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, Halogen, CF₃, Phenyl und Naphthyl.

[0018] In einer bevorzugtesten Ausführungsform ist das Diazabicycloalkanderivat der Erfindung

3-Benzyl-7-(6-chlor-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan, oder

3-H-7-(6-Chlor-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

eines seiner Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0019] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bedeutet R² eine 3-Pyridazinylgruppe, die optional in der 5- oder 6-Stellung mit einem Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, Halogen, CF₃, Phenyl und Naphthyl.

[0020] In einer bevorzugtesten Ausführungsform ist das Diazabicycloalkanderivat der Erfindung

3-H-7-(6-Phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-Benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-H-7-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan, oder

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.3]-undecan,

eines seiner Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Definition von Substituenten

[0021] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bedeutet Halogen ein Fluor-, ein Chlor-, ein Brom- oder ein Iodatom. Daher bedeutet eine Trihalogenmethylgruppe z. B. eine Trifluormethylgruppe und eine Trichlormethylgruppe.

[0022] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkylgruppe eine einwertige gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette. Die Kohlenwasserstoffkette enthält bevorzugt 1 bis 18 Kohlenstoffatome (C₁₋₁₈-Alkyl), bevorzugter 1 bis 6 Kohlenstoffatome (C₁₋₆-Alkyl, Niederalkyl), einschließlich Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert-Pentyl, Hexyl und Isohexyl. In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet Alkyl eine C₁₋₄-Alkylgruppe, einschließlich Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. In einer bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung bedeutet Alkyl eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl sein kann.

[0023] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkoxygruppe eine "Alkyl-O" -gruppe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist.

Pharmazeutisch annehmbare Salze

[0024] Die Diazabicycloalkanderivate der Erfindung können in jeder Form vorliegen, die für die beabsichtigte Verabreichung geeignet ist. Geeignete Formen umfassen pharmazeutisch (d. h. physiologisch) annehmbare Salze und Pre- oder Prodrug-Formen der chemischen Verbindung der Erfindung.

[0025] Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzen umfassen ohne Beschränkung die nicht toxischen, anorganischen und organischen Säureadditionssalze, wie das von Chlorwasserstoffsäure abgeleitete Hydrochlorid, das von Bromwasserstoffsäure abgeleitete Hydrobromid, das von Salpetersäure abgeleitete Nitrat, das von Perchlorsäure abgeleitete Perchlorat, das von Phosphorsäure abgeleitete Phosphat, das von Schwefelsäure abgeleitete Sulfat, das von Ameisensäure abgeleitete Formiat, das von Essigsäure abgeleitete Acetat, das von Aconitsäure abgeleitete Aconitat, das von Ascorbinsäure abgeleitete Ascorbat, das von Benzolsulfonsäure abgeleitete Benzolsulfonat, das von Benzoesäure abgeleitete Benzoat, das von Zimtsäure ab-

geleitete Cinnamat, das von Citronensäure abgeleitete Citrat, das von Embonsäure abgeleitete Embonat, das von Önanthsäure abgeleitete Önanthat, das von Fumarsäure abgeleitete Fumarat, das von Glutaminsäure abgeleitete Glutamat, das von Glycolsäure abgeleitete Glycolat, das von Milchsäure abgeleitete Lactat, das von Maleinsäure abgeleitete Maleat, das von Malonsäure abgeleitete Malonat, das von Mandelsäure abgeleitete Mandelat, das von Methansulfonsäure abgeleitete Methansulfonat, das von Naphthalin-2-sulfonsäure abgeleitete Naphthalin-2-sulfonat, das von Phthalsäure abgeleitete Phthalat, das von Salicylsäure abgeleitete Salicylat, das von Sorbinsäure abgeleitete Sorbat, das von Stearinsäure abgeleitete Stearat, das von Bernsteinsäure abgeleitete Succinat, das von Weinsäure abgeleitete Tartrat, das von p-Toluolsulfonsäure abgeleitete p-Toluolsulfonat und Ähnliche. Solche Salze können nach im Stand der Technik bekannten und beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0026] Andere Säuren, wie Oxalsäure, die nicht als pharmazeutisch annehmbar angesehen werden, können bei der Herstellung von Salzen verwendbar sein, die als Zwischenprodukte zum Erhalt eines Diazabicycloalkanderivats der Erfindung und seines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes verwendbar sind.

[0027] Metallsalze des Diazabicycloalkanderivats der Erfindung umfassen Alkalimetallsalze, wie das Natriumsalz einer chemischen Verbindung der Erfindung, die eine Carboxygruppe enthält.

[0028] Im Zusammenhang dieser Erfindung werden die "Oniumsalze" von N-enthaltenden Verbindungen ebenfalls als pharmazeutisch annehmbare Salze angesehen. Bevorzugte "Oniumsalze" umfassen die Alkylooniumsalze, die Cycloalkyloniumsalze und die Cycloalkylalkyloniumsalze.

[0029] Die Diazabicycloalkanderivate der Erfindung können in löslichen oder unlöslichen Formen zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Lösemitteln, wie Wasser, Ethanol und Ähnliches, bereitgestellt werden. Lösliche Formen können auch hydratisierte Formen umfassen, wie das Monohydrat, das Dihydrat, das Hemihydrat, das Trihydrat, das Tetrahydrat und Ähnliche. Im Allgemeinen werden für die Zwecke dieser Erfindung die löslichen Formen als Äquivalent zu unlöslichen Formen angesehen.

Sterische Isomere

[0030] Die Diazabicycloalkanderivate der vorliegenden Erfindung können sowohl in (+)- und (-)-Formen als auch in racemischen Formen (\pm) vorliegen. Die Racemate dieser Isomere und die einzelnen Isomere selbst sind innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung.

[0031] Racemische Formen können in die optischen Antipoden durch bekannte Verfahren und Techniken aufgetrennt werden. Ein Weg zur Trennung der diastereomeren Salze erfolgt unter Verwendung einer optisch aktiven Säure und der Freisetzung der optisch aktiven Aminverbindung durch Behandlung mit einer Base. Ein anderes Verfahren zur Auftrennung von Racematen in die optischen Antipoden basiert auf der Chromatographie auf einer optisch aktiven Matrix. Racemische Verbindungen der vorliegenden Erfindung können so in ihre optischen Antipoden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder L-Tartraten, -Mandelaten oder -Camphersulfonaten aufgetrennt werden.

[0032] Die Diazabicycloalkanderivate der vorliegenden Erfindung können auch durch Bildung diastereomerer Amide durch Umsetzen der chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einer optisch aktiven, aktivierten Carbonsäure, wie derjenigen, die von (+)- oder (-)-Phenylalanin, (+)- oder (-)-Phenylglycin, (+)- oder (-)-Camphansäure oder durch Bildung diastereomerer Carbamate durch Umsetzen der chemischen Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem optisch aktiven Chlorformiat oder Ähnlichem aufgetrennt werden.

[0033] Weitere Verfahren zum Auftrennen der optischen Isomere sind im Stand der Technik bekannt. Solche Verfahren umfassen diejenigen, die von Jaques J., Collet A. & Wilen S. in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) beschrieben sind.

[0034] Optisch aktive Verbindungen können auch aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Prodrugs

[0035] Die Diazabicycloalkanderivate der Erfindung können als solche oder in Form eines geeigneten Prodrugs verabreicht werden. Der Ausdruck "Prodrug" bezeichnet ein bioreversibles Derivat des Wirkstoffs, wobei

das bioreversible Derivat als solches therapeutisch im Wesentlichen inaktiv ist, aber befähigt ist, sich im Körper in die aktive Substanz durch ein enzymatisches oder nichtenzymatisches Verfahren umzuwandeln.

[0036] Daher umfassen Beispiele von geeigneten Prodrugs der Diazabicycloalkanderivate der Erfindung Verbindungen, die durch geeignete bioreversible Derivatisierung von einer oder mehreren reaktiven oder derivatisierbaren Gruppen der Stammsubstanz erhalten werden, um ein bioreversibles Derivat zu ergeben. Die Derivatisierung kann zum Erhalt einer höheren Bioverfügbarkeit der aktiven Substanz, zum Stabilisieren einer sonst instabilen aktiven Substanz, zur Erhöhung der Lipophilie der verabreichten Substanz, usw., durchgeführt werden.

[0037] Beispiele von Typen chemischer Substanzen, die vorteilhaft in Form von Prodrugs verabreicht werden können, sind Carbonsäuren, andere saure Gruppen und Amine, die durch geeignete bioreversible Derivatisierung lipphiler gemacht werden können. Beispiele von geeigneten Gruppen umfassen bioreversible Ester oder bioreversible Amide. Aminosäuren sind typische Beispiele von Substanzen, die in ihrer unmodifizierten Form eine niedrige Absorption bei der Verabreichung haben können. Geeignete Prodrug-Derivate von Aminosäuren sind ein oder beide der vorstehend genannten Typen von bioreversiblen Derivaten.

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen

[0038] Die Diazabicycloalkanderivate der Erfindung können nach jedem herkömmlichen Verfahren, das zur Herstellung von analogen Verbindungen verwendbar ist, und wie in den Beispielen nachstehend beschrieben, hergestellt werden.

[0039] Ausgangsmaterialien für die hierin beschriebenen Verfahren sind bekannt oder können durch bekannte Verfahren aus im Handel erhältlichen Materialien, z. B. wie in den Ausführungsbeispielen beschrieben, hergestellt werden.

[0040] Ein Diazabicycloalkanderivat der Erfindung kann auch in eine andere Verbindung der Erfindung unter Verwendung herkömmlicher Verfahren umgewandelt werden.

Biologische Aktivität

[0041] Die Diazabicycloalkanderivate der vorliegenden Erfindung haben sich als cholinergische Liganden an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) und als Modulatoren der Monoamin-Rezeptoren, insbesondere der biogenen Amin-Transporter für Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und/oder Norepinephrin (NE) erwiesen.

[0042] Im Zusammenhang dieser Erfindung umfasst der Ausdruck "Modulator" Agonisten, Teilagonisten, Antagonisten und allosterische Modulatoren des jeweiligen Rezeptors.

[0043] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein für die Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die so mannigfaltig sind wie mit CNS verbundene Krankheiten, Krankheiten, die mit der Kontraktion glatter Muskeln verbunden sind, endokrine Störungen, Krankheiten, die mit Neurodegeneration verbunden sind, Krankheiten, die mit einer Entzündung, mit Schmerzen und mit Entzugssymptomen verbunden sind, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen hervorgerufen wurden.

[0044] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Erfindung verwendet zur Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen, die mit dem Zentralnervensystem verbunden sind. Solche Krankheiten oder Störungen umfassen Angstzustände, Wahrnehmungsstörungen, Lernschwäche, Gedächtnisschwäche und -störung, Alzheimersche Krankheit, Aufmerksamkeitsschwäche, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Parkinsonsche Krankheit, Huntingtonsche Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Gilles de la Tourette-Syndrom, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, obsessive-kompulsive Störungen (OCD), Panikattacken, Essstörungen, wie Anorexia nervosa, Bulimie und Verstopfung, Narkolepsie, Schmerzempfindung, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, posttraumatisches Syndrom, Sozialphobie, Schlafstörungen, Pseudodemenz, Ganser-Syndrom, prämenstruelles Syndrom, Syndrom der späten Lutealphase, chronisches Ermüdungssyndrom, Mutismus, Trichotillomanie und Jetlag.

[0045] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung

verwendbar sein zur Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen, die mit Kontraktionen der glatten Muskeln verbunden sind, einschließlich konvulsive Störungen, Angina pectoris, vorzeitige Wehen, Krämpfe, Diarrhoe, Asthma, Epilepsie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, vorzeitige Ejakulation und Erektionsschwierigkeiten.

[0046] In einer noch anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein zur Behandlung von endokrinen Störungen, wie Thyreotoxikose, Pheochromozytom, Bluthochdruck und Arrhythmien.

[0047] In einer noch anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein zur Behandlung von neurodegenerativen Störungen, einschließlich vorübergehender Anoxie und induzierter Neurodegeneration.

[0048] In einer noch anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein zur Behandlung von Entzündungskrankheiten, -störungen oder -zuständen einschließlich entzündliche Hautstörungen, wie Akne und Rosacea, Morbus Crohn, entzündliche Darmerkrankung, Colitis ulcerosa und Diarrhoe.

[0049] In einer noch anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein sowohl zur Behandlung von schwachem, mäßigem oder selbst starkem Schmerz von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter als auch von Schmerz, der durch Migräne, postoperativen Schmerz und Phantomgliedschmerz hervorgerufen wird.

[0050] Schließlich können die Verbindungen der Erfindung verwendbar sein zur Behandlung von Entzugs-symptomen, die durch die Beendigung der Anwendung von süchtig machenden Substanzen hervorgerufen werden. Solche süchtig machende Substanzen umfassen Nikotin enthaltende Produkte, wie Tabak, Opiate, wie Heroin, Kokain und Morphin, Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe und Alkohol. Der Entzug von süchtig machenden Substanzen ist im Allgemeinen eine traumatische Erfahrung, die durch Angst-zustände und Frustration, Zorn, Angstzustände, Konzentrationsschwierigkeiten, Unruhe, herabgesetzten Herzschlag und erhöhten Appetit und Gewichtszunahme gekennzeichnet ist.

[0051] In diesem Zusammenhang umfasst der Ausdruck "Behandlung" sowohl eine Behandlung, Verhinderung, Vorbeugung und Erleichterung von Entzugssymptomen und Abstinenz als auch eine Behandlung, die zu einer freiwilligen verringerten Aufnahme der süchtig machenden Substanz führt.

[0052] In einem anderen Aspekt werden die Verbindungen der Erfindung als diagnostische Mittel, z. B. zur Identifizierung und Lokalisierung von nikotinischen Rezeptoren in verschiedenen Geweben verwendet. Für diesen Zweck sind die Stannatderivate der Erfindung besonders gut verwendbar.

Neurobildgebung

[0053] Die Diazabicycloalkanderivate der Erfindung, insbesondere diejenigen, die für den nikotinischen Rezeptorsubtyp $\alpha 3$, $\alpha 4$ und/oder $\alpha 7$ selektiv sind, können als diagnostische Hilfsmittel oder Kontrollmittel in verschiedenen diagnostischen Verfahren und insbesondere für die *in vivo*-Rezeptor-Bildgebung (Neurobildgebung) verwendbar sein.

[0054] In einem anderen Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren für die nicht invasive Bestimmung der Verteilung einer Tracer-Verbindung im Inneren eines ganzen intakten, lebenden tierischen oder menschlichen Körpers unter Verwendung eines physikalischen Nachweisverfahrens bereitgestellt. Gemäß diesem Verfahren ist eine Tracer-Verbindung eine Verbindung der Erfindung oder eines ihrer Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in markierter oder unmarkierter Form.

[0055] In einer bevorzugten Ausführungsform wird das physikalische Nachweisverfahren ausgewählt aus PET, SPECT, MRS, MRI, CAT oder Kombinationen davon.

[0056] Die Verbindungen der Erfindung können in ihrer markierten oder unmarkierten Form verwendet werden. In Zusammenhang dieser Erfindung steht "Markierung" für das Binden eines Markers an die betreffende Verbindung, was eine einfache quantitative Bestimmung der Verbindung erlaubt.

[0057] Die markierte Verbindung der Erfindung enthält vorzugsweise wenigstens ein Radionuklid als Marker.

Die Positronen emittierenden Radionuklide sind alle Kandidaten für die Verwendung. Im Zusammenhang dieser Erfindung wird das Radionuklid vorzugsweise ausgewählt aus ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^3H und $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

[0058] Beispiele von im Handel erhältlichen Markierungsmitteln, die bei der Herstellung von markierten Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind $[^{11}\text{C}]O_2$, ^{18}F und NaI mit verschiedenen Isotopen von Iod. Insbesondere kann $[^{11}\text{C}]O_2$ in ein $[^{11}\text{C}]$ -Methylierungsmittel, wie $[^{11}\text{C}]H_3I$ oder $[^{11}\text{C}]$ -Methyltriflat, umgewandelt werden.

[0059] Markierte Verbindungen, enthaltend z. B. $[^{125}\text{I}]$ -markiertes 1-Iodprop-1-en-3-yl als Substituent an N-8 können, wie im Stand der Technik beschrieben, hergestellt werden [Elmaleh et al., J. Nucl. Med. 1996, 37, 1197–1202].

[0060] Markierte Verbindungen, enthaltend $[^{18}\text{F}]$ -alkylsubstituierten N-8, können wie im Stand der Technik, z. B. in WO 96/39198, beschrieben, hergestellt werden.

[0061] Die Tracer-Verbindung kann entsprechend dem ausgewählten Nachweisverfahren ausgewählt werden.

[0062] In einer bevorzugten Ausführungsform kann die markierte oder nicht markierte Verbindung der Erfindung durch ein geeignetes spektroskopisches Verfahren, insbesondere UV-Spektroskopie und/oder Fluoreszenzspektroskopie, nachgewiesen werden.

[0063] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung, die durch Einbau eines Isotops in das Molekül markiert sind, was insbesondere ein Isotop der natürlich vorkommenden Atome, einschließlich Deuterium, Tritium, ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , und ^{18}F , sein kann, und der Isotopeneinbau kann durch herkömmliche Szintillationszähltechniken gemessen werden.

[0064] In einer dritten bevorzugten Ausführungsform wird das physikalische Verfahren zum Nachweis der Tracer-Verbindung der vorliegenden Erfindung aus der Positronenemissionstomografie (PET) der Single Photon Imaging Computed Tomography (SPECT), der magnetischen Resonanzspektroskopie (MRS), der magnetischen Resonanzbildgebung (MRI) und der Computer-Röntgentomografie (CAT) oder Kombinationen davon ausgewählt.

[0065] Bevor das Verfahren der vorliegenden Erfindung durchgeführt wird, wird eine diagnostisch wirksame Menge einer markierten oder unmarkierten Verbindung der Erfindung an einen lebenden Körper, einschließlich des Menschen, verabreicht.

[0066] Die diagnostisch wirksame Menge der vor der Durchführung des in vivo-Verfahrens der vorliegenden Erfindung zu verabreichenden markierten oder unmarkierten Verbindung der Erfindung liegt in einem Bereich von 0,1 ng bis 100 mg pro kg Körpergewicht, vorzugsweise in einem Bereich von 1 ng bis 10 mg pro kg Körpergewicht.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0067] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung neue pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge des Diazabicycloalkanderivats der Erfindung enthalten.

[0068] Obwohl ein Diazabicycloalkanderivat der Erfindung zur Verwendung in der Therapie in Form der Rohchemikalie verabreicht werden kann, ist es bevorzugt, den aktiven Wirkstoff, optional in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Adjuvanzien, Arzneimittelträgern, Trägern, Puffern, Verdünnungsmitteln und/oder anderen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen anzubieten.

[0069] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, welche das Diazabicycloalkanderivat der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern hierfür und optional anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Bestandteilen enthalten, die bekannt sind und in der Technik verwendet werden. Der bzw. die Träger müssen "annehmbar" in dem Sinn sein, dass sie mit den anderen Bestandteilen der Formulierung verträglich und für ihren Empfänger nicht schädlich sind.

[0070] Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung können solche sein, die für orale, rektale, bronchiale, nasale, topische (einschließlich buccale und sublinguale), transdermale, vaginale oder parenterale (einschließlich kutane, subkutane, intramuskuläre, intraperitoneale, intravenöse, intraarterielle, intrazerebrale, intraokulare Injektion oder Infusion) Verabreichung geeignet sind oder in einer geeigneten Form für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation, einschließlich Pulver und Verabreichung als flüssiges Aerosol, oder durch Depotsysteme vorliegen. Geeignete Beispiele von Depotsystemen umfassen halbdurchlässige Matrizes von festen hydrophoben Polymeren, welche die Verbindung der Erfindung enthalten, wobei die Matrizes in Form von geformten Gegenständen, z. B. Filmen oder Mikrokapseln, vorliegen können.

[0071] Das Diazabicycloalkanderivat der Erfindung, zusammen mit einem herkömmlichen Adjuvans, Träger oder Verdünnungsmittel, kann somit in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einheitsdosierungen davon gebracht werden. Solche Formen umfassen Feststoffe, und insbesondere Tabletten, gefüllte Kapseln, Pulver und Pelletformen, und Flüssigkeiten, insbesondere wässrige oder nicht wässrige Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiere und mit diesen gefüllte Kapseln, sämtliche für die orale Verwendung, Suppositorien für die rektale Verabreichung und sterile injizierbare Lösungen für die parenterale Verwendung. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einheitsdosierformen davon können herkömmliche Bestandteile in herkömmlichen Anteilen, mit oder ohne zusätzliche aktive Verbindungen oder Prinzipien, enthalten, und solche Einheitsdosierformen können jede geeignete wirksame Menge des aktiven Bestandteils enthalten, welche dem beabsichtigten anzuwendenden täglichen Dosierungsbereich entspricht.

[0072] Das Diazabicycloalkanderivat der vorliegenden Erfindung kann in einer großen Vielzahl von oralen und parenteralen Dosierformen verabreicht werden. Es ist dem Fachmann klar, dass die folgenden Dosierformen als aktive Komponente entweder eine chemische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer chemischen Verbindung der Erfindung enthalten können.

[0073] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus einem Diazabicycloalkanderivat der vorliegenden Erfindung können pharmazeutisch annehmbare Träger entweder fest oder flüssig sein. Präparationen in fester Form umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Kachets, Suppositorien und dispergierbare Körnchen. Feste Träger können eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Verdünnungsmittel, Aromatisierungsmittel, Löslichmacher, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Tabletten-sprengmittel oder als ein Einkapselungsmaterial wirken können.

[0074] In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, welcher in einer Mischung mit der fein verteilten aktiven Komponente vorliegt.

[0075] In Tabletten ist die aktive Komponente mit dem Träger in geeigneten Anteilen vermischt, welcher die notwendige Bindungskapazität hat, und in die gewünschte Form und Größe verpresst.

[0076] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise fünf oder zehn bis etwa siebzig Prozent der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrig schmelzendes Wachs, Kakaobutter und Ähnliches. Der Ausdruck "Präparation" soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit Einkapselungsmaterial als Träger umfassen, die eine Kapsel bereitstellt, in welcher die aktive Komponente, mit oder ohne Träger, von einem Träger umgeben ist, der so in Verbindung mit ihr steht. In ähnlicher Weise sind Kachets und Pastillen umfasst. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Kachets und Pastillen können als feste Formen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

[0077] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrig schmelzendes Wachs, wie eine Mischung von Fett-säureglycerid oder Kakaobutter, zuerst geschmolzen, und die aktive Komponente wird darin, z. B. durch Rühren, homogen dispergiert. Die geschmolzene, homogene Mischung wird dann in Formen von geeigneter Größe gegossen, abkühlen und dadurch fest werden gelassen.

[0078] Für die vaginale Verabreichung geeignete Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprays vorliegen, die zusätzlich zu dem aktiven Bestandteil solche Träger enthalten, wie sie im Stand der Technik als geeignet bekannt sind.

[0079] Präparationen in flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, z. B. Wasser oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen. Flüssige Präparationen zur parenteralen Injektion können z. B. als Lösungen in wässriger Polyethylenglycol-Lösung formuliert werden.

[0080] Das Diazabicycloalkanderivat der vorliegenden Erfindung kann somit für die parenterale Verabreichung (z. B. durch Injektion, z. B. Bolus-Injektion oder kontinuierliche Infusion) formuliert werden und kann in Einheitsdosisform in Ampullen, vorgefüllten Spritzen, kleinvolumigen Infusionsbehältern oder Mehrfachdosisbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel vorliegen. Die Zusammensetzungen können solche Formen haben, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in ölichen oder wässrigen Vehikeln, und sie können Formulierungsmittel enthalten, wie Suspendier-, Stabilisier- und/oder Dispergiermittel. Alternativ kann der aktive Wirkstoff in Pulverform vorliegen, erhalten durch aseptische Isolierung eines sterilen Feststoffs oder durch Gefriertrocknung aus einer Lösung zur Wiederherstellung mit einem geeigneten Vehikel, z. B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung.

[0081] Wässrige Lösungen, die für die orale Verwendung geeignet sind, können durch Auflösen der aktiven Komponente in Wasser und Zugabe von geeigneten Färbemitteln, Aromastoffen, Stabilisier- und Verdickungsmitteln, wie erwünscht, hergestellt werden.

[0082] Wässrige Suspensionen, die für die orale Verwendung geeignet sind, können durch Dispergieren der fein verteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie natürlichen oder synthetischen Gummen, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose oder anderen bekannten Suspendiermitteln, hergestellt werden.

[0083] Ebenfalls umfasst sind Präparationen in fester Form, die kurz vor der Verwendung in Präparationen in flüssiger Form für die orale Verabreichung umgewandelt werden sollen. Solche flüssigen Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Präparationen können zusätzlich zu der aktiven Komponente Färbemittel, Aromastoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßstoffe, Dispergiermittel, Verdickungsmittel, Löslichmacher und Ähnliches enthalten.

[0084] Für die topische Verabreichung auf die Epidermis kann das Diazabicycloalkanderivat als Salben, Cremes oder Lotionen oder als transdermales Kissen formuliert werden. Salben und Cremes können z. B. mit einer wässrigen oder ölichen Grundlage unter Zugabe von geeigneten Verdickungs- und/oder Geliermitteln formuliert werden. Lotionen können mit einer wässrigen oder ölichen Grundlage formuliert werden und enthalten im Allgemeinen eines oder mehrere Emulgiermittel, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Suspendiermittel, Verdickungsmittel oder Färbemittel.

[0085] Für die topische Verabreichung im Mund geeignete Zusammensetzungen umfassen Pastillen, die ein aktives Mittel in einer aromatisierten Grundlage enthalten, gewöhnlich Sucrose und Akaziengummi oder Tragant; Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer inerten Grundlage enthalten, wie Gelatine und Glycerin oder Sucrose und Akaziengummi; und Mundspülungen, die den aktiven Bestandteil in einem geeigneten flüssigen Träger enthalten.

[0086] Lösungen oder Suspensionen werden direkt in der Nasenhöhle durch herkömmliche Maßnahmen angewendet, z. B. mit einer Tropfeinrichtung, einer Pipette oder einem Spray. Die Zusammensetzungen können in Einzeldosisform oder in Mehrfachdosisform vorliegen. Im letzteren Fall einer Tropfeinrichtung oder einer Pipette kann dies durch den Patienten durch Verabreichen eines geeigneten, vorbestimmten Volumens der Lösung oder Suspension erreicht werden. Im Falle eines Sprays kann dies z. B. mittels einer Vernebelungs-Sprühdosierpumpe erreicht werden.

[0087] Eine Verabreichung an den Atmungstrakt kann auch mittels einer Aerosol-Formulierung erreicht werden, in welcher der aktive Bestandteil in einer mit Druck beaufschlagten Packung mit einem geeigneten Treibmittel, wie Chlorfluorkohlenstoff (CFC), z. B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan oder Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeignetes Gas, vorgesehen ist. Das Aerosol kann in geeigneter Weise auch ein oberflächenaktives Mittel, wie Lecithin, enthalten. Die Dosis des Wirkstoffs kann geregelt werden, indem ein Dosierventil vorgesehen ist.

[0088] Alternativ können die aktiven Bestandteile in der Form eines trockenen Pulvers, z. B. einer Pulvermischnung der Verbindung in einer geeigneten Pulvergrundlage, wie Lactose, Stärke, Stärkederivate, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und Polyvinylpyrrolidon (PVP), vorgesehen sein. Der Pulverträger bildet in geeigneter Weise ein Gel in der Nasenhöhle. Die Pulverzusammensetzung kann in einer Einheitsdosisform vorliegen, z. B. in Kapseln oder Hülsen von z. B. Gelatine, oder Blister-Packungen, aus welchen das Pulver mittels eines Inhalators verabreicht werden kann.

[0089] In Zusammensetzungen, deren Verabreichung an den Atmungstrakt beabsichtigt ist, einschließlich in-

transrale Zusammensetzungen, wird die Verbindung allgemein eine kleine Teilchengröße, z. B. in der Größenordnung von 5 Mikron oder weniger, haben. Eine solche Teilchengröße kann durch in der Technik bekannte Maßnahmen erhalten werden, z. B. durch Mikronisieren.

[0090] Wenn es erwünscht ist, können Zusammensetzungen verwendet werden, die so angepasst sind, dass sie eine verzögerte Freisetzung des aktiven Bestandteils ergeben.

[0091] Die pharmazeutischen Präparationen sind vorzugsweise Einheitsdosierformen. In einer solchen Form ist die Präparation in Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einheitsdosierform kann eine verpackte Präparation sein, wobei die Verpackung getrennte Mengen der Präparation enthält, wie verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Vialen oder Ampullen. Die Einheitsdosierform kann auch selbst eine Kapsel, eine Tablette, ein Kachet oder eine Pastille sein, oder sie kann eine geeignete Anzahl von einer von diesen in verpackter Form sein.

[0092] Tabletten oder Kapseln für die orale Verabreichung und Flüssigkeiten für die intravenöse Verabreichung und die kontinuierliche Infusion sind bevorzugte Zusammensetzungen.

[0093] Weitere Einzelheiten betreffend Techniken für die Formulierung und Verabreichung können in der letzten Ausgabe von Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) gefunden werden.

[0094] Eine therapeutisch wirksame Dosis bezieht sich auf diejenige Menge des aktiven Bestandteils, welcher die Symptome oder den Zustand verbessert. Die therapeutische Wirksamkeit und die Toxizität, d. h. ED_{50} und LD_{50} , können nach pharmakologischen Standardverfahren in Zellkulturen oder Versuchstieren bestimmt werden. Das Dosisverhältnis zwischen der therapeutischen Wirkung und der toxischen Wirkung ist der therapeutische Index und kann durch das Verhältnis LD_{50}/ED_{50} ausgedrückt werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche hohe therapeutische Indizes aufweisen, sind bevorzugt.

[0095] Die verabreichte Dosis muss natürlich sorgfältig sowohl auf das Alter, das Gewicht und den Zustand des zu behandelnden Individuums als auch auf den Verabreichungsweg, die Dosierungsform und die Therapie und auf das erwünschte Ergebnis eingestellt werden, und die exakte Dosierung sollte natürlich vom Art bestimmt werden.

[0096] Die exakte Dosierung hängt von der Natur und der Schwere der zu behandelnden Krankheit und von dem Verabreichungsweg ab und steht im Ermessen des Arztes und kann durch Bemessung der Dosierung auf die besonderen Umstände dieser Erfindung variiert werden, um die erwünschte therapeutische Wirkung hervorzurufen. Derzeit wird jedoch davon ausgegangen, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die etwa 0,01 bis etwa 500 mg des aktiven Bestandteils pro Einzeldosis, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 100 mg, am bevorzugtesten etwa 1 bis etwa 10 mg, enthalten, für therapeutische Behandlungen geeignet sind.

[0097] Der aktive Bestandteil kann in einer Dosis oder mehreren Dosen pro Tag verabreicht werden. Ein zufriedenstellendes Ergebnis kann in bestimmten Fällen mit einer Dosierung so niedrig wie 0,01 µg/kg i. v. und 0,1 µg/kg p. o. erhalten werden. Als obere Grenze des Dosierungsbereichs werden derzeit etwa 10 mg/kg i. v. und 100 mg/kg p. o. angesehen. Bevorzugte Bereiche betragen etwa 0,1 µg/kg bis etwa 10 mg/kg/Tag i. v. und etwa 1 µg/kg bis etwa 100 mg/kg/Tag p. o.

Beispiele

[0098] Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele erläutert, die in keiner Weise als den Bereich der beanspruchten Erfindung beschränkend angesehen werden dürfen.

Beispiel 1

Allgemeines

[0099] Sämtliche Reaktionen, welche luftempfindliche Reagenzien oder Zwischenprodukte beinhalten, wurden unter Stickstoff und in wasserfreien Lösemitteln durchgeführt. Magnesiumsulfat wird als Trocknungsmittel in den Aufarbeitungsschritten verwendet, und Lösemittel werden unter verminderterem Druck verdampft. Die Produkte werden normalerweise als Salze durch Röhren der freien Base mit einer überschüssigen Menge einer gesättigten Lösung von Fumarsäure in einer Mischung von Methanol und Diethylether (1 : 9) isoliert.

Ausgangsmaterialien

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-on

[0100] Wurde hergestellt gemäß Garrison GL, J. Org. Chem. 1993, 58, 7670–7678.

3-Benzyl-7H-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan

[0101] Die Titelverbindung wird hergestellt aus 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan gemäß Verfahren B.

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan

[0102] Die Titelverbindung wird hergestellt durch LiAlH₄-Reduktion von 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan-2,6-dion (vgl. Wood G und Woo EP, Canadian Journal of Chemistry 1968, 46, 3713–3717).

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan-2,6-dion

[0103] Die Titelverbindung wird durch eine doppelte Schmidt-Reaktion aus Bicyclo-[2.2.2]-octan-2,5-dion unter Verwendung von BzN₃ (vgl. z. B. Desai P et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 7226–7232 und Alvarez SG und Alvarez MT Synthesis 1997, 413–414) als Reagens zum Erhalt der richtigen Regiochemie hergestellt.

2,8-Diazabicyclo-[3.3.3]-undecan und 2,6-Diazabicyclo-[3.3.3]-undecan

[0104] Die Titelverbindung wird durch eine doppelte Schmidt-Reaktion aus Bicyclo-[3.2.2]-octan-6,8-dion unter Verwendung von Natriumazid als Reagens zum Erhalt der richtigen Regiochemie hergestellt.

2,8-Diazabicyclo-[3.3.2]-decan und 2,6-Diazabicyclo-[3.3.2]-decan

[0105] Die Titelverbindung wird durch eine doppelte Schmidt-Reaktion aus Bicyclo-[2.2.2]-octan-2,5-dion unter Verwendung von Natriumazid als Reagens zum Erhalt der richtigen Regiochemie hergestellt.

5,7-Dioxobicyclo-[2.2.2]-oct-2-en

[0106] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie von Hill RK et al., J. Org. Chem. 1985, 50, 5528–5533 beschrieben.

Verfahren A

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (Zwischenprodukt)

[0107] Eine Mischung von 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-on (13,2 g, 41,3 mmol), Kaliumhydroxid (13,9 g, 248 mmol), Hydrazin-hydrat (15,4 ml, 496 mmol), Diethylenglycol (200 ml) und Mesitylen (300 ml) wurde auf 200°C mit einem Dean & Stark-Wassersammler über Nacht erhitzt.**[0108]** Wässriges Natriumhydroxid (400 ml, 1 M) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Diethylether (2 × 300 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydroxid (300 ml, 1 M) rückextrahiert, um Diethylenglycol zu entfernen.**[0109]** Das Produkt (bestätigt durch NMR und durch GC-MS) wurde als Öl isoliert: 12,65 g (100%).

Verfahren B

3-Benzyl-7-H-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (Zwischenprodukt)

[0110] Eine gerührte Mischung von 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (16,3 g, 52,1 mmol) und Methanol (150 ml) wurde mit einer Stickstoffatmosphäre äquilibriert. Ameisensäure (13,76 ml, 365 mmol) und Palladium auf Kohlenstoff (5,0 g, 10%) wurden zugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

[0111] Wässriges Natriumhydroxid (300 ml, 1 M) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Ethylacetat (2 x 200 ml) extrahiert.

[0112] Das reine Produkt (bestätigt durch NMR und GC-MS) wurde als Öl isoliert (6,5 g, 57%).

3-H-7-(2-Chinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung B1)

[0113] Wurde gemäß Verfahren B aus 3-Benzyl-7-(2-chinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan hergestellt. Fp. 147,0–153,0°C.

3-H-7-(6-Phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung B2)

[0114] Wurde gemäß Verfahren B aus 3-Benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan hergestellt. Fp. 177,5–180,7°C.

3-H-7-tert-Butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (Zwischenprodukt)

[0115] Wurde aus 3-Benzyl-7-tert-butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan hergestellt gemäß Verfahren B.

Verfahren C

3-Benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz Verbindung C1

[0116] Eine Mischung von 3-Benzyl-7-H-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (2,0 g, 9,2 mmol), 3-Chlor-6-phenyl-pyridazin (5,3 g, 27,6 mmol) und 1,4-Dioxan (5 ml) wurde 90 Minuten bei 100°C gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1 M) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Dichlormethan (2 x 50 ml) extrahiert.

[0117] Die Rohmischung wurde durch Silicagel-Säulenchromatografie unter Verwendung einer Mischung von Heptan und Ethylacetat (1 : 2) als Lösemittel gereinigt. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe einer Mischung von Diethylether und Methanol (9 : 1), gesättigt mit Fumarsäure, erhalten. Fp. 172,5–174°C.

3-Benzyl-7-(4-methyl-2-chinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (Verbindung C2)

[0118] Wurde gemäß Verfahren C hergestellt.

3-Benzyl-7-(2-chinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung C3)

[0119] Wurde gemäß Verfahren C hergestellt. Fp. 56,1–56,8°C.

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung C4)

[0120] Wurde gemäß Verfahren C aus 3,6-Dichlorpyridazin hergestellt. Fp. 204–205°C.

3-Benzyl-7-(6-chlor-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung C5)

[0121] Wurde gemäß Verfahren C aus 2,6-Dichlorpyrazin hergestellt. Fp. 183,1–183,3°C.

3-Benzyl-7-(6-nitro-2-chinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz Verbindung C6)

[0122] Wurde gemäß Verfahren C aus 2-Chlor-6-nitrochinolin hergestellt. Fp. 168–172°C.

3-Benzyl-8-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decan-Fumarsäuresalz (Verbindung C7) und 8-Benzyl-3-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decan-Fumarsäuresalz (Verbindung C8)

[0123] Die Titelverbindungen werden unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Sequenz hergestellt: ausgehend von 3,6-Dichlorpyridazin und 3,8-Dibenzyl-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decan, von 3,8-Dibenzyl-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decan-10-on unter Verwendung von N-Benzylhomo-4-piperidon in der gleichen Weise wie N-Benzyl-4-piperidon, wie vorstehend beschrieben.

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan (Verbindung C9)

[0124] Die Titelverbindung wird aus 3-Benzyl-7H-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan und 3,6-Dichlorpyridazin gemäß Verfahren C hergestellt.

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.3]-undecan (Verbindung C10)

[0125] Die Titelverbindung wird hergestellt, wie für 3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan beschrieben, ausgehend von dem höheren homologen Bicyclo-[3.2.2.]nonan-6,8-dion.

8-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-2-H-2,8-diazabicyclo-[3.3.3]-undecan (Verbindung C11)

[0126] Die Titelverbindung wird aus 2,8-Diazabicyclo-[3.3.3]-undecan gemäß Verfahren C hergestellt.

6-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-2-H-2,6-diazabicyclo-[3.3.3]-undecan (Verbindung C12)

[0127] Die Titelverbindung wird aus 2,8-Diazabicyclo-[3.3.3]-undecan gemäß Verfahren C hergestellt.

8-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-2-H-2,8-diazabicyclo-[3.3.2]-decan (Verbindung C13)

[0128] Die Titelverbindung wird aus 2,8-Diazabicyclo-[3.3.2]-decan gemäß Verfahren C hergestellt.

6-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-2-H-2,6-diazabicyclo-[3.3.2]-decan (Verbindung C14)

[0129] Die Titelverbindung wird aus 2,6-Diazabicyclo-[3.3.2]-undecan gemäß Verfahren C hergestellt.

Verfahren D

3-Methyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung D1)

[0130] Eine Mischung von 3-H-7-(6-Phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (0,50 g, 3,6 mmol), konzentrierter Ameisensäure (5 ml) und Formaldehyd (5 ml) wurde 1,5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Mischung wurde eingedampft. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1 M) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe einer Mischung von Diethylether und Methanol (9 : 1), gesättigt mit Fumarsäure, erhalten.

Fp. 213,9–220,8°C.

3-Methyl-7-(2-chinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung D2)

[0131] Wurde aus 3-H-7-(2-Chinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan gemäß Verfahren D hergestellt.

3-Allyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung D3)

[0132] Eine Mischung von 3-H-7-(6-Phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (0,50 g, 3,6 mmol), Kaliumcarbonat (0,25 g, 1,8 mmol), Allylbromid (0,17 ml, 1,8 mmol) und DMF (5 ml) wurde bei 80°C gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (20 ml, 1 M) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die Rohmischung wurde durch Silicagel-Säulenchromatografie unter Verwendung einer Mischung von Dichlormethan, Methanol und wässrigem Ammoniak (89 : 10 : 1) als Lösemittel gereinigt. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe einer Mischung von Diethylether und Methanol (9 : 1), gesättigt mit Fumarsäure, erhalten. Ausbeute 110 mg, Fp. 183,5–187,6°C.

Verfahren E

3-tert-Butoxycarbonyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (Zwischenprodukt)

[0133] Eine Mischung von 3-H-7-tert-Butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (2,0 g, 8,8 mmol), 3,6-Dichlorpyridazin (2,6 g, 17,7 mmol) und Dioxan (5 ml) wurde 3 Stunden bei 90°C gerührt. Die Rohmischung wurde durch Silicagel-Säulenchromatografie unter Verwendung einer Mischung von Heptan und Ethylacetat (1 : 2) als Lösemittel gereinigt. Ausbeute 380 mg (13%).

3-tert-Butoxycarbonyl-7-(6-chlor-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (Zwischenprodukt)

[0134] Wurde gemäß Verfahren E hergestellt.

Verfahren F

3-H-7-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung F1)

[0135] Eine Mischung von 3-tert-Butoxycarbonyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (0,38 g, 1,1 mmol), Trifluoressigsäure (1,7 ml) und Dichlormethan (5 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1 M) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die Rohmischung wurde durch Silicagel-Säulenchromatografie unter Verwendung einer Mischung von Dichlormethan, Methanol und wässrigem Ammoniak (89 : 10 : 1) als Lösemittel gereinigt. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe einer Mischung von Diethylether und Methanol (9 : 1), gesättigt mit Fumarsäure, erhalten. Ausbeute 110 mg, Fp. 195,5–196,5°C.

3-H-7-(6-Chlor-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung F2)

[0136] Wurde gemäß Verfahren F hergestellt. Fp. 180,3–181,9°C.

3-Benzyl-7-tert-butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (Zwischenprodukt)

[0137] Eine Mischung von 3-Benzyl-7-H-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan (6,8 g, 31,2 mmol), wässrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (83 ml, 94 mmol), tert-Butoxycarbonylanhydrid (6,83 g, 31,2 mmol) und Dichlormethan (80 ml) wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Ausbeute 9,9 g (100%).

Beispiel 2

In vitro-Hemmung der ^3H -5-Hydroxytryptamin-Aufnahme (^3H -5-HT-Aufnahme, Serotonin-Aufnahme) in kortikalen Synaptosomen

[0138] Serotonin-Transporter/Aufnahmestellen an Nervenenden bewirken vermutlich die Beendigung neuroaler Signalgebung durch Entfernen von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Die Aktivität des Serotonin-Transporter-Integralproteins kann in vitro durch die synaptosomale Aufnahme von ^3H -5-Hydroxytryptamin gemessen werden.

[0139] Präparationen werden bei 0 bis 4°C durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Hirnrinden von männlichen Wistar-Ratten (150 bis 200 g) werden 5 bis 10 Sekunden in 100 Volumina eiskalter 0,32 M Sucrose, die 1 mM Pargyline enthält, unter Verwendung eines motorgetriebenen Teflon-Pistills in einem Glashomogenisierungsgefäß homogenisiert. Die Aktivität von Monoaminoxidase wird in Gegenwart von Pargyline gehemmt. Das Homogenat wird bei $1000 \times g$ 10 Minuten zentrifugiert. Der erhaltene Überstand wird dann 50 Minuten bei $27000 \times g$ zentrifugiert, und der Überstand wird verworfen. Das Pellet (P_2) wird wieder suspendiert in oxyginiertem (äquilibriert mit einer Atmosphäre von 96% O_2 : 4% CO_2 für wenigstens 30 Minuten) Krebs-Ringer-Inkubationspuffer (1000 ml pro g des Originalgewebes) bei pH 7,2, enthaltend 122 mM NaCl, 0,16 mM EDTA, 4,8 mM KCl, 12,7 mM Na_2HPO_4 , 3,0 mM NaH_2PO_4 , 1,2 mM MgSO_4 , 1 mM CaCl_2 , 10 mM Glucose und 1 mM Ascorbinsäure.

[0140] Aliquote Teile von 4,0 ml Gewebesuspension werden zu 100 μl der Prüflösung und 100 μl ^3H -5-HT (1 nM, Endkonzentration) zugesetzt, vermischt und 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Die nicht spezifische Aufnahme wird unter Verwendung von Citalopram (1 μM , Endkonzentration) bestimmt. Nach der Inkubation werden die Proben direkt auf Whatman GF/C-Glasfaserfilter unter Absaugen gegossen. Die Filter werden dann dreimal mit 5 ml eiskalter 0,9% (Gew./Vol.) NaCl-Lösung gewaschen. Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigkeitszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Aufnahme wird aus dem Unterschied zwischen der Gesamtaufnahme und der nicht spezifischen Aufnahme berechnet.

[0141] 25 bis 75% Hemmung der spezifischen Bindung müssen vor der Berechnung eines IC_{50} erhalten werden.

[0142] Der Prüfwert wird als IC_{50} (die Konzentration (μM) der Prüfsubstanz, welche die spezifische Bindung

von ^3H -5-HT zu 50% hemmt) angegeben.

$$\text{IC}_{50} = (\text{angewandte Konzentration der Prüfsubstanz, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1 \right)}$$

worin C_0 die spezifische Bindung in Kontrollversuchen ist, und C_x die spezifische Bindung in dem Prüfversuch ist (die Berechnungen gehen von normalen Masse-Wirkung-Kinetiken aus).

[0143] Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 nachstehend wiedergegeben. Tabelle 1 in vitro-Hemmung von ^3H -5-Hydroxytryptamin

Verbindung	Verbindung Nr.	IC_{50} (μM)
3-Benzyl-7-(2-chinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan	C3	0,022
3-Benzyl-7-(6-nitro-2-chinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan	C6	0,0057

Beispiel 3

In vitro-Hemmung der ^3H -Cytisin-Bindung

[0144] Molekularbiologiestudien haben gezeigt, dass wenigstens zehn nikotinische Rezeptorgene im Hirn vorhanden sind. Der vorherrschende Subtyp mit hoher Aktivität für Nikotin umfasst α_4 - und β_2 -Untereinheiten. nACh-Rezeptoren des letzteren Typs können selektiv durch den Nikotinagonisten ^3H -Cytisin markiert werden.

[0145] Präparationen wurden bei 0 bis 4°C durchgeführt. Hirnrinden von männlichen Wistar-Ratten (150 bis 250 g) werden 20 s in 15 ml Tris, HCl (50 mM, pH 7,4), enthaltend 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂ und 2,5 mM CaCl₂, unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Homogenisators homogenisiert. Das Homogenat wird 10 min bei 27000 × g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, und das Pellet wird in frischem Puffer wieder suspendiert und ein zweites Mal zentrifugiert. Das Endpellet wird in frischem Puffer (35 ml pro g Originalgewebe) wieder suspendiert und für Bindungsversuche verwendet.

[0146] Aliquote Teile von 500 µl Homogenat werden zu 25 µl der Prüflösung und 25 µl ^3H -Cytisin (1 nM, Endkonzentration) zugesetzt, vermischt und bei 2°C 90 min inkubiert. Die nicht spezifische Bindung wird unter Verwendung von (-)-Nikotin (100 µM, Endkonzentration) bestimmt. Nach der Inkubation werden die Proben mit 5 ml eiskaltem Puffer versetzt und direkt auf Whatman GF/C-Glasfaserfilter unter Absaugen gegossen und sofort mit 2 × 5 ml eiskaltem Puffer gewaschen. Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigkeitszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Bindung ist die Gesamtbinding minus der nicht spezifischen Bindung.

[0147] Der Prüfwert wird als IC_{50} (die Konzentration (μM) der Prüfsubstanz, welche die spezifische Bindung von ^3H -Cytisin um 50% hemmt) angegeben.

[0148] Der IC_{50} -Wert wird aus der Hemmkurve bestimmt. Falls eine vollständige Kurve nicht erhältlich ist, muss eine 25 bis 75%ige Hemmung der spezifischen Bindung vor der Berechnung eines IC_{50} erhalten werden.

$$\text{IC}_{50} = (\text{angewandte Konzentration der Prüfsubstanz, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1 \right)}$$

worin C_0 die spezifische Bindung in Kontrollversuchen ist, und C_x die spezifische Bindung in dem Prüfversuch ist (die Berechnungen gehen von normalen Masse-Wirkung-Kinetiken aus).

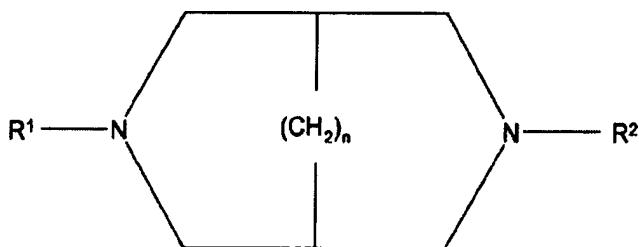
[0149] Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 nachstehend wiedergegeben.

Tabelle 2
In vitro-Hemmung der ^3H -Cytisin-Bindung

Verbindung	Verbindung Nr.	IC ₅₀ (μM)
3-H-7-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan	F1	0,0030
3-H-7-(6-Chlor-2-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan	F2	0,0034

Patentansprüche

1. Diazabicycloalkanderivat, wiedergegeben durch die Formel I,



(I)

eines seiner Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin

n 1, 2 oder 3 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder Benzyl bedeutet, und

R² eine Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe bedeutet, wobei diese heterocyclische Gruppe ein- oder mehrfach mit Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, Phenyl und Naphthyl.

2. Diazabicycloalkanderivat nach Anspruch 1, worin R² eine 2-Pyrazinylgruppe bedeutet, die optional in der 5- oder 6-Stellung mit einem Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, Halogen, CF₃, Phenyl und Naphthyl.

3. Diazabicycloalkanderivat nach Anspruch 2, welches 3-Benzyl-7-(6-chlor-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan oder

3-H-7-(6-Chlor-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

eines seiner Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

4. Diazabicycloalkanderivat nach Anspruch 1, worin R² eine 3-Pyridazinylgruppe bedeutet, die optional in der 5- oder 6-Stellung mit einem Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, Halogen, CF₃, Phenyl und Naphthyl.

5. Diazabicycloalkanderivat nach Anspruch 4, welches

3-H-7-(6-Phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-Benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-H-7-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan,

3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decan oder
3-Benzyl-7-(6-chlor-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.3]-undecan,
eines seiner Enantiomere oder eine Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz
davon ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des Diazabicycloalkanderivats nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein pharmazeutisch annehmbares Additionssalz davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

7. Verwendung des Diazabicycloalkanderivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung, Vorbeugung oder Erleichterung einer Krankheit oder einer Störung oder eines Zustandes eines Säugers, einschließlich des Menschen, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand auf die Modulation von cholinergischen Rezeptoren und/oder Monoamin-Rezeptoren anspricht.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand sich auf das Zentralnervensystem bezieht.

9. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand Angstzustände, Wahrnehmungsstörungen, Lernschwäche, Gedächtnisschwäche und -störung, Alzheimersche Krankheit, Aufmerksamkeitsschwäche, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Parkinsonsche Krankheit, Huntingtonsche Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Gilles de la Tourette-Syndrom, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, obsessive-kompulsive Störungen (OCD), Panikattacken, Essstörungen, wie Anorexia nervosa, Bulimie und Verstopfung, Narkolepsie, Schmerzempfindung, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, posttraumatisches Syndrom, Sozialphobie, Schlafstörungen, Pseudodemenz, Ganser-Syndrom, prämenstruelles Syndrom, Syndrom der späten Lutealphase, chronisches Ermüdungssyndrom, Mutismus, Trichotillomanie und Jet-lag ist.

10. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand mit Kontraktionen der glatten Muskeln, einschließlich konvulsive Störungen, Angina pectoris, vorzeitige Wehen, Krämpfe, Diarrhoe, Asthma, Epilepsie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, vorzeitige Ejakulation und Erektionsschwierigkeiten, verbunden ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand mit dem endokrinen System, wie Thyreotoxikose, Pheochromozytom, Bluthochdruck und Arrhythmien, verbunden ist.

12. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand eine neurodegenerative Störung ist, einschließlich vorübergehender Anoxie und induzierter Neurodegeneration.

13. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand eine entzündliche Störung ist, einschließlich entzündliche Hautstörungen, wie Akne und Rosacea, Morbus Crohn, entzündliche Darmerkrankung, Colitis ulcerosa und Diarrhoe.

14. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand sowohl schwacher, mäßiger oder selbst starker Schmerz von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter als auch durch Migräne, postoperativem Schmerz oder Phantomgliedschmerz hervorgerufener Schmerz ist.

15. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit, die Störung oder der Zustand mit Entzugssymptomen verbunden ist, hervorgerufen durch die Beendigung der Verwendung von süchtig machenden Substanzen, einschließlich Nikotin enthaltende Produkte, wie Tabak, Opiate, wie Heroin, Kokain und Morphin, Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe und Alkohol.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen