



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 09 740 T2 2007.03.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 562 945 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 09 740.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK03/00769**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 770 918.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/043960**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.11.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **27.05.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.03.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/08 (2006.01)**

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200201737 11.11.2002 DK

(73) Patentinhaber:

NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**PETERS, c/o NeuroSearch A/S, Dan, DK-2750
Ballerup, DK; OLSEN, c/o NeuroSearch A/S,
Gunnar M., DK-2750 Ballerup, DK; NIELSEN, c/o
NeuroSearch A/S, Elsebet Ostergaard, DK-2750
Ballerup, DK; JORGENSEN, c/o NeuroSearch A/S,
Tino Dyhring, DK-2750 Ballerup, DK; AHRING, c/o
NeuroSearch A/S, Philip K., DK-2750 Ballerup, DK**

(54) Bezeichnung: **1,4-DIZABICYCLO(3,2,2)NONANE DERIVATIVE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND
THERAPEUTICAL VERWENDUNG**

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] Diese Erfindung bezieht sich auf neue diazabicyclische Biaryl-derivate, von denen festgestellt wird, dass sie cholinerge Liganden an den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren und Modulatoren der Monoaminrezeptoren und -transporter sind. Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von so verschiedenen Krankheiten oder Störungen wie den Krankheiten oder Störungen, die mit dem cholinergen System des Zentralnervensystems (ZNS) oder dem peripheren Nervensystem (PNS) zusammenhängen, 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, Schmerzen und Entzugssymptomen, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht werden, verbunden sind, brauchbar sein.

STAND DER TECHNIK

[0002] Der endogene cholinerge Neurotransmitter Acetylcholin übt seine biologische Wirkung über zwei Arten von cholinergen Rezeptoren, die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (mAChR) und die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) aus.

[0003] Da feststeht, dass muskarinische Acetylcholinrezeptoren quantitativ gegenüber nikotinischen Acetylcholinrezeptoren in dem Gehirnbereich überwiegen, der für das Gedächtnis und das Erkennungsvermögen wichtig ist, haben sich viele Forschungsarbeiten, die auf die Entwicklung von Mitteln zur Behandlung von mit dem Gedächtnis zusammenhängenden Störungen gerichtet sind, auf die Synthese von Modulatoren des muskarinischen Acetylcholinrezeptors konzentriert.

[0004] In letzter Zeit ist jedoch ein Interesse an der Entwicklung von nAChR-Modulatoren aufgetreten. Mehrere Krankheiten sind mit der Degeneration des cholinergen Systems verbunden, d. h. senile Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskuläre Demenz und kognitive Beeinträchtigung aufgrund der organischen Hirnschädigung, die direkt mit Alkoholismus in Zusammenhang steht. In der Tat können verschiedene ZNS-Störungen auf einen cholinergen Mangel, einen dopaminergen Mangel, einen adrenergen Mangel oder einen serotonergen Mangel zurückgeführt werden.

[0005] WO 00/34279, WO 01/92259, WO 01/92260, WO 01/92261 und EP 1219622 beschreiben 1,4-Diazabicyclo[3.3.2]nonanderivate mit einer Affinität für nikotinische Rezeptoren.

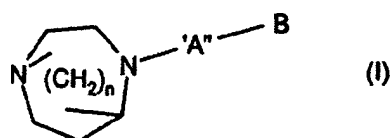
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die vorliegende Erfindung widmet sich der Bereitstellung von neuen Modulatoren der nikotinischen und/oder der Monoaminrezeptoren, wobei diese Modulatoren für die Behandlung von Krankheiten oder Störungen brauchbar sind, die mit den cholinergen Rezeptoren, und insbesondere dem nikotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR), dem Serotoninrezeptor (5-HT₁), dem Dopaminrezeptor (DAR) und dem Norepinephrinrezeptor (NER) zusammenhängen, und der biogenen Amintransporter für Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE).

[0007] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von so unterschiedlichen Krankheiten oder Störungen wie den Krankheiten oder Störungen, die mit dem cholinergen System des Zentralnervensystems (ZNS) oder dem peripheren Nervensystem (PNS) zusammenhängen, 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, Schmerzen und Entzugssymptomen, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht werden, verbunden sind, brauchbar sein.

[0008] Die Verbindungen der Erfindung können auch als diagnostische Werkzeuge oder Kontrollmittel in verschiedenen diagnostischen Verfahren und insbesondere für eine in vivo-Rezeptorbildgebung (Neurobildgebung) brauchbar sein und sie können in markierter oder nichtmarkierter Form verwendet werden.

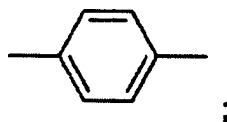
[0009] In ihrem ersten Aspekt stellt die Erfindung neue diazabicyclische Biaryl-derivate, die durch Formel I wiedergegeben werden



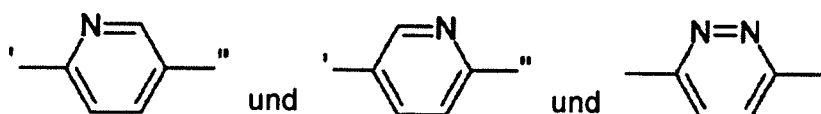
beliebige ihrer Enantiomere oder ein beliebiges Gemisch von ihren Enantiomeren, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, bereit, wobei

n 1, 2 oder 3 ist; und

'A' eine Phenylgruppe der Formel

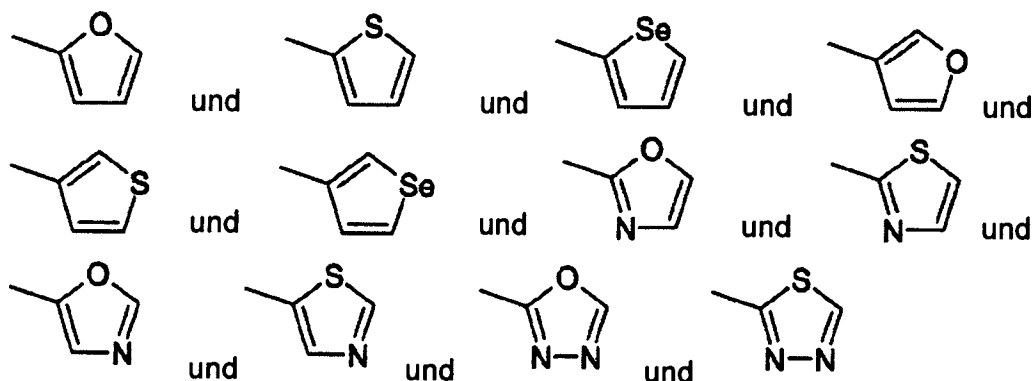


oder eine heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



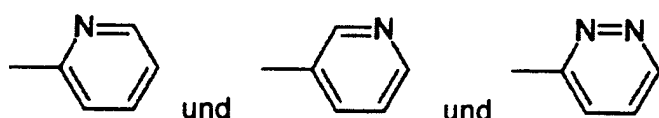
bedeutet; und

B eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



bedeutet; oder

B eine 6-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



bedeutet; oder

B eine Indol-2-yl-, eine Indol-3-yl-, eine Indol-5-yl- oder eine Indol-6-yl-gruppe bedeutet.

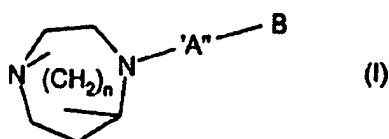
[0010] In ihrem zweiten Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge des diazabicyclischen Biarylderivats der Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel umfassen.

[0011] In einem weiteren Aspekt bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung des diazabicyclischen Biarylderivats der Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung/eines Medikaments für die Behandlung, Verhütung oder Linderung einer Krankheit oder einer Störung oder eines Zustands bzw. Leidens eines Säugers, einschließlich eines Menschen, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden auf die Modulierung von cholinergen Rezeptoren und/oder Monoaminrezeptoren anspricht.

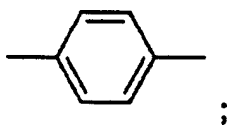
[0012] Weitere Aufgaben der Erfindung gehen für den Fachmann aus der folgenden ausführlichen Beschreibung und den Beispielen hervor.

Diazabicyclisches Biarylderivat

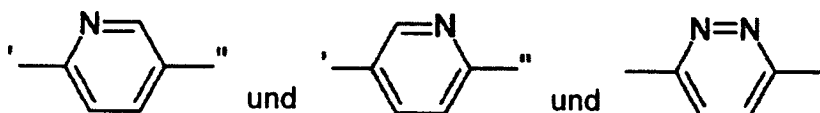
[0013] In einem ersten Aspekt werden neue diazabicyclische Biarylderivate bereitgestellt. Die diazabicyclischen Biarylderivate der Erfindung können wiedergegeben werden durch die allgemeine Formel I



beliebige ihrer Enantiomere oder ein beliebiges Gemisch von ihren Enantiomeren, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei
 n 1, 2 oder 3 ist; und
 'A' eine Phenylgruppe der Formel

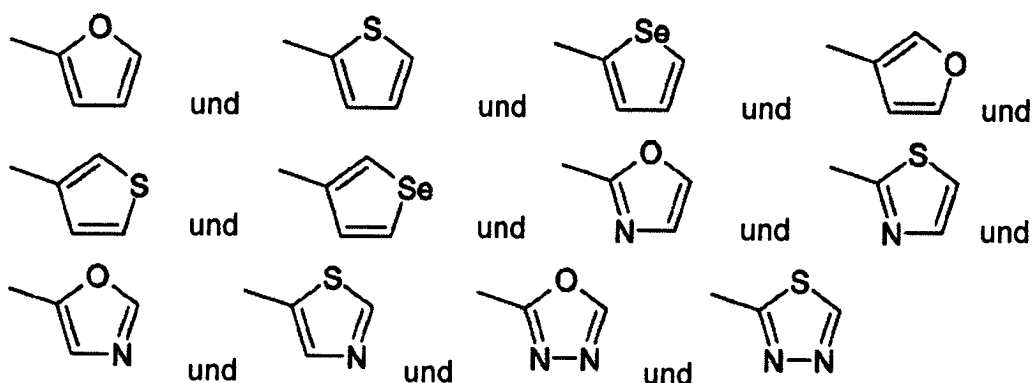


oder eine heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



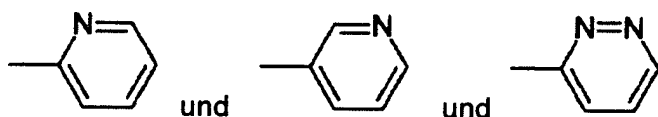
bedeutet; und

B eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



bedeutet; oder

B eine 6-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



bedeutet; oder

B eine Indol-2-yl-, eine Indol-3-yl-, eine Indol-5-yl- oder eine Indol-6-yl-gruppe bedeutet.

[0014] In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform ist das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung

- 4-(6-Thien-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
- 4-(6-Pyridin-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
- 4-(6-Selenophen-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
- 4-(6-Furan-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
- 4-(6-Thien-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
- 4-(6-Furan-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
- 4-(6-Thiazol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Selenophen-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Indol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Indol-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Indol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Indol-6-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Oxazol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Oxazol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Thiazol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-[6-(1,3,4)-Thiadiazol-2-yl-pyridazin-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan; oder
 4-[6-(1,3,4)-Oxadiazol-2-yl-pyridazin-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan, oder ein Enantiomer oder ein Gemisch von seinen Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Pharmazeutisch annehmbare Salze

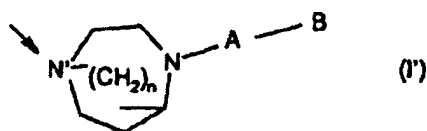
[0015] Das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung kann in einer beliebigen Form bereitgestellt werden, die sich für die beabsichtigte Verabreichung eignet. Zu geeigneten Formen gehören pharmazeutisch (d. h. physiologisch) annehmbare Salze und Pre- oder Prodrugformen der chemischen Verbindung der Erfindung.

[0016] Zu Beispielen für pharmazeutisch annehmbare Additionssalze gehören, ohne Einschränkung, die nichttoxischen anorganischen und organischen Säureadditionssalze wie das Hydrochlorid, das Hydrobromid, das Nitrat, das Perchlorat, das Phosphat, das Sulfat, das Formiat, das Acetat, das Aconat, das Ascorbat, das Benzolsulfonat, das Benzoat, das Cinnamat, das Citrat, das Embonat, das Önanthat, das Fumarat, das Glutamat, das Glycolat, das Lactat, das Maleat, das Malonat, das Mandelat, das Methansulfonat, das Naphthalin-2-sulfonat, das Phthalat, das Salicylat, das Sorbat, das Stearat, das Succinat, das Tartrat, das Toluol-p-sulfonat und dergleichen. Solche Salze können durch im Fachgebiet wohlbekannte und beschriebene Prozeduren gebildet werden.

[0017] Zu Metallsalzen von einer chemischen Verbindung der Erfindung gehören Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz einer chemischen Verbindung der Erfindung, die eine Carboxygruppe enthält.

[0018] In dem Kontext dieser Erfindung werden auch die "Oniumsalze" von N-haltigen Verbindungen als pharmazeutisch annehmbare Salze in Betracht gezogen. Zu bevorzugten "Oniumsalzen" gehören die Alkyl-oniumsalze, die Cycloalkyl-oniumsalze und die Cycloalkylalkyl-oniumsalze.

[0019] Zu besonders bevorzugten Oniumsalzen der Erfindung gehören diejenigen, die an der N'-Stellung gemäß der folgenden Formel I' erzeugt sind



Sterische Isomere

[0020] Die chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in (+)- und (-)-Formen sowie in racemischen Formen vorliegen. Die Racemate dieser Isomere und die einzelnen Isomere selbst liegen innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung.

[0021] Racemische Formen können durch bekannte Verfahren und Methoden in die optischen Antipoden aufgespalten werden. Ein Weg zur Trennung der diastereomeren Salze ist die Verwendung einer optisch aktiven Säure und das Freisetzen der optisch aktiven Aminverbindung durch Behandlung mit einer Base. Ein anderes Verfahren zum Spalten von Racematen in die optischen Antipoden beruht auf einer Chromatografie an einer optisch aktiven Matrix. Racemische Verbindungen der vorliegenden Erfindung können somit in ihre optischen Antipoden aufgespalten werden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-Salzen (beispielsweise Tartraten, Mandelaten oder Camphersulfonatsalzen).

[0022] Die chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch durch die Bildung von diastereomeren Amidinen durch Reaktion der chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einer optisch aktiven aktivierten Carbonsäure wie einer Carbonsäure, die von (+)- oder (-)-Phenylalanin, (+)- oder (-)-Phenylglycin, (+)- oder (-)-Camphansäure abgeleitet ist, oder durch die Bildung von diastereomeren Carbamaten durch Reaktion der chemischen Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem optisch aktiven Chlorformiat

oder dergleichen aufgespalten werden.

[0023] Zusätzliche Verfahren zum Trennen der optischen Isomere sind im Fachgebiet bekannt. Zu solchen Verfahren gehören diejenigen, die von Jaques J., Collet A. & Wilen S. in "Enantiomers. Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) beschrieben sind.

[0024] Optisch aktive Verbindungen können auch aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Verfahren zum Herstellen von diazabicyclischen Biarylderivaten

[0025] Das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung kann durch herkömmliche Verfahren zur chemischen Synthese, z. B. diejenigen, die in den Arbeitsbeispielen beschrieben sind, hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien für die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Verfahren sind bekannt oder können durch herkömmliche Verfahren aus im Handel erhältlichen Chemikalien leicht hergestellt werden.

[0026] Außerdem kann eine Verbindung der Erfindung unter Verwendung herkömmlicher Verfahren in eine andere Verbindung der Erfindung umgewandelt werden.

[0027] Die Endprodukte der in dieser Anmeldung beschriebenen Reaktionen können durch herkömmliche Methoden, z. B. durch Extraktion, Kristallisation, Destillation, Chromatografie usw. isoliert werden.

Biologische Aktivität

[0028] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue diazabicyclische Biarylivate, von denen festgestellt wird, dass sie cholinerge Liganden an den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) und Modulatoren der Monoaminrezeptoren, insbesondere der Biogenen Amintransporter wie dem Serotoninrezeptor (5-HT₁), dem Dopaminrezeptor (DAR) und dem Norepinephrinrezeptor (NER), und der biogenen Amintransporter für Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE) sind. Außerdem zeigen bevorzugte diazabicyclische Biarylivate der Erfindung eine selektive $\alpha 7$ -Aktivität.

[0029] In dem Kontext dieser Erfindung schließt der Begriff "Modulator" Agonisten, partielle Agonisten, Antagonisten und allosterische Modulatoren des Rezeptors ein.

[0030] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von so unterschiedlichen Krankheiten oder Zuständen wie mit dem ZNS zusammenhängende Krankheiten, mit dem PNS zusammenhängende Krankheiten, Krankheiten, die mit der Kontraktion glatter Muskeln verbunden sind, endokrine Störungen, Krankheiten, die mit einer Neurodegeneration verbunden sind, Krankheiten, die mit einer Entzündung, Schmerzen und Entzugssymptomen, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht werden, verbunden sind, brauchbar sein.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden verwendet, die sich auf das Zentralnervensystem beziehen. Zu solchen Krankheiten oder Störungen gehören Angst, kognitive Störungen, Lerndefizit, Gedächtnisdefizite und -dysfunktion, Alzheimer-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizit, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, amyotrophe Lateralsklerose, Gilles de la Tourette-Syndrom, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen (OCD), Panikstörungen, Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie und Fettleibigkeit, Narkolepsie, Nozizeption, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, post-traumatisches Syndrom, Sozialphobie, Schlafstörungen, Pseudodemenz, Ganser-Syndrom, prämenstruelles Syndrom, Syndrom der späten Lutealphase, chronisches Ermüdungssyndrom, Mutismus, Trichotillomanie und Jetlag.

[0032] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden, die mit den Kontraktionen glatter Muskeln verbunden sind, einschließlich Krampfstörungen, Angina pectoris, vorzeitiger Wehen bzw. Frühgeburt, Krämpfen, Diarrhö, Asthma, Epilepsie, tardiver Dyskinesie, Hyperkinesie, vorzeitiger Ejakulation und Erektionsschwierigkeiten.

[0033] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauch-

bar sein für die Behandlung von endokrinen Störungen wie Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Bluthochdruck und Arrhythmien.

[0034] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von neurodegenerativen Störungen, einschließlich vorübergehender Anoxie und induzierter Neurodegeneration.

[0035] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von entzündlichen Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden, einschließlich entzündlicher Hautstörungen wie Akne und Rosazea, Morbus Crohn, entzündlicher Darmerkrankung, Colitis ulcerosa und Diarrhö.

[0036] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von milden, mäßigen oder auch starken Schmerzen von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter sowie von Schmerzen, die durch Migräne verursacht werden, postoperativen Schmerzen und Phantomschmerzen.

[0037] Schließlich können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von Entzugssymptomen, die durch die Beendigung der Verwendung von süchtigmachenden Substanzen verursacht werden. Zu solchen süchtigmachenden Substanzen gehören nikotinhaltige Produkte wie Tabak, Opioide wie Heroin, Kokain und Morphin, Benzodiazepine und benzodiazepinartige Drogen bzw. Arzneimittel und Alkohol. Ein Entzug von süchtigmachenden Substanzen ist im Allgemeinen eine traumatische Erfahrung, die durch Angst und Frustration, Zorn, Angst, Konzentrationsschwierigkeiten, Ruhelosigkeit, eine herabgesetzte Herzfrequenz und erhöhten Appetit und Gewichtszunahme gekennzeichnet ist.

[0038] In diesem Kontext schließt "Behandlung" eine Behandlung, Verhütung, prophylaktische Maßnahmen und die Linderung von Entzugssymptomen und Abstinenz sowie eine Behandlung ein, die zu einer freiwillig verringerten Einnahme der süchtigmachenden Substanz führt.

[0039] In einem weiteren Aspekt werden die Verbindungen der Erfindung als diagnostische Mittel, z. B. für die Identifizierung und Lokalisierung von nikotinischen Rezeptoren in verschiedenen Geweben verwendet.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0040] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung neue pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge des diazabicyclischen Biarylderivats der Erfindung umfassen.

[0041] Obwohl eine chemische Verbindung der Erfindung zur Verwendung in einer Therapie in Form der rohen chemischen Verbindung verabreicht werden kann, ist es bevorzugt, den Wirkstoff, gegebenenfalls in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Adjuvantien, Exzipientien, Trägern, Puffern, Verdünnungsmitteln und/oder anderen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen einzuführen.

[0042] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, welche das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern dafür und gegebenenfalls anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Inhaltsstoffen, die im Fachgebiet bekannt sind und verwendet werden, umfassen. Der/die Träger müssen "annehmbar" in dem Sinn sein, dass sie mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung verträglich sind und für ihren Empfänger nicht schädlich sind.

[0043] Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung kann auf jedem zweckmäßigen Weg verabreicht werden, welcher für die gewünschte Therapie geeignet ist. Zu bevorzugten Verabreichungswegen gehört eine orale Verabreichung, insbesondere in Form einer Tablette, einer Kapsel, eines Dragees, eines Pulvers oder einer Flüssigkeit und eine parenterale Verabreichung, insbesondere eine kutane, subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion. Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung kann vom Fachmann unter Verwendung von Standardverfahren und herkömmlichen Methoden hergestellt werden, welche für die gewünschte Formulierung geeignet sind. Falls es gewünscht wird, können Zusammensetzungen eingesetzt werden, die dafür eingerichtet sind, eine anhaltende Freigabe des Wirkstoffs zu ergeben.

[0044] Weitere Einzelheiten über Methoden zur Formulierung und Verabreichung kann man in der letzten

Ausgabe von Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) finden.

[0045] Die tatsächliche Dosierung hängt von der Art und Schwere der behandelten Krankheit ab und liegt im Ermessen des Arztes und kann durch Anpassung der Dosierung an die speziellen Umstände dieser Erfindung variiert werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung hervorzubringen. Es wird jedoch derzeit in Betracht gezogen, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die ungefähr 0,1 bis ungefähr 500 mg Wirkstoff pro Einzeldosis, vorzugsweise ungefähr 1 bis ungefähr 100 mg, am meisten bevorzugt ungefähr 1 bis ungefähr 10 mg, enthalten, für therapeutische Behandlungen geeignet sind.

[0046] Der Wirkstoff kann in einer oder mehreren Dosen pro Tag verabreicht werden. Ein zufriedenstellendes Ergebnis kann in bestimmten Fällen mit einer Dosierung von nur 0,1 µg/kg i.v. und 1 µg/kg p.o. erhalten werden. Als die Obergrenze des Dosierungsbereichs werden derzeit ungefähr 10 mg/kg i.v. und 100 mg/kg p.o. angesehen. Bevorzugte Bereiche sind ungefähr 0,1 µg/kg bis ungefähr 10 mg/kg/Tag i.v. und ungefähr 1 µg/kg bis ungefähr 100 mg/kg/Tag p.o.

BEISPIELE

[0047] Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, welche den beanspruchten Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken sollen.

Beispiel 1

Vorbereitendes Beispiel

[0048] Alle Reaktionen, an denen luftempfindliche Reagenzien oder Zwischenprodukte beteiligt sind, wurden unter Stickstoff und in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt. Magnesiumsulfat wurde als Trocknungsmittel in den Aufarbeitungsprozeduren verwendet und Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck abgedampft.

1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan (Zwischenverbindung)

[0049] Wurde gemäß J. Med. Chem. 1993 36 2311–2320 und dem folgenden leicht modifizierten Verfahren hergestellt.

[0050] Zu einer Lösung von 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-on (15,8 g, 113 mmol) in absolutem Dioxan (130 ml) wurde LiAlH₄ (4,9 g, 130 mmol) unter Argon zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden refluxiert und dann Raumtemperatur erreichen gelassen. Zu diesem Reaktionsgemisch wurde Wasser (5 ml in 10 ml Dioxan) tropfenweise zugegeben, das Gemisch wurde 0,5 Stunden gerührt und dann über einen Glasfilter abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde unter Verwendung einer Kugelrohrapparatur bei 90°C (0,1 mbar) destilliert, wobei 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan (11,1 g, 78 %) als farbloses hygroskopisches Material erhalten wurde.

1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-on (Zwischenverbindung)

[0051] Zu einer Lösung von 3-Chinuclidinon-hydrochlorid (45 g, 278 mmol) in 90 ml Wasser wurden Hydroxylamin-hydrochlorid (21 g, 302 mmol) und Natriumacetat (CH₃COOH × 3H₂O, 83 g, 610 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde 1 Stunde bei 70°C gerührt und anschließend auf 0°C gekühlt. Das abgetrennte kristalline Material wurde abfiltriert (ohne Waschen) und im Vakuum getrocknet, wobei 40,0 g Oxim erhalten wurden.

[0052] Das 3-Chinuclidinon-oxim (40,0 g) wurde in kleinen Portionen im Laufe von 2 Stunden zu Polyphosphorsäure* (190 g) zugegeben, die auf 120°C vorgeheizt war. Während der Reaktion wurde die Temperatur der Lösung bei 130°C gehalten. Nach der Zugabe des gesamten Oxims wurde die Lösung 20 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt, dann in ein emailliertes Gefäß überführt und Raumtemperatur erreichen gelassen. Das saure Gemisch wurde durch eine Lösung von Kaliumcarbonat (500 g in 300 ml Wasser) neutralisiert, in einen 2000 ml-Kolben überführt, mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Chloroform (3 × 600 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde abgedampft und der feste Rückstand im Vakuum getrocknet, wobei 30,0 g (77 %) eines Gemisches aus Lactamen erhalten wurde.

[0053] Eine Kristallisation des erhaltenen Gemisches aus 1,4-Dioxan (220 ml) ergab 15,8 g (40,5 %) 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-on als farblose große Kristalle mit dem Schmelzpunkt 211–212°C.

[0054] Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand wurde an einer Silicagelsäule (Merck, 9385, 230–400 Mesh) mit Aceton als Elutionsmittel chromatografiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand aus Ethylethanoat umkristallisiert, wobei 1,3-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-on (10,2 g, 26 %) als farblose feine Kristalle mit dem Schmelzpunkt 125–126°C erhalten wurde.

Polyphosphorsäure*

[0055] 85 % Orthophosphorsäure (500 g, 294 ml, 4,337 mol) wurde in einen 2000 ml-Kolben gegeben und Phosphorpentoxid (750 g, 5,284 mol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben (Verhältnis Säure-Pentoxid, 2:3). Das Gemisch wurde bei 200–220°C 2 Stunden gerührt, wobei 1250 g Polyphosphorsäure, enthaltend 80 % P_2O_5 , erhalten wurden.

3-Brom-6-thien-3-yl-pyridazin (Zwischenverbindung)

[0056] Ein Gemisch aus 3,6-Dibrom-pyridazin (8,45 g, 35,5 mmol), Palladacyclus (palladacycle) (0,66 g, 0,71 mmol), Palladiumacetat (0,16 g, 0,71 mmol), Tri-tert-butylphosphin (0,35 ml, 1,42 mmol), wässrigem Kaliumcarbonat (2 M, 107 mmol), 1,3-Propandiol (7,7 ml, 107 mmol) und 1,4-Dioxan (100 ml) wurde 1 Stunde am Rückfluss gerührt. 3-Thienylboronsäure (5,0 g, 39,0 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 7 Tage am Rückfluss gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1 M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Ethylacetat:Petroleum (1:3) als Lösungsmittel ergab die Titelverbindung. Ausbeute 1,5 g (18 %).

3-Chlor-6-thien-3-yl-pyridazin-Chlorwasserstoffsäuresalz (Zwischenverbindung)

[0057] Ein Gemisch aus 3-Brom-6-thien-3-yl-pyridazin (1,39 g, 5,8 mmol) und konz. Chlorwasserstoffsäure (25 ml) wurde 4,5 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute isoliert (1,35 g, 5,8 mmol).

4-(6-Brom-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Zwischenverbindung)

[0058] Ein Gemisch aus 3,6-Dibrom-pyridazin (3,77 g, 15,85 mmol), 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan (2,00 g, 15,85 mmol) und wässrigem Natriumhydroxid (10 ml, 4 M) wurde 30 Minuten bei 100°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, 10 % Methanol und 1 % wässrigem Ammoniak als Lösungsmittel ergab die Titelverbindung als ein Öl. Ausbeute 0,88 g, 20 %.

4-[6-Thien-3-yl-pyridazin-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1)

[0059] Ein Gemisch aus 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan (0,54 g, 4,29 mmol), 3-Chlor-6-thien-3-yl-pyridazin-Chlorwasserstoffsäuresalz (1,00 g, 4,29 mmol), Triethylamin (3,00 ml, 21,4 mmol) und Dioxan (15 ml) wurde 40 Stunden am Rückfluss gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (1 M, 25 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde zweimal mit Ethylacetat (2 × 20 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, 10 % Methanol und 1 % wässrigem Ammoniak als Lösungsmittel ergab die Titelverbindung als ein Öl. Das entsprechende Salz wurde durch die Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Ausbeute 0,11 g, 9 %. Schmelzpunkt 153,7°C.

Verfahren A

4-(6-Pyridin-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 2)

[0060] Ein Gemisch aus 4-(6-Brom-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan (0,49 g, 1,7 mmol), Diethyl-3-pyridylboran (0,38 g, 2,6 mmol), wässrigem Kaliumcarbonat (2,6 ml, 2 M), Palladium(0)tetrakis(triphenylphosphin) (59 mg, 0,051 mmol), 1,3-Propandiol (0,37 ml, 5,1 mmol) und Dioxan (5 ml) wurde 15 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft. Wässriges Natriumhydroxid (10 ml, 4 M) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, 10 % Methanol und 1 % wässrigem Ammoniak als Lösungsmittel ergab die Titelverbindung als ein Öl. Ausbeute 0,10 g, 21 %.

[0061] Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 170,2–171,6°C.

Verfahren B

4-(6-Selenophen-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 3)

[0062] Ein Gemisch aus 4-(6-Brom-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan (1,1 g, 3,9 mmol), 3-Trimethylstannylselenophen (2,3 g, 7,8 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (82 mg, 0,11 mmol) und DMF (1 ml) wurde 15 Stunden bei 100°C gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (10 ml, 4 M) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, 10 % Methanol und 1 % wässrigem Ammoniak als Lösungsmittel ergab die Titelverbindung als ein Öl. Ausbeute 0,14 g, 11 %.

[0063] Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 181,2–182,2°C.

4-(6-Thien-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 4)

[0064] Wurde gemäß Verfahren B aus 2-Trimethylstannylthiophen hergestellt. Schmelzpunkt 185,5–187,4°C.

4-(6-Selenophen-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 5)

[0065] Wurde gemäß Verfahren B aus 2-Trimethylstannylselenophen hergestellt. Schmelzpunkt 194,7–195,9°C.

4-(6-Furan-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 6)

[0066] Wurde gemäß Verfahren B aus 2-Trimethylstannylfuran hergestellt. Schmelzpunkt 155,7–156,1°C.

4-(6-Furan-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 7)

[0067] Wurde gemäß Verfahren B aus 3-Trimethylstannylfuran hergestellt. Schmelzpunkt 116,9–119,0°C.

4-(6-Thiazol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 8)

[0068] Wurde gemäß Verfahren B aus 2-Thiazolylzinkchlorid hergestellt. Schmelzpunkt 175,2–179,2°C.

[0069] In Analogie hiermit werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 4-(5-Thien-2-yl-pyrrol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 9);
- 4-(5-Thien-2-yl-N-methyl-pyrrol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 10);
- 4-(5-Thien-2-yl-thiazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 11);
- 4-(2-Thien-2-yl-thiazol-5-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 12);
- 4-(5-Thien-2-yl-furan-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 13);
- 4-(5-Thien-2-yl-thien-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 14);
- 4-(5-Thien-2-yl-imidazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 15);
- 4-(5-Thien-2-yl-N-methyl-imidazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 16);
- 4-(2-Thien-2-yl-imidazol-5-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 17);
- 4-(2-Thien-2-yl-N-methyl-imidazol-5-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 18);
- 4-(5-Thien-2-yl-oxazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 19);
- 4-(2-Thien-2-yl-oxazol-5-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 20);
- 4-(5-Thien-2-yl-isoxazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 21);
- 4-(5-Thien-2-yl-isothiazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 22);
- 4-(3-Thien-2-yl-isoxazol-5-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 23);
- 4-(3-Thien-2-yl-isothiazol-5-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 24);
- 4-(6-Indol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 25);
- 4-(6-Indol-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 26);
- 4-(6-Indol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 27);
- 4-(6-Indol-6-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 28);
- 4-(6-Oxazol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 29);
- 4-(6-Oxazol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 30);

4-(6-Thiazol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 31);
 4-[6-(1,3,4)-Thiadiazol-2-yl-pyridazin-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 32);
 und
 4-[6-(1,3,4)-Oxadiazol-2-yl-pyridazin-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-Fumarsäuresalz (Verbindung 33).

Beispiel 2

In vitro-Hemmung der ^3H - α -Bungarotoxinbindung im Rattenhirn

[0070] In diesem Beispiel wird die Affinität der Verbindungen der Erfindung zum Binden an den α_7 -Subtyp von nikotinischen Rezeptoren bestimmt.

[0071] α -Bungarotoxin ist ein aus dem Gift der Elapidae-Schlange *Bungarus multicinctus* isoliertes Peptid. Es hat eine hohe Affinität für neuronale und neuromuskuläre nikotinische Rezeptoren, wo es als ein starker Antagonist wirkt.

[0072] ^3H - α -Bungarotoxin markiert nikotinische Acetylcholinrezeptoren, die durch die im Gehirn vorkommende α_7 -Untereinheit-Isoform und die α_1 -Isoform in der neuromuskulären Verbindung gebildet werden.

Gewebepräparation

[0073] Präparationen werden bei 0–4°C durchgeführt. Hirnrinden von männlichen Wistar-Ratten (150–250 g) werden 10 Sekunden in 15 ml von 20 mM Hepes-Puffer, der 118 mM NaCl, 48 mM KCl, 1,2 mM MgSO_4 und 2,5 mM CaCl_2 enthält, (pH 7,5) homogenisiert, wobei ein Ultra-Turrax-Homogenisator verwendet wird. Die Gewebesuspension wird 10 Minuten lang einer Zentrifugation bei $27000 \times g$ unterzogen. Der Überstand wird verworfen und das Pellet wird zweimal durch 10 Minuten lange Zentrifugation bei $27000 \times g$ in 20 ml frischem Puffer gewaschen und das am Ende erhaltene Pellet wird dann in frischem Puffer, der 0,01 % BSA (35 ml pro g Originalgewebe) enthält, resuspendiert und für Bindungstests verwendet.

Test

[0074] Aliquots von 500 μl Homogenat werden zu 25 μl Testlösung und 25 μl ^3H - α -Bungarotoxin (2 nM, Endkonzentration) zugegeben und vermischt und 2 Stunden bei 37°C inkubiert. Die nichtspezifische Bindung wird unter Verwendung von (–)-Nikotin (1 mM, Endkonzentration) bestimmt. Nach der Inkubation werden die Proben mit 5 ml eiskaltem Hepes-Puffer, der 0,05 % PEI enthält, versetzt und direkt auf Whatman GF/C-Glasfaserfilter (vorher wenigstens 6 Stunden in 0,1 % PEI eingeweicht) unter Absaugen gegossen und sofort mit 2 \times 5ml eiskaltem Puffer gewaschen.

[0075] Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Bindung ist die Gesamtbindung minus der nichtspezifischen Bindung.

[0076] Der Testwert wird als eine IC_{50} angegeben (die Konzentration der Testsubstanz, welche die spezifische Bindung von ^3H - α -Bungarotoxin um 50 % hemmt).

[0077] Die Ergebnisse dieser Experimente sind in nachstehender Tabelle 1 wiedergegeben.

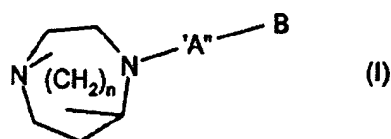
Tabelle 1

Hemmung der ^3H - α -Bungarotoxinbindung

Verbindung Nr.	IC_{50} (μM)
1	0,038
4	0,044
5	0,0065
7	0,022

Patentansprüche

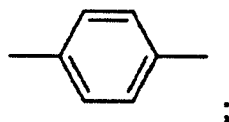
1. Diazabicyclisches Biarylderivat, das durch Formel I wiedergegeben wird



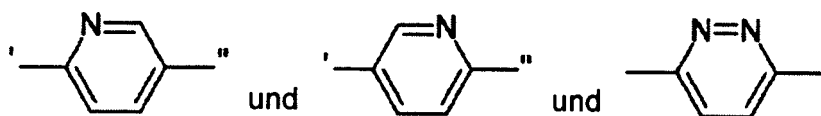
beliebige seiner Enantiomere oder ein beliebiges Gemisch von seinen Enantiomeren, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei

n 1, 2 oder 3 ist; und

'A' eine Phenylgruppe der Formel

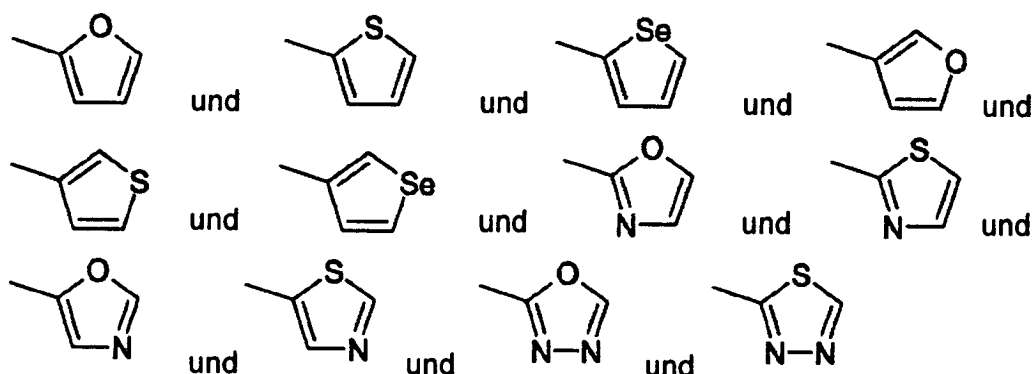


oder eine heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



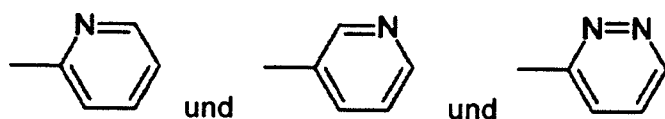
bedeutet; und

B eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



bedeutet; oder

B eine 6-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe, ausgewählt aus



bedeutet; oder

B eine Indol-2-yl-, eine Indol-3-yl-, eine Indol-5-yl- oder eine Indol-6-yl-gruppe bedeutet.

2. Diazabicyclisches Biarylderivat nach Anspruch 1, welches

4-(6-Thien-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Pyridin-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Selenophen-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Furan-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Thien-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Furan-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Thiazol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Selenophen-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Indol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Indol-3-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Indol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;

4-(6-Indol-6-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Oxazol-2-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Oxazol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-(6-Thiazol-5-yl-pyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan;
 4-[6-(1,3,4)-Thiadiazol-2-yl-pyridazin-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan; oder
 4-[6-(1,3,4)-Oxadiazol-2-yl-pyridazin-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan ist, oder ein Enantiomer oder ein Gemisch von seinen Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines diazabicyclischen Biarylderivats nach einem der Ansprüche 1–2, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

4. Verwendung eines diazabicyclischen Biarylderivats nach einem der Ansprüche 1–2, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung/eines Medikaments für die Behandlung, Verhütung oder Linderung einer Krankheit oder einer Störung oder eines Zustands bzw. Leidens eines Säugers, einschließlich eines Menschen, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden auf die Modulierung von cholinergen Rezeptoren und/oder Monoaminrezeptoren anspricht.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei sich die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden auf das Zentralnervensystem bezieht.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei es sich bei der Krankheit, der Störung oder dem Zustand bzw. Leiden um Angst, kognitive Störungen, Lerndefizit, Gedächtnisdefizite und -dysfunktion, Alzheimer-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizit, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, amyotrophe Lateralsklerose, Gilles de la Tourette-Syndrom, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen (OCD), Panikstörungen, Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie und Fettleibigkeit, Narkolepsie, Nozizeption, 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 handelt.

7. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden mit den Kontraktionen von glatten Muskeln verbunden sind, einschließlich Krampfstörungen, Angina pectoris, vorzeitiger Wehen bzw. Frühgeburt, Krämpfe, Diarrhoe, Asthma, Epilepsie, tardiver Dyskinesie, Hyperkinesie, vorzeitiger Ejakulation und Erektionsschwierigkeiten.

8. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden mit dem endokrinen System zusammenhängt, wie Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Bluthochdruck und Arrhythmien.

9. Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden eine neurodegenerative Störung ist, einschließlich vorübergehender Anoxie und induzierter Neurodegeneration.

10. Verwendung nach Anspruch 4, wobei es sich bei der Krankheit, der Störung oder dem Zustand bzw. Leiden um eine entzündliche Störung handelt, einschließlich entzündlicher Hautstörungen wie Akne und Rosazea, Morbus Crohn, entzündlicher Darmerkrankung, Colitis ulcerosa und Diarrhoe.

11. Verwendung nach Anspruch 4, wobei es sich bei der Krankheit, der Störung oder dem Zustand bzw. Leiden um milde, mäßige oder auch starke Schmerzen von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter sowie Schmerzen, die durch Migräne verursacht werden, postoperative Schmerzen und Phantom-schmerzen handelt.

12. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden mit Entzugssymptomen verbunden ist, die durch die Beendigung der Verwendung von süchtig machenden Substanzen, einschließlich nikotinhaltiger Produkte wie Tabak, Opioide wie Heroin, Kokain und Morphin, Benzodiazepine und Benzodiazepin-artiger Drogen bzw. Arzneimittel und Alkohol, verursacht werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen