



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2008110911/04, 05.12.2006

(30) Конвенционный приоритет:  
06.12.2005 DK PA200501724  
08.12.2005 US 60/748,222

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2010 Бюл. № 2

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 07.07.2008

(86) Заявка РСТ:  
EP 2006/069316 (05.12.2006)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2007/065892 (14.06.2007)

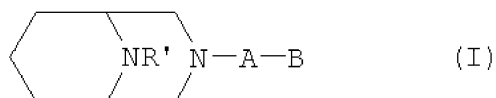
Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):  
НьюроСерч А/С (DK)

(72) Автор(ы):  
ПЕТЕРС Дан (DK),  
ТИММЕРМАНН Даниель Б. (DK),  
ОЛЬСЕН Гуннар М. (DK),  
НИЛЬСЕН Эльсебет Остергорд (DK),  
ДЮХРИНГ Тино (DK)

**(54) НОВЫЕ ДИАЗАБИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ****(57) Формула изобретения**

1. Диазабициклическое арильное производное формулы I



любой из его энантиомеров или любая смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R' представляет собой водород, алкил, алкенил или алкокси-алкил;

A представляет собой ароматическую моноциклическую группу, выбранную из фенила, фурилы, тиенилы, селенофенила, пирролы, оксазола, тиазола, имидазола, пиразола, изоксазола, изотиазола, оксадиазола, триазола, тиадиазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина и триазина; и

B представляет собой ароматическую моноциклическую или бициклическую карбоциклическую или гетероциклическую группу, причем карбоциклическая или гетероциклическая группы возможно замещены один или более раз заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, циклоалкил-алкила, гидрокси, алкокси, цианоалкила, галогено, тригалогеналкила, тригалогеналкокси, циано, нитро, amino, алкил-карбонил-amino, метилendiокси и этилендиокси.

2. Диазабициклическое арильное производное по п.1, где R' представляет собой водород или алкил, алкенил или алкокси-алкил.

3. Диазабициклическое арильное производное по п.2, где R' представляет собой алкил.

4. Диазабициклическое арильное производное по п.1, где А представляет собой ароматическую моноциклическую группу, выбранную из фенила, фуридила, тиенила, селенофенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила.

5. Диазабициклическое арильное производное по п.4, где А представляет собой ароматическую гетероциклическую группу, выбранную из фуридила, тиенила, селенофенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила.

6. Диазабициклическое арильное производное по п.5, где А представляет собой оксазол, тиазол, оксадиазол, тиадиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин или пиазин.

7. Диазабициклическое арильное производное по любому из пп.1-6, где В представляет собой ароматическую моноциклическую или бициклическую карбоциклическую или гетероциклическую группу, причем карбоциклическая или гетероциклическая группы возможно замещены один или более раз заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, циклоалкил-алкила, гидрокси, алкокси, цианоалкила, галогено, тригалогеналкила, тригалогеналкокси, циано, нитро, amino, алкил-карбонил-amino, метилendiокси и этилендиокси.

8. Диазабициклическое арильное производное по п.7, где В представляет собой ароматическую моноциклическую или бициклическую карбоциклическую или гетероциклическую группу, выбранную из фенила, нафтила, пирролила, фуридила, тиенила, индолила, бензофуридила и бензотиенила, причем карбоциклическая или гетероциклическая группы возможно замещены один или более раз заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, циклоалкил-алкила, гидрокси, алкокси, цианоалкила, галогено, тригалогеналкила, тригалогеналкокси, циано, нитро, amino, алкил-карбонил-amino, метилendiокси и этилендиокси.

9. Диазабициклическое арильное производное по п.8, где В представляет собой фенил или нафтил, которые не замещены или замещены один или два раза галогеном, алкокси и/или amino, или замещены метилendiокси или этилендиокси.

10. Диазабициклическое арильное производное по п.8, где В представляет собой пирролил, фуридил или тиенил, которые не замещены или один раз замещены галогеном.

11. Диазабициклическое арильное производное по п.8, где В представляет собой индолил, бензофуридил и бензотиенил, которые не замещены.

12. Диазабициклическое арильное производное по п.1, представляющее собой 9-метил-3-(6-фенилпиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

3-(6-фенилпиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

9-метил-3-(5-фенил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

9-метил-3-(5-фенил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

3-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

9-метил-3-(6-тиофен-3-ил-пиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

9-метил-3-(6-тиофен-2-ил-пиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

3-(6-фуран-2-ил-пиридазин-3-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

3-(6-фуран-3-ил-пиридазин-3-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;

3-[6-(3-фторфенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(4-фторфенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(2-метоксифенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(3-метоксифенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(2-фторфенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(4-метоксифенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нон-3-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин;  
3-[6-(5-хлортиофен-2-ил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-[6-(1H-пиррол-2-ил)-пиридазин-3-ил]-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(1H-индол-5-ил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-(6-бензо[1,3]диоксол-5-ил-пиридазин-3-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-пиридазин-3-ил]-  
9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(4-хлорфенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(3-хлорфенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-(6-нафталин-2-ил-пиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-(6-бензофуран-2-ил-пиридазин-3-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-(6-бензо[b]тиофен-2-ил-пиридазин-3-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(3,4-дифторфенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(2,3-дифторфенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(3,4-диметоксифенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[6-(2,3-диметоксифенил)-пиридазин-3-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-[6-(4-трифторметилфенил)-пиридазин-3-ил]-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-[6-(3-трифторметилфенил)-пиридазин-3-ил]-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-(5-тиофен-2-ил-пиримидин-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-(5-тиофен-3-ил-пиримидин-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-(5-фуран-3-ил-пиримидин-2-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-(5-фуран-2-ил-пиримидин-2-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-(5-фенилпиримидин-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-метил-3-(5-нафталин-2-ил-пиримидин-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-(5-бензофуран-2-ил-пиримидин-2-ил)-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
3-[5-(1H-индол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-этил-3-(6-фенилпиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-(2-метоксиэтил)-3-(6-фенилпиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-изопропил-3-(6-фенилпиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
9-аллил-3-(6-фенилпиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан или  
9,9-диметил-3-(6-фенилпиридазин-3-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан;  
или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически  
приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество диазабициклического арильного производного по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли присоединения, или его пролекарства вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

14. Применение диазабициклического арильного производного по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли присоединения для изготовления фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения, предупреждения или облегчения заболевания или расстройства, или состояния млекопитающего, включая человека, причем заболевание, расстройство или состояние чувствительно к модуляции холинергических рецепторов и/или моноаминовых рецепторов.

15. Применение по п.14, где заболевание, расстройство или состояние представляет

собой тревогу, когнитивные расстройства, дефицит обучения, дефициты и дисфункцию памяти, болезнь Альцгеймера, дефицит внимания, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, синдром Жиля де ла Туретта, депрессию, манию, маниакальную депрессию, шизофрению, обсессивно-компульсивные расстройства (OCD), панические расстройства, расстройства приема пищи, такие как нервно-психическая анорексия, булимия и ожирение, нарколепсию, ноцицепцию, СПИД-деменцию, старческую деменцию, диабетическую невропатию, периферическую невропатию, аутизм, дислексию, позднюю дискинезию, гиперкинезию, эпилепсию, булимию, посттравматический синдром, социальную фобию, расстройства сна, псевдодеменцию, синдром Ганзера, предменструальный синдром, синдром поздней лютеиновой фазы, синдром хронической усталости, мутизм, трихотилломанию и нарушение суточного ритма организма.

16. Применение по п.14, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой нейродегенеративное расстройство, включая кратковременную аноксию и индуцированную нейродегенерацию.

17. Применение по п.14, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой слабую, умеренную или даже сильную боль острого, хронического или рецидивирующего характера, боль, вызванную мигренью, послеоперационную боль, фантомную боль, воспалительную боль, хроническую головную боль, центральную боль, невропатическую боль, боль, связанную с диабетической невропатией, с посттерапевтической невралгией или с повреждением периферических нервов.

18. Применение по п.14, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой диабетическую невропатию, шизофрению, когнитивное расстройство или дефицит внимания, связанные с шизофренией, или депрессию.

19. Применение по п.14, где заболевание, расстройство или состояние связано с симптомами отмены, вызванными прекращением применения веществ, вызывающих привыкание, включая никотинсодержащие продукты, такие как табак, опиоиды, такие как героин, кокаин и морфин, бензодиазепины и бензодиазепинподобные лекарственные средства и алкоголь.

20. Способ лечения, предупреждения или облегчения заболевания или расстройства, или состояния живого организма животного, включая человека, причем расстройство, заболевание или состояние чувствительно к модуляции холинергических рецепторов и/или моноаминовых рецепторов, включающий стадию введения такому нуждающемуся в этом живому организму животного терапевтически эффективного количества диазабициклического арильного производного по любому из пп.1-12.