



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 02 667 T2** 2005.06.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 368 348 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 02 667.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK02/00133**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 700 189.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/070522**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 471/08**

**A61K 31/495, A61P 25/00, C07D 471/06,
A61K 31/5025**

(30) Unionspriorität:

200100344 02.03.2001 DK

(73) Patentinhaber:

NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(74) Vertreter:

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

(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, M.,
Gunnar, DK-2750 Ballerup, DK; NIELSEN,
Elsebet, Østergaard, DK-2750 Ballerup, DK;
AHRING, K., Philip, DK-2750 Ballerup, DK;
JORGENSEN, Dyhring, Tino, DK-2750 Ballerup,
DK**

(54) Bezeichnung: **NEUE 2,5-DIAZABICYCLO [2.2.1] HEPTANDERIVATE**

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

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

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate, welche sich als starke Modulatoren der Monoaminrezeptoren und -transporter erwiesen haben.

[0002] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von so verschiedenen Krankheiten oder Störungen wie denjenigen, die mit dem cholinergen System des Zentralnervensystems (ZNS) oder des peripheren Nervensystems (PNS) zusammenhängen, Krankheiten oder Störungen, die mit der Kontraktion glatter Muskel zusammenhängen, endokrinen Krankheiten oder Störungen, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Neurodegeneration zusammenhängen, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Entzündung zusammenhängen, Schmerzen und Entzugssymptomen, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht werden, brauchbar sein.

STAND DER TECHNIK

[0003] In der Tat können verschiedene ZNS-Störungen auf einen cholinergen Mangel, einen dopaminergen Mangel, einen adrenergen Mangel oder einen serotonergen Mangel zurückgeführt werden.

[0004] WO 00/34284 offenbart 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate, welche mit einer monocyclischen heterocyclischen aromatischen Gruppe N-substituiert sind. Es wird berichtet, dass die 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate von WO 00/34284 eine Affinität für nicotinische Rezeptoren aufweisen. 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate, die bicyclische Substituenten enthalten, sind nicht offenbart und eine Wirkung auf die Monoaminrezeptoren oder die entsprechenden Transporter ist nicht beschrieben.

[0005] WO 00/44755 offenbart diazabicyclische Derivate, die als nicotinische Acetylcholinrezeptorliganden brauchbar sind, darunter ein Thienopyridinylderivat, ein Europyridinylderivat, ein Phthalazinylderivat und ein Chinolinylderivat. Eine Wirkung auf das Monoamin, eine Wirkung auf die Monoaminrezeptoren oder die entsprechenden Transporter ist nicht beschrieben.

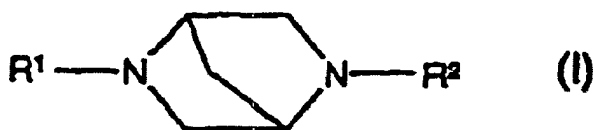
[0006] US 5,478,939 offenbart bestimmte 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate zur Verwendung als muscarinische Agonisten.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung widmet sich der Bereitstellung von Modulatoren der Monoaminrezeptoren, insbesondere des Serotoninrezeptors (5-HT_R), des Dopaminrezeptors (DAR) und des Norepinephrinrezeptors (NER), und der biogenen Amintransporter für Serotonin (5-HAT), Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE).

[0008] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von so verschiedenen Krankheiten oder Störungen wie denjenigen, die mit dem cholinergen System des Zentralnervensystems (ZNS) oder des peripheren Nervensystems (PNS) zusammenhängen, Krankheiten oder Störungen, die mit der Kontraktion glatter Muskel zusammenhängen, endokrinen Krankheiten oder Störungen, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Neurodegeneration zusammenhängen, Krankheiten oder Störungen, die mit einer Entzündung zusammenhängen, Schmerzen und Entzugssymptomen, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht werden, brauchbar sein.

[0009] Entsprechend stellt in ihrem ersten Aspekt die Erfindung 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate, die durch die allgemeine Formel I wiedergegeben werden



worin

R¹ Wasserstoff, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, eine C₂₋₈-Alkenylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet; und

R² eine 2-Chinolinylgruppe oder eine Benzothiazolylgruppe bedeutet, wobei diese heterocyclische Gruppe gegebenenfalls einfach oder zweifach mit Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe be-

stehend aus C_{1-6} -Alkyl, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, Amino, Nitro und $-NHCO-R^2$, worin R^2 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet;
beliebige seiner Enantiomere oder eine beliebige Mischung von Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon bereit.

[0010] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge des 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivats der Erfindung, von beliebigen seiner Enantiomere oder einer beliebigen Mischung von Enantiomeren oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel umfassen.

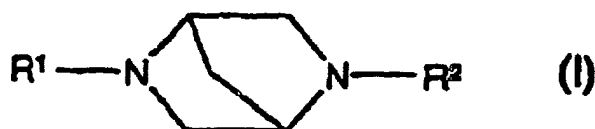
[0011] In einem dritten Aspekt bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung der 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate der Erfindung für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung, Verhütung oder Linderung einer Krankheit oder einer Störung oder eines Zustands bzw. Leidens, welche bzw. welcher bzw. welches auf die Wirkung eines Monoaminrezeptormodulators anspricht.

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

AUSFÜHRLICHE OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate

[0013] In ihrem ersten Aspekt stellt die Erfindung neue 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate, die durch die allgemeine Formel I wiedergegeben werden



worin

R^1 Wasserstoff, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine C_{2-8} -Alkenylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet; und

R^2 eine 2-Chinolinylgruppe oder eine Benzothiazolylgruppe bedeutet, wobei diese heterocyclische Gruppe gegebenenfalls einfach oder zweifach mit Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, Amino, Nitro und $-NHCO-R^2$, worin R^2 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet;

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

[0014] In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet R^1 Wasserstoff oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-4} -Alkylgruppe, mehr bevorzugt Methyl.

[0015] In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform ist das 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]-heptanderivat der Erfindung

2-(2-Chinolinyl)-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(2-Chinolinyl)-5-methyl-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Nitro-2-chinolinyl)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Nitro-2-chinolinyl)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Amino-2-chinolinyl)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Acetyl-amino-2-chinolinyl)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(2-Benzothiazolyl)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan; oder

2-(2-Benzothiazolyl)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

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

[0016] Jede mögliche Kombination von zwei oder mehr der in dieser Anmeldung beschriebenen Ausführungsformen liegt innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung.

Definition der Substituenten

[0017] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bedeutet Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0018] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkylgruppe eine einwertige gesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette. Die Kohlenwasserstoffkette enthält vorzugsweise ein bis achtzehn Kohlenstoffatome (C_{1-18} -Alkyl), mehr bevorzugt ein bis sechs Kohlenstoffatome (C_{1-6} -Alkyl; niederes Alkyl), einschließlich Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Tertiärpentyl, Hexyl und Isohexyl. In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet Alkyl eine C_{1-4} -Alkylgruppe, einschließlich Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl und Tertiärbutyl. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung bedeutet Alkyl eine C_{1-3} -Alkylgruppe, welche insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl sein kann.

[0019] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkenylgruppe eine Kohlenstoffkette, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, einschließlich Diene, Triene und Polyene. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Alkenylgruppe der Erfindung zwei bis acht Kohlenstoffatome (C_{2-8} -Alkenyl), mehr bevorzugt zwei bis sechs Kohlenstoffatome (C_{2-6} -Alkenyl), die wenigstens eine Doppelbindung enthalten. In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform ist die Alkenylgruppe der Erfindung Ethenyl; 1- oder 2-Propenyl (Allyl); 1-, 2- oder 3-Butenyl oder 1,3-Butenyl; 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Hexenyl oder 1,3-Hexenyl oder 1,3,5-Hexenyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Octenyl oder 1,3-Octenyl oder 1,3,5-Octenyl oder 1,3,5,7-Octenyl.

[0020] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkynylgruppe eine Kohlenstoffkette, die eine oder mehrere Dreifachbindungen enthält, einschließlich Däne, Triine und Polyine. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Alkynylgruppe der Erfindung zwei bis acht Kohlenstoffatome (C_{2-8} -Alkynyl), mehr bevorzugt zwei bis sechs Kohlenstoffatome (C_{2-6} -Alkynyl), die wenigstens eine Dreifachbindung enthalten. In ihrer am meisten bevorzugten Ausführungsform ist die Alkynylgruppe der Erfindung Ethinyl; 1- oder 2-Propinyl; 1-, 2-, oder 3-Butinyl oder 1,3-Butinyl; 1-, 2-, 3-, 4-Pentinyl, oder 1,3-Pentinyl; 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Hexinyl oder 1,3-Hexinyl oder 1,3,5-Hexinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Heptinyl oder 1,3-Heptinyl oder 1,3,5-Heptinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Octinyl oder 1,3-Octinyl oder 1,3,5-Octinyl oder 1,3,5,7-Octinyl.

[0021] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Cycloalkylgruppe eine cyclische Alkylgruppe, die vorzugsweise drei bis sieben Kohlenstoffatome enthält (C_{3-7} -Cycloalkyl), einschließlich Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0022] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Cycloalkyl-alkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, wie sie vorstehend definiert ist, wobei diese Cycloalkylgruppe an einer ebenfalls wie vorstehend definierten Alkylgruppe substituiert ist. Zu Beispielen für bevorzugte Cycloalkyl-alkylgruppen der Erfindung gehören Cyclopropylmethyl und Cyclopropylethyl.

[0023] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkoxygruppe eine "Alkyl-O"-Gruppe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist, eine Alkenoxygruppe bezeichnet eine "Alkenyl-O"-Gruppe, worin Alkenyl wie vorstehend definiert ist, eine Alkinoxygruppe bezeichnet eine "Alkynyl-O"-Gruppe, worin Alkynyl wie vorstehend definiert ist, eine Alkoxyalkylgruppe bezeichnet eine "Alkyl-O-alkyl"-Gruppe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist, eine Alkoxyalkenylgruppe bezeichnet eine "Alkyl-O-alkenyl"-Gruppe, worin Alkyl und Alkenyl wie vorstehend definiert sind, eine Alkoxyalkinylgruppe bezeichnet eine "Alkyl-O-alkinyl"-Gruppe, worin Alkyl und Alkynyl wie vorstehend definiert sind, eine Cycloalkoxygruppe bezeichnet eine "Cycloalkyl-O"-Gruppe, worin Cycloalkyl wie vorstehend definiert ist, eine Alkoxy-cycloalkylgruppe bezeichnet eine "Alkyl-O-cycloalkyl"-Gruppe, worin Alkyl und Cycloalkyl wie vorstehend definiert sind, und eine Cycloalkoxyalkoxygruppe bezeichnet eine "Cycloalkyl-O-alkyl-O"-Gruppe, worin Alkyl und Cycloalkyl wie vorstehend definiert sind.

[0024] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkylthiogruppe eine "Alkyl-S"-Gruppe (Thioalkoxy), worin Alkyl wie vorstehend definiert ist, eine Alkenylthiogruppe bezeichnet eine "Alkenyl-S"-Gruppe, worin Alkenyl wie vorstehend definiert ist, und eine Alkynylthiogruppe bezeichnet eine "Alkynyl-S"-Gruppe, worin Alkynyl wie vorstehend definiert ist.

[0025] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkylselenogruppe eine "Alkyl-Se"-Gruppe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist, eine Alkenylselenogruppe bezeichnet eine "Alkenyl-Se"-Gruppe, worin Alkenyl wie vorstehend definiert ist, und eine Alkynylselenogruppe bezeichnet eine "Alkynyl-Se"-Gruppe, worin Alkynyl wie vorstehend definiert ist.

[0026] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkyloximgruppe eine "C=N-O-Alkyl"-Gruppe

pe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist, und eine Acyloximgruppe bezeichnet eine "C=N-O-COOH"-Gruppe oder eine "C=N-O-CO-Alkyl"-Gruppe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist.

[0027] In dem Zusammenhang dieser Erfindung kann eine Aminogruppe eine primäre (-NH₂), sekundäre (-NH-Alkyl) oder tertiäre (-N(Alkyl)₂) Aminogruppe sein, d.h. sie kann ein- oder zweifach mit einer wie vorstehend definierten Alkylgruppe substituiert sein.

[0028] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Arylgruppe eine monocyclische oder polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffgruppe. Zu Beispielen für bevorzugte Arylgruppen der Erfindung gehören Phenyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Fluorenyl und Anthracenyl.

[0029] In dem Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Aralkylgruppe eine wie vorstehend definierte Arylgruppe, wobei diese Arylgruppe an eine ebenfalls wie vorstehend definierte Alkylgruppe gebunden ist. Zu Beispielen für bevorzugte Aralkylgruppen der Erfindung gehört Benzyl.

[0030] In dem Zusammenhang dieser Erfindung ist eine bicyclische carbocyclische Gruppe eine bicyclische Verbindung, die nur Kohlenstoff als Ringatome enthält. Die Ringstruktur kann insbesondere aromatisch (d.h. eine Arylgruppe) oder gesättigt oder teilweise gesättigt sein. Zu bevorzugten bicyclischen carbocyclischen Gruppen der Erfindung gehören 5- und 6-gliedrige bicyclische carbocyclische Gruppen. Die am meisten bevorzugten bicyclischen carbocyclischen Gruppen der Erfindung sind die aromatischen bicyclischen Gruppen und zu ihnen gehören Indanyl, Naphthalenyl, Azulenyl.

[0031] In dem Zusammenhang dieser Erfindung ist eine bicyclische heterocyclische Gruppe eine bicyclische Gruppe, welche ein oder mehrere Heteroatome in ihrer Ringstruktur enthält. Zu bevorzugten Heteroatomen gehören Stickstoff (N), Sauerstoff (O) und Schwefel (S). Die Ringstruktur kann insbesondere aromatisch (d.h. ein Heteroaryl) oder gesättigt oder teilweise gesättigt sein. Zu bevorzugten bicyclischen heterocyclischen Gruppen der Erfindung gehören 5- und 6-gliedrige bicyclische heterocyclische Gruppen.

[0032] In einer mehr bevorzugten Ausführungsform ist die bicyclische heterocyclische Gruppe

Benzimidazolyl, insbesondere 2,5- oder 6-Benzimidazolyl;
Benzo[b]furanyl, insbesondere 2,5- oder 6-Benzimidazolyl;
Benzothiazolyl, insbesondere 5- oder 6-Benzothiazolyl;
Benzo[b]thienyl, insbesondere 2,5- oder 6-Benzo[b]thienyl;
Cinnolyl, insbesondere 6- oder 7-Cinnolyl;
1H-Indazolyl, insbesondere 1H-Indazol-2,5 oder 6-yl;
Indolyl, insbesondere 2,5- oder 6-Indolyl;
Isoindolyl, insbesondere 2,5- oder 6-Isoindolyl;
3H-Indolyl, insbesondere 3H-Indol-2,5- oder 6-yl;
Indolyl, insbesondere 2,5- oder 6-Indolyl;
Indolizyl, insbesondere 2,5- oder 6-Indolizyl;
1,8-Naphthyridinyl, insbesondere 1,8-Naphthyridin-2,3,6- oder 7-yl;
Purinyl, insbesondere 2- oder 8-Purinyl;
Pteridinyl, insbesondere 2,6- oder 7-Pteridinyl;
Chinolinyl, insbesondere 2,6- oder 7-Chinolinyl;
Isochinolinyl, insbesondere 3,6- oder 7-Isochinolinyl;
Chinazolyl, insbesondere 2,6- oder 7-Chinazolyl;
4H-Chinolizyl, insbesondere 4H-Chinolizin-2,3,7- oder 8-yl; oder
Chinoxalyl, insbesondere 2- oder 6-Chinoxalyl.

Pharmazeutisch annehmbare Salze

[0033] Die 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate der Erfindung können 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 Prodrug-Formen der chemischen Verbindung der Erfindung.

[0034] Zu Beispielen für pharmazeutisch annehmbare Additionssalze gehören ohne Einschränkung die nicht-toxischen 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 Önantat, das Fumarat, das Gluta-

mat, 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 bekannte und beschriebene Verfahren gebildet werden.

[0035] Zu Metallsalzen einer chemischen Verbindung der Erfindung gehören Alkalimetallsalze, wie etwa das Natriumsalz einer chemischen Verbindung der Erfindung, die eine Carboxygruppe enthält.

Sterische Isomere

[0036] Die 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate der Erfindung können in (+)- und (-)-Formen sowie in racemischen Formen (\pm) vorliegen. Die Racemate von diesen Isomeren und die einzelnen Isomere selbst liegen innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung.

[0037] Racemische Formen können durch bekannte Verfahren und Methoden in die optischen Antipoden aufgespalten werden. Ein Weg zum Trennen der diastereomeren Salze ist die Verwendung einer optisch aktiven Säure und das Freisetzen der optisch aktiven Aminverbindung durch Behandlung mit einer Base. Ein weiteres 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 gespalten werden, z.B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-Salzen (zum Beispiel Tartraten, Mandelaten oder Camphersulfonatsalzen).

[0038] 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 etwa der von (+) oder (-)-Phenylalanin, (+) oder (-)-Phenylglycin, (+) oder (-)-Camphansäure abgeleiteten Carbonsäure oder durch die Bildung von diastereomeren Carbamaten durch Reaktion der chemischen Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem optisch aktiven Chlorformiat oder dergleichen gespalten werden.

[0039] Weitere Verfahren zum Spalten der optischen Isomere sind im Fachgebiet bekannt. Zu solchen Verfahren gehören die von Jacques J, Collet A, & Wilen S in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) beschriebenen Verfahren.

[0040] Optisch aktive Verbindungen können auch aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Herstellungsverfahren

[0041] Die 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate der Erfindung können durch herkömmliche chemische Syntheseverfahren, 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.

[0042] Außerdem kann eine Verbindung der Erfindung unter Verwendung herkömmlicher Verfahren in eine andere Verbindung der Erfindung umgewandelt werden.

[0043] Die Endprodukte der in dieser Anmeldung beschriebenen Reaktionen können durch herkömmliche Methoden, z.B. durch Extraktion, Kristallisation, Destillation, Chromatografie usw. isoliert werden.

Biologische Aktivität

[0044] Die 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate der vorliegenden Erfindung haben sich als starke Modulatoren der Monoaminrezeptoren und -transporter erwiesen.

[0045] In dem Zusammenhang dieser Erfindung umfasst der Begriff "ein Monoaminrezeptormodulator" Verbindungen, die an einen Monoaminrezeptor, insbesondere den Serotoninrezeptor, den Dopaminrezeptor und/oder den Norepinephrinrezeptor binden, sowie Verbindungen, die an die biogenen Amintransporter für Serotonin (5-HAT), Dopamin (DA) und/oder Norepinephrin (NE) binden.

[0046] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung

von so verschiedenen Krankheiten oder Zuständen bzw. Leiden wie mit dem ZNS zusammenhängenden Krankheiten, mit dem PNS zusammenhängenden Krankheiten, Krankheiten, die mit der Kontraktion glatter Muskel zusammenhängen, endokrinen Störungen, Krankheiten, die mit einer Neurodegeneration zusammenhängen, Krankheiten, die mit einer Entzündung zusammenhängen, Schmerzen und Entzugssymptomen, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht sind, brauchbar sein.

[0047] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden verwendet, die mit dem Zentralnervensystem zusammenhängen. Zu solchen Krankheiten oder Störungen gehören Angst, kognitive Störungen, ein Lerndefizit, Gedächtnisdefizite und -dysfunktion, die Alzheimer-Krankheit, das Aufmerksamkeitsdefizit, die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, die Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, die amyotrophe Lateralsklerose, das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen (OCD), Panikstörungen, Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie und Fettleibigkeit, Narkolepsie, Narcoleptie, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, das posttraumatische Syndrom, Sozialphobie, Schlafstörungen, Pseudodemenz, das Ganser-Syndrom, das prämenstruelle Syndrom, das Syndrom der späten Lutealphase, das chronische Ermüdungssyndrom, Mutismus, Trichotillomanie und Jet-lag.

[0048] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden brauchbar sein, die mit der Kontraktion glatter Muskeln zusammenhängen, einschließlich Krampfstörungen, Angina pectoris, vorzeitiger Wehen, Krämpfe, Diarrhö, Asthma, Epilepsie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, vorzeitiger Ejakulation und Erektions-schwierigkeiten.

[0049] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von endokrinen Störungen wie Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Hochdruck und Arrhythmien brauchbar sein.

[0050] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von neurodegenerativen Störungen, einschließlich vorübergehenden Sauerstoffmangels und induzierter Neurodegeneration, brauchbar sein.

[0051] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von Entzündungskrankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden, einschließlich entzündlicher Hautkrankheiten wie Akne und Rosazea, Morbus Crohn, entzündlicher Darmkrankheit, Colitis ulcerosa und Diarrhö, brauchbar sein.

[0052] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von milden, mäßigen oder sogar starken Schmerzen von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter sowie Schmerzen, die durch Migräne verursacht werden, postoperativen Schmerzen und Phantomschmerzen brauchbar sein.

[0053] In diesem Zusammenhang umfasst der Begriff "Behandlung" eine Behandlung, Verhütung, Vorbeugung und Linderung von Entzugssymptomen und Abstinenz sowie eine Behandlung, die zu einer freiwilligen verringerten Einnahme der süchtigmachenden Substanz führt.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0054] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung neue pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge der 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivate der Erfindung umfassen.

[0055] Wenngleich 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 eine pharmazeutische Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Adjuvantien, Excipienten, Trägern, Puffern, Verdünnungsmitteln und/oder anderen üblichen pharmazeutischen Hilfsmitteln einzuführen.

[0056] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die das 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivat zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern dafür und gegebenenfalls anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Inhalts-

stoffen, die bekannt sind und im Fachgebiet verwendet werden, umfassen. Der bzw. die Träger muss bzw. müssen in dem Sinne "annehmbar" sein, dass sie mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung verträglich sind und ihrem Empfänger nicht schaden.

[0057] Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung kann auf einem beliebigen zweckmäßigen Weg verabreicht werden, welcher sich für die gewünschte Therapie eignet. Zu bevorzugten Verabreichungswegen gehören 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 durch einen Fachmann unter Verwendung von Standardverfahren und herkömmlichen Methoden hergestellt werden, die für die gewünschte Formulierung geeignet sind. Wenn es gewünscht wird, können Zusammensetzungen eingesetzt werden, die dafür eingerichtet sind, eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs zu ergeben.

[0058] Weitere Einzelheiten über Methoden zur Formulierung und Verabreichung findet man in der neuesten Auflage von Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

[0059] Die tatsächliche Dosierung hängt von der Natur und Schwere der behandelten Krankheit ab und liegt im Ermessen des Arztes und kann durch Anpassung der Dosierung auf die speziellen Umstände dieser Erfindung abgewandelt werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung hervorzubringen. Es wird jedoch gegenwärtig 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.

[0060] 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 Obergrenze des Dosierungsbereichs wird derzeit ungefähr 10 mg/kg i.v. und 100 mg/kg p.o. angesehen. Bevorzugte Bereiche betragen ungefähr 0,1 µm/kg bis ungefähr 10 mg/kg/Tag i.v. und ungefähr 1 µg/kg bis ungefähr 100 mg/kg/Tag p.o.

BEISPIELE

[0061] Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele weiter erläutert, welche in keiner Weise den beanspruchten Umfang der Erfindung beschränken sollen.

Beispiel 1

[0062] Allgemein: 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.

2-(2-Chinoliny)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1)

[0063] Ein Gemisch aus Natrium (0,87 g; 37,9 mmol), Methanol (70 ml) und (1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-dihydrobromid (3,94 g; 15,2 mmol) wurde 1 Stunde am Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft. 2-Chlorchinolin (2,48 g; 15,2 mmol) und Dioxan (70 ml) wurden zu dem Gemisch zugegeben. Das Gemisch wurde 2,5 Stunden bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Wässriges Natriumhydroxid (1 M; 50 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Diethylether (3 × 50 ml). Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 0,89 g (26 %). Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 170,8°C.

2-(2-Chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Verbindung 2)

[0064] Ein Gemisch aus 2-(2-Chinoliny)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (0,39 g; 1,73 mmol), Formaldehyd (2 ml; 37 %) und Ameisensäure (2 ml) wurde 24 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Es wurde wässriges Natriumhydroxid (50 ml; 1 M) zugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Diethylether (3 × 50 ml). Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 0,35 g (85 %).

2-(6-Nitro-2-chinoliny)-5-tert-butoxycarbonyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Zwischenverbindung)

[0065] Ein Gemisch aus 2-Chlor-6-nitrochinolin [Lee BS, Lee BC, Jun J-G und Chi DY; Heterocycles 1998 48 (12) 2637–2641] (2,1 g; 10 mmol), tert-Butyl-(1S,4S)-(-)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (2,0 g; 10 mmol) und Dioxan (50 ml) wurde 20 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml; 1 M) wurde zugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Diethylether (3 × 50 ml). Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 1,6 g (43 %).

2-(6-Nitro-2-chinoliny)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 3)

[0066] 2-(6-Nitro-2-chinoliny)-5-tert-butoxycarbonyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (1,6 g; 4,3 mmol) und Trifluoressigsäure (5 ml) wurden 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und wässriges Natriumhydroxid (50 ml; 10 M) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 184,0-185,5°C. Ausbeute 1,0 g (86 %).

2-(6-Nitro-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 4)

[0067] Ein Gemisch aus 2-(6-Nitro-2-chinoliny)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (1,68 g; 6,2 mmol), Ameisensäure (5 ml) und Formaldehyd (5 ml) wurde 1,5 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1 M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 122,9-123,4°C. Ausbeute 1,76 g (71 %).

2-(6-Amino-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 5)

[0068] 2-(6-Nitro-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (0,96 g; 3,4 mmol), Palladium auf Kohlenstoff (100 mg; 10 %) und Ethanol (80 ml) wurden unter Wasserstoff 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, um Palladiumrückstände zu entfernen. Ausbeute an freier Base: 0,79 g (91 %). Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 85,2-87,9°C.

2-(6-Acetylamino-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 6)

[0069] 2-(6-Amino-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (0,395 g; 1,6 mmol), Essigsäureanhydrid (180 µl; 1,9 mmol) und Dichlormethan (5 ml) wurden 3 Stunden gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (30 ml; 1 M) wurde zugegeben, gefolgt von einer Extraktion durch Dichlormethan (2 × 50 ml). Ausbeute 0,35 g (74 %). Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 92,5-94,4°C.

2-(2-Benzothiazolyl)-5-tert-butoxycarbonyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Zwischenverbindung)

[0070] 2-Chlorbenzothiazol (2,57 g; 15.1 mmol), tert-Butyl(1S,4S)-(-)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptan-2-carboxylat (2,0 g; 10,1 mmol) und Dioxan (10 ml) wurden 19 Tage am Rückfluss gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml; 1 M) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Petroleum (1:3) ergab die Titelverbindung als freie Base (Öl). Ausbeute 1,7 g (57 %).

2-(2-Benzothiazolyl)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 7)

[0071] 2-(2-Benzothiazolyl)-5-tert-butoxycarbonyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (1,8 g; 5,4 mmol), Trifluoressigsäure (4,2 ml; 54 mmol) und Dichlormethan (20 ml) wurden über Nacht gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml; 1 M) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 177,8-194,3°C.

2-(2-Benzothiazolyl)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 8)

[0072] Ein Gemisch aus 2-(2-Benzothiazolyl)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (0,64 g; 2,77 mmol), Ameisensäure (5 ml) und Formaldehyd (5 ml) wurde 24 Stunden am Rückfluss gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml; 1 M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 0,19 g (28 %). Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 170,8-181,0°C.

Beispiel 2

Biologische Aktivität

[0073] In diesem Beispiel wird die biologische Aktivität der Verbindungen der Erfindung bestimmt, wobei ein Serotonintransporter/-aufnahme-Assay verwendet wird. Serotonintransporter/-aufnahmestellen an Nervenenden haben vermutlich die Funktion, die neuronale Signalübermittlung durch Entfernen von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zu beenden. Die Aktivität des integralen Serotonintransporterproteins kann in vitro durch synaptosomale Aufnahme von ³H-5-Hydroxytryptamin gemessen werden.

Gewebepräparation

[0074] Die Präparationen erfolgen bei 0–4°C. Hirnrinden von männlichen Wistar-Ratten (150–200 g) werden 5–10 Sekunden in 100 Volumina eiskalter 0,32 M Sucrose, die 1 mM Pargyline enthält, homogenisiert, wobei ein motorgetriebener Teflonpistill in einem Homogenisiergefäß aus Glas verwendet wird.

[0075] Die Monoaminoxidaseaktivität wird durch Pargyline gehemmt.

[0076] Das Homogenat wird 10 Minuten bei 1000 xg zentrifugiert. Der resultierende Überstand wird 50 Minuten einer Zentrifugation bei 27000 xg unterzogen und der Überstand wird verworfen. Das Pellet (P₂) wird in sauerstoffhaltigem (wenigstens 30 Minuten mit einer Atmosphäre aus 96 % O₂: 4 % CO₂ äquilibriertem) Krebs-Ringer-Inkubationspuffer (1000 ml pro g des ursprünglichen Gewebes) bei pH 7,2, enthaltend 122 mM NaCl, 0,16 mM EDTA, 4,8 mM KCl, 12,7 mM Na₂HPO₄, 3,0 mM NaH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 1 mM CaCl₂, 10 mM Glucose und 1 mM Ascorbinsäure, resuspendiert.

Assay

[0077] Aliquots von 4,0 ml Gewebesuspension werden zu 100 µl Testlösung und 100 µl ³H-5-HT (1 nM, Endkonzentration) zugegeben, vermischt und 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Die nicht-spezifische Aufnahme wird unter Verwendung von Citalopram (1 µM, Endkonzentration; erhältlich von H. Lundbeck, Dänemark), einem Serotoninwiederaufnahmehemmer, bestimmt.

[0078] Nach der Inkubation werden die Proben direkt auf Whatman GF/C-Glasfaserfilter unter Absaugen gegossen. Die Filter werden dreimal mit 5 ml eiskalter 0,9 % (Gew./Vol.) NaCl-Lösung gewaschen.

[0079] Die Radioaktivitätsmenge auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Aufnahme wird als die Differenz zwischen der Gesamtaufnahme und der nicht-spezifischen Aufnahme berechnet.

Ergebnisse

[0080] Vor einer Berechnung eines IC₅₀ müssen 25–75 % Hemmung der spezifischen Bindung erhalten werden.

[0081] Der Testwert ist als IC₅₀ (die Konzentration (µM) der Testsubstanz, welche die spezifische Bindung von ³H-5-HT um 50 % hemmt) angegeben, berechnet gemäß der folgenden Gleichung:

$$IC_{50} = (\text{angewandte Testsubstanzkonzentration, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

wobei C_o die spezifische Bindung in Kontrollassays ist und C_x die spezifische Bindung in dem Testassay ist (die Berechnungen gehen von einer normalen Massenwirkungskinetik aus)

[0082] Die Ergebnisse dieses Experiments sind in Tabelle 1 nachstehend angegeben.

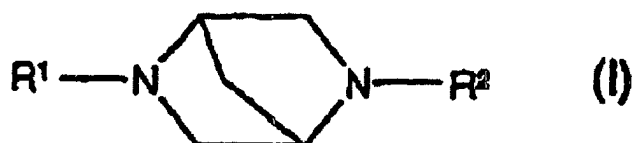
Tabelle 1

Serotoninaufnahme

Verbindung Nr.	Serotoninaufnahme IC_{50} (μM)
1	0,088
2	0,13
3	0,00024
4	0,0034
5	0,84
7	0,35

Patentansprüche

1. 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivat, das durch die allgemeine Formel I wiedergegeben wird worin



R^1 Wasserstoff, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine C_{2-8} -Alkenylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet; und

R^2 eine 2-Chinolinygruppe oder eine Benzothiazolylgruppe bedeutet, wobei diese heterocyclische Gruppe gegebenenfalls einfach oder zweifach mit Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, Halogen, $-CF_3$, $-CN$, Amino, Nitro und $-NHCO-R^2$, worin R^2 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet;

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

2. 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivat nach Anspruch 1, worin R^1 Wasserstoff oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe bedeutet.

3. 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivat nach Anspruch 1, welches

2-(2-Chinoliny)-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(2-Chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Nitro-2-chinoliny)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Nitro-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Amino-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-(6-Acetylamino-2-chinoliny)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan; oder

2-(2-Benzothiazolyl)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan; oder

2-(2-Benzothiazolyl)-5-methyl-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan ist;

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

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivats nach einem der Ansprüche 1–3, von beliebigen seiner Enantiomere oder einer

beliebigen Mischung von Enantiomeren oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

5. Verwendung eines 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanderivats nach einem der Ansprüche 1–3 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 4 für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung, Verhütung oder Linderung einer Krankheit oder einer Störung oder eines Zustands bzw. Leidens, welche bzw. welcher bzw. welches auf die Wirkung eines Monoaminrezeptormodulators anspricht.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei es sich bei der Krankheit, Störung oder dem Zustand bzw. dem Leiden, welche behandelt werden sollen, um eine Krankheit oder Störung des Zentralnervensystems, eine Krankheit oder Störung, die durch eine Kontraktion eines glatten Muskels verursacht wird oder damit zusammenhängt, eine endokrine Störung, eine Krankheit oder Störung, die durch eine Neurodegeneration verursacht wird oder damit zusammenhängt, eine Krankheit oder Störung, die durch eine Entzündung verursacht wird oder damit zusammenhängt, Schmerzen, ein Entzugssymptom, das durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht wird, handelt.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei es sich bei der Krankheit oder Störung des zentralen Nervensystems um Angst, kognitive Störungen, ein Lerndefizit, Gedächtnisdefizite und -dysfunktion, die Alzheimer-Krankheit, ein Aufmerksamkeitsdefizit, die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, die Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, die amyotrophe Lateralsklerose, das Gilles de la Tourettes Syndrom, eine Depression, eine Manie, eine manische Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen (OCD), Panikstörungen, Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie und Fettleibigkeit, Narkolepsie, Nocizeption, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, das posttraumatische Syndrom, eine Sozialphobie, das chronische Ermüdungssyndrom, Schlafstörungen, Pseudodemenz, das Ganser-Syndrom, das prämenstruelle Syndrom, das Syndrom der späten Lutealphase, das chronische Ermüdungssyndrom, Mutismus, Trichotillomanie und Jet-lag handelt.

8. Verwendung nach Anspruch 6, wobei es sich bei der Krankheit oder Störung, die durch eine Kontraktion eines glatten Muskels verursacht wird oder damit zusammenhängt, um Krampfstörungen, Angina pectoris, vorzeitige Wehen, Krämpfe, Diarrhö, Asthma, Epilepsie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, vorzeitige Ejakulation und Erektionsschwierigkeiten handelt.

9. Verwendung nach Anspruch 6, wobei es sich bei der endokrinen Störung um Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Bluthochdruck oder Arrhythmien handelt.

10. Verwendung nach Anspruch 6, wobei es sich bei der neurodegenerativen Krankheit um einen vorübergehenden Sauerstoffmangel oder eine induzierte Neurodegeneration handelt.

11. Verwendung nach Anspruch 6, wobei es sich bei der Krankheit oder Störung, die durch eine Entzündung verursacht wird oder damit zusammenhängt, um eine entzündliche Hautkrankheit wie Akne und Rosazea, Morbus Crohn, eine entzündliche Darmkrankheit, Colitis ulcerosa und Diarrhö handelt.

12. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Schmerzen milde, mäßige oder starke Schmerzen von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter, durch Migräne verursachte Schmerzen, postoperative Schmerzen oder Phantomschmerzen sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen