



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 19 891 T2 2004.08.26

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 984 970 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 19 891.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/DK98/00227

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 921 380.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/054189

(86) PCT-Anmeldetag: 29.05.1998

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 03.12.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 15.03.2000

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 19.11.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.08.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 491/20

A61K 31/40, A61K 31/44, C07D 495/20,  
C07D 497/20, C07D 487/10, C07D 453/02

(30) Unionspriorität:

62697 30.05.1997 DK

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(72) Erfinder:

PETERS, Dan, S-232 31 Ärlöv, SE; OLSEN, M.,  
Gunnar, DK-2600 Glostrup, DK; NIELSEN, Feldb k,  
Simon, DK-2600 Glostrup, DK; NIELSEN,  
stergaard, Elsebet, DK-2600 Glostrup, DK

(54) Bezeichnung: SPIRO CHINUCLIDIN-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND 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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Spirochinuclidinderivate, welche cholinerge Liganden an nikotinischen ACh-Rezeptoren sind. Die Verbindungen der Erfindung sind zur Behandlung von Zuständen oder Störungen oder Krankheiten verwendbar, welche das cholinerge System des Zentralnervensystems, Schmerzen, Entzündungskrankheiten, durch Kontraktionen glatter Muskeln verursachte Krankheiten und als Unterstützung bei der Beendigung des Missbrauchs chemischer Substanzen umfassen.

## HINTERGRUND

[0002] Der endogene cholinerge Neurotransmitter Acetylcholin übt seine biologische Wirkung über zwei Typen von cholinergen Rezeptoren aus, die muskarinischen ACh-Rezeptoren und die nikotinischen ACh-Rezeptoren.

[0003] Da es nachgewiesen ist, dass muskarinische ACh-Rezeptoren quantitativ über nikotinische ACh-Rezeptoren in dem Hirnbereich dominieren, der für die Erinnerung und das Erkennen wichtig ist, haben sich zahlreiche Forschungen mit Zielrichtung auf die Entwicklung von Mitteln zur Behandlung von mit der Erinnerung verwandten Störungen auf die Synthese von muskarinischen ACh-Rezeptor-Modulatoren konzentriert. In letzter Zeit ist jedoch ein Interesse an der Entwicklung von nikotinischen ACh-Rezeptor-Modulatoren aufgetaucht. Einige Krankheiten sind mit der Degeneration des cholinergen Systems verbunden, d. h. senile Demenz des Alzheimer-Typs, vaskuläre Demenz und Erinnungsstörungen aufgrund der organischen Hirnschädigungs-krankheit, die direkt mit Alkoholismus verbunden ist. Einige CNS-Störungen können tatsächlich einem cholinergen Mangel, einem dopaminergen Mangel, einem adrenergen Mangel oder einem serotonergen Mangel zugeordnet werden.

[0004] Die Alzheimer-Krankheit ist gekennzeichnet durch einen tiefgreifenden Verlust von Erinnerung und Erkennungsfunktionen, hervorgerufen durch eine schwere Erschöpfung von cholinergen Neuronen, d. h. Neuronen, die Acetylcholin freisetzen. Eine Verringerung der Zahl von nikotinischen ACh-Rezeptoren wird auch mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit beobachtet. Es wird angenommen, dass die Neuronen im Cortex, die mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit absterben, dies aufgrund des Fehlens der Stimulation der nikotinischen ACh-Rezeptoren tun. Es wird vorhergesagt, dass die Behandlung von Alzheimer-Patienten mit nikotinischen ACh-Rezeptor-Modulatoren nicht nur die Erinnerung der Patienten verbessern, sondern zusätzlich diese Neuronen am Leben erhalten. Tatsächlich scheint das Rauchen Individuen gegen Neurodegeneration zu schützen, und Verbindungen, die auf diese Rezeptoren wirken, können sehr wahrscheinlich eine allgemeine neuroprotektive Wirkung haben.

[0005] Die Degeneration des cholinergen Systems ist jedoch nicht auf Individuen beschränkt, die an der sog. Alzheimer-Krankheit leiden, sondern sie wird auch in gesunden gealterten Erwachsenen und in Ratten festgestellt. Daher ist vorgeschlagen worden, dass das cholinerge System an Erinnungsstörungen, die in gealterten Tieren und Menschen beobachtet werden, beteiligt und teilweise dafür verantwortlich ist. Ein Nikotinrezeptor-Modulator kann daher bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit, des Erinnungsverlusts, der Erinnungsstörung, von AIDS-Demenz, seniler Demenz oder neurodegenerativer Störungen verwendbar sein.

[0006] Die Parkinson-Krankheit scheint die Degeneration von dopaminergen Neuronen zu umfassen. Es ist beobachtet worden, dass ein Symptom der Krankheit der Verlust von nikotinischen Rezeptoren ist, die mit den dopaminergen Neuronen assoziiert sind und möglicherweise den Vorgang der Freisetzung von Dopamin stören. Da eine anhaltende Verabreichung von Nikotin die Zahl der vorhandenen Rezeptoren erhöht, kann die Verabreichung von Nikotinrezeptor-Modulatoren die Symptome der Parkinson-Krankheit verbessern. Andere Zustände oder Störungen oder Krankheiten, die Mängeln im dopaminergen System zugeschrieben werden, sind Drogenabhängigkeit, Depression, Fettsucht und Narkolepsie.

[0007] Das Tourette-Syndrom ist eine neuropsychiatrische Störung, die einen Bereich von neurologischen und Verhaltenssymptomen umfasst. Es wird angenommen, dass eine Neurotransmitterstörung beteiligt ist, obwohl die Pathophysiologie noch nicht bekannt ist, und dass Nikotin vorteilhaft bei der Behandlung der Krankheit ist (Devor et al., *The Lancet*, Band 8670, Seite 1046, 1989).

[0008] Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Krankheit. Bei der Behandlung der Krankheit sind neuroleptische Verbindungen verwendet worden, wobei angenommen wird, dass die Wirkung der Verbindungen die Wechselwirkung im dopaminergen System ist. Es ist vorgeschlagen worden, dass Nikotin bei der Behandlung von Schizophrenie wirksam ist (Merriam et al., *Psychiatr. Annals*, Band 23, Seiten 171–178, 1993 und Adler et al., *Biol. Psychiatry*, Band 32, Seiten 607–616, 1992).

[0009] Es ist berichtet worden, dass Nikotin eine Wirkung auf die Neurotransmitter-Freisetzung in verschiedenen Systemen hat. Die Freisetzung von Acetylcholin und Dopamin durch Neuronen nach Verabreichung von Nikotin (*J. Neurochem.*, Band 43, 1593–1598, 1984) und die Freisetzung von Norepinephrin ist von Hall et al. (*Biochem. Pharmacol.*, Band 21, 1829–1838, 1972), die Freisetzung von Serotonin ist von Hery et al. (*Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, Band 296, Seiten 91–97, 1977) und die Freisetzung von Glutamat ist von Toth et al.

(*Neurochem. Res.*, Band 17, Seiten 265–271, 1992) berichtet worden.

[0010] Es wird angenommen, dass das Serotonin-System und die Störungen des serotonergen Systems in Krankheiten oder Zuständen oder Störungen, wie Angstzuständen, Depression, Essstörungen, zwanghaften Krampfstörungen, Panikzuständen, Missbrauch chemischer Substanzen, Alkoholismus, Schmerzen, Erinnerungsschwächen und Angstzuständen, Pseudodemenz, Ganser-Syndrom, Migräneschmerz, Bulimie, Fettsucht, prämenstruelles Syndrom oder Syndrom der späten Lutealphase, Tabakmissbrauch, posttraumatisches Syndrom, Sozialphobie, chronisches Ermüdungssyndrom, vorzeitige Ejakulation, Erektionsschwierigkeiten, Anorexia nervosa, Schlafstörungen, Autismus, Mutismus oder Trichotillomanie, beteiligt sind.

[0011] Nikotin verbessert die Konzentration und die Leistung. Daher sind Verbindungen, welche Nikotinrezeptor modulierende Eigenschaften aufweisen, wahrscheinlich verwendbare Verbindungen bei der Behandlung von Lernschwäche, Erkennungsschwäche, Aufmerksamkeitsschwäche, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und Dyslexie.

[0012] Die Verwendung von Tabak und insbesondere das Zigarettenrauchen werden als ernsthaftes Gesundheitsproblem betrachtet. Die mit der Beendigung des Rauchens verbundenen Nikotin-Entzugssymptome machen es jedoch schwierig, mit dieser Gewohnheit zu brechen. Entzugssymptome umfassen Zorn, Angstzustände, Konzentrationsschwierigkeiten, Unruhe, erniedrigten Herzschlag und erhöhten Appetit und Gewichtszunahme. Es hat sich gezeigt, dass Nikotin selbst die Entzugssymptome erleichtert.

[0013] Der Entzug von süchtigmachenden Substanzen, d. h. Opate, Benzodiazepine, Ethanol, Tabak oder Nikotin, ist im Allgemeinen eine traumatische Erfahrung, die durch Angstzustände und Frustration gekennzeichnet ist. Nikotin hat sich bei der Herabsetzung von Zorn, Reizbarkeit, Frustration und Spannungsgefühlen als wirksam erwiesen, ohne eine Folgedepression, Schläfrigkeit oder Sedierung hervorzurufen, und es ist wahrscheinlich, dass Verbindungen mit den gleichen Charakteristiken wie Nikotin die gleichen Wirkungen haben.

[0014] Schwache bis mäßige Schmerzen sind normalerweise mit NSAID-Mitteln (nicht steroidale, entzündungshemmende Mittel) behandelbar, während Opate vorzugsweise für mäßige bis starke Schmerzen verwendet werden. Die Opate haben einige bekannte Nebenwirkungen, einschließlich sowohl chemische Abhängigkeit und Missbrauchspotential als auch eine depressive Wirkung auf das Atmungssystem und das gastrointestinale System. Es besteht daher ein starkes Bedürfnis für analgetische Verbindungen, welche diese Nebenwirkungen nicht aufweisen und welche sowohl schwache, mäßige und starke Schmerzen von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter als auch Migräneschmerz, postoperativen Schmerz und Phantom-Gliederschmerz lindern.

[0015] Epibatidin, eine aus der Haut eines Giftfrosches isolierte Verbindung, ist ein sehr wirksames Analgetikum mit einer annähernd 500-fachen Wirkung von derjenigen von Morphin. Die analgetische Wirkung wird durch Naloxon nicht beeinträchtigt, was ein Anzeichen einer vernachlässigbaren Affinität für die Opatezeptoren ist. Epibatidin ist ein nikotinischer, cholinriger Rezeptormodulator, und es ist daher sehr wahrscheinlich, dass Verbindungen, welche diesen Rezeptor modulierenden Charakter haben, ebenfalls eine starke analgetische Wirkung zeigen.

[0016] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben sich als für die Modulation von Kontraktionen glatter Muskeln verwendbar erwiesen und können daher bei der Behandlung oder Verhinderung von Zuständen oder Störungen oder Krankheiten verwendet werden, die mit Kontraktionen glatter Muskeln zusammenhängen, d. h. Krampfzustände, Angina pectoris, vorzeitige Wehen, Krämpfe, Diarrhoe, Asthma, Epilepsie, tardive Dyskinesie und Hyperkinesie.

[0017] Weiterhin ist es bekannt, dass Nikotin eine Wirkung auf den Appetit hat, und es wird vorhergesagt, dass Modulatoren am Nikotin-ACh-Rezeptor als Appetitzügler bei der Behandlung von Fettsucht und Essstörungen verwendbar sein können.

[0018] Die cholinergen Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Funktion von Muskeln, Organen und allgemein im Zentralnervensystem. Es existieren auch komplexe Wechselwirkungen zwischen cholinergen Rezeptoren und der Funktion von Rezeptoren von anderen Neurotransmittern, wie Dopamin, Serotonin und Noradrenalin.

[0019] Es ist wahrscheinlich, dass Nikotinrezeptor-Modulatorverbindungen bei der Verhinderung oder Behandlung von Zuständen oder Störungen oder Krankheiten, wie Entzündung, entzündliche Hautzustände, Morbus Crohn, entzündliche Darmkrankheit, Colitis ulcerosa, Diarrhoe, Neurodegeneration, periphere Neuropathie, amyotrophe Lateralsklerose, Schmerzempfindung, endokrine Störungen, Thyrotoxikose, Phäochromozytom, Bluthochdruck, Arrhytmien, Manie, manische Depression, Huntington-Krankheit und Jetlag, wirksam sein können.

[0020] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Nikotinrezeptor-Modulatoren und haben das Potential, nikotinische Pharmakologie aufzuweisen, vorzugsweise ohne die mit Nikotin selbst verbundenen Nebenwirkungen. Zusätzlich ist zu erwarten, dass die Verbindungen ein Potential als Verstärker der Neurotransmitter-Sekretion haben und Symptome unterdrücken, die mit einer niedrigen Aktivität von Neurotransmittern verbunden sind.

## Aufgaben der Erfindung

[0021] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Spirochinuclidinderivate bereitzustellen, die zur Behandlung eines Bereiches von Krankheiten oder Störungen verwendbar sind, die durch herabgesetzte cholinerge Funktion gekennzeichnet sind oder auf die Aktivität von nikotinischen ACh-Rezeptormodulatoren ansprechen.

[0022] Eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, sowohl pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen enthalten, als auch Verfahren zu ihrer Herstellung bereitzustellen.

[0023] Andere Aufgaben werden hierin nachstehend für den Fachmann ersichtlich.

## Die vorliegende Erfindung

[0024] Im Zusammenhang dieser Erfindung umfasst "Behandeln" die Behandlung, Verhinderung, Vorbeugung oder Erleichterung, und "Krankheit" umfasst eine Krankheit oder eine Störung oder einen Zustand.

[0025] Im Zusammenhang dieser Erfindung umfasst "Modulator" Agonisten, Teilagonisten, Antagonisten und allosterische Modulatoren.

[0026] Im Zusammenhang dieser Erfindung umfassen Störungen des Zentralnervensystems z. B. neurodegenerative Störungen, Wahrnehmungs- oder Erinnerungsstörung, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, amyotrophe Lateral-sklerose, Gilles de la Tourette-Syndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Angstzustände, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, zwanghafte Krampfstörungen, Essstörungen, wie Anorexia nervosa, Bulimie und Fettsucht, Narkolepsie, Schmerzempfindung, Erinnerungsverlust, Erinnerungsstörung, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Lernschwäche, Erkennungsschwäche, Aufmerksamkeitsschwäche, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, posttraumatisches Syndrom, Sozialphobie, chronisches Ermüdungssyndrom, Schlafstörungen, Pseudodemenz, Ganser-Syndrom, prämenstruelles Syndrom, Syndrom der späten Lutealphase, vorzeitige Ejakulation, Erekzionsschwierigkeiten, Mutismus und Trichotillomanie.

[0027] Im Zusammenhang dieser Erfindung umfassen entzündliche Zustände z. B. entzündliche Hautzustände, wie Akne und Rosacea, Morbus Crohn, entzündliche Darmerkrankung, Colitis ulcerosa und Diarrhoe.

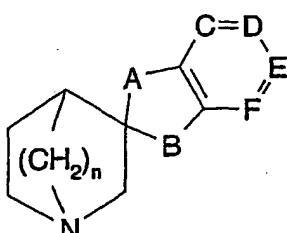
[0028] Krankheiten, die mit Kontraktionen glatter Muskeln verbunden sind, umfassen z. B. konvulsive Störungen, Angina pectoris, vorzeitige Wehen, Krämpfe, Diarrhoe; Asthma, Epilepsie, tardive Dyskinesie und Hyperkinesie.

[0029] Im Zusammenhang dieser Erfindung umfasst Schmerz z. B. chronischen, akuten und wiederkehrenden Schmerz, postoperativen Schmerz, Migräneschmerz oder Phantomgliederschmerz.

[0030] Missbrauch chemischer Substanzen umfasst sowohl das Rauchen als auch die Verwendung anderer Nikotin enthaltender Produkte, die Verwendung von Opiaten, wie Heroin, Kokain und Morphin, und die Verwendung von Benzodiazepinen oder Alkohol.

[0031] In diesem Zusammenhang umfasst "Behandlung" sowohl die Behandlung, Verhinderung, Vorbeugung und Erleichterung von Entzugssymptomen und Abstinenz als auch die Behandlung, die zu einer freiwilligen vermindernden Aufnahme der süchtig machenden Substanz führt.

[0032] Die Erfindung umfasst dann unter anderem das Folgende, allein oder in Kombination:  
eine Verbindung der Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin

n 2 ist,

A -O- ist,

B -O- ist,

C -CR<sup>1</sup>- ist,

D -CR<sup>2</sup>- ist,

E -CR<sup>3</sup>- ist, und

F -CR<sup>4</sup>- ist,

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl;

eine Verbindung, welche

Spiro[benzo-1,3-dioxolan-2,3'-chinuclidin),  
 (±)-6-Methylspiro[benzo-1-3-dioxolan-2,3'-chinuclidin],  
 (±)-6-t-Butylspiro[benzo-1,3-dioxolan-2,3'-chinuclidin]

oder ein pharmazeutisch annehmbares Additionssalz davon ist;

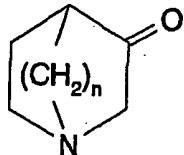
eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer vorstehenden Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel umfasst;

die Verwendung einer vorstehenden Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Verhinderung eines Zustandes oder einer Störung oder einer Krankheit eines lebenden tierischen Körpers, einschließlich des Menschen, wobei der Zustand oder die Störung oder die Krankheit auf die Aktivität von nikotinischen ACh-Rezeptormodulatoren anspricht;

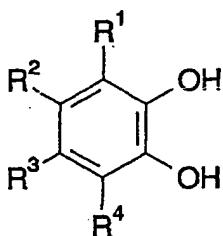
die Verwendung einer vorstehenden Verbindung, worin die zu behandelnde Krankheit Schmerz, eine Krankheit des Zentralnervensystems, eine durch Kontraktion glatter Muskeln hervorgerufene Krankheit, Neurodegeneration, Entzündung, Missbrauch chemischer Substanzen oder Entzugssymptome, verursacht durch die Beendigung der Aufnahme der chemischen Substanz ist; die vorstehende Verwendung, worin die Krankheit eine Krankheit des Zentralnervensystems ist, wobei diese Krankheit Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Erinnerungsstörung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung ist;

die vorstehende Verwendung, worin die zu behandelnde Krankheit der Missbrauch chemischer Substanzen oder Entzugssymptome sind, hervorgerufen durch die Beendigung der Aufnahme der chemischen Substanz, wobei der Missbrauch der chemischen Substanz Rauchen oder die Verwendung anderer Nikotin enthaltender Produkte und Entzugssymptome sind, die durch die Beendigung der Verwendung von Nikotin enthaltenden Produkten hervorgerufen werden;

ein Verfahren zur Herstellung der vorgenannten Verbindungen, worin A und B O bedeuten, umfassend den Schritt der Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin n 2 ist, mit einer Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie im Patentanspruch 1 definiert sind.

[0033] Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzen umfassen anorganische und organische Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Nitrat, Perchlorat, Sulfat, Citrat, Lactat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Mandelat, Benzoat, Ascorbat, Cinnamat, Benzolsulfonat, Methansulfonat, Stearat, Succinat, Glutamat, Glycolat, Toluol-p-sulfonat, Formiat, Malonat, Naphthalin-2-sulfonat, Salicylat und das Acetat. Solche Salze werden nach im Stand der Technik bekannten Verfahren gebildet.

[0034] Andere Säuren, wie Oxalsäure, die selbst nicht pharmazeutisch annehmbar sind, können bei der Herstellung von Salzen verwendbar sein, die als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze verwendbar sind.

[0035] Alkyl bedeutet eine gerade Kette oder eine verzweigte Kette von eins bis sechs Kohlenstoffatomen, einschließlich Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl und Hexyl; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugte Gruppen.

[0036] Ferner können die Verbindungen dieser Erfindung sowohl in unsolvatisierten als auch in solvatisierten Formen mit pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln, wie Wasser, Ethanol und Ähnliches, vorliegen. Im Allgemeinen werden für die Zwecke dieser Erfindung die solvatisierten Formen als Äquivalent zu den unsolvatisierten Formen betrachtet.

[0037] Es ist für den Fachmann klar, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung einige chirale Zentren enthalten können, und dass solche Verbindungen in Form von Isomeren (d. h. Enantiomeren) vorliegen. Die Erfindung umfasst sämtliche solcher Isomere und sämtliche Mischungen davon, einschließlich racemische Mischungen.

[0038] Racemische Formen können in die optischen Antipoden durch bekannte Verfahren aufgelöst werden, z. B. durch Trennen ihrer diastereomerer Salze mit einer optisch aktiven Säure und dem Freisetzen der optisch aktiven Aminverbindung durch Behandlung mit einer Base. Ein anderes Verfahren zum Auf trennen von Racematen in die optischen Antipoden basiert auf der Chromatographie an einer optisch aktiven Matrix. Racemische Verbindungen der vorliegenden Erfindung können so in ihre optischen Antipoden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-Salzen (Tartrate, Mandelate oder Camphersulfonate) aufgetrennt werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch durch Bildung diastereomerer Amide durch Umsetzen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einer optisch aktiven, aktivierte Carbonsäure, wie derjenigen, die von (+)- oder (-)-Phenylalanin, (+)- oder (-)-Phenylglycin, (+)- oder (-)-Camphansäure oder durch Bildung diastereomerer Carbamate durch Umsetzen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einem optisch aktiven Chlorformiat oder Ähnlichem aufgetrennt werden.

[0039] Weitere Verfahren zum Auf trennen der optischen Isomere sind dem Fachmann bekannt. Solche Verfahren umfassen diejenigen, die von Jaques J., Collet A. & Wilen S. in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) beschrieben sind.

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

[0041] Die Verbindungen der Erfindung können nach jedem herkömmlichen Verfahren, das zur Herstellung von analogen Verbindungen verwendbar ist, und wie nachstehend in den Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

[0042] Ausgangsverbindungen für die in der vorliegenden Patentanmeldung beschriebenen Verfahren sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren aus im Handel erhältlichen Materialien hergestellt werden.

[0043] Eine Verbindung der Erfindung kann in eine andere Verbindung der Erfindung unter Verwendung herkömmlicher Verfahren umgewandelt werden.

[0044] Die hierin beschriebenen Reaktionsprodukte werden durch herkömmliche Maßnahmen isoliert, wie Extraktion, Kristallisation, Destillation, Chromatografie und Ähnliches.

## BIOLOGIE

[0045] Nikotinische ACh-Rezeptoren im Hirn sind pentamere Strukturen, die aus Untereinheiten aufgebaut sind, die verschieden sind von denjenigen, die in Skelettmuskeln gefunden werden. Die Existenz von acht  $\alpha$ -Untereinheiten ( $\alpha 2$  bis  $\alpha 9$ ) und drei  $\beta$ -Untereinheiten ( $\beta 2$  bis  $\beta 4$ ) im Sägerhirn ist beschrieben worden.

[0046] Der vorherrschende Subtyp mit hoher Aktivität für Nikotin umfasst drei  $\alpha_4$ - und zwei  $\beta_2$ -Untereinheiten.

[0047] Die Affinität von Verbindungen der Erfindung für nikotinische ACh-Rezeptoren ist in drei Prüfungen für die *in vitro*-Hemmung der  $^3$ H-Epibatidin-Bindung, der  $^3$ H- $\alpha$ -Bungarotoxin-Bindung und der  $^3$ H-Cytisin-Bindung, wie nachstehend beschrieben, untersucht worden:

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

[0048] Der vorherrschende Subtyp mit hoher Aktivität für Nikotin umfasst  $\alpha_4$ - und  $\beta_2$ -Untereinheiten nACh-Rezeptoren des letzteren Typs können selektiv durch den Nikotinagonisten  $^3$ H-Cytisin markiert werden.

[0049] Gewebepräparation: Präparationen wurden bei 0 bis 4°C hergestellt, falls nicht anders angegeben. Cerebrale Cortices von männlichen Wistar-Ratten (150 bis 250 g) werden 20 s in 15 ml Tris, HCl (50 mM, pH 7,4), enthaltend 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub> und 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>, unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Nomogenisators homogenisiert. Das Homogenat wird 10 min bei 27000 × g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, und das Pellet wird in frischem Puffer wieder suspendiert und ein zweites Mal zentrifugiert. Das Endpellet wird in frischem Puffer (35 ml pro g Originalgewebe) wieder suspendiert und für Bindungsversuche verwendet.

[0050] Versuch: Aliquote Teile von 500  $\mu$ l Homogenat werden zu 25  $\mu$ l der Prüflösung und 25  $\mu$ l  $^3$ H-Cytisin (1 nM, Endkonzentration) zugesetzt, vermischt und bei 2°C 90 min inkubiert. Die nicht spezifische Bindung wird unter Verwendung von (-)-Nikotin (100  $\mu$ M, Endkonzentration) bestimmt. Nach der Inkubation werden die Proben mit 5 ml eiskaltem Puffer versetzt und direkt auf Whatman GF/C-Glasfaserfilter unter Absaugen gegossen und sofort mit 2 × 5 ml eiskaltem Puffer gewaschen. Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigkeitsszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Bindung ist die Gesamtbinding minus der nicht spezifischen Bindung.

### In vitro-Hemmung der $^3$ H- $\alpha$ -Bungarotoxin-Bindung im Rattenhirn

[0051]  $\alpha$ -Bungarotoxin ist ein aus dem Gift der Elapidae-Schlange *Bungarus multicinctus* (Mebs et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 44 (3), 711 (1971)) isoliertes Peptid und hat hohe Affinität für neuronale und neuromuskuläre nikotinische Rezeptoren, wo es als wirksamer Antagonist wirkt.  $^3$ H- $\alpha$ -Bungarotoxin bindet an

eine einzige Stelle im Rattenhirn mit einem spezifischen Verteilungsmuster im Rattenhirn (Clarke et al., J. Neurosci. 5, 1307–1315 (1985)).

[0052]  $^3\text{H}$ - $\alpha$ -Bungarotoxin markiert nAChR, gebildet durch die  $\alpha_7$ -Untereinheit-Isoform, die im Hirn gefunden wird, und die  $\alpha_1$ -Isoform in der neuromuskulären Verbindung (Changeaux, Fidia Res. Found. Neurosci. Found. Lect. 4, 21–168 (1990)). Funktionell hat das in Oocyten exprimierte  $\alpha_7$ -Homooligomer eine Calciumpermeabilität größer als neuromuskuläre Rezeptoren und in einigen Fällen größer als NMDA-Kanäle (Seguela et al., J. Neurosci. 13, 596–604 (1993)).

[0053] Gewebegrägaration: Präparationen werden bei 0 bis 4°C durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Cerebrale Cortices von männlichen Wistar-Ratten (150 bis 250 g) werden 10 s in 15 ml 20 mM Hepes-Puffer, enthaltend 118 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 1,2 mM MgSO<sub>4</sub> und 2,5 mM CaCl<sub>2</sub> (pH 7,5), unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Homogenisators homogenisiert. Die Gewebesuspension wird 10 min bei 27000 × g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, und das Pellet wird zweimal durch Zentrifugation für 10 min bei 27000 × g in 20 ml frischem Puffer gewaschen, und das Endpellet wird in frischem Puffer, enthaltend 0,01% BSA (35 ml pro g Originalgewebe), wieder suspendiert und für Bindungsversuche verwendet.

[0054] Versuch: Aliquote Teile von 500 µl Homogenat werden zu 25 µl Prüflösung und 25 µl 3N- $\alpha$ -Bungarotoxin 2 nM, Endkonzentration zugesetzt, vermischt und 2 h bei 37°C inkubiert. Die nicht spezifische Bindung wird unter Verwendung von (–)-Nikotin (1 mM, Endkonzentration) bestimmt. Nach der Inkubation werden die Proben mit 5 ml eiskaltem Hepes-Puffer, enthaltend 0,05% PEI, versetzt und direkt auf Whatman GF/C-Glasfaserfilter (vorgetränkt für wenigstens 6 h in 0,1% PEI) unter Absaugen gegossen und sofort mit 2 × 5 ml eiskaltem Puffer gewaschen. Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigkeitsszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Bindung ist die Gesamtbinding minus der nicht spezifischen Bindung.

#### In vitro-Hemmung der $^3\text{H}$ -Epibatidin-Bindung

[0055] Epibatidin ist ein Alkaloid, das zuerst aus der Haut des ecuadorianischen Frosches *Epipedobates tricolor* isoliert wurde und von dem festgestellt wurde, dass es sehr hohe Aktivität für neuronale nikotinische Rezeptoren hat, wo es als wirksamer Agonist wirkt.  $^3\text{H}$ -Epibatidin bindet an zwei Stellen im Rattenhirn, von denen beide pharmakologische Profile übereinstimmend mit neuronalen nikotinischen Rezeptoren und eine ähnliche regionale Verteilung im Hirn haben (Houglung et al., Mol. Pharmacol. 48, 280–287 (1995)).

[0056] Die Bindungsstelle mit hoher Affinität für  $^3\text{H}$ -Epibatidin bindet höchstwahrscheinlich an den  $\alpha_4\beta_2$ -Subtyp von nikotinischen Rezeptoren. Die Identität der Stelle mit niedriger Aktivität ist noch unbekannt; sie kann einen zweiten nikotinischen Rezeptor oder eine zweite Stelle in dem gleichen Rezeptor darstellen. Die Unfähigkeit von  $\alpha$ -Bungarotoxin, in Konkurrenz mit  $^3\text{H}$ -Epibatidin-Bindungsstellen zu treten, zeigt an, dass keine der gemessenen Stellen den  $\alpha_7$ -Untereinheiten umfassenden nikotinischen Rezeptor wiedergibt.

[0057] Gewebegrägaration: Präparationen werden bei 0 bis 4°C durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Das Vorderhirn (= Kleinhirn) einer männlichen Wistar-Ratte (150–250 g) wird 10–20 s in 20 ml Tris, HCl (50 mM, pH 7,4) unter Verwendung eines Ultra-Turrax-Homogenisators homogenisiert. Die Gewebesuspension wird 10 min bei 27000 × g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, und das Pellet wird dreimal durch Zentrifugation für 10 min bei 27000 × g in 20 ml frischem Puffer gewaschen, und das Endpellet wird wieder in frischem Puffer (400 ml pro g Originalgewebe) suspendiert und für Bindungsversuche verwendet.

[0058] Versuch: Aliquote Teile von 2,0 ml Homogenat werden zu 0,100 ml Prüflösung und 0,100 ml  $^3\text{H}$ -Epibatidin (0,3 nM, Endkonzentration) zugesetzt, vermischt und 60 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die nicht spezifische Bindung wird unter Verwendung von (–)-Nikotin (30 µM, Endkonzentration) bestimmt. Nach der Inkubation werden die Proben direkt auf Whatman GF/C-Glasfaserfilter (für wenigstens 20 min vorgetränkt in 0,1% PEI) unter Absaugen gegossen und sofort mit 2 × 5 ml eiskaltem Puffer gewaschen. Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigkeitsszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Bindung ist die Gesamtbinding minus der nicht spezifischen Bindung.

[0059] Die Ergebnisse sind als IC<sub>50</sub>-Werte angegeben, die Konzentration (µM), welche die Bindung des radioaktiven Liganden um 50% hemmt.

[0060] Die Nummern der Verbindungen beziehen sich auf die Beispiele.

Verbindung	$^3\text{H}$ -Cytisin IC <sub>50</sub> (µM)	$^3\text{H}$ - $\alpha$ -Bungarotoxin IC <sub>50</sub> (µM)	$^3\text{H}$ -Epibatidin IC <sub>50</sub> (µM)
1a	30000	0,1900	175000
2a	23000	0,1800	>10000
3a	>10000	2,3000	>10000

[0061] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge der chemischen Verbindung der Erfindung umfassen.

[0062] Obwohl eine chemische Verbindung der Erfindung zur Verwendung in der Therapie in Form einer Rohchemikalie verabreicht werden kann, ist es bevorzugt, den aktiven Wirkstoff, optional in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Adjuvanzien, Arzneimittelträgern, Trägern und/oder Verdünnungsmitteln einzuführen.

[0063] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, welche die chemische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern hierfür und optional anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Bestandteilen enthalten. Der bzw. die Träger müssen "annehmbar" in dem Sinn sein, dass sie mit den anderen Bestandteilen der Formulierung verträglich und für ihren Empfänger nicht schädlich sind.

[0064] Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung können solche sein, die für orale, rektale, nasale, topische (einschließlich buccale und sublinguale), transdermale, vaginale oder parenterale (einschließlich intramuskuläre, subkutane, und intravenöse) Verabreichung geeignet sind oder in einer geeigneten Form für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation vorliegen.

[0065] Die chemische Verbindung der Erfindung, zusammen mit einem herkömmlichen Adjuvans, Träger oder Verdünnungsmittel, kann somit in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einheitsdosierungen davon gebracht werden, und in solchen Formen als Feststoffe, wie Tabletten oder gefüllte Kapseln, oder Flüssigkeiten, wie Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiere oder mit diesen gefüllte Kapseln, sämtliche für die orale Verwendung, in Form von Suppositorien für die rektale Verabreichung oder sterilen, in Form von sterilen, injizierbaren Lösungen für die parenterale (einschließlich subkutane) Verwendung. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einheitsdosierformen davon können herkömmliche Bestandteile in herkömmlichen Anteilen, mit oder ohne zusätzliche aktive Verbindungen oder Prinzipien, enthalten, und solche Einheitsdosierformen können jede geeignete wirksame Menge des aktiven Bestandteils enthalten, welche dem beabsichtigten anzuwendenden täglichen Dosierungsbereich entspricht.

[0066] Die chemische Verbindung der vorliegenden Erfindung kann in einer großen Vielzahl von oralen und parenteralen Dosierformen verabreicht werden. Es ist dem Fachmann klar, dass die folgenden Dosierformen als aktive Komponente entweder eine chemische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer chemischen Verbindung der Erfindung enthalten können.

[0067] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus einer chemischen Verbindung der vorliegenden Erfindung können pharmazeutisch annehmbare Träger entweder fest oder flüssig sein. Präparationen in fester Form umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Kachets, Suppositorien und dispergierbare Körnchen. Ein fester Träger kann eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Verdünnungsmittel, Aromatisierungsmittel, Löslichmacher, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Tablettensprengmittel oder als ein Einkapselungsmaterial wirken können.

[0068] In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, welcher in einer Mischung mit der fein verteilten aktiven Komponente vorliegt.

[0069] In Tabletten ist die aktive Komponente mit dem Träger vermischt, welcher die notwendige Bindungskapazität in geeigneten Anteilen hat, und in die gewünschte Form und Größe verpresst.

[0070] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise fünf oder zehn bis etwa siebzig Prozent der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talcum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrig schmelzendes Wachs, Kakaobutter und Ähnliches. Der Ausdruck "Präparation" soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit Einkapselungsmaterial als Träger umfassen, die eine Kapsel bereitstellt, in welcher die aktive Komponente, mit oder ohne Träger, von einem Träger umgeben ist, der so in Verbindung mit ihr steht. In ähnlicher Weise sind Kachets und Pastillen umfasst. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Kachets und Pastillen können als feste Formen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

[0071] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrig schmelzendes Wachs, wie eine Mischung von Fett-säureglyceriden oder Kakaobutter, zuerst geschmolzen, und die aktive Komponente wird darin, z. B. durch Rühren, homogen dispergiert. Die geschmolzene, homogene Mischung wird dann in Formen von geeigneter Größe gegossen, abkühlen und dadurch fest werden gelassen.

[0072] Für die vaginale Verabreichung geeignete Zusammensetzungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprays vorliegen, die zusätzlich zu dem aktiven Bestandteil solche Träger enthalten, wie sie im Stand der Technik als geeignet bekannt sind.

[0073] Präparationen in flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, z. B. Wasser oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen. Flüssige Präparationen zur parenteralen Injektion können z. B. als Lösungen in wässriger Polyethylenglycol-Lösung formuliert werden.

[0074] Die chemische Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung kann somit für die parenterale Verabreichung (z. B. durch Injektion, z. B. Bolus-Injektion oder kontinuierliche Infusion) formuliert werden, und sie kann in Einheitsdosisform in Ampullen, vorgefüllten Spritzen, kleinvolumigen Infusionsbehältern oder Mehrfachdosisbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel vorliegen. Die Zusammensetzungen können solche Formen haben, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in ölichen oder wässrigen Vehikeln, und sie können Formulierungsmittel enthalten, wie Suspendier-, Stabilisier- und Dispergiermittel. Alternativ kann der aktive Wirkstoff in Pulverform vorliegen, erhalten durch aseptische Isolierung eines sterilen Feststoffs oder durch Gefriertrocknung aus einer Lösung zur Wiederherstellung mit einem geeigneten Vehikel, z. B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung.

[0075] Wässrige Lösungen, die für die orale Verwendung geeignet sind, können durch Auflösen der aktiven Komponente in Wasser und Zugabe von geeigneten Färbemitteln, Aromastoffen, Stabilisier- und Verdünnungsmitteln, wie erwünscht, hergestellt werden.

[0076] Wässrige Suspensionen, die für die orale Verwendung geeignet sind, können durch Dispergieren der fein verteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie natürlichen oder synthetischen Gummen, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose oder anderen bekannten Suspendiermitteln, hergestellt werden.

[0077] Ebenfalls umfasst sind Präparationen in fester Form, die kurz vor der Verwendung in Präparationen in flüssiger Form für die orale Verabreichung umgewandelt werden sollen. Solche flüssigen Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Präparationen können zusätzlich zu der aktiven Komponente Färbemittel, Aromastoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßstoffe, Dispergiermittel, Verdickungsmittel, Löslichmacher und Ähnliches enthalten.

[0078] Für die topische Verabreichung auf die Epidermis kann die chemische Verbindung gemäß der Erfindung als Salben, Cremes oder Lotionen oder als ein transdermales Kissen formuliert werden. Salben und Cremes können z. B. mit einer wässrigen oder ölichen Grundlage unter Zugabe von geeigneten Verdickungs- und/oder Geliermitteln formuliert werden. Lotionen können mit einer wässrigen oder ölichen Grundlage formuliert werden und enthalten im Allgemeinen auch eines oder mehrere Emulgiermittel, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Suspendiermittel, Verdickungsmittel oder Färbemittel.

[0079] Für die topische Verabreichung im Mund geeignete Formulierungen umfassen Pastillen, die das aktive Mittel in einer aromatisierten Grundlage enthalten, gewöhnlich Sucrose und Akaziengummi oder Tragant; Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer inerten Grundlage enthalten, wie Gelatine und Glycerin oder Sucrose und Akaziengummi; und Mundspülungen, die den aktiven Bestandteil in einem geeigneten flüssigen Träger enthalten.

[0080] Lösungen oder Suspensionen werden direkt in der Nasenhöhle durch herkömmliche Maßnahmen angewendet, z. B. mit einer Tropfeinrichtung, einer Pipette oder einem Spray. Die Formulierungen können in Form von Einzeldosen oder Mehrfachdosen vorliegen. Im letzteren Fall einer Tropfeinrichtung oder einer Pipette kann dies durch den Patienten durch Verabreichen eines geeigneten, vorbestimmten Volumens der Lösung oder Suspension erreicht werden. Im Falle eines Sprays kann dies z. B. mittels einer Vernebelungs-Sprühdosierpumpe erreicht werden.

[0081] Eine Verabreichung an den Atmungstrakt kann auch mittels einer Aerosol-Formulierung erreicht werden, in welcher der aktive Bestandteil in einer mit Druck beaufschlagten Packung mit einem geeigneten Treibmittel, wie Chlorfluorkohlenstoff (CFC), z. B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan oder Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeignetes Gas, vorgesehen ist. Das Aerosol kann in geeigneter Weise auch ein oberflächenaktives Mittel, wie Lecithin, enthalten. Die Dosis des Wirkstoffs kann geregelt werden, indem ein Dosierventil vorgesehen ist.

[0082] Alternativ können die aktiven Bestandteile in der Form eines trockenen Pulvers, z. B. einer Pulververmischung der Verbindung in einer geeigneten Pulvergrundlage, wie Lactose, Stärke, Stärkederivate, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und Polyvinylpyrrolidon (PVP), vorgesehen sein. Der Pulverträger bildet in geeigneter Weise ein Gel in der Nasenhöhle. Die Pulverzusammensetzung kann in einer Einheitsdosisform vorliegen, z. B. in Kapseln oder Hülsen von z. B. Gelatine, oder Blister-Packungen, aus welchen das Pulver mittels eines Inhalators verabreicht werden kann.

[0083] In Zusammensetzungen, deren Verabreichung an den Atmungstrakt beabsichtigt ist, einschließlich intranasale Zusammensetzungen, wird die Verbindung allgemein eine kleine Teilchengröße, z. B. in der Größenordnung von 5 Mikron oder weniger, haben. Eine solche Teilchengröße kann durch im Stand der Technik bekannte Maßnahmen erhalten werden, z. B. durch Mikronisieren.

[0084] Wenn es erwünscht ist, können Zusammensetzungen verwendet werden, die so angepasst sind, dass sie eine verzögerte Freisetzung des aktiven Wirkstoffs ergeben.

[0085] Die pharmazeutischen Präparationen sind vorzugsweise Einheitsdosierformen. In einer solchen Form ist die Präparation in Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einheitsdosierform kann eine verpackte Präparation sein, wobei die Packung getrennte Mengen der Präparation enthält, wie verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Vialen oder Ampullen. Die Einheitsdosierform kann

auch selbst eine Kapsel, eine Tablette, ein Kachet oder eine Pastille sein, oder sie kann eine geeignete Anzahl von sämtlichen von diesen in verpackter Form sein.

[0086] Tabletten oder Kapseln für die orale Verabreichung und Flüssigkeiten für die intravenöse Verabreichung und die kontinuierliche Infusion sind bevorzugte Zusammensetzungen.

[0087] Die verabreichte Dosis muss natürlich sorgfältig sowohl auf das Alter, das Gewicht und den Zustand des zu behandelnden Individuums als auch auf den Verabreichungsweg, die Dosierungsform und die Einnahmeverordnung und auf das erwünschte Ergebnis eingestellt werden. Derzeit wird jedoch davon ausgegangen, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die etwa 0,1 bis etwa 500 mg des aktiven Bestandteils pro Einzeldosis, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 100 mg, am bevorzugtesten etwa 1 bis etwa 10 mg, enthalten, für therapeutische Behandlungen geeignet sind.

[0088] Ein zufriedenstellendes Ergebnis kann in bestimmten Fällen mit einer Dosierung so niedrig wie 0,005 mg/kg i. v. und 0,01 mg/kg p. o. erhalten werden. Die obere Grenze des Dosierungsbereiches beträgt etwa 10 mg/kg i. v. und 100 mg/kg p. o. Bevorzugte Bereiche betragen etwa 0,001 bis etwa 1 mg/kg i. v. und etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg p. o.

[0089] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter, sie dürfen aber nicht als beschränkend ausgelegt werden.

## BEISPIELE

### Verfahren A

1a: Spiro[benzo-1,3-dioxolan-2,3'-chinuclidin]

[0090] Eine Mischung von 3-Chinuclidinon-Hydrochlorid (5,0 g, 30,90 mmol) und Brenzcatechin (17,3 g, 154,6 mmol) wurde unter Stickstoff 15 h bei 200°C gerührt. Natriumhydroxid (1 M, 100 ml) und Diethylether (100 ml) wurden zugesetzt, und die Phasen wurden getrennt. Die Etherphase wurde mit Natriumhydroxid (1 M, 100 ml) gewaschen. Das Rohprodukt (0,40 g) wurde durch Chromatografie auf Silicagel unter Verwendung von Methanol und Dichlormethan (1 : 9) als Lösungsmittel gereinigt. Ausbeute 0,25 g, 3,7%, Fp. 123–125°C.

2a: (±)-6-Methylspiro[benzo-1-3-dioxolan-2,3'-chinuclidin]

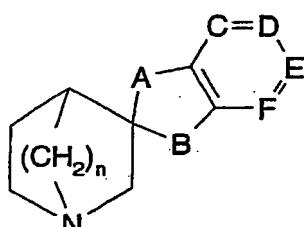
[0091] Hergestellt gemäß Verfahren A. Fp. 173–175°C.

3a: (±)-6-t-Butylspiro[benzo-1,3-dioxolan-2,3'-chinuclidin]

[0092] Hergestellt gemäß Verfahren A. Fp. 184–186°C.

## Patentansprüche

### 1. Verbindung der Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin

n 2 ist,

A -O- ist,

B -O- ist,

C -CR<sup>1</sup>- ist,

D -CR<sup>2</sup>- ist,

E -CR<sup>3</sup>- ist, und

F -CR<sup>4</sup>- ist,

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl.

### 2. Verbindung, die

Spiro[benzo-1,3-dioxolan-2,3'-chinuclidin],  
( $\pm$ )-6-Methylspiro[benzo-1-3-dioxolan-2,3'-chinuclidin],  
( $\pm$ )-6-t-Butylspiro[benzo-1,3-dioxolan-2,3'-chinuclidin]  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Additionssalz davon ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder ein pharmazeutisch annehmbares Additionssalz davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

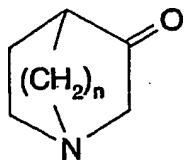
4. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Verhinderung eines Zustands oder einer Störung oder einer Krankheit eines lebenden tierischen Körpers, einschließlich des Menschen, wobei der Zustand oder die Störung oder die Krankheit auf die Aktivität von nikotinischen ACh-Rezeptormodulatoren anspricht.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, worin der zu behandelnde Zustand oder die Störung oder die Krankheit Schmerz, eine Krankheit des Zentralnervensystems, eine durch Kontraktion glatter Muskeln verursachte Krankheit, Neurodegeneration, Entzündung, Missbrauch chemischer Substanzen oder durch die Beendigung der Aufnahme der chemischen Substanz verursachte Entzugssymptome sind.

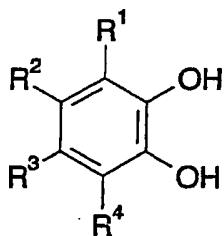
6. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 5, worin die Krankheit eine Krankheit des Zentralnervensystems ist, wobei die Krankheit Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Erinnerungsstörung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 5, worin die zu behandelnde Krankheit Missbrauch chemischer Substanzen oder durch die Beendigung der Aufnahme der chemischen Substanz hervorgerufene Entzugssymptome sind, wobei der Missbrauch chemischer Substanzen Rauchen oder die Verwendung von anderen Nikotin enthaltenden Produkten oder durch die Beendigung der Verwendung von Nikotin enthaltenden Produkten hervorgerufene Entzugssymptome sind.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, umfassend den Schritt der Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin n 2 ist, mit einer Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen