



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 548 T2** 2007.05.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 506 200 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 548.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK03/00295**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 720 288.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/094831**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.05.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.11.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.02.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **20.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 487/08** (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200200692 **07.05.2002** **DK**

200201739 **11.11.2002** **DK**

(73) Patentinhaber:

NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(74) Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &

Schwanhäusser, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**PETERS, Dan, 2750 Ballerup, DK; OLSEN, Gunnar
M., 2750 Ballerup, DK; NIELSEN, Ostergaard,
Elsebet, 2750 Ballerup, DK; JORGENSEN, Tino
Dyhring, 2750 Ballerup, DK; AHRING, Philip K.,
2750 Ballerup, DK**

(54) Bezeichnung: **DIAZABICYCLISCHE BIARYLDERIVATE**

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

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

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf neue diazabicyclische Biaryl-derivate, von denen festgestellt wird, dass sie cholinerge Liganden an den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren und Modulatoren der Monoaminrezeptoren und -transporter sind.

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

STAND DER TECHNIK

[0003] Der endogene cholinerge Neurotransmitter Acetylcholin übt seine biologische Wirkung über zwei Arten von cholinergen Rezeptoren, die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (mAChR) und die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) aus.

[0004] Da feststeht, dass muskarinische Acetylcholinrezeptoren quantitativ gegenüber nikotinischen Acetylcholinrezeptoren in dem Gehirnbereich überwiegen, der für das Gedächtnis und das Erkennungsvermögen wichtig ist, haben sich viele Forschungsarbeiten, die auf die Entwicklung von Mitteln zur Behandlung von mit dem Gedächtnis zusammenhängenden Störungen gerichtet sind, auf die Synthese von Modulatoren des muskarinischen Acetylcholinrezeptors konzentriert.

[0005] In letzter Zeit ist jedoch ein Interesse an der Entwicklung von nAChR-Modulatoren aufgetreten. Mehrere Krankheiten sind mit der Degeneration des cholinergen Systems verbunden, d. h. senile Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskuläre Demenz und kognitive Beeinträchtigung aufgrund der organischen Hirnschädigung, die direkt mit Alkoholismus in Zusammenhang steht. In der Tat können verschiedene ZNS-Störungen auf einen cholinergen Mangel, einen dopaminergen Mangel, einen adrenergen Mangel oder einen serotonergen Mangel zurückgeführt werden.

[0006] US 5 478 939 (American Cyanamid) und WO 00/34284 (Sanofi-Synthelabo) beschreiben beide 2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]-heptanderivate mit einer Affinität für nikotinische Rezeptoren. WO 00/44755 (Abbott) beschreibt diazabicyclische Derivate, die als nikotinische Acetylcholinrezeptorliganden brauchbar sind, einschließlich bestimmter 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]-heptanderivate. WO 01/90109 offenbart Diazabicycloheptanderivate mit einer Affinität für nikotinische Rezeptoren, einschließlich 5-Thien-3-yl-pyrid-3-yl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptan. Das 2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]-heptan der vorliegenden Erfindung ist jedoch nicht offenbart worden.

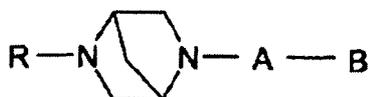
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung widmet sich der Bereitstellung von neuen Modulatoren der nikotinischen und/oder der Monoaminrezeptoren, wobei diese Modulatoren für die Behandlung von Krankheiten oder Störungen brauchbar sind, die mit den cholinergen Rezeptoren und insbesondere dem nikotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR), dem Serotoninrezeptor (5-HT₁R), dem Dopaminrezeptor (DAR) und dem Norepinephrinrezeptor (NER) zusammenhängen, und der biogenen Amintransporter für Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE).

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

[0009] Die Verbindungen der Erfindung können auch als diagnostische Werkzeuge oder Kontrollmittel in verschiedenen diagnostischen Verfahren und insbesondere für eine in vivo-Rezeptorbildgebung (Neurobildgebung) brauchbar sein und sie können in markierter oder nichtmarkierter Form verwendet werden.

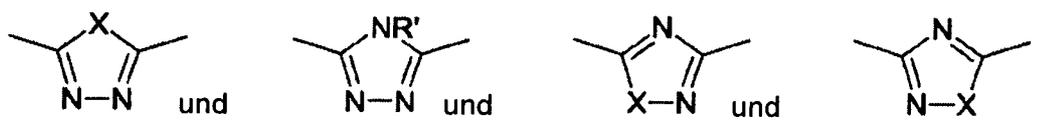
[0010] In ihrem ersten Aspekt stellt die Erfindung ein neues (R,R) oder (S,S) diazabicyclisches Biarylderivat, das durch Formel I wiedergegeben wird



oder ein Enantiomer davon oder ein Gemisch von seinen Enantiomeren, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, oder ein Aza-oniumsalz davon, bereit, wobei

R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl bedeutet; und

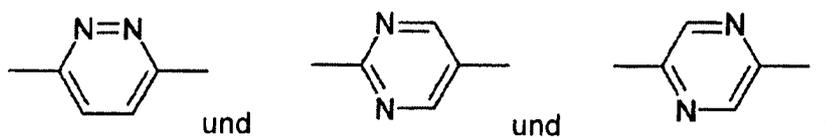
A eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus



wobei X O oder S bedeutet; und

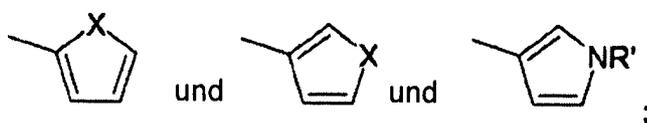
R' Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet; oder

A eine 6-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus



wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem Substituent, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert ist; und

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

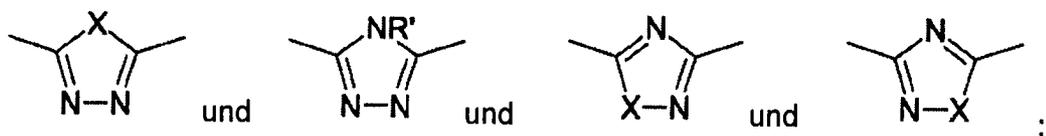


wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann; oder

A eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus

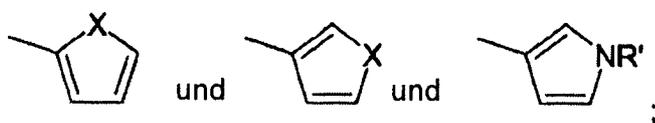


wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet; und

B eine Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei diese Phenyl- oder Naphthylgruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Halogen, CF₃, OCF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann; oder

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



wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF_3 , CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann.

[0011] In ihrem zweiten Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des diazabicyclischen Biarylderivats der Erfindung, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

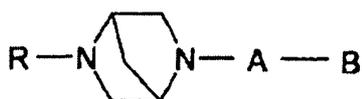
[0012] In einem weiteren Aspekt bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung des diazabicyclischen Biarylderivats der Erfindung, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes davon, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung/eines Medikaments für die Behandlung, Verhütung oder Linderung einer Krankheit oder einer Störung oder eines Zustands bzw. Leidens eines Säugers, einschließlich eines Menschen, wobei die Krankheit, die Störung oder der Zustand bzw. das Leiden auf die Modulation von cholinergen Rezeptoren und/oder Monoaminrezeptoren anspricht.

[0013] Weitere Aufgaben der Erfindung gehen für den Fachmann aus der folgenden ausführlichen Beschreibung und den Beispielen hervor.

AUSFÜHRLICHE OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Diazabicyclisches Biarylderivat

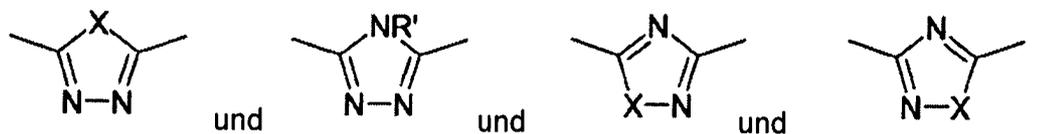
[0014] In einem ersten Aspekt werden neue diazabicyclische Biarylderivate bereitgestellt. Die diazabicyclischen Biarylderivate der Erfindung sind (R,R) oder (S,S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]-heptan-biaryl-derivate, die durch die allgemeine Formel I wiedergegeben werden:



oder ein Enantiomer davon, oder ein Gemisch von ihren Enantiomeren, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, oder ein Aza-oniumsalz davon, wobei

R Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl bedeutet; und

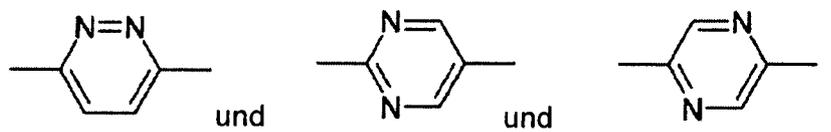
A eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus



wobei X O oder S bedeutet; und

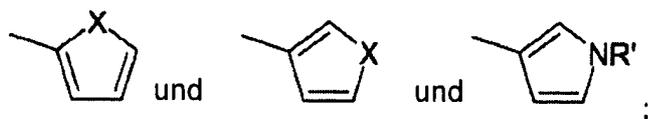
R' Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet; oder

A eine 6-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus



wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem Substituent, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, CF_3 , CN, Amino und Nitro, substituiert ist; und

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

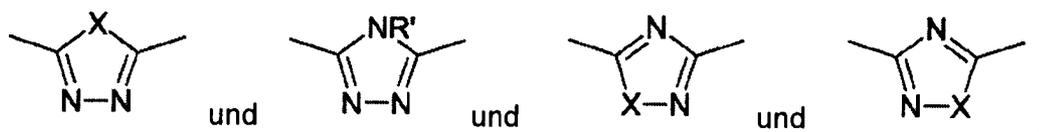


wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF_3 , CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann; oder

A eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus

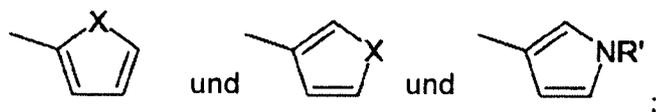


wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet; und

B eine Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei diese Phenyl- oder Naphthylgruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Halogen, CF₃, OCF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann; oder

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



wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann.

[0015] In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform ist das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung 2-[6-(3-Thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

5-Methyl-2-[6-(3-thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-[5-(3-Thienyl)-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-[2-(-5-Phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-[5-(-3-Phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

5-Methyl-2-[2-(-5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

5-Methyl-2-[5-(-3-phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

oder

5,5-Dimethyl-2-[2-(-5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

oder ein Enantiomer oder ein Gemisch von seinen Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Definition der Substituenten

[0016] In dem Kontext dieser Erfindung bedeutet Halogen ein Fluor-, ein Chlor-, ein Brom- oder ein Iodatom. Somit bedeutet eine Trihalogenmethylgruppe z.B. eine Trifluormethylgruppe, eine Trichlormethylgruppe und entsprechende trihalogen-substituierte Methylgruppen.

[0017] In dem Kontext dieser Erfindung bezeichnet eine Alkylgruppe eine einwertige gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette. Die Kohlenwasserstoffkette enthält vorzugsweise 1 bis 18 Kohlenstoffatome (C₁₋₁₈-Alkyl), mehr bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome (C₁₋₆-Alkyl; Niederalkyl), einschließlich Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Tertiärpentyl, Hexyl und Isohexyl. In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet Alkyl eine C₁₋₄-Alkylgruppe, einschließlich Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl und Tertiärbutyl. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung bedeutet Alkyl eine C₁₋₃-Alkylgruppe, welche insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl sein kann.

[0018] In dem Kontext dieser Erfindung bezeichnet eine Cycloalkylgruppe eine cyclische Alkylgruppe, die vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthält (C₃₋₇-Cycloalkyl), einschließlich Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0019] In dem Kontext dieser Erfindung bezeichnet eine Cycloalkyl-alkylgruppe eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, wobei diese Cycloalkylgruppe an einer Alkylgruppe substituiert ist, die ebenfalls wie oben definiert ist. Zu Beispielen für bevorzugte Cycloalkyl-alkylgruppen der Erfindung gehören Cyclopropylmethyl und Cyclopropylethyl.

[0020] In dem Kontext dieser Erfindung bezeichnet eine Alkoxygruppe eine "Alkyl-O-"Gruppe, wobei Alkyl wie oben definiert ist. Zu Beispielen für bevorzugte Alkoxygruppen der Erfindung gehören Methoxy und Ethoxy.

Pharmazeutisch annehmbare Salze

[0021] Das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung kann in einer beliebigen Form bereitgestellt werden, die sich für die beabsichtigte Verabreichung eignet. Zu geeigneten Formen gehören pharmazeutisch (d. h. physiologisch) annehmbare Salze und Pre- oder Prodrugformen der chemischen Verbindung der Erfindung.

[0022] Zu Beispielen für pharmazeutisch annehmbare Additionssalze gehören, ohne Einschränkung, die nichttoxischen anorganischen und organischen Säureadditionssalze wie das Hydrochlorid, das Hydrobromid, das Nitrat, das Perchlorat, das Phosphat, das Sulfat, das Formiat, das Acetat, das Aconat, das Ascorbat, das Benzolsulfonat, das Benzoat, das Cinnamat, das Citrat, das Embonat, das Önanthat, das Fumarat, das Glutamat, das Glycolat, das Lactat, das Maleat, das Malonat, das Mandelat, das Methansulfonat, das Naphthalin-2-sulfonat, das Phthalat, das Salicylat, das Sorbat, das Stearat, das Succinat, das Tartrat, das Toluol-p-sulfonat und dergleichen. Solche Salze können durch im Fachgebiet wohlbekannt und beschriebene Verfahren gebildet werden.

[0023] Zu Metallsalzen von einer chemischen Verbindung der Erfindung gehören Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz einer chemischen Verbindung der Erfindung, die eine Carboxygruppe enthält.

[0024] In dem Kontext dieser Erfindung werden auch die "Oniumsalze" von N-haltigen Verbindungen als pharmazeutisch annehmbare Salze (Aza-oniumsalze) in Betracht gezogen. Zu bevorzugten Aza-oniumsalzen gehören die Alkyl-oniumsalze, insbesondere die Methyl- und die Ethyl-oniumsalze; die Cycloalkyl-oniumsalze, insbesondere die Cyclopropyl-oniumsalze; und die Cycloalkylalkyl-oniumsalze, insbesondere die Cyclopropyl-methyloniumsalze. Die am meisten bevorzugten Aza-oniumsalze der Erfindung sind die Methyl- und die Ethyl-oniumsalze.

Sterische Isomere

[0025] Die chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in (+)- und (-)-Formen sowie in racemischen Formen vorliegen. Die Racemate dieser Isomere und die einzelnen Isomere selbst liegen innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung.

[0026] Racemische Formen können durch bekannte Verfahren und Methoden in die optischen Antipoden aufgespalten werden. Ein Weg zur Trennung der diastereomeren Salze ist die Verwendung einer optisch aktiven Säure und das Freisetzen der optisch aktiven Aminverbindung durch Behandlung mit einer Base. Ein anderes Verfahren zum Spalten von Racematen in die optischen Antipoden beruht auf einer Chromatografie an einer optisch aktiven Matrix. Racemische Verbindungen der vorliegenden Erfindung können somit in ihre optischen Antipoden aufgespalten werden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-Salzen (beispielsweise Tartraten, Mandelaten oder Camphersulfonatsalzen).

[0027] Die chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch durch die Bildung von diastereomeren Amidinen durch Reaktion der chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einer optisch aktiven aktivierten Carbonsäure wie einer Carbonsäure, die von (+)- oder (-)-Phenylalanin, (+)- oder (-)-Phenylglycin, (+)- oder (-)-Camphansäure abgeleitet ist, oder durch die Bildung von diastereomeren Carbamaten durch Reaktion der chemischen Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem optisch aktiven Chlorformiat oder dergleichen aufgespalten werden.

[0028] Zusätzliche Verfahren zum Trennen der optischen Isomere sind im Fachgebiet bekannt. Zu solchen Verfahren gehören diejenigen, die von Jaques J., Collet A. & Wilen S. in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) beschrieben sind.

[0029] Optisch aktive Verbindungen können auch aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Verfahren zum Herstellen von diazabicyclischen Biarylderivaten

[0030] Das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung kann durch herkömmliche Verfahren zur chemischen Synthese, z. B. diejenigen, die in den Arbeitsbeispielen beschrieben sind, hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien für die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Verfahren sind bekannt oder können durch herkömmliche Verfahren aus im Handel erhältlichen Chemikalien leicht hergestellt werden.

[0031] Außerdem kann eine Verbindung der Erfindung unter Verwendung herkömmlicher Verfahren in eine andere Verbindung der Erfindung umgewandelt werden.

[0032] Die Endprodukte der in dieser Anmeldung beschriebenen Reaktionen können durch herkömmliche Methoden, z. B. durch Extraktion, Kristallisation, Destillation, Chromatografie usw. isoliert werden.

Biologische Aktivität

[0033] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue diazabicyclische Biaryl-derivate, von denen festgestellt wird, dass sie cholinerge Liganden an den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) und Modulatoren der Monoaminrezeptoren, insbesondere der biogenen Amintransporter wie dem Serotoninrezeptor (5-HT₁), dem Dopaminrezeptor (DAR) und dem Norepinephrinrezeptor (NER), und der biogenen Amintransporter für Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Norepinephrin (NE) sind. Außerdem zeigen bevorzugte diazabicyclische Biaryl-derivate der Erfindung eine selektive $\alpha 7$ -Aktivität. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können insbesondere Agonisten, partielle Agonisten, Antagonisten und allosterische Modulatoren des Rezeptors sein.

[0034] Aufgrund ihres pharmakologischen Profils können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von so unterschiedlichen Krankheiten oder Zuständen wie mit dem ZNS zusammenhängenden Krankheiten, mit dem PNS zusammenhängenden Krankheiten, Krankheiten, die mit der Kontraktion glatter Muskeln verbunden sind, endokrine Störungen, Krankheiten, die mit einer Neurodegeneration verbunden sind, Krankheiten, die mit einer Entzündung, Schmerzen und Entzugssymptomen, die durch die Beendigung des Missbrauchs von chemischen Substanzen verursacht werden, verbunden sind, brauchbar sein.

[0035] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden verwendet, die sich auf das Zentralnervensystem beziehen. Zu solchen Krankheiten oder Störungen gehören Angst, kognitive Störungen, Lerndefizit, Gedächtnisdefizite und -dysfunktion, Alzheimer-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizit, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD), Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, amyotrophe Lateralsklerose, Gilles de la Tourette-Syndrom, Psychose, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen (OCD), Panikstörungen, Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie und Fettleibigkeit, Narkolepsie, Nozizeption, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, post-traumatisches Syndrom, Sozialphobie, Schlafstörungen, Pseudodemenz, Ganser-Syndrom, prämenstruelles Syndrom, Syndrom der späten Lutealphase, chronisches Ermüdungssyndrom, Mutismus, Trichotillomanie und Jetlag.

[0036] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Krankheiten, Störungen oder Zustände bzw. Leiden, die sich auf das Zentralnervensystem beziehen, für welche die Verbindungen der Erfindung verwendet werden, kognitive Störungen, Psychose, Schizophrenie und/oder Depression.

[0037] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden, die mit den Kontraktionen glatter Muskeln verbunden sind, einschließlich Krampfstörungen, Angina pectoris, vorzeitiger Wehen bzw. Frühgeburt, Krämpfen, Diarrhö, Asthma, Epilepsie, tardiver Dyskinesie, Hyperkinesie, vorzeitiger Ejakulation und Erektionsschwierigkeiten.

[0038] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von endokrinen Störungen wie Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Bluthochdruck und Arrhythmien.

[0039] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von neurodegenerativen Störungen, einschließlich vorübergehender Anoxie und induzierter Neurodegeneration.

[0040] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von entzündlichen Krankheiten, Störungen oder Zuständen bzw. Leiden, einschließlich entzündlicher Hautstörungen wie Akne und Rosazea, Morbus Crohn, entzündlicher Darmerkrankung, Colitis ulcerosa und Diarrhö.

[0041] In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von milden, mäßigen oder auch starken Schmerzen von akutem, chronischem

oder wiederkehrendem Charakter sowie von Schmerzen, die durch Migräne verursacht werden, postoperativen Schmerzen und Phantomschmerzen.

[0042] Schließlich können die Verbindungen der Erfindung brauchbar sein für die Behandlung von Entzugssymptomen, die durch die Beendigung der Verwendung von süchtigmachenden Substanzen verursacht werden. Zu solchen süchtigmachenden Substanzen gehören nikotinhaltige Produkte wie Tabak, Opioide wie Heroin, Kokain und Morphin, Benzodiazepine und benzodiazepinartige Drogen bzw. Arzneimittel und Alkohol. Ein Entzug von süchtigmachenden Substanzen ist im Allgemeinen eine traumatische Erfahrung, die durch Angst und Frustration, Zorn, Angst, Konzentrationsschwierigkeiten, Ruhelosigkeit, eine herabgesetzte Herzfrequenz und erhöhten Appetit und Gewichtszunahme gekennzeichnet ist.

[0043] In diesem Kontext schließt "Behandlung" eine Behandlung, Verhütung, prophylaktische Maßnahmen und die Linderung von Entzugssymptomen und Abstinenz sowie eine Behandlung ein, die zu einer freiwillig verringerten Einnahme der süchtigmachenden Substanz führt.

[0044] In einem weiteren Aspekt werden die Verbindungen der Erfindung als diagnostische Mittel, z. B. für die Identifizierung und Lokalisierung von nikotinischen Rezeptoren in verschiedenen Geweben verwendet.

Neurobildgebung

[0045] Die diazabicyclischen Biaryl-derivate der Erfindung können als diagnostische Werkzeuge oder Kontrollmittel in verschiedenen diagnostischen Verfahren und insbesondere für eine in vivo-Rezeptorbildgebung (Neurobildgebung) brauchbar sein.

[0046] In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren für die nichtinvasive Bestimmung der Verteilung einer Indikatorverbindung im Inneren eines ganzen intakten lebenden Tieres oder menschlichen Körpers unter Verwendung eines physikalischen Nachweisverfahrens bereitgestellt. Gemäß diesem Verfahren ist eine Indikatorverbindung eine Verbindung der Erfindung oder ein beliebiges von ihren Enantiomeren oder ein beliebiges Gemisch davon, ein N-Oxid davon, ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in markierter oder nichtmarkierter Form.

[0047] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das physikalische Nachweisverfahren ausgewählt aus PET, SPECT, MRS, MRI, CAT oder Kombinationen davon.

[0048] Die markierte Verbindung der Erfindung enthält vorzugsweise wenigstens ein Radionuklid als Markierung. Positronen emittierende Radionuklide sind allesamt Kandidaten für die Verwendung. In dem Kontext dieser Erfindung wird das Radionuklid vorzugsweise ausgewählt aus ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F und $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

[0049] Ein Beispiel für kommerziell verfügbare Markierungsmittel, welche bei der Herstellung der markierten Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, ist $^{11}\text{C}]\text{O}_2$, ^{18}F und NaI mit verschiedenen Iodisotopen.

[0050] Insbesondere $^{11}\text{C}]\text{O}_2$ kann in ein ^{11}C]-Methylierungsmittel wie $^{11}\text{C}]\text{H}_3\text{I}$ oder ^{11}C]-Methyltriflat umgewandelt werden.

[0051] Die Indikatorverbindung kann in Übereinstimmung mit dem gewählten Nachweisverfahren ausgewählt werden.

[0052] In einer bevorzugten Ausführungsform kann die markierte oder nichtmarkierte Verbindung der Erfindung durch ein geeignetes spektroskopisches Verfahren, insbesondere UV-Spektroskopie und/oder Fluoreszenzspektroskopie nachgewiesen werden.

[0053] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der Erfindung durch Einbau eines Isotops in das Molekül markiert werden, welches insbesondere ein Isotop der natürlich vorkommenden Atome, einschließlich ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F und $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sein kann, und der Isotopeneinbau kann durch herkömmliche Szintillationszählmethoden gemessen werden.

[0054] In einer dritten bevorzugten Ausführungsform ist das physikalische Verfahren zum Nachweisen der Indikatorverbindungen der vorliegenden Erfindung ausgewählt aus Positronen-Emissions-Tomografie (PET),

Single Photon Imaging Computed Tomography (SPECT), Magnetresonanztomographie (MRS), Magnetresonanztomographie (MRI) und computergestützter axialer Röntgentomografie (CAT) oder Kombinationen davon.

[0055] Vor dem Durchführen des Verfahrens der vorliegenden Erfindung wird eine diagnostisch wirksame Menge einer markierten oder nichtmarkierten Verbindung der Erfindung einem lebenden Körper, einschließlich eines Menschen, verabreicht.

[0056] Es wird angenommen, dass das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung für eine in vivo-Rezeptorbildgebung (Neurobildgebung) besonders geeignet ist.

[0057] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das physikalische Verfahren zum Nachweisen des diazabicyclischen Biarylderivats der Erfindung die Positronen-Emissions-Tomografie (PET).

[0058] Es wird derzeit angenommen, dass die diagnostisch wirksame Menge der markierten oder nichtmarkierten Verbindung der Erfindung, die vor dem Durchführen des in vivo-Verfahrens für die Erfindung verabreicht werden soll, innerhalb eines Bereichs von 0,1 ng bis 100 mg pro kg Körpergewicht, vorzugsweise innerhalb eines Bereichs von 1 ng bis 10 mg pro kg Körpergewicht liegt.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0059] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung neue pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge des diazabicyclischen Biarylderivats der Erfindung umfassen.

[0060] Obwohl eine chemische Verbindung der Erfindung zur Verwendung in einer Therapie in Form der rohen chemischen Verbindung verabreicht werden kann, ist es bevorzugt, den Wirkstoff, gegebenenfalls in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Adjuvantien, Exzipientien, Trägern, Puffern, Verdünnungsmitteln und/oder anderen üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen einzuführen.

[0061] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, welche das diazabicyclische Biarylderivat der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern dafür und gegebenenfalls anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Inhaltsstoffen, die im Fachgebiet bekannt sind und verwendet werden, umfassen. Der/die Träger müssen "annehmbar" in dem Sinn sein, dass sie mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung verträglich sind und für ihren Empfänger nicht schädlich sind.

[0062] Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung kann auf jedem zweckmäßigen Weg verabreicht werden, welcher für die gewünschte Therapie geeignet ist. Zu bevorzugten Verabreichungswegen gehört eine orale Verabreichung, insbesondere in Form einer Tablette, einer Kapsel, eines Dragees, eines Pulvers oder einer Flüssigkeit, und eine parenterale Verabreichung, insbesondere eine kutane, subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion. Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung kann vom Fachmann unter Verwendung von Standardverfahren und herkömmlichen Methoden hergestellt werden, welche für die gewünschte Formulierung geeignet sind. Falls es gewünscht wird, können Zusammensetzungen eingesetzt werden, die dafür eingerichtet sind, eine anhaltende Freigabe des Wirkstoffs zu ergeben.

[0063] Weitere Einzelheiten über Methoden zur Formulierung und Verabreichung kann man in der letzten Ausgabe von Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) finden.

[0064] Die tatsächliche Dosierung hängt von der Art und Schwere der behandelten Krankheit ab und liegt im Ermessen des Arztes und kann durch Anpassung der Dosierung an die speziellen Umstände dieser Erfindung variiert werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung hervorzubringen. Es wird jedoch derzeit in Betracht gezogen, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die ungefähr 0,1 bis ungefähr 500 mg Wirkstoff pro Einzeldosis, vorzugsweise ungefähr 1 bis ungefähr 100 mg, am meisten bevorzugt ungefähr 1 bis ungefähr 10 mg, enthalten, für therapeutische Behandlungen geeignet sind.

[0065] Der Wirkstoff kann in einer oder mehreren Dosen pro Tag verabreicht werden. Ein zufriedenstellendes Ergebnis kann in bestimmten Fällen mit einer Dosierung von nur 0,1 µg/kg i.v. und 1 µg/kg p.o. erhalten werden. Als die Obergrenze des Dosierungsbereichs werden derzeit ungefähr 10 mg/kg i.v. und 100 mg/kg p.o. angesehen. Bevorzugte Bereiche sind ungefähr 0,1 µg/kg bis ungefähr 10 mg/kg/Tag i.v. und ungefähr 1 µg/kg bis ungefähr 100 mg/kg/Tag p.o.

BEISPIELE

[0066] Die Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, welche den beanspruchten Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken sollen.

Beispiel 1

Vorbereitendes Beispiel

[0067] 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-[6-Brom-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Zwischenverbindung)

[0068] Ein Gemisch aus tert-Butyl-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (3,0 g, 15,1 mmol), 3,6-Dibrompyridazin (3,6 g, 15,1 mmol) und Dioxan (15 ml) wurde 3 Tage bei 90°C gerührt. Das Rohproduktsalz wurde filtriert. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1M) wurde zu dem festen Material zugegeben. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 1,71 g (32 %).

2-[6-(3-Thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Zwischenverbindung)

[0069] Ein Gemisch aus 2-(6-Brom-3-pyridazinyl)-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (1,65 g, 4,64 mmol), Thiophen-3-boronsäure (0,89 g, 6,97 mmol), Palladiumacetat (42 mg, 0,19 mmol), Tri-tert-butylphosphin (38 mg, 0,19 mmol), Palladazyklus (87 mg, 0,10 mmol), wässrigem Kaliumcarbonat (13,9 mmol, 2M), 1,3-Propandiol (1,0 ml, 13,9 mmol) und Dioxan (50 ml) wurde 11 Tage bei 100°C gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft, wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 0,68 g (41 %).

2-[6-(3-Thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1A)

[0070] Ein Gemisch aus 2-[6-(3-Thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (0,66 g, 1,84 mmol), Trifluoressigsäure (1,4 ml, 18,4 mmol) und Dichlormethan (15 ml) wurde 15 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und wässriges Natriumhydroxid wurde zugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Dichlormethan (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 (73 %). Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 162-165°C.

5-Methyl-2-[6-(3-thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Verbindung 1B)

[0071] Ein Gemisch aus 2-[6-(3-Thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (0,21 g, 0,81 mmol), Ameisensäure (0,92 ml, 24,4 mmol) und Formaldehyd (0,68 ml, 24,4 mmol) wurde 6 Stunden bei 100°C gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft. Wässriges Natriumhydroxid (30 ml, 1M) wurde zugegeben, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat (3 × 30 ml). Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als ein Öl. Ausbeute 0,15 g (77 %).

2-Chlor-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol (Zwischenverbindung)

[0072] Ein Gemisch aus 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-sulfat (10,0 g, 56,4 mmol) und konz. Chlorwasserstoffsäure (100 ml) wurde bei 0°C gerührt. Natriumnitrit (5,06 g, 69 mmol) wurde bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wurde 9 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Kristalle wurden filtriert und in wässriger Chlorwasserstoffsäure (150 ml, 1M) resuspendiert, über Nacht gerührt und filtriert. Wässriges Natriumhydroxid (100 ml, 4M) wurde zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Ausbeute 5,68 g.

5-Chlor-3-phenyl-1,2,4-thiadiazol (Zwischenverbindung)

[0073] Wurde auf die gleiche Weise wie 2-Chlor-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol aus 5-Amino-3-phenyl-1,2,4-thiadiazol hergestellt.

2-[2-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Zwischenverbindung)

[0074] Ein Gemisch aus tert-Butyl-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (5,68 g, 28,6 mmol) und 2-Chlor-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol (5,63 g, 28,6 mmol) und Dioxan (50 ml) wurde 10 Tage bei 100°C gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (100 ml, 1M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Ethylacetat und Petroleum (1:1) ergab die Titelverbindung als ein Öl. Ausbeute 5,52 g (54 %).

2-[2-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1C)

[0075] Ein Gemisch aus 2-[2-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (5,52 g, 15,4 mmol), Trifluoressigsäure (11,9 ml, 154 mmol) und Dichlormethan (100 ml) wurde 15 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft, wässriges Natriumhydroxid (100 ml, 1M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die Titelverbindung wurde in quantitativer Ausbeute isoliert. Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 187,5-196,7°C.

2-[5-(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1D)

[0076] Wurde aus 2-[5-(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan wie oben beschrieben hergestellt. Schmelzpunkt 175,0-176,9°C.

5-Methyl-2-[2-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1E)

[0077] Ein Gemisch aus 2-[2-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (2,0 g, 7,74 mmol), Ameisensäure (25 ml, 98 %) und Formaldehyd (25 ml, 37 %) wurde 15 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft, wässriges Natriumhydroxid (100 ml, 1M) wurde zugegeben und 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 1,34 g (64 %). Das entsprechende Salz wurde durch Zugabe eines Gemisches aus Diethylether und Methanol (9:1), das mit Fumarsäure gesättigt war, erhalten. Schmelzpunkt 200,4-206,0°C.

5-Methyl-2-[5-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1F)

[0078] Wurde aus 2-[5-(3-Phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan hergestellt. Schmelzpunkt 128,9-129,2°C.

5,5-Dimethyl-2-[2-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-iodid (Verbindung 1G)

[0079] Methylidiod (105 µl, 1,69 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde zu einem Gemisch aus 5-Methyl-2-[2-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (0,46 g, 1,69 mmol) bei -70°C im Laufe von 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wurde Raumtemperatur erreichen gelassen und filtriert. Ausbeute 0,42 g (60 %). Schmelzpunkt 250,3-255,1 °C.

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

[0080] Ein Gemisch aus tert-Butyl-(1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (10,0 g, 50,4 mmol), 2,6-Dichlorpyrazin (15,0 g, 101 mmol) und Dioxan (100 ml) wurde 3 Tage bei 40°C gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft. Wässriges Natriumhydroxid (100 ml, 1M) wurde zugegeben, das Gemisch wurde auf das halbe Volumen eingedampft. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung

als freie Base. Ausbeute 11,6 g (73 %).

2-[5-Brom-6-chlor-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Zwischenverbindung)

[0081] Ein Gemisch aus 2-[6-Chlor-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (10,6 g, 34,1 mmol), N-Bromsuccinimid (6,06 g, 34,1 mmol) und Acetonitril (100 ml) wurde 3 Stunden gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (200 ml, 1M) wurde zugegeben und das Acetonitril wurde eingedampft. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Ethylacetat:Petroleum (1:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 10,44 g (79 %).

2-[5-(3-Thienyl)-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (Zwischenverbindung)

[0082] Ein Gemisch aus 2-[5-Brom-6-chlor-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (4,0 g, 10,3 mmol), 3-Thiophen-boronsäure, wässrigem Kaliumcarbonat (15,4 ml, 2M), 1,3-Propanediol (2,34 g, 30,8 mmol), Palladazyklus (96 mg, 0,10 mmol), Tri-tert-butylphosphin (83 mg, 0,41 mmol), Palladiumacetat (46 mg, 0,20 mmol) und Dioxan (40 ml) wurde 5 Tage am Rückfluss gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 30 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Ethylacetat und Petroleum (1:1) ergab die Titelverbindung als ein Öl. Ausbeute 1,46 g (41 %). Dieser einzelne Schritt schließt auch eine 6-Dechlorierung ein.

2-[5-(3-Thienyl)-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-Fumarsäuresalz (Verbindung 1H)

[0083] Ein Gemisch aus 2-[5-(3-Thienyl)-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-5-tert-butoxycarbonyl-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan (1,4 g, 3,9 mmol) und Trifluoressigsäure (4,4 g, 39 mmol) wurde 15 Stunden gerührt. Wässriges Natriumhydroxid (50 ml, 1M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde mit Dichlormethan (2 × 30 ml) extrahiert. Eine Chromatografie an Silicagel mit Dichlormethan, Methanol und konz. Ammoniak (89:10:1) ergab die Titelverbindung als freie Base. Ausbeute 0,41 g (28 %). Schmelzpunkt 208,4-208,9°C.

Beispiel 2

In vitro-Hemmung der ³H- α -Bungarotoxin-Bindung im Rattenhirn

[0084] In diesem Beispiel wird die Affinität der Verbindungen der Erfindung zum Binden an den α_7 -Subtyp von nikotinischen Rezeptoren bestimmt.

[0085] α -Bungarotoxin ist ein aus dem Gift der Elapidae-Schlange Bungarus multicinctus isoliertes Peptid. Es hat eine hohe Affinität für neuronale und neuromuskuläre nikotinische Rezeptoren, wo es als ein starker Antagonist wirkt.

[0086] ³H- α -Bungarotoxin nikotinische Acetylcholinrezeptoren, die durch die im Gehirn vorkommende α_7 -Untereinheit-Isoform und die α_1 -Isoform in der neuromuskulären Verbindung gebildet werden.

Gewebepräparation

[0087] Präparationen werden bei 0-4°C durchgeführt. Hirnrinden von männlichen Wistar-Ratten (150-250 g) werden 10 Sekunden in 15 ml von 20 mM Hepes-Puffer, der 118 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 1,2 mM MgSO₄ und 2,5 mM CaCl₂ enthält, (pH 7,5) homogenisiert, wobei ein Ultra-Turrax-Homogenisator verwendet wird. Die Gewebesuspension wird 10 Minuten lang einer Zentrifugation bei 27000 × g unterzogen. Der Überstand wird verworfen und das Pellet wird zweimal durch 10 Minuten lange Zentrifugation bei 27000 × g in 20 ml frischem Puffer gewaschen und das am Ende erhaltene Pellet wird dann in frischem Puffer, der 0,01 % BSA (35 ml pro g Originalgewebe) enthält, resuspendiert und für Bindungstests verwendet.

Test

[0088] Aliquots von 500 μ l Homogenat werden zu 25 μ l Testlösung und 25 μ l ³H- α -Bungarotoxin (2 nM, Endkonzentration) zugegeben und vermischt und 2 Stunden bei 37°C inkubiert. Die nichtspezifische Bindung wird unter Verwendung von (-)-Nikotin (1 mM, Endkonzentration) bestimmt. Nach der Inkubation werden die Proben mit 5 ml eiskaltem Hepes-Puffer, der 0,05 % PEI enthält, versetzt und direkt auf Whatman GF/C-Glasfa-

serfilter (vorher wenigstens 6 Stunden in 0,1 % PEI eingeweicht) unter Absaugen gegossen und sofort mit 2 × 5 ml eiskaltem Puffer gewaschen.

[0089] Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Bindung ist die Gesamtbinding minus der nichtspezifischen Bindung.

[0090] Der Testwert wird als eine IC_{50} angegeben (die Konzentration der Testsubstanz, welche die spezifische Bindung von 3H - α -Bungarotoxin um 50 % hemmt).

[0091] Die Ergebnisse dieser Experimente sind in nachstehender Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

Hemmung der 3H - α -Bungarotoxin-Bindung

Verbindung Nr.	IC_{50} (μM)
1B	0,20
1H	0,26

Beispiel 3

In vitro-Hemmung der 3H -5-Hydroxytryptamin-Aufnahme in kortikalen Synaptosomen

[0092] Serotonin-Transporter/Aufnahmestellen an Nervenenden haben vermutlich die Funktion, die neuronale Signalübertragung durch Entfernen von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zu beenden. Die Aktivität des integralen Serotonin-Transporter-Proteins kann in vitro durch die synaptosomale Aufnahme von 3H -5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) gemessen werden.

[0093] Präparationen werden bei 0-4°C durchgeführt. 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 motorbetriebener Teflon-Pistill in einem Homogenisierungsgefäß aus Glas verwendet wird. Die Monoaminoxidaseaktivität ist in Gegenwart von Pargyline gehemmt.

[0094] Das Homogenat wird 10 Minuten lang einer Zentrifugation bei 1000 × g unterworfen. Der resultierende Überstand wird dann 50 Minuten bei 27000 × g zentrifugiert und der Überstand wird verworfen. Das Pellet (P_2) wird in sauerstoffhaltigem (für wenigstens 30 Minuten mit einer Atmosphäre aus 96 % O_2 : 4 % CO_2 äquilibriertem) Krebs-Ringer-Inkubationspuffer (1000 ml pro g Originalgewebe) mit pH 7,2, der 122 mM NaCl, 0,16 mM EDTA, 4,8 mM KCl, 12,7 mM Na_2HPO_4 , 3,0 mM NaH_2PO_4 , 1,2 mM $MgSO_4$, 1 mM $CaCl_2$, 10 mM Glucose und 1 mM Ascorbinsäure enthält, resuspendiert.

[0095] 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 nichtspezifische Aufnahme wird unter Verwendung von Citalopram (1 μM , Endkonzentration, erhältlich von Lundbeck, Dänemark) bestimmt.

[0096] 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 %iger (Gew./Vol.) NaCl-Lösung gewaschen.

[0097] Die Menge der Radioaktivität auf den Filtern wird durch herkömmliche Flüssigszintillationszählung bestimmt. Die spezifische Aufnahme wird als die Differenz zwischen der Gesamtaufnahme und der nichtspezifischen Aufnahme berechnet.

[0098] Vor der Berechnung einer IC_{50} müssen 25-75 % Hemmung der spezifischen Bindung erhalten werden.

[0099] Der Testwert ist als IC_{50} angegeben (die Konzentration (μM) der Testsubstanz, welche die spezifische Bindung von 3H -5-HT um 50 % hemmt).

[0100] Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 2 wiedergegeben.

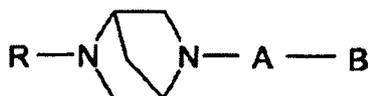
Tabelle 2

Hemmung der ^3H -5-Hydroxytryptamin-Aufnahme

Verbindung Nr.	IC ₅₀ (μM)
1A	0,51
1H	0,021

Patentansprüche

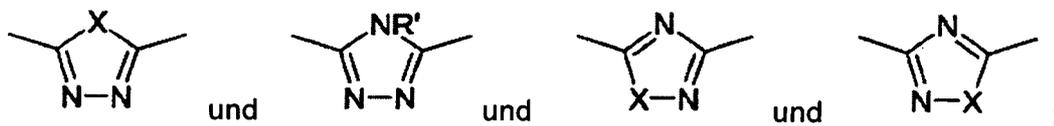
1. (R,R) oder (S,S)-diazabicyclisches Biarylderivat, das durch Formel I wiedergegeben wird



oder ein Enantiomer davon oder ein Gemisch von seinen Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, oder ein Aza-oniumsalz davon, wobei

R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C_{1,6}-alkyl bedeutet; und

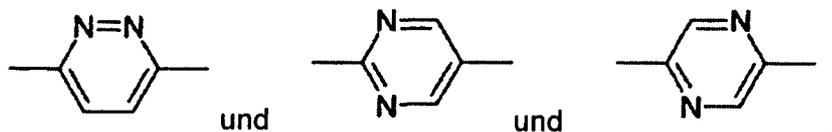
A eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus



wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet; oder

A eine 6-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus



wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls mit einem Substituent, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert ist; und

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

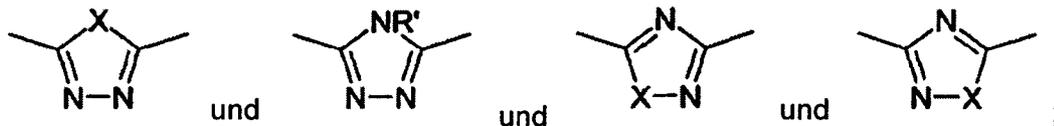


wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann; oder

A eine 5-gliedrige aromatische monocyclische heterocyclische Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus



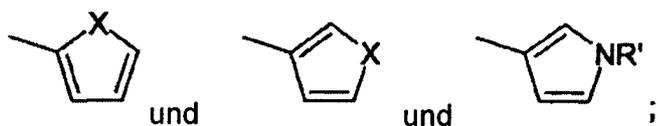
wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet; und

B eine Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet;

wobei diese Phenyl- oder Naphthylgruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Halogen, CF₃, OCF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann; oder

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



wobei X O oder S bedeutet; und

R' Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

wobei diese aromatische Gruppe gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CF₃, CN, Amino und Nitro, substituiert sein kann.

2. Diazabicyclisches Biarylderivat nach Anspruch 1, welches

2-[6-(3-Thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

5-Methyl-2-[6-(3-thienyl)-3-pyridazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-[5-(3-Thienyl)-2-pyrazinyl]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-[2-(-5-Phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

2-[5-(-3-Phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

5-Methyl-2-[2-(-5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

5-Methyl-2-[5-(-3-phenyl-1,2,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan;

oder

5,5-Dimethyl-2-[2-(-5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptan ist;

oder ein Enantiomer oder ein Gemisch von seinen Enantiomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

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

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

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

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei es sich bei der Krankheit, der Störung oder dem Zustand bzw. Leiden um Angst, kognitive Störungen, Lerndefizit, Gedächtnisdefizite und -dysfunktion, Alzheimer-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizit, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD), Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, amyotrophe Lateralsklerose, Gilles de la Tourette-Syndrom, Psychose, Depression, Manie, manische Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen (OCD), Panikstörungen, Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie und Fettleibigkeit, Narkolepsie, Nozizeption, AIDS-Demenz, senile Demenz, periphere Neuropathie, Autismus, Dyslexie, tardive Dyskinesie, Hyperkinesie, Epilepsie, Bulimie, posttraumatisches Syndrom, Sozialphobie, Schlafstörungen, Pseudodemenz, Ganser-Syndrom, prämenstruelles Syndrom, Syndrom der späten Lutealphase, chronisches Ermüdungssyndrom, Mutismus, Trichotillomanie und Jet-lag handelt.

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

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

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

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

11. Verwendung nach Anspruch 4, wobei es sich bei der Krankheit, der Störung oder dem Zustand bzw. Leiden um milde, mäßige oder auch starke Schmerzen von akutem, chronischem oder wiederkehrendem Charakter, Schmerzen, die durch Migräne verursacht werden, postoperative Schmerzen, Phantomschmerzen, neuropathische Schmerzen, chronische Kopfschmerzen, zentrale Schmerzen, Schmerzen, die mit diabetischer Neuropathie, mit posttherapeutischer Neuralgie oder mit peripheren Nervenverletzungen zusammenhängen, handelt.

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

Es folgt kein Blatt Zeichnungen