

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-538268

(P2004-538268A)

(43) 公表日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/08</b>	C O 7 D 471/08	4 C O 5 0
<b>A61K 31/4709</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C O 6 5
<b>A61K 31/501</b>	A 6 1 K 31/501	4 C O 8 6
<b>A61K 31/55</b>	A 6 1 K 31/55	
<b>A61P 1/00</b>	A 6 1 P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-500090 (P2003-500090)  
 (86) (22) 出願日 平成14年5月23日 (2002.5.23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年11月28日 (2003.11.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/DK2002/000347  
 (87) 国際公開番号 W02002/096911  
 (87) 国際公開日 平成14年12月5日 (2002.12.5)  
 (31) 優先権主張番号 PA 2001 00866  
 (32) 優先日 平成13年6月1日 (2001.6.1)  
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

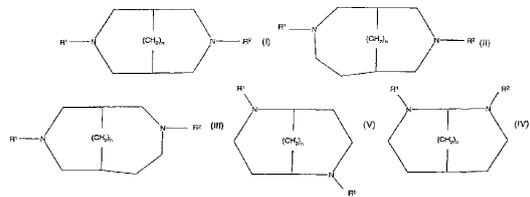
(71) 出願人 591019645  
 ニューロサーチ、アクティーゼルスカブ  
 NEUROSEARCH A/S  
 デンマーク国バレルupp、ペデルストルブ  
 ベイ、93  
 (74) 代理人 100069556  
 弁理士 江崎 光史  
 (74) 代理人 100092244  
 弁理士 三原 恒男  
 (74) 代理人 100093919  
 弁理士 奥村 義道  
 (74) 代理人 100111486  
 弁理士 鍛冶澤 實

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CNS-モジュレーターとしての新規ヘテロアリールジアザピシクロアルカン類

(57) 【要約】

本発明は、ニコチン性アセチルコリンレセプターに於けるコリン作動性リガンド及びモノアミンレセプター及び輸送体のモジュレーターであるとして見出されている新規のヘテロアリールジアザピシクロアルカン誘導体に関する。上記薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌腺疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であることができる。ジアザピシクロアルカン誘導体は式I、式II、式III、式IV及び式Vで表わされるジアザピシクロアルカン誘導体から選ばれる。

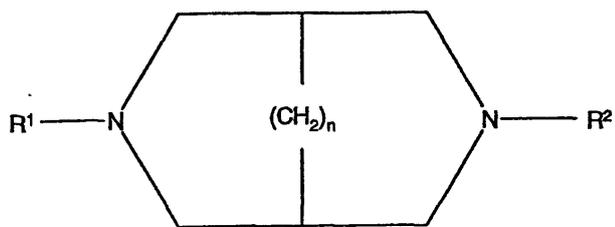


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

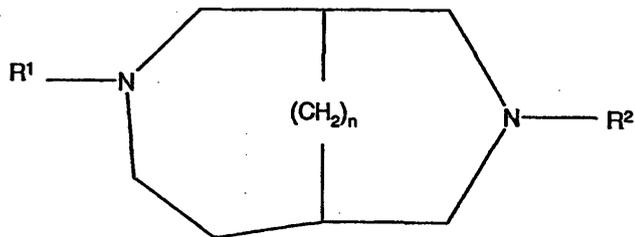
標識された又は標識されていない形での、  
式 I、I I、I I I、I V 又は V

【化 1】



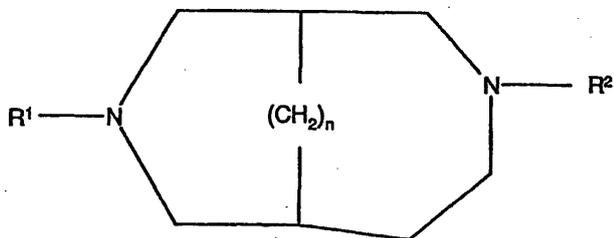
(I)

10

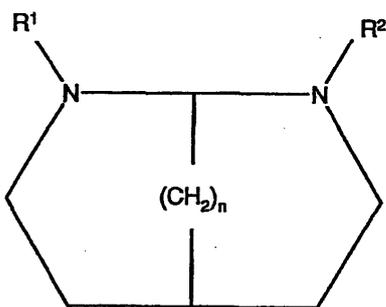


(II)

20

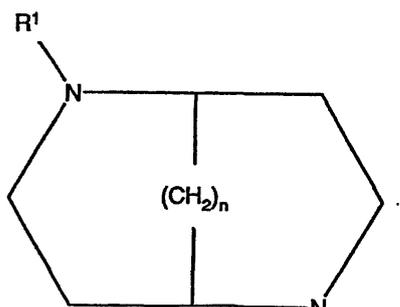


(III)



(IV)

30



(V)

40

50

{ 式中、

n は 1 , 2 又は 3 である ;

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルケニル - アルキル、アルキニル、アルキニル - アルキル、アリール基、アラルキル基又は蛍光基を示し、

このアリール基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロゲン、CF<sub>3</sub> , OCF<sub>3</sub> , CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基 1 個以上によって置換されていてよいか及び (又は)

10

このアリール基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい ;

R<sup>2</sup> は単 - 又は多 - 環状アリール基あるいはモノ又はポリヘテロ環状残基を示し、

このアリール基又はヘテロ環状残基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub> , OCF<sub>3</sub> , CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基 1 個以上によって置換されていてよいか、又は

このヘテロ環状残基は別のモノ - 又はポリ - ヘテロ環状残基、単環状又は多環状アリール基、又は単環状又は多環状アラルキル基によって 1 回置換されていてよいか及び (又は) このヘテロ環状残基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい }

20

で表わされる誘導体から選ばれるジアザビシクロアルカン誘導体、そのあらゆる対掌体、又はその対掌体のすべての混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグ。

#### 【請求項 2】

R<sup>2</sup> が単環状 5 - 及び (又は) 6 - 員成の飽和、一部飽和又は不飽和のヘテロ環状残基 ; 又はベンゼン環に縮合された又は別の単環状 5 - 及び (又は) 6 - 員成の飽和、一部飽和又は不飽和のヘテロ環状残基に縮合された、ヘテロ原子 1 個を有する単環状 5 - 及び (又は) 6 - 員成のヘテロ環状残基からなる二環状ヘテロ環状残基を示し、

このヘテロ環状残基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub> , OCF<sub>3</sub> , CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよいか ; 又は

30

このヘテロ環状残基は別のモノ - 又はポリ - ヘテロ環状残基、単環状又は多環状アリール基又は単環状又は多環状アラルキル基によって 1 回置換されていてよいか ; 及び (又は) このヘテロ環状残基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい、請求項 1 記載のジアザビシクロアルカン誘導体。

#### 【請求項 3】

R<sup>2</sup> がピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、そのヘテロ環状残基がアルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよい、請求項 2 記載のジアザビシクロアルカン誘導体。

40

#### 【請求項 4】

R<sup>1</sup> が水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示す、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のジアザビシクロアルカン誘導体。

#### 【請求項 5】

n が 1 , 2 又は 3 であり、

R<sup>1</sup> が水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

R<sup>2</sup> がピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、

そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、ニトロ、フェニル又はナフチ

50

ルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、  
請求項1記載の式Iで表わされるジアザピシクロアルカン誘導体。

【請求項6】

標識された又は標識されていない形での、

- 3 - H - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - H - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - ベンジル - 7 - ( 4 - メチル - 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ; 10  
 3 - ベンジル - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - ニトロ - 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - メチル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ; 20  
 3 - メチル - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - アリル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - H - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - H - 7 - ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;  
 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン又は 30  
 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン  
 又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩  
 又はそのプロドラッグである、請求項5記載のジアザピシクロアルカン誘導体。

【請求項7】

nが1又は2であり、

R<sup>1</sup>が水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

R<sup>2</sup>がピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、

そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、  
請求項1記載の式IIで表わされるジアザピシクロアルカン誘導体。 40

【請求項8】

標識された又は標識されていない形での、

- 3 - ベンジル - 8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 8 - ジアザピシクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカン又は  
 8 - ベンジル - 3 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 8 - ジアザピシクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカン

又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩  
又はそのプロドラッグである、請求項7記載のジアザピシクロアルカン誘導体。 50

## 【請求項 9】

n が 1, 2 又は 3 であり、

R<sup>1</sup> が水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

R<sup>2</sup> がピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、

そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよい、

請求項 1 記載の式 IV で表わされるジアザビシクロアルカン誘導体。

## 【請求項 10】

標識された又は標識されていない形での、

8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 8 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン又は

8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 8 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン

又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグである、請求項 9 記載のジアザビシクロアルカン誘導体。

## 【請求項 11】

n が 1, 2 又は 3 であり、

R<sup>1</sup> が水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

R<sup>2</sup> がピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、

そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよい、

請求項 1 記載の式 V で表わされるジアザビシクロアルカン誘導体。

## 【請求項 12】

標識された又は標識されていない形での、

6 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 6 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン又は

6 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 6 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン

又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグである、請求項 11 記載のジアザビシクロアルカン誘導体。

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のジアザビシクロアルカン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも 1 種の薬学的に許容し得るキャリアー又は希釈剤と共に含有する薬学的調合物。

## 【請求項 14】

ヒトを含めた哺乳類の疾患、障害又は病態          その疾患、障害又は病態はコリン作動性及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する          の治療、予防又は緩和用薬学的調合物の製造に、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のジアザビシクロアルカン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法。

## 【請求項 15】

疾患、障害又は病態が中枢神経系に関連する、請求項 14 記載の使用する方法。

## 【請求項 16】

疾患、障害又は病態が不安、認知障害、学習欠陥、記憶 - 欠損及び機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、ハンチングトン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、うつ病、躁病、躁鬱病、統合失調症、強迫性障害（OCD）、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食及び肥満、睡眠発作、侵害受容（nociception）、AIDS - 痴呆症、老人性痴呆症、神経障害、自閉症、読書障害、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、ソーシャルホビア、睡眠障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、遅い黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、トリコチロマニア及び時差ボケである、請求項 14 記載の化合

10

20

30

40

50

物の使用方法。

【請求項 17】

疾患、障害又は病態が痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害を含む平滑筋収縮に関連する、請求項 14 記載の使用する方法。

【請求項 18】

疾患、障害又は病態が内分泌腺障害、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈に関連する、請求項 14 記載の使用する方法。

【請求項 19】

疾患、障害又は病態が一時的無酸素症及び誘発された神経変性を含む神経変性疾患である、請求項 14 記載の使用する方法。 10

【請求項 20】

疾患、障害又は病態が炎症性皮膚障害、たとえば酒さ性ざそう、クーロン病、炎症性腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢を含む炎症障害である、請求項 14 記載の使用する方法。

【請求項 21】

疾患、障害又は病態が急性、慢性又は習慣的特徴の軽い、穏やかな又は激しい苦痛及び偏頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛及び幻想肢痛である、請求項 14 記載の使用する方法。

【請求項 22】

疾患、障害又は病態が依存性物質がニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様薬物、又はアルコールを含む依存性物質の中止に起因する禁断症状に関連する、請求項 14 記載の使用する方法。 20

【請求項 23】

ヒトを含めた動物生体の疾患、障害又は病態                          その疾患、障害又は病態はコリン作動性レセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答するを治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のジアザピシクロアルカン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する工程からなることを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、ニコチン性アセチルコリンレセプターに於けるコリン作動性リガンド及びモノアミンレセプター及び輸送体のモジュレーターであると見出されている新規のヘテロアリールジアザピシクロアルカン誘導体に関する。

【0002】

上記薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系（CNS）、末梢神経系（PNS）のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌腺疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であることができる。 40

【背景技術】

【0003】

本発明はニコチンレセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーター（このモジュレーターはコリン作動性レセプター、及び特にニコチン性アセチルコリンレセプター（nAChR）、モノアミンレセプターモジュレーター、特にセロトニンレセプター（5-HT<sub>2</sub>R）、ドパミンレセプター（DAR）及びノルエピネフリンレセプター（NER）に関連する疾患又は障害の治療に有用である。）、及びセロトニン（5-HT）、ドパミン（DA）及びノルエピネフリン（NE）に対する生体アミン輸送体のモジュレーターを提供することにある。

【0004】

50

国際特許出願（WO）第0044755号明細書に、ジアザピシクロ誘導体がニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドとして有用であると記載されている。しかしながら本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は開示されておらず、モノアミン再取り込みへの作用は報告されていない。

【0005】

国際特許出願（WO）第0055143号明細書に、ジアザピシクロ誘導体が1-アドレノレセプターモジュレーターとして有用であると記載されている。しかしながら本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は開示されておらず、ニコチンレセプターへの作用は報告されていない。

【0006】

国際特許出願（WO）第9711945号明細書には、選択的5-HT<sub>1</sub>様レセプターアンタゴニスト活性を有するジアザピシクロ誘導体が記載されている。しかしながら本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は開示されておらず、ニコチンレセプターへの作用は報告されていない。

【0007】

国際特許出願（WO）第5468742号明細書に、ジアザピシクロ誘導体が抗菌性物質として有用であると記載されている。しかしながら本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は開示されておらず、モノアミン再取り込み又はニコチンレセプターへの作用は報告されていない。

【0008】

国際特許出願（WO）第5659038号明細書に、ジアザピシクロ誘導体が抗菌性物質として有用であると記載されている。しかしながら本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は開示されておらず、モノアミン再取り込み又はニコチンレセプターへの作用は報告されていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

発明の要旨

本発明はニコチンレセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーター（このモジュレーターはコリン作動性レセプター、及び特にニコチン性アセチルコリンレセプター（nAChR）、モノアミンレセプターモジュレーター、特にセロトニンレセプター（5-HT<sub>1</sub>R）、ドパミンレセプター（DAR）及びノルエピネフリンレセプター（NER）に関連する疾患又は障害の治療に有用である。）、及びセロトニン（5-HT）、ドパミン（DA）及びノルエピネフリン（NE）に対する生体アミン輸送体のモジュレーターを提供することにある。

【0010】

その薬理的プロファイルの故に、本発明の化合物は中枢神経系（CNS）、末梢神経系（PNS）のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌腺疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は障害の治療に有効であることができる。

【0011】

本発明の化合物は、また種々の診断法で、特に生体内レセプターイメージング（画像化）（neuroimaging）用診断器具又は監視剤（monitoring agent）として有用であって、そして本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は標識された及び標識されていない形で使用することができる。

【課題を解決するための手段】

【0012】

第一の観点において、本発明は、標識された又は標識されていない形での式I、II、III、IV又はV

10

20

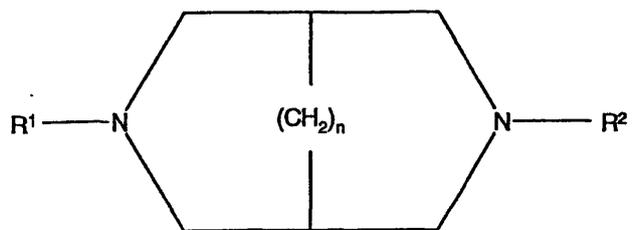
30

40

50

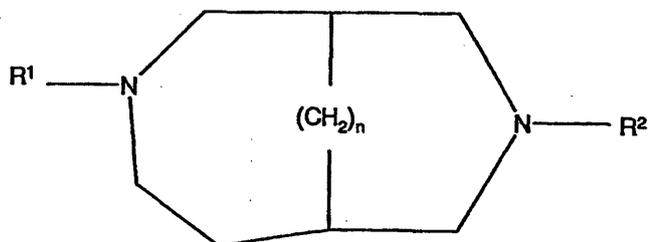
【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



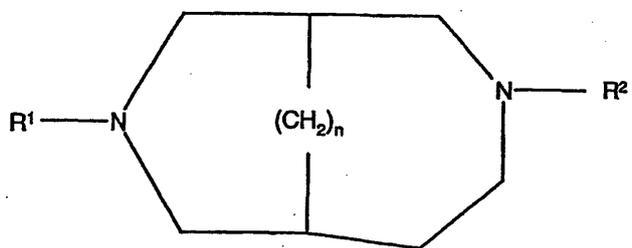
(I)

10



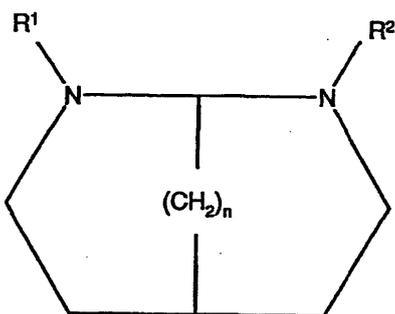
(II)

20



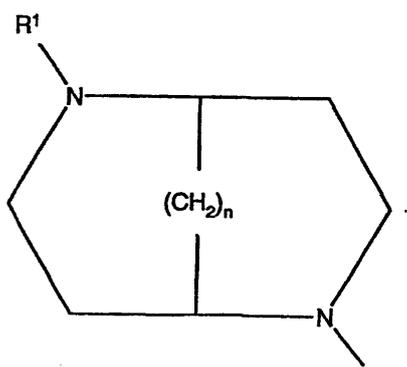
(III)

30



(IV)

40



(V)

50

## 【 0 0 1 4 】

{ 式中、

n は 1 , 2 又は 3 である ;

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルケニル - アルキル、アルキニル、アルキニル - アルキル、アリール基、アラルキル基又は蛍光基を示し、

このアリール基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基 1 個以上によって置換されていてよいか及び (又は)

このアリール基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい ;

R<sup>2</sup> は単 - 又は多 - 環状アリール基あるいはモノ又はポリヘテロ環状残基を示し、

このアリール基又はヘテロ環状残基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基 1 個以上によって置換されていてよいか、又は

このヘテロ環状残基は別のモノ - 又はポリ - ヘテロ環状残基、単環状又は多環状アリール基、又は単環状又は多環状アラルキル基によって 1 回置換されていてよいか及び (又は)

このヘテロ環状残基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい }

で表わされるジアザピシクロアルカン誘導体、そのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグを提供する。

## 【 0 0 1 5 】

もう一つの観点において、本発明のジアザピシクロアルカン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも 1 種の薬学的に許容し得るキャリアー又は希釈剤と共に含有する薬学的調合物を提供する。

## 【 0 0 1 6 】

第三の観点において、本発明は適当な容器中に単位投薬形で本発明の薬学的調合物を含有する、アッセイキットを提供する。

## 【 0 0 1 7 】

第四の観点において、ヒトを含めた哺乳類の疾患、障害又は病態                      その疾患、障害又は病態はコリン作動性及び (又は) モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する の治療、予防又は緩和用薬学的調合物の製造に、本発明のジアザピシクロアルカン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法に関する。

## 【 0 0 1 8 】

第五の観点において、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害                      その疾患又は障害はニコチンアセチルコリンレセプター ( n A C h R ) モジュレーターの活性に関連する を治療又は緩和する方法であって、該方法が本発明のジアザピシクロアルカン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する工程からなることを特徴とする、上記治療又は緩和方法を提供する。

## 【 0 0 1 9 】

第六の観点において、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害                      その疾患又は障害はニコチンアセチルコリンレセプター ( n A C h R ) モジュレーターの活性に関連する を診断する診断剤を製造するために、標識された又は標識されていない形での、本発明のジアザピシクロアルカン誘導体又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物を使用する方法を提供する。

## 【 0 0 2 0 】

第七の観点において、本発明は理学検出法によって完全な、傷のない動物生体又は人体内のトレーサ化合物の分布を非侵襲性測定する方法において、トレーサ化合物は標識され

10

20

30

40

50

た又は標識されていない形での、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体又はそのあらゆる対掌体又はそのあらゆる混合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩である、上記方法を提供する。

【0021】

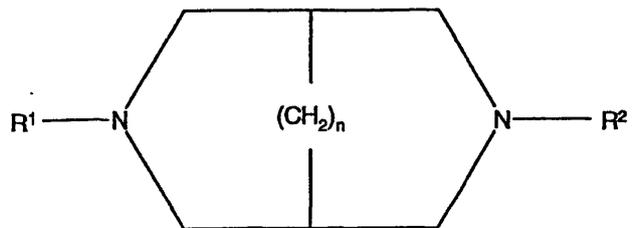
本発明のその他の他の目的は、下記の詳細な説明及び実施例から当業者に明らかであろう。

発明の詳細な説明

本発明は新規のジアザビシクロアルカン誘導体を提供する。その誘導体は標識された又は標識されていない形での下記式 I - V のいずれか

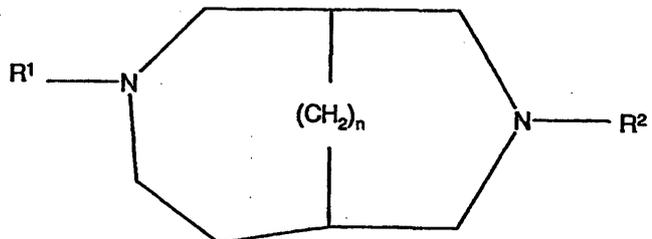
【0022】

【化3】



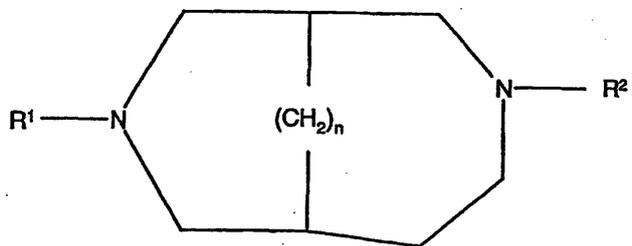
(I)

10



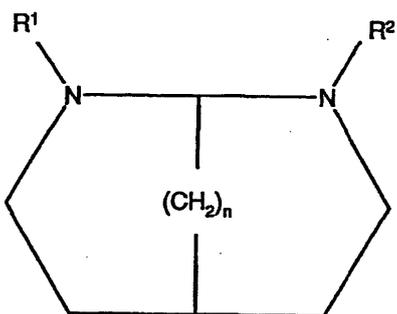
(II)

20



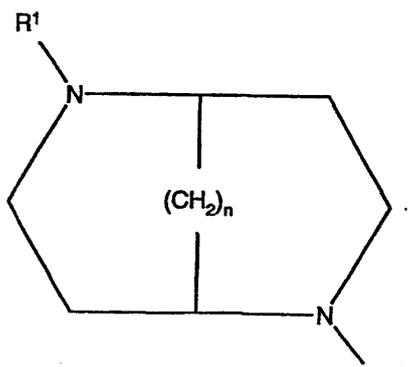
(III)

30



(IV)

40



(V)

50

## 【0023】

{ 式中、

n は 1, 2 又は 3 である ;

$R^1$  は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルケニル - アルキル、アルキニル、アルキニル - アルキル、アリール基、アラルキル基又は蛍光基を示し、

このアリール基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニル、ハロゲン、 $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基 1 個以上によって置換されていてよいか及び (又は)

このアリール基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい ;

$R^2$  は単 - 又は多 - 環状アリール基あるいはモノ又はポリヘテロ環状残基を示し、

このアリール基又はヘテロ環状残基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン、 $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基 1 個以上によって置換されていてよいか、又は

このヘテロ環状残基は別のモノ - 又はポリ - ヘテロ環状残基、単環状又は多環状アリール基、又は単環状又は多環状アラルキル基によって 1 回置換されていてよいか及び (又は) このヘテロ環状残基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい }

によって特徴づけることができる。

## 【0024】

好ましい実施態様において、 $R^2$  は単環状 5 - 及び (又は) 6 - 員成の飽和、一部飽和又は不飽和のヘテロ環状残基 ; 又は  $R^2$  はベンゼン環に縮合された又は別の単環状 5 - 及び (又は) 6 - 員成の飽和、一部飽和又は不飽和のヘテロ環状残基に縮合された、ヘテロ原子 1 個を有する単環状 5 - 及び (又は) 6 - 員成のヘテロ環状残基からなる二環状ヘテロ環状残基を示し、

このヘテロ環状残基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルキル、アルコキシ - アルコキシ、アリールオキシ、スルホヒドリル、チオアルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン、 $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN 及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよいか ; 又は

このヘテロ環状残基は別のモノ - 又はポリ - ヘテロ環状残基、単環状又は多環状アリール基又は単環状又は多環状アラルキル基によって 1 回置換されていてよいか ; 及び (又は) このヘテロ環状残基は蛍光基 1 個以上によって置換されていてよい。

## 【0025】

更に好ましい実施態様において、 $R^2$  はピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、そのヘテロ環状残基がアルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよい。

## 【0026】

より好ましい実施態様において、 $R^2$  はアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 5 又は 6 位が場合により置換された 2 - ピラジニル基を示すか又は  $R^2$  はアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 5 又は 6 位が場合により置換された 3 - ピリダジニル基を示すか又は  $R^2$  はアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 5 又は 6 位が場合により置換された 2 - キノリニル基を示す。

## 【0027】

10

20

30

40

50

更に好ましい実施態様において、 $R^1$  は水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示す。

【0028】

特に好ましい実施態様において、本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は式 I

{ 式中、

n は 1, 2 又は 3 であり、

$R^1$  は水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

$R^2$  はピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、

そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、CN、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよい。}

10

によって表わされる。

【0029】

更に好ましくは実施態様において、本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は標識された又は標識されていない形での、

3 - H - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - H - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - ベンジル - 7 - ( 4 - メチル - 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

20

3 - ベンジル - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - ニトロ - 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - メチル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

30

3 - メチル - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - アリル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - H - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - H - 7 - ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ;

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン又は

40

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン

又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグである。

【0030】

もう一つの好ましい実施態様において、本発明のジアザピシクロアルカン誘導体は式 I I

{ 式中、

n は 1 又は 2 であり、

$R^1$  は水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

50

$R^2$  はピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。} によって表わされる。

## 【0031】

より好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体は標識された又は標識されていない形での、

3 - ベンジル - 8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカン又は

8 - ベンジル - 3 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカン 10

又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグである。

## 【0032】

第三の好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体は式 I V { 式中、

$n$  は 1 , 2 又は 3 であり、

$R^1$  は水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

$R^2$  はピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。} 20

によって表わされる。

## 【0033】

より好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体は標識された又は標識されていない形での、

8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 8 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン又は

8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 8 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン 30

又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグである。

## 【0034】

第四の好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体は式 V { 式中、

$n$  は 1 , 2 又は 3 であり、

$R^1$  は水素、アルキル、アルケニル又はベンジルを示し、

$R^2$  はピラジニル基、ピリダジニル基又はキノリニル基であり、そのヘテロ環状残基がアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、ニトロ、フェニル又はナフチルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。} 40

によって表わされるジアザビシクロアルカン誘導体。

## 【0035】

より好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体は標識された又は標識されていない形での、

6 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 6 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン又は

6 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2 , 6 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン 50

又はそのあらゆる対掌体、その対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はそのプロドラッグである。

## 【0036】

### 置換基の定義

本発明の範囲において、ハロゲンはフッ素-、塩素-、臭素-又はヨウ素原子を示す。したがってトリハロゲンメチル基は、たとえばトリフルオロメチル基及びトリクロロメチル基を示す。

#### 【0037】

本発明の範囲において、アルキル基は一価の飽和、直鎖状又は分枝状炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は好ましくは炭素原子1~18個を有し(C<sub>1-18</sub>アルキル)、更に好ましくは炭素原子1~6個を有し(C<sub>1-6</sub>アルキル:低級アルキル)、これはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを包む。好ましい具体例において、アルキルはC<sub>1-4</sub>アルキル基を示し、これはブチル、イソブチル、s-ブチル及びt-ブチルを含む。本発明の好ましい具体例において、アルキルはC<sub>1-3</sub>アルキル基を示し、これは特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであってよい。

10

#### 【0038】

本発明の範囲において、アルケニル基は二重結合1個以上を有する炭素鎖を示し、これはジエン、トリエン及びポリエンを含む。好ましい具体例において、本発明のアルケニル基は少なくとも1個の二重結合を含む炭素原子2~6個(C<sub>2-6</sub>アルケニル)を有する。最も好ましい具体例において、本発明のアルケニル基はエテニル; 1,2-又は2,3-プロペニル(アリル); 1,2-、2,3-又は3,4-ブテニルである。

#### 【0039】

本発明の範囲において、アルキニル基は三重結合1個以上を有する炭素鎖を示し、これはジイン、トリイン及びポリインを含む。好ましい具体例において、本発明のアルキニル基は少なくとも1個の三重結合を含む炭素原子2~8個(C<sub>2-8</sub>アルキニル)、より好ましくは炭素原子2~6個(C<sub>2-6</sub>アルキニル)を有する。最も好ましい具体例において、本発明のアルキニル基はエチニル、1,2-又は2,3-プロピニル; 1,2-、2,3-又は3,4-ブチニルである。

20

#### 【0040】

本発明の範囲において、シクロアルキルは、好ましくは3~7個の炭素原子を有する環状アルキル(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)を示し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

#### 【0041】

本発明の範囲において、シクロアルキル-アルキル基は、上記シクロアルキル基を示し、このシクロアルキル基は上記アルキル基で置換されている。本発明の好ましいシクロアルキル-アルキル基の例はシクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルを含む。

30

#### 【0042】

本発明の範囲において、アルコキシ基は“アルキル-O-”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。。

#### 【0043】

本発明の範囲において、アルコキシ-アルキル基は“アルキル-O-アルキル-”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。

40

#### 【0044】

本発明の範囲において、アルコキシ-アルコキシ基は“アルキル-O-アルキル-O-”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。

#### 【0045】

本発明の範囲において、スルホヒドリル(sulphydryl)基は-SH(スルファニル又はメルカプト)を示す。

#### 【0046】

本発明の範囲において、チオアルコキシ基は、“アルキル-S-”基(アルキルチオ)基を示し、この際アルキルは上述の意味を有する。同様にチオアルコキシ-アルコキシ、アルコキシ-チオアルコキシ及びチオアルコキシ-チオアルコキシは、別のチオアルコキシ

50

基に又は上述のアルコキシ基に結合する上述のチオアルコキシ基を示す。

【0047】

本発明の範囲において、アルキルカルボニルオキシ基は“アルキル-CO-O-”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。

【0048】

本発明の範囲において、単環状又は多環状アリール残基は単環状又は多環状芳香族炭化水素残基である。本発明の好ましいアリール基の例は、フェニル、インデニル、ナフチル、アズレニル、フルオレニル及びアントラセニルを含む。

【0049】

本発明の範囲において、アラルキル基は上述の単環状又は多環状アリール基であり、このアリール基は上述のアルキル基に結合する。本発明の好ましいアラルキル基はベンジルである。

【0050】

本発明の範囲において、アリーロキシ基は“アリーロ- O -”であり、このアリーロ基は上述の単環状又は多環状アリーロ基である。

【0051】

本発明の範囲において、単環状、二環状又は多環状ヘテロ環状残基はその環構造中にヘテロ原子1個以上を有する単環状又は多環状化合物である。好ましいヘテロ原子は窒素(N)、酸素(O)及びイオウ(S)を含む。環構造のうちの1つ以上は特に芳香族又は部分的に飽和されているか(すなわちヘテロアリーロ)、あるいは完全に飽和されていてよい。

【0052】

好ましい本発明のヘテロ環状単環状残基は5及び6員成ヘテロ環状単環状残基である。

【0053】

本発明の好ましい芳香族ヘテロ環状単環状基として、1,3,2,4-又は1,3,4,5-ジオキサジアゾリル、ジオキサトリアジニル、ジオキサジニル、1,2,3-,1,2,4-,1,3,2-又は1,3,4-ジオキサゾリル、1,3,2,4-又は1,3,4,5-ジチアジアゾリル、ジチアトリアジニル、ジチアジニル、1,2,3-ジチアゾリル、2-又は3-フラニル、フラザニル、1,2-又は4-イミダゾリル、イソインダゾリル、イソチアゾール-3,4又は5-イル、イソオキサゾール-3,4又は5-イル、1,2,3-,1,2,4-,1,2,5-又は1,3,4-オキサジアゾール-3,4又は5-イル、オキサテトラジニル、オキサトリアジニル、1,2,3,4-又は1,2,3,5-オキサトリアゾリル、オキサゾール-2,4又は5-イル、2又は3-ピラジニル、1,3又は4-ピラゾリル、3又は4-ピリダジニル、2,3又は4-ピリジニル、2,4又は5-ピリミジニル、1,2又は3-ピロリル(アゾリル)、1,2,3,4-又は2,1,3,4-テトラゾリル、チアジアゾール-3,4又は5-イル、チアゾール-2,4又は5-イル、2又は3-チエニル、1,2,3-,1,2,4-又は1,3,5-トリアジニル、及び1,2,3-,1,2,4-,2,1,3-又は4,1,2-トリアゾリルが挙げられる。本発明の最も好ましいヘテロ環状単環状基は1,2又は3-ピロリル(アゾリル)、及び1-,2-又は3-ピリジニルを含む。

【0054】

本発明の好ましい飽和された又は部分的に飽和されたヘテロ環状単環状基は1,3,5,6,2-ジオキサジアジニル、1,2,3,4,5-,1,2,3,5,4-ジオキサジアゾリル、ジオキサニル、1,3-ジオキソリル、1,3,5,6,2-ジチアジアジニル、1,2,3,4,5-又は1,2,3,5,4-ジチアジアゾリル、2-イソイミダゾリル、イソピロリル、イソテトラゾリル、1,2,3-又は1,2,4-イソチアゾリル、モルホリニル、オキサジアジニル、1,2,4-,1,2,6-,1,3,2-,1,3,6-又は1,4,2-オキサジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、1,2-,1,3-又は1,4-ピラニル、及び1,2,3-ピロリジニルを含む。

## 【0055】

本発明の好ましい二環状ヘテロ環状残基の例は、ベンズイミダゾリル、特に2, 5又は6 - ベンズイミダゾリル; 1, 3 - ベンズイソジアゾリル、特に1, 3 - ベンズイソジアゾール - 2, 5又は6 - イル; 1, 2 - 又は1, 4 - ベンズイソチアジニル、特に1, 2 - 又は1, 4 - ベンズイソチアジン - 2, 3, 6又は7 - イル; 1, 2 - 又は1, 4 - ベンズイソオキサジニル、特に1, 2 - 又は1, 4 - ベンズイソオキサジン - 2, 3, 6又は7 - イル; 1, 2 - 又は1, 4 - ベンゾピラニル、特に1, 2 - 又は1, 4 - ベンゾピラン - 2, 3, 6又は7 - イル; 1, 3, 2 - , 1, 4, 2 - , 2, 3, 1 - 又は3, 1, 4 - ベンゾオキサジニル、特に1, 3, 2 - , 1, 4, 2 - , 2, 3, 1 - 又は3, 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2, 3, 6又は7 - イル; ベンゾフラニル、特に2, 5又は6 - ベンゾフラニル; イソベンゾフラニル、特に6又は7 - イソベンゾフラニル; ベンゾチアゾリル、特に5又は6 - ベンゾチアゾリル; ベンゾチエニル、2, 5又は6 - ベンゾチエニル; クロマニル、2, 3, 6又は7 - クロマニル; 4H - クロメニル、特に2, 3, 6又は7 - クロメニル; シンノリニル、特に6又は7 - シンノリニル; インダニル、特に2, 5又は6 - インダニル; インダゾリル、特に2, 5又は6 - インダゾリル; 1H - インダゾリル、特に1H - インダゾール - 2, 5又は6 - イル; インドリル、特に2, 5又は6 - インドリル; イソインドリル、特に2, 5又は6 - イソインドリル; 3H - インドリル、特に3H - インドール - 2, 5又は6 - イル; インドリニル、特に2, 5又は6 - インドリニル; インドリジニル、特に2, 5又は6 - インドリジニル; 1, 8 - ナフチリジニル、特に1, 8 - ナフチジン - 2, 3, 6又は7 - イル; フタラジニル、特に6又は7 - フタラジニル; プリニル、特に2又は8 - プリニル; プテリジニル、特に2, 6又は7 - プテリジニル; キノリニル、特に2, 3, 6又は7 - キノリニル; イソキノリニル、特に3, 6又は7 - イソキノリニル; キナゾリニル、特に2, 6又は7 - キナゾリニル; 4H - キノリジニル、特に4H - キノリジン - 2, 3, 7又は8 - イル; キノキサリニル、特に2又は6 - キノキサリニルを含む。

10

20

## 【0056】

本発明の最も好ましいヘテロ環状基はインドリル、特に2, 5又は6 - インドリルを含む。

## 【0057】

本発明の範囲において、ヘテロアルキル基は上記モノ又はポリヘテロ環状残基を示し、このヘテロ環状基は上記のアルキル基に結合する。本発明の好ましいヘテロアルキル基の例はフルフリル及びピコリルを含む。

30

## 【0058】

本発明の範囲において、蛍光基は分光法によって検出することができる官能基であり、自然に生じるフルオロホア (fluorophores) 又は化学的に合成された蛍光基、たとえばローダミン、グリーン蛍光蛋白質又はフルオレセインより成る群から選ばれてよい。

## 【0059】

薬学的に許容し得る塩

本発明のジアザピシクロアルカン誘導体を、意図される投与に適するすべての形態で提供することができる。適する形態は薬学的に (すなわち生理学的に) 許容し得る塩及び本発明のジアザピシクロアルカン誘導体のプレドラッグ形及びプロドラッグ形を含む。

40

薬学的に許容し得る付加塩の例としては、以下のものに限定されないが、非毒性無機 - 及び有機酸付加塩、たとえば塩酸に由来する塩酸塩、臭化水素酸に由来する臭化水素酸塩、硝酸に由来する硝酸塩、過塩素酸に由来する過塩素酸塩、リン酸に由来するリン酸塩、硫酸に由来する硫酸塩、ギ酸に由来するギ酸塩、酢酸に由来する酢酸塩、アコニチン酸に由来するアコニチン酸塩、アスコルビン酸に由来するアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸に由来するベンゼンスルホン酸塩、安息香酸に由来する安息香酸塩、ケイヒ酸に由来するケイヒ酸塩、クエン酸に由来するクエン酸塩、エンボン酸 (embonic acid) に由来するエンボン酸塩、エナンチン酸 (enanthic acid) に由来するエナンチン酸塩、フマル酸に由来するフマル酸塩、グルタミン酸に由来するグルタミン酸塩、グリコール酸に由来するグリ

50

コール酸塩、乳酸に由来する乳酸塩、マレイン酸に由来するマレイン酸塩、マロン酸に由来するマロン酸塩、マンデル酸に由来するマンデル酸塩、メタンスルホン酸に由来するメタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸に由来するナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸に由来するフタル酸塩、サリチル酸に由来するサリチル酸塩、ソルビン酸に由来するソルビン酸塩、ステアリン酸に由来するステアリン酸塩、コハク酸に由来するコハク酸塩、酒石酸に由来する酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸に由来するトルエン-p-スルホン酸塩を含む。この様な塩は技術上公知の方法及びで製造することができる。

他の酸、たとえばシュウ酸 これ自体、薬学的に容認されない は、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体及びその薬学的に許容し得る酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の製造に適している。

10

#### 【0060】

本発明のジアザビシクロアルカン誘導体の金属塩はアルカリ金属塩、たとえばカルボキシ基を含有する本発明のジアザビシクロアルカン誘導体のナトリウム塩を含む。

#### 【0061】

本発明の範囲において、N-含有化合物の“オニウム塩”も薬学的に許容し得る塩として考慮される。好ましい“オニウム塩”はアルキル-オニウム塩、シクロアルキル-オニウム塩及びシクロアルキルアルキル-オニウム塩を含む。

#### 【0062】

本発明のジアザビシクロアルカン誘導体は薬学的に許容し得る溶剤、たとえば水、エタノール等々と共に溶解性形 (dissoluble forms) で又は非溶解性形 (indissoluble forms) で提供されてよい。溶解性形は水和された形、たとえば一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物等を包含してよい。一般に、溶解性形は本発明の目的のための非溶解性形に相当するものと考えられる。

20

#### 【0063】

##### 立体異性体

本発明のジアザビシクロアルカン誘導体は(+)-及び(-)形並びにラセミ形(±)で存在することができる。これらの異性体のラセミ化合物及び個々の異性体それ自体は本発明の範囲内にある。

#### 【0064】

ラセミ形は公知の方法及び処理で光学対掌体に分割することができる。そのジアステレオマー塩を分離する方法は、光学的に活性な酸を使用し、次いで塩基で処理して光学的に活性アミン化合物を遊離することにある。ラセミ化合物の光学対掌体への他の分割法は、光学的活性なマトリックス上でのクロマトグラフィ法に基づく。本発明のラセミ化合物は、たとえばd-又はl-塩(酒石酸塩、マンデル酸塩、又はシヨウノウスルホン酸塩)の分別結晶によって、その光学的対掌体に分割することができる。

30

#### 【0065】

本発明のジアザビシクロアルカン誘導体はまた、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体と光学的活性に活性化されたカルボン酸、たとえば(+ )又は(- )フェニルアラニン、(+ )又は(- )フェニルグリシン、(+ )又は(- )カンファン酸に由来するカルボン酸とを反応させてジアステレオマーアミドを生成させることによってあるいは本発明のジアザビシクロアルカン誘導体と光学的活性なクロロギ酸塩等々とを反応させて、ジアステレオマーカルバミン酸塩を生成させることによって分割することができる。

40

#### 【0066】

当業者に公知の他の光学的異性体分割法を使用してもよく、この方法は当業者に明白である。この様な方法は、Jaques J. Collet A, 及び Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley 及び Sons, ニューヨーク(1981)中に記載されている。

#### 【0067】

また、光学活性な化合物も光学活性な出発化合物から製造することができる。

#### 【0068】

##### プロドラッグ

50

本発明のジアザピシクロアルカン誘導体をそのまま又は適当なプロドラッグの形で投与することができる。用語“プロドラッグ”は薬物の生物可逆誘導体 (a bioreversible derivative of the drug) を意味し、この生物可逆誘導体は治療上実質的にそれ自体不活性であるが、酵素プロセス又は非酵素プロセスによって活性物質に生体内で変換することができる。

【0069】

したがって本発明のジアザピシクロアルカン誘導体の適当なプロドラッグの例は、源物質 (the parent substance) の反応性又は誘導可能な基 1 種以上を適当な可逆誘導化して、生物可逆誘導体を生じさせることによって得られる化合物を包含する。誘導化を活性物質の比較的高いバイオアベイラビリティを得るために、別の不安定な活性物質を安定化するために、投与される物質等々の親油性を増加させるために行うことができる。

10

【0070】

プロドラッグの形で有利に投与することができる化学物質の種類例は、カルボン酸、その他の酸性基及びアミン類であり、これらを適当な生物可逆誘導化によって更に親油性にすることができる。適当な基の例は、生物可逆可能なエステル又は生物可逆可能なアミドを含む。アミノ酸は、その非変性形で、投与に際して低い吸収を有することができる、典型的な物質例である。アミノ酸の適当なプロドラッグ誘導体は上記タイプの生物可逆誘導体の 1 つ又は双方となる。

【0071】

化合物の製造方法

本発明のジアザピシクロアルカン誘導体を化学合成に通常の方法によって及び下記例に記載する方法によって製造することができる。

20

【0072】

本発明の方法の出発化合物は公知であるか又は市販化合物から、たとえば下記の実施例のおけるように製造することができる。

【0073】

本発明のジアザピシクロアルカン誘導体の 1 つを常法で本発明の別の化合物に変えることができる。

【0074】

生物学的活性

本発明のジアザピシクロアルカン誘導体はニコチン性アセチルコリンレセプター (nAChR) でのコリン作動性リガンド、及びモノアミンレセプターモジュレーター、特にセロトニンレセプター、ドパミンレセプター及び (又は) ノルエピネフリンレセプター並びにセロトニン (5-HT)、ドパミン (DA) 及びノルエピネフリン (NE) に対する生体アミン輸送体であることを見出した。

30

【0075】

本発明の範囲において、用語“モジュレーター”は特定のレセプターのアゴニスト、半アゴニスト、アンタゴニスト及びアロステリックモジュレーターを含む。

【0076】

その薬理的プロファイルの故に、本発明の化合物は CNS に関連する疾患、PNS に関連する疾患、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌腺疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は病態の治療に有効であることができる。

40

【0077】

更に好ましい実施態様において、本発明の化合物は中枢神経系に関連する疾患、障害又は病態の治療に有効である。このような疾患又は障害は不安、認知障害、学習欠陥、記憶 - 欠損及び機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、うつ病、躁病、躁鬱病、統合失調症、強迫性障害 (OCD)、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食症及び肥満、睡眠発作、侵害受容、AIDS - 痴呆症、老人性痴呆

50

症、パーフェリック (periferic)ニューロパシー、自閉症、読書障害、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、ソーシャルホビア、慢性疲労症候群、睡眠障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、晩期黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、トリコチロマニア及び時差ボケを含む。

【0078】

その他の好ましい実施態様において、本発明の化合物は痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害を含む平滑筋収縮に関連する疾患、障害又は病態の治療に有効である。

【0079】

更に好ましい実施態様において、本発明の化合物は内分泌腺障害、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈の治療に有効であることができる。 10

【0080】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は神経変性疾患、たとえば一時的無酸素症及び誘発された神経変性の治療に有効である。

【0081】

また別の実施態様において、本発明の化合物は炎症性皮膚障害、たとえば酒さ性ざ瘡、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、及び下痢を含む炎症性疾患、障害又は病態の治療に有効である。

【0082】

その他の好ましい実施態様において、本発明の化合物は苦痛は軽い、穏やかな又は激しい、急性、慢性又は習慣的特徴のある苦痛、並びに偏頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛、及び幻想肢痛の治療に有効である。 20

【0083】

最後に、本発明の化合物は依存性物質の使用の中止によって生じる禁断症状の治療に有効である。このような依存性物質は、ニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様ドラッグ、又はアルコールを含む。依存性物質からの禁断症状は、一般に不安及び欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きがない、心拍数の減少及び食欲の増加及び体重増加によって特徴づけられるショッキングな体験である。

【0084】

本発明において、“治療”なる用語は禁断症状の治療、阻止、予防及び緩和並びに依存性物質の自発的に減少した摂取量を生じる処置を含む。 30

【0085】

もう一つの観点で、本発明の化合物は診断剤として、たとえば種々の組織中でニコチンレセプターの同定及び局在化用診断剤として使用される。

【0086】

イメージング(画像化)(neuroimaging)

本発明のジアザピシクロアルカン誘導体、特に、ニコチンレセプターサブタイプ 3、4及び(又は) 7に選択的であるものは種々の診断法において及び特に生体内レセプターイメージング(画像化)用診断器具又は監視剤として有用である。 40

【0087】

本発明のもう一つの観点において、理学検出法によって完全な、傷のない動物生体又は人体内でのトレーサ化合物の分布を非侵襲性測定する方法が提供される。この方法によれば、トレーサ化合物は標識された又は標識されていない形での、本発明の化合物又はそのあらゆる対掌体又はそのあらゆる混合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩である。

【0088】

好ましい実施態様において、理学検出法はPET, SPECT, MRS, MRI, CAT又はこれらの組み合わせより成る群から選ばれる。

【0089】

本発明の化合物は、標識されているか又は標識されていないかによらずよい。本発明の範囲におい 50

て、“標識”とは当該化合物にマーカ-を結合させることを意味し、これがその化合物の定量的検出を容易に可能にする。

【0090】

本発明の標識された化合物は、標識として少なくとも1種の放射性核種を含有するのが好ましい。陽電子射出放射性核種はすべて使用することができる。本発明の範囲において、放射性核種は好ましくは $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^3\text{H}$ 及び $^9\text{mTc}$ より成る群から選ばれる。

【0091】

本発明の標識された化合物の製造に使用することができる、市場で入手可能な標識化剤の例は、ヨウ素の種々のアイソトープと共に $[\text{}^{11}\text{C}]\text{O}_2$ 、 $^{18}\text{F}$ 及び $\text{NaI}$ である。特に $[\text{}^{11}\text{C}]\text{O}_2$ を $[\text{}^{11}\text{C}]$ -メチル化剤、たとえば $[\text{}^{11}\text{C}]\text{H}_3\text{I}$ 又は $[\text{}^{11}\text{C}]$ -メチルトリフラートに変換することができる。

【0092】

N-8上の置換基としてたとえば $[\text{}^{125}\text{I}]$ 標識された1-ヨードプロブ-1-エン-3-イルを含有する標識された化合物は従来技術に記載されているように製造することができる[Elmaleh等; J. Nucl. Med. 1996 37 1197-1202]。

【0093】

たとえば $[\text{}^{18}\text{F}]$ -アルキル置換されたN-8を含有する標識された化合物は従来技術、たとえば国際特許出願公開第WO96/39198号明細書に記載されているように製造することができる。

【0094】

トレーサ化合物は選ばれた検出法にしたがって選択することができる。

【0095】

一つの好ましい実施態様において、本発明の標識された又は標識されていない化合物を適当な分光法、特にUV分光法及び(又は)蛍光分光法によって検出することができる。

【0096】

もう一つの実施態様において、本発明の化合物をその分子中にアイソトープを取り入れることによって標識することができる。このアイソトープは $^2\text{H}$ (ジユウテリウム)、 $^3\text{H}$ (トリチウム)、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{18}\text{F}$ を含む自然に発生する原子のアイソトープ1個であってよく、アイソトープ取り込みは通常のシンチレーションカウンティング法によって測定することができる。

【0097】

第三の好ましい実施態様において、本発明の上記トレーサ化合物の理学検出法は陽電子発光断層撮影法(Positron Emission Tomography (PET))、シングルフォトン画像撮影法(Single Photon Imaging Computed Tomography (SPECT))、磁気共鳴分光法(Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS))、磁気共鳴画像法(Magnetic Resonance Imaging (MRI))及び計算機軸X線断層撮影法(Computed Axial X-ray Tomography (CAT))及びその組み合わせから選ばれる。

【0098】

本発明の方法を行う前に、本発明の標識された又は標識されていない化合物の診断上有効な量をヒトを含めた生体に投与する。

【0099】

本発明の生体内法を実施する前に投与される本発明の標識された又は標識されていない化合物の診断上有効な量は、体重1kgあたり0.1ng~100mgの範囲内、好ましくは体重1kgあたり1ng~10mgの範囲内である。

【0100】

薬学的調合物(薬剤)

もう一つの観点において、本発明は本発明のジアザピシクロアルカン誘導体の治療上有効

な量を含有する新規の薬学的調合物を提供する。

【0101】

本発明のジアザビシクロアルカン誘導体を治療で使用するにあたり、そのまま化合物として投与することもできるが、有効成分を場合により生理学的に許容し得る塩の形で、1種以上の佐剤、賦形剤、希釈剤、緩衝剤、及び（又は）その他の慣用の薬学的助剤と共に薬学的調合物の形で提供するが好ましい。

【0102】

好ましい具体例において、本発明は、更に本発明のジアザビシクロアルカン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩又は誘導体を薬学的に許容し得るキャリアー1種以上及び場合により他の治療及び（又は）予防成分と共に含有する薬剤を提供する。このキャリアーは、  
10 製剤中の他の成分と相容でありかつこれに投与される患者に有害でないという意味で“許容”されていなければならない。

【0103】

本発明の薬学的調合物は経口、直腸、鼻腔、局所（バツカル及び舌下を含めて）、膺又は腸管外（皮膚 -、皮下 -、筋肉内 -、腹腔内 -、静脈内 -、動脈内 -、脳内 -、眼内注射又は輸液）投与に適するものであるか、あるいは粉末及び液体エアゾール投与を含む吸入又はガス注入による又は徐放システムによる投与に適する形のものであってよい。徐放システムの適当な例は、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体を含有する固形疎水性ポリマーの半透過性マトリックス  
そのマトリックスは製品の形で、たとえばフィルム又はマイクロカプセルであってよい  
20 を含む。

【0104】

通常、佐剤、キャリアー又は希釈剤と共に、本発明のジアザビシクロアルカン誘導体を、薬剤及びその単位投薬形とすることができる。このような形態は固体、特に錠剤又は充填カプセル、又は液体、たとえば溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル又はこれによって充填されたカプセル、経口使用するためのすべての形で、直腸投与様坐剤の形で又は非経口用滅菌注射溶液の形で使用する。この様な薬剤及びその単位投薬形は通常の成分を通常の割合で、別の有効物質又は成分の存在下又は不存在下に含有し、この様な単位投薬形は、有効成分の適する有効量を、使用される、計画された一日投薬範囲に相応して含有することができる。

【0105】

本発明のジアザビシクロアルカン誘導体を、多種の経口及び非経口投薬形で投与することができる。下記の投薬形は、有効成分として本発明のジアザビシクロアルカン誘導体又は本発明の化学物の薬学的に許容し得る塩のどちらかを含有してよいことは当業者に明らかである。  
30

【0106】

本発明のジアザビシクロアルカン誘導体から薬剤を製造することに関して薬学的に許容し得るキャリアーは固体又は液体のどちらかである。固形薬剤として粉末、錠剤、丸薬、カプセル、カッシュ、坐剤及び分散可能な顆粒が挙げられる。固体キャリアーは、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料として作用してもよい物質1種又はそれ以上であることができる。  
40

【0107】

粉末中に、キャリアーは微粉碎された固体であって、これは微粉碎された有効成分との混合物中にある。

【0108】

錠剤中に、有効成分は適する割合で必要な結合容量を有するキャリアーと混合され、所望の形態と大きさに圧縮される。

【0109】

粉末及び錠剤は有効物質約5又は10～約70%を含有する。適するキャリアーは炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、でんぶん、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセ  
50

ルローズ、低融点ロウ、カカオバター等々である。“製造”なる言葉は、キャリアー含有又は不含で有効物質を有効物質と関連するキャリアーによって含有するカプセルを供給するキャリアーとしてカプセル化材料を用いる有効物質の調製を含む。同様にカッシュ及びロゼンジも含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸薬、カッシュ及びロゼンジを経口投与に適する固形で使用することができる。

【0110】

坐剤を製造するために、低融点ロウ、たとえば脂肪酸グリセリド又はカカオバターの混合物を先ず融解し、有効成分をこれ中に均一に攪拌によって分散する。次いで融解された均一な混合物を通常のサイズの型に注ぎ、冷却し、それによって固化する。

【0111】

腔投与に適する製剤を、有効成分に加えて従来公知の適するキャリアーを含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレーとして製造する。

【0112】

液剤としては、溶液、懸濁液及びエマルジョン、たとえば水又は水-プロピレングリコール溶液が挙げられる。たとえば非経口注射液剤をポリエチレングリコール水溶液中の溶液として調製することができる。

【0113】

本発明のジアザピシクロアルカン誘導体を非経口投与（たとえば注射、たとえばボルス注射液又は連続注入による）のために調製し、そして単位投薬形でアンプル、前もって充填された注射器、少量の注入剤中に又は多様な投薬容器中に添加される保存剤と共に存在する。製剤を油状又は水性賦形剤中の懸濁液、溶液又はエマルジョンとなし、調製剤、たとえば懸濁剤、安定剤及び（又は）分散剤を含有する。あるいは有効成分は、無菌固体の無菌単離によって又は使用前に適する賦形剤、たとえば発熱性物質不含無菌水を溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形であってよい。

【0114】

経口使用に適する水溶液を、水中に有効成分を溶解し、所望に応じて適する着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を加えて製造することができる。

【0115】

経口使用に適する水性懸濁液を、微粉碎された有効成分を水中で粘性物質、たとえば天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、又は他のよく知られた懸濁液と共に懸濁化することによって製造することができる。

【0116】

使用する少し前に、経口投与のために液状形製剤に変えられる固形製剤も挙げられる。このような液状形として溶液、懸濁液及びエマルジョンが挙げられる。これらの製剤は、有効成分に加えて、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝物質、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等々を含有する。

【0117】

表皮への局所投与のために、本発明のSK/IK/BKチャンネル調節剤を軟膏、クリーム又はローションとして又は経皮吸収パッチとして調製する。軟膏及びクリームをたとえば適する増粘剤及び（又は）ゲル化剤の添加して水性又は油性ベースを用いて調製する。ローションを水性又は油性ベースを用いて調製し、これは一般に1種又はそれ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤を含有する。

【0118】

口中での局所投与に呈する薬剤としては風味ベース、通常ショ糖及びアカシア又はトラガント中に有効成分を含有するロゼンジ、不活性ベース、たとえばゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアカシア中に有効成分を含有するパステル、及び適する液体キャリアー中に有効成分を含有する洗口剤が挙げられる。

【0119】

溶液又は懸濁液を鼻腔に通常的手段、たとえば点滴器、ピペット又はスプレーによって直接に投与する。薬剤は単一又は多様-投薬形で供給される。点滴器又はピペットの場合、

10

20

30

40

50

これは前もって決った適当な量の溶液又は懸濁液を投与する患者に投与することによって達成される。スプレーの場合、これはたとえば計量して噴霧するスプレーポンプによって達成される。

【0120】

呼吸器官への投与はエアゾール製剤によって達成される。このエアゾール中に有効成分を適する噴射剤、たとえばクロロフルオロカーボン(CFC)、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン又はジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適するガスで加圧パックして供給する。エアゾールはまた界面活性剤、たとえばレシチンを通常含有する。薬剤の投薬量は計量バルブの供給によって調節される。

【0121】

あるいは有効成分を、乾燥粉末の形でたとえば適する粉末ベース、たとえば乳糖、でんぷん、でんぷん誘導体、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドン(PVP)中の化合物の粉末混合物の形で供給する。通常、粉末キャリアーは鼻腔内でゲルを形成する。粉末製剤は、単位投薬形の形で、たとえばゼラチンのカプセル又はカードリッジ、又は発泡パックの形で存在し、これから粉末を吸入器によって投与する。

10

【0122】

呼吸器官への投与を意図する製剤(鼻腔製剤を含む)中で、化合物はたとえば5ミクロン又はそれ以下の大きさの小粒サイズを一般に有する。この様な粒子サイズは従来公知の方法、たとえば微粒子への細砕化によって得られる。

【0123】

所望の場合、有効成分の遊離を維持する適した製剤を使用する。

20

【0124】

薬学的調合物は、単位投薬形であるのが好ましい。この様な形で、薬剤を有効成分の適する量を含む単位投薬形に再分割する。単位投薬形は、包装された薬剤、薬剤の別々の量を含むパッケージ、たとえば包装された錠剤、カプセル、及び小瓶又はアンプル中の粉末であってよい。単位投薬形はまたカプセル、錠剤、カッシェ又はロゼンジそれ自体であるか又は包装された形でこれらのいずれかの適する数であってよい。

【0125】

経口投与用錠剤又はカプセル及び静脈内投与用液体及び連続注入剤が好ましい製剤である。

30

【0126】

製剤及び投与方法に関する更に詳しい説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)の最新版中に見出される。

【0127】

治療上有効な薬用量とは、症状又は状態を改善する有効成分のその量を意味する。治療上の有効性及び毒性、たとえばED<sub>50</sub>及びLD<sub>50</sub>、は細胞培養又は実験動物において標準の薬理処理方法によって測定することができる。治療効果と毒性効果の薬用量割合は治療指標であって、比率LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>によって表わすことができる。大きい治療指標を示す薬学的調合物が好ましい。

40

【0128】

投与される薬用量は、当然のことながら治療される患者の年齢、体重及び状態並びに投与経路、投薬形態及び投薬治療プログラム(regimen)、及び所望される結果に慎重に適合されねばならず、正確な薬用量は当然医師によって決定されねばならない。

【0129】

実際の薬用量は治療される疾患の性質及び過酷さ及び投与経路に依存し、更にその量は医師の裁量にまかされており、所望の治療効果を生じるために本発明の特定の状況に薬用量を適合させることによって変化させることができる。単位投薬形あたり有効成分約0.01~約500mg、好ましくは約0.1~約100mg、最も好ましくは約1~約10mgを含む調合物が治療的処置に適當であると現在考えられている。

50

## 【0130】

有効成分を、1日1回又は数回の薬用量で投与することができる。満足のいく結果は、ある場合、 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$  (静脈内) 及び  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  (腹腔内) ほどの低い薬用量で得ることができる。薬用量範囲の上限は約  $10 \text{mg}/\text{kg}$  (静脈内) 及び  $100 \text{mg}/\text{kg}$  (腹腔内) であると現在見なされる。好ましい範囲は、一日あたり約  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  ~ 約  $10 \text{mg}/\text{kg}$  (静脈内) 及び約  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  ~ 約  $100 \text{mg}/\text{kg}$  (腹腔内) である。

## 【0131】

## アッセイキット

また別の観点で、本発明は適当な容器中に単位投薬形で本発明の薬学的調合物を含有する、アッセイキットを提供する。より好ましい実施態様において、更に本発明のアッセイキットは安定化調合物を含有する。 10

## 【0132】

## 治療法

本発明の化合物はニコチンレセプター及び(又は)モノアミンレセプターのモジュレーター(このモジュレーターはコリン作動性レセプター、及び特にニコチン性アセチルコリンレセプター(nAChR)、モノアミンレセプターモジュレーター、特にセロトニンレセプター(5-HT<sub>2</sub>R)、ドパミンレセプター(DAR)及びノルエピネフリンレセプター(NER)に関連する疾患又は障害の治療に有用である。)、及びセロトニン(5-HT)、ドパミン(DA)及びノルエピネフリン(NE)に対する生体アミン輸送体のモジュレーターである。 20

## 【0133】

その薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌腺疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は病態の治療に有効であることができる。

## 【0134】

別の観点において、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患、障害又は病態 30  
その疾患、障害又は病態はコリン作動性レセプター及び(又は)モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する を治療又は緩和する方法であって、該方法が本発明のジアザピシクロアルカン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する工程からなることを特徴とする、上記治療又は緩和する方法に関する。

## 【0135】

本発明の範囲で、“治療”なる用語は処置、予防又は緩和を含み、そして“疾患”なる用語は当該疾患に係わる病気、疾病、障害及び病態を含む。

## 【0136】

更に好ましい実施態様において、中枢神経系の疾患又は障害は不安、認知障害、学習欠陥、記憶-欠損及び機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、うつ病、躁病、躁鬱病、精神分裂、強迫性障害(OCD)、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食及び肥満、睡眠発作、侵害受容(nociception)、AIDS-痴呆症、老人性痴呆症、神経障害、自閉症、読書障害、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、対人恐怖症、慢性疲労症候群、睡眠障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、遅い黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、トリコチロマニア及び時差ボケである。 40

## 【0137】

他の好ましい実施態様において、平滑筋収縮に起因する又は関連する疾患又は障害は、痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害である。

## 【0138】

第三の好ましい実施態様において、内分泌腺障害は甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈である。

## 【0139】

第四の好ましい実施態様において、神経変性疾患は一時的無酸素症及び誘発された神経変性である。

## 【0140】

第五の好ましい実施態様において、炎症に起因する又は関連する疾患又は障害は炎症性皮膚障害、たとえばしゅさ性挫痛、クーロン病、炎症性腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢である。

## 【0141】

第六の好ましい実施態様において、苦痛は軽い、穏やかな又は激しい、急性、慢性又は習慣的特徴のある、偏頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛、又は幻想肢痛である。

## 【0142】

第七の好ましい実施態様において、依存性物質はニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様ドラッグ、又はアルコールである。

## 【0143】

適する投薬量は投与の厳密なモード、投与される形態、投与の対象となる症状、患者及び患者の体重及び更に担当する医者又は獣医の好み又は経験に通常基づいて1日1回又は2回投与で、1日あたり有効物質約0.1~約500mg、より好ましくは1日あたり有効物質約10~約70mgの範囲内にあると現在考えられている。

## 【0144】

実施例

次の例によって本発明を詳述するが、これらが請求項に記載される本発明の範囲に何らの限定を与えるものではない。

## 【0145】

例1

通則：

空気に敏感な試剤又は中間体を伴うすべての反応を窒素下に、そして無水溶剤中で行う。硫酸マグネシウムを後処理で乾燥剤として使用し、溶剤を減圧下に蒸発させる。メタノール及びジエチルエーテル(1:9)の混合物中にフマル酸塩を有する飽和溶液の過剰量と共に遊離塩基を攪拌することによって生成物を通常塩として単離する。

## 【0146】

出発化合物

3,7-ジベンジル-3,7-ジアザビシクロ-[3.3.1]-ノナン-9-オン;  
上記化合物をGarrison GL; J. Org. Chem. 1993 58 7670-7678にしたがって製造する。

3-ベンジル-7H-3,7-ジアザビシクロ-[3.3.2]-デカン

上記化合物を3,7-ジベンジル-3,7-ジアザビシクロ-[3.3.2]-デカンから方法Bにしたがって製造する。

3,7-ジベンジル-3,7-ジアザビシクロ-[3.3.2]-デカン

上記化合物を3,7-ジベンジル-3,7-ジアザビシクロ-[3.3.2]-デカン-2,6-ジオンのLiAlH<sub>4</sub>-還元によって製造する(Wood G and Woo EP; Canadian Journal of Chemistry 1968 46 3713-3717参照)。

3,7-ジベンジル-3,7-ジアザビシクロ-[3.3.2]-デカン-2,6-ジオン

上記化合物を、正しい位置化学(right regiochemistry)を達成するために試薬としてBzN<sub>3</sub>(たとえばDesai P等; J. Am. Chem. Soc. 2000 122 7226-7232, 及びAlvarez SG and Alverz MT; Synthesis 1997 413-414参照)を用いてビシクロ-[2.2.2]-オクタン-2,6-ジオンからダブルシュミット反応によって製造する。

10

20

30

40

50

2, 8 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン ; 及び 2, 6 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン

上記化合物を、正しい位置化学を達成するために試薬としてナトリウムアジドを用いてビシクロ - [ 3 . 2 . 2 ] - オクタン - 6, 8 - ジオンからダブルシュミット反応によって製造する。

2, 8 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - ウンデカン ; 及び 2, 6 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - ウンデカン

上記化合物を、正しい位置化学を達成するために試薬としてナトリウムアジドを用いてビシクロ - [ 2 . 2 . 2 ] - オクタン - 6, 8 - ジオンからダブルシュミット反応によって製造する。

5, 7 - ジオキソビシクロ - [ 2 . 2 . 2 ] - オクト - 2 - エン

上記化合物を Hill RK 等、J. Org. Chem. 1985 50 5528-5533 によって記載されているように製造する。

【 0 1 4 7 】

方法 A

3, 7 - ジベンジル - 3, 7 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン (中間体)

3, 7 - ジベンジル - 3, 7 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン - 9 - オン ( 13 . 2 g、41 . 3 mmol )、水酸化カリウム ( 13 . 9 g、248 mmol )、ヒドラジン水和物 ( 15 . 4 ml、496 mmol )、ジエチルエチレン グリコール ( 200 ml ) 及びメシチレン ( 300 ml ) の混合物を 200 で Dean & Stark 水収集器を用いて一晩加熱する。

【 0 1 4 8 】

水酸化ナトリウム水溶液 ( 400 ml、1 M ) を添加し、混合物をジエチルエーテル ( 2 × 300 ml ) で抽出する。有機相を水酸化ナトリウム ( 400 ml、1 M ) を用いて逆抽出し、ジエチルエーテルを除く。

【 0 1 4 9 】

生成物 ( NMR 及び GC - MS によって精製 ) を油状物として単離する : 12 . 65 g ( 100 % )。

【 0 1 5 0 】

方法 B

3 - ベンジル - 7 H - 3, 7 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン (中間体)

3, 7 - ジベンジル - 3, 7 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 16 . 3 g、52 . 1 mmol ) 及びメタノール ( 150 ml ) の攪拌された混合物を窒素雰囲気と平衡させる。ギ酸 ( 13 . 76 ml、365 mmol ) 及び炭素上に担持されたパラジウム ( 5 . 0 g、10 % ) を添加する。混合物を室温で一晩攪拌する。

【 0 1 5 1 】

水酸化ナトリウム水溶液 ( 300 ml、1 M ) を添加し、混合物を酢酸エチル ( 2 × 200 ml ) で抽出する。

【 0 1 5 2 】

純粋な生成物 ( NMR 及び GC - MS によって精製 ) を油状物 ( 6 . 5 g、57 % ) として単離する。

【 0 1 5 3 】

3 - H - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3, 7 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 (化合物 B 1)

この化合物を 3 - ベンジル - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3, 7 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン から方法 B にしたがって製造する。融点 147 - 153 . 0 。

【 0 1 5 4 】

3 - H - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3, 7 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 (化合物 B 2)

この化合物を 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3, 7 - ジアザ

10

20

30

40

50

ビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナンから方法 B にしたがって製造する。融点 177 . 5 - 180 . 7 。

【 0155 】

3 - H - 7 - t - ブトキシカルボニル - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 中間体 )

この化合物を 3 - ベンジル - 7 - t - ブトキシカルボニル - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナンから方法 B にしたがって製造する。

【 0156 】

方法 C

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 C 1 ) 10

3 - ベンジル - 7 - H - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 2 . 0 g 、 9 . 2 mmol ) 、 3 - クロロ - 6 - フェニル - ピリダジン ( 5 . 3 g 、 27 . 6 mmol ) 及び 1 , 4 - ジオキサン ( 5 ml ) の混合物を 100 で 90 分間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 ( 50 ml 、 1 M ) を添加し、混合物をジクロロメタン ( 2 x 50 ml ) で抽出する。

【 0157 】

粗混合物を溶剤としてヘプタン及び酢酸エチル ( 1 : 2 ) の混合物を用いてシリカゲルゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。対応する塩をフマル酸で飽和された、ジエチルエーテル及びメタノール混合物 ( 9 : 1 ) の添加によって得る。融点 172 . 5 - 174 。

【 0158 】

3 - ベンジル - 7 - ( 4 - メチル - 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 化合物 C 2 )

この化合物を方法 C にしたがって製造する。

【 0159 】

3 - ベンジル - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 C 3 )

この化合物を方法 C にしたがって製造する。融点 56 . 1 - 56 . 8 。

【 0160 】

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 C 4 ) 30

この化合物を 3 , 6 - ジクロロピリダジンから方法 C にしたがって製造する。融点 204 - 205 。

【 0161 】

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 C 5 )

この化合物を 2 , 6 - ジクロロピラジンから方法 C にしたがって製造する。融点 183 . 1 - 183 . 3 。

【 0162 】

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - ニトロ - 2 - キノリニル ) - 3 , 7 - ジアザビスクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 C 6 ) 40

この化合物を 2 - クロロ - 6 - ニトロキノリンから方法 C にしたがって製造する。融点 168 - 172 。

【 0163 】

3 - ベンジル - 8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 8 - ジアザビスクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカン フマル酸塩 ( 化合物 C 7 ) 及び

8 - ベンジル - 3 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 8 - ジアザビスクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカン フマル酸塩 ( 化合物 C 8 )

上記化合物を上記手順で製造する。3 , 6 - ジクロロピリダジン及び 3 , 8 - ジベンジル 50

- 3, 8 - ジアザピシクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカンから、3, 8 - ジベンジル - 3, 8 - ジアザピシクロ - [ 4 . 3 . 1 ] - デカン - 10 - デカンから出発し、N - ベンジル - ホモ - 4 - ピペリドンを用いて上記の N - ベンジル - 4 - ピペリドンと同様な方法で行う。

## 【 0 1 6 4 】

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3, 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン フマル酸塩 ( 化合物 C 9 )

上記化合物を 3 - ベンジル - 7 - H - 3, 7 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 2 ] - デカン及び 3, 6 - ジクロロピリダジンから方法 C にしたがって製造する。

## 【 0 1 6 5 】

3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3, 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン フマル酸塩 ( 化合物 C 1 0 )

上記化合物を 3 - ベンジル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3, 7 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 2 ] - デカンに対して記載したように高級同族体 ( higher homologue ) ピシクロ - [ 3 . 2 . 2 ] - ノナン - 6, 8 - ジオンから製造する。

## 【 0 1 6 6 】

8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2, 8 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン ( 化合物 C 1 1 )

上記化合物を 2, 8 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカンから方法 C にしたがって製造する。

## 【 0 1 6 7 】

6 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2, 6 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカン ( 化合物 C 1 2 )

上記化合物を 2, 8 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 3 ] - ウンデカンから方法 C にしたがって製造する。

## 【 0 1 6 8 】

8 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2, 8 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカン ( 化合物 C 1 3 )

上記化合物を 2, 8 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカンから方法 C にしたがって製造する。

## 【 0 1 6 9 】

6 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 2 - H - 2, 6 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカンフマル酸塩 ( 化合物 C 1 4 )

上記化合物を 2, 8 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 2 ] - デカンから方法 C にしたがって製造する。

## 【 0 1 7 0 】

方法 D

3 - メチル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3, 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 D 1 )

3 - H - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3, 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 0 . 5 0 g、3 . 6 m m o l )、濃ギ酸 ( 5 m l ) 及びホルムアルデヒド ( 5 m l ) の混合物を 1 . 5 時間還流下で攪拌する。混合物を蒸発させる。水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l、1 M ) を添加し、混合物をジクロロメタン ( 2 × 5 0 m l ) で抽出する。対応する塩をフマル酸で飽和された、ジエチルエーテル及びメタノール混合物 ( 9 : 1 ) の添加によって得る。融点 2 1 3 . 9 - 2 2 0 . 8 。

## 【 0 1 7 1 】

3 - メチル - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3, 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 D 2 )

上記化合物を 3 - H - 7 - ( 2 - キノリニル ) - 3, 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナンから方法 D にしたがって製造する。

10

20

30

40

50

## 【0172】

3 - アリル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 D 3 )

3 - H - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 0 . 5 0 g 、 1 . 8 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 0 . 2 5 g 、 1 . 8 m m o l ) 、アリルプロマイド ( 0 . 1 7 m l 、 1 , 8 m m o l ) 及び DMF ( 5 m l ) の混合物を 8 0 で攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 0 m l 、 1 M ) を添加し、混合物をジクロロメタン ( 2 × 1 0 m l ) で抽出する。粗混合物を溶剤としてジクロロメタン、メタノール、アンモニア水 ( 8 9 、 1 0 、 1 ) の混合物を用いてシリカゲルゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。対応する塩をフマル酸で飽和された、ジエチルエーテル及びメタノール混合物 ( 9 : 1 ) の添加によって得る。収量 1 1 0 m g 。融点 1 8 3 . 5 - 1 8 7 . 6 。

10

## 【0173】

方法 E

3 - t - ブトキシカルボニル - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 中間体 )

3 - H - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 2 . 0 g 、 8 . 8 m m o l ) 、 3 , 6 - ジクロロピリダジン ( 2 . 6 g 、 1 7 . 7 m m o l ) 及びジオキサン ( 5 m l ) の混合物を 3 時間 9 0 で攪拌する。粗混合物を溶剤としてヘプタン及び酢酸エチル ( 1 : 2 ) の混合物を用いてシリカゲルゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。収量 3 8 0 m g ( 1 3 % ) 。

20

## 【0174】

3 - t - ブトキシカルボニル - 7 - ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 中間体 )

上記化合物を方法 E にしたがって製造する。

## 【0175】

方法 F

3 - H - 7 - ( 6 - クロロ - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 F 1 )

3 - t - ブトキシカルボニル - 7 - ( 6 - フェニル - 3 - ピリダジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 0 . 3 8 g 、 1 . 1 m m o l ) 、トリフルオロ酢酸 ( 1 . 7 m l ) 及びジクロロメタン ( 5 m l ) の混合物を 2 時間室温で攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l 、 1 M ) を添加し、混合物をジクロロメタン ( 2 × 5 0 m l ) で抽出する。粗混合物を溶剤としてジクロロメタン、メタノール、アンモニア水 ( 8 9 、 1 0 、 1 ) の混合物を用いてシリカゲルゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。対応する塩をフマル酸で飽和された、ジエチルエーテル及びメタノール混合物 ( 9 : 1 ) の添加によって得る。収量 1 1 0 m g 。融点 1 9 5 . 5 - 1 9 6 . 5 。

30

## 【0176】

3 - H - 7 - ( 6 - クロロ - 2 - ピラジニル ) - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン フマル酸塩 ( 化合物 F 2 )

上記化合物を方法 F にしたがって製造する。融点 1 8 0 . 3 - 1 8 1 . 9 。

40

## 【0177】

3 - ベンジル - 7 - t - ブトキシカルボニル - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 中間体 )

3 - ベンジル - 7 - H - 3 , 7 - ジアザピシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン ( 6 . 8 g 、 3 1 . 2 m m o l ) 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 8 3 m l 、 9 4 m m o l ) 、無水 t - ブトキシカルボニル ( 6 . 8 3 g 、 3 1 . 2 m m o l ) 及びジクロロメタン ( 8 0 m l ) の混合物を室温 3 時間攪拌する。有機相を分離し、水洗する ( 5 0 m l ) 。収量 9 . 9 g ( 1 0 0 % ) 。

## 【0178】

50

## 例 2

大脳皮質シナプトゾーム中の<sup>3</sup>H-5-ヒドロキシトリプタミン(<sup>3</sup>H-5-HT、セロトニン)取り込みの試験管内阻害

神経末端でのセロトニン輸送体/取り込み部位は、シナプス間隙からセロトニンを除くことによって恐らく神経単位のシグナル伝達を終結させるように働く。セロトニン輸送体内在性蛋白質(serotonin transporter integral protein)の活性を<sup>3</sup>H-5-ヒドロキシトリプタミンのシナプトゾーム取り込みによって試験管内で測定することができる。

## 【0179】

その他に明記しない限り、0~4°Cで調製を行う。雄性ウスターラット(150-200g)から得られた大脳皮質を、ガラス製均質化容器でモーター稼動のテフロン乳棒を用いて1mMパーグリンを含有する氷冷された0.32Mショ糖100容量中で5~10秒間ホモジナイズする。モノアミノオキシダーゼ活性をパーグリンの存在下で阻害する。ホモジナートを10分間1000×gで遠心分離する。ついで得られた上澄みを50分間27,000×gで遠心分離し、上澄みを捨てる。ペレット(P<sub>2</sub>)を酸素付加された(少なくとも30分間96%O<sub>2</sub>:4%CO<sub>2</sub>の大気で均衡に保たれた)、122mM NaCl、0.16mM EDTA、4.8mM KCl、12.7mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、3.0mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1.2mM MgSO<sub>4</sub>、1mM CaCl<sub>2</sub>、10mM グルコース及び1mM アスコルビン酸を含有するクレブス-リンガー(Krebs-Ringer)インキュベーション緩衝液(原組織1gあたり1000ml)中にpH7.2で再懸濁する。

10

20

## 【0180】

組織懸濁液4.0mlを有するアリコート、テスト溶液100μL及び<sup>3</sup>H-5-HT(最終濃度1nM)100μLに加え、混合し、37°Cで30分間インキュベートする。非特異的取り込みをシタロプラム(1μM、最終濃度)を用いて測定する。インキュベーション後、サンプルを吸引下にワットマンGF/Cガラスファイバーフィルター上に直接注ぐ。ついでフィルターを氷冷0.9%(w/v)NaCl溶液5mlで3回洗滌する。フィルター上の放射能の量を通常の液体シンチレーション計数器によって測定する。特異的取り込みを全取り込みと非特異的取り込みの差異として算出する。

## 【0181】

IC<sub>50</sub>を算出する前に、25-75%特異結合阻害を得なければならない。

30

## 【0182】

テスト値をIC<sub>50</sub>として表わす(<sup>3</sup>H-5-HTの特異結合を50%阻害するテスト物質の濃度(μM))。

## 【0183】

## 【数1】

$$IC_{50} = (\text{適用されたテスト物質濃度、}\mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

40

## 【0184】

{上記式中、

C<sub>o</sub>はコントロールアッセイ中の特異結合であり、C<sub>x</sub>はテストアッセイ中の特異結合である。(算出は正常の質量作用動力学であるとする。)}

その結果を下記表1に示す。

## 【0185】

## 表1

<sup>3</sup>H-5-ヒドロキシトリプタミンの試験管内阻害

## 【0186】

## 【表1】

50

化合物	化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)
3-ベンジル-7-(2-キノリニル) - 3, 7-ジアザビシクロ-[3. 3. 1] - ノナン	C3	0.022
3-ベンジル-7-(6-ニトロ-2-キノリニル) - 3, 7-ジアザビシクロ-[3. 3. 1] -ノナン	C6	0.0057

10

## 【0187】

## 例3

<sup>3</sup>H-シチジン結合の試験管内阻害

分子生物学的研究は、脳中に少なくとも10個のニコチン性レセプター遺伝子が存在することを解明した。ニコチンへの高い親和性を有する主なサブタイプは<sub>4</sub>及び<sub>2</sub>サブユニットから成る。後者のタイプのnAChRsを、ニコチンアゴニスト<sup>3</sup>H-シチジンによって選択的に標識することができる。

## 【0188】

0~4°Cで調製を行う。

## 【0189】

雄性ウスターラット(150-250g)から得られた大脳皮質をウルトララックスホモジナイザーを用いて120mM NaCl、5mM KCl、1mM MgCl<sub>2</sub>及び2.5mM CaCl<sub>2</sub>を含有するトリス、HCl(50mM, pH7.4)15ml中で20秒間ホモジナイズする。ホモジナートを10分間27,000×gで遠心分離する。上澄みを捨て、ペレットを新鮮な緩衝液中で再懸濁し、2秒間遠心分離する。最終ペレットを新鮮な緩衝液(原組織1gあたり35ml)中に再懸濁し、結合アッセイに使用する。

20

## 【0190】

ホモジナート500μlを有するアリコート、テスト溶液25μl及び<sup>3</sup>H-シチジン(最終濃度1nM)25μlに加え、混合し、2°Cで90分間インキュベートする。非特異的結合を(-)-ニコチン(100μM、最終濃度)を用いて測定する。インキュベーション後、サンプルを氷冷緩衝液5mlに加え、吸引下にワットマンGF/Cガラスファイバーフィルター上に直接注ぎ、直ちに氷冷緩衝液2×5mlで洗滌する。フィルター上の放射能の量を通常の液体シンチレーション計数器によって測定する。特異的結合は、全結合から非特異的結合を差し引いたものである。

30

## 【0191】

テスト値をIC<sub>50</sub>として表わす(<sup>3</sup>H-シチジンの特異結合を50%阻害するテスト物質の濃度(μM))。

## 【0192】

IC<sub>50</sub>値を阻害曲線から決定する。十分な曲線がえられない場合、IC<sub>50</sub>を算出する前に、25-75%特異結合阻害を得なければならない。

40

## 【0193】

## 【数2】

$$IC_{50} = (\text{適用されたテスト物質濃度、}\mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

## 【0194】

{上記式中、

C<sub>o</sub>はコントロールアッセイ中の特異結合であり、C<sub>x</sub>はテストアッセイ中の特異結合

50

である（算出は正常の質量作用動力学であるとする。）。}
   
その結果を下記表 2 に示す。

【 0 1 9 5 】

表 2

<sup>3</sup> H - シチジン結合の試験管内阻害

【 0 1 9 6 】

【表 2】

化合物	化合物番号	I C <sub>50</sub> (μM)
3-H-7-(6-クロロ-3-ピリダジニル) - 3, 7-ジアザビシクロ-[3. 3. 1] - ノナン	F1	0.0030
3-H-7-(6-クロロ-2-ピラジニル) - 3, 7-ジアザビシクロ-[3. 3. 1] - ノナン	F2	0.0034

10

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/096911 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/08,  
471/08, A61K 31/551, 31/395, 31/439, A61P 25/28,  
25/30, 29/00

A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). **SLÖK, Frank, Abildgaard** [DK/DK]; Jagtvej 15, 3.tv, DK-2200 København N (DK).

(21) International Application Number: PCT/DK02/000347

(74) Common Representative: NEUROSEARCH A/S; Patent Department, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

(22) International Filing Date: 23 May 2002 (23.05.2002)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: PA 2001 00866 1 June 2001 (01.06.2001) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): NEUROSEARCH A/S [DK/DK]; 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

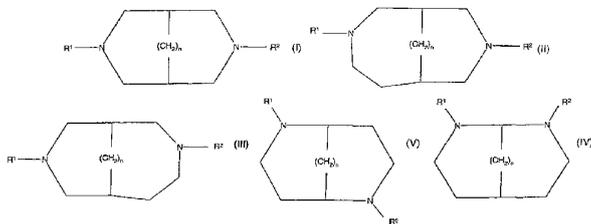
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PETERS, Dan** [SE/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). **OLSEN, Gunnar, M.** [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). **NIELSEN, Elsebet, Østergaard** [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). **AHRING, Philip, K.** [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). **JØRGENSEN, Tino, Dyhring** [DK/DK]; c/o NeuroSearch

Published: with international search report — before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL HETEROARYL-DIAZABICYCLO-ALKANES AS CNS-MODULATORS



(57) Abstract: The present invention relates to novel diazabicycloalkane derivatives, which are found to be cholinergic ligands at the nicotinic acetylcholine receptors and modulators of the monoamine receptors and transporters. Due to their pharmacological profile the compounds of the invention may be useful for the treatment of diseases or disorders as diverse as those related to the cholinergic system of the central nervous system (CNS), the peripheral nervous system (PNS), diseases or disorders related to smooth muscle contraction, endocrine diseases or disorders, diseases or disorders related to neuro-degeneration, diseases or disorders related to inflammation, pain, and withdrawal symptoms caused by the termination of abuse of chemical substances. A diazabicycloalkane derivative selected from those represented by Formula I, by Formula II, by Formula III, by Formula IV, and by Formula V.

WO 02/096911 A1

**WO 02/096911 A1** 

---

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

NOVEL HETEROARYL-DIAZABICYCLO-ALKANES AS CNS-MODULATORS

**TECHNICAL FIELD**

5 The present invention relates to novel diazabicycloalkane derivatives, which are found to be cholinergic ligands at the nicotinic acetylcholine receptors and modulators of the monoamine receptors and transporters.

Due to their pharmacological profile the compounds of the invention may be useful for the treatment of diseases or disorders as diverse as those related to the cholinergic system of the central nervous system (CNS), the peripheral nervous system (PNS), diseases or disorders related to smooth muscle contraction, endocrine diseases or disorders, diseases or disorders related to neuro-degeneration, diseases or disorders related to inflammation, pain, and withdrawal symptoms caused by the termination of abuse of chemical substances.

15

**BACKGROUND ART**

The present invention is devoted to the provision of modulators of the nicotinic receptor and/or of the monoamine receptors, which modulators are useful for the treatment of diseases or disorders related to the cholinergic receptors, and in particular the nicotinic acetyl choline receptor (nAChR), the monoamine receptors, in particular the serotonin receptor (5-HT<sub>1</sub>), the dopamine receptor (DAR) and the norepinephrine receptor (NER), and of the biogenic amine transporters for serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE).

25 WO 0044755 discloses diazabicyclo derivatives useful as nicotinic acetylcholine ligands. However, the diazabicycloalkane derivatives of this invention are not disclosed, and no effect on monoamine reuptake is reported.

WO 0055143 discloses diazabicyclo derivatives useful as  $\alpha$ 1-adrenoreceptor modulators. However, the diazabicycloalkane derivatives of this invention are not disclosed, and no effect on nicotinic receptors is reported.

30 WO 9711945 discloses diazabicyclo derivatives having selective 5-HT<sub>1</sub>-like receptor antagonist activity. However, the diazabicycloalkane derivatives of this invention are not disclosed, and no effect on nicotinic receptors is reported.

EP 5468742 discloses diazabicyclo derivatives useful as antibacterial agents. However, the diazabicycloalkane derivatives of this invention are not disclosed, and no effect on monoamine reuptake or on nicotinic receptors is reported.

EP 5659038 discloses diazabicyclo derivatives useful as antibacterial agents. However, the diazabicycloalkane derivatives of this invention are not disclosed, and no effect on monoamine reuptake or on nicotinic receptors is reported.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

2

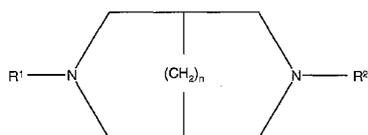
## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is devoted to the provision of novel modulators of the  
5 nicotinic receptor and/or of the monoamine receptors, which modulators are useful for  
the treatment of diseases or disorders related to the cholinergic receptors, and in  
particular the nicotinic acetyl choline receptor (nAChR), the monoamine receptors, in  
particular the serotonin receptor (5-HT<sub>2</sub>), the dopamine receptor (DAR) and the  
norepinephrine receptor (NER), and of the biogenic amine transporters for serotonin  
10 (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE).

Due to their pharmacological profile the compounds of the invention may  
be useful for the treatment of diseases or disorders as diverse as those related to the  
cholinergic system of the central nervous system (CNS), the peripheral nervous  
system (PNS), diseases or disorders related to smooth muscle contraction, endocrine  
15 diseases or disorders, diseases or disorders related to neuro-degeneration, diseases  
or disorders related to inflammation, pain, and withdrawal symptoms caused by the  
termination of abuse of chemical substances.

The compounds of the invention may also be useful as diagnostic tools or  
monitoring agents in various diagnostic methods, and in particular for *in vivo* receptor  
20 imaging (neuroimaging), and they may be used in labelled or unlabelled form.

In its first aspect the invention provides a diazabicycloalkane derivative  
selected from those represented by Formula I,

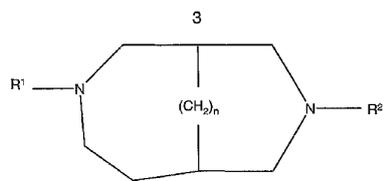


25

by Formula II,

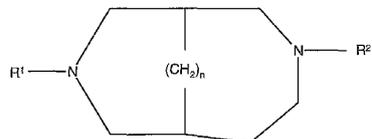
WO 02/096911

PCT/DK02/00347



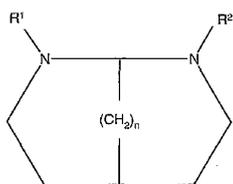
(II)

by Formula III,



(III)

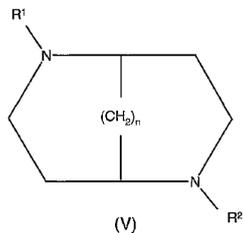
by Formula IV,



(IV)

5

and by Formula V,



(V)

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

4

in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof;

wherein

n represents 1, 2 or 3;

5 R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, alkenyl, alkenyl-alkyl, alkynyl, alkynyl-alkyl, an aryl group, an aralkyl group or a fluorescent group,

which aryl groups may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, 10 thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro;

and/or which aryl groups may be substituted with one or more fluorescent groups; and

R<sup>2</sup> represents a mono- or poly-cyclic aryl group, or a mono- or poly-heterocyclic group,

15 which aryl and heterocyclic groups may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro;

20 or which heterocyclic group may be substituted once with another mono- or poly-heterocyclic group, a mono- or polycyclic aryl group, or a mono- or polycyclic aralkyl group;

and/or which heterocyclic group may be substituted with one or more fluorescent groups.

25 In another aspect the invention provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of the diazabicycloalkane derivative of the invention, or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

30 In a third aspect the invention provides assay kits comprising the pharmaceutical composition of the invention in a unit dosage form in a suitable container.

In a fourth aspect the invention relates to the use of the diazabicycloalkane derivative of the invention, or a pharmaceutically-acceptable addition salt thereof, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment, prevention or 35 alleviation of a disease or a disorder or a condition of a mammal, including a human, which disease, disorder or condition is responsive to modulation of cholinergic receptors and/or monoamine receptors.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

5

In a fifth aspect the invention provides a method of the treatment or alleviation of a disease or disorder of a living animal body, including a human, which disease or disorder is responsive to the action of a nicotinic Acetyl Choline Receptor (nAChR) modulator, which method comprises the step of administering to such a living animal body, including a human, in need thereof a therapeutically effective amount of the diazabicycloalkane derivative of the invention.

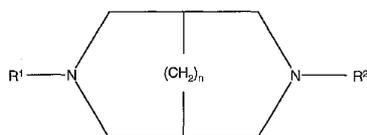
In a sixth aspect the invention relates to the use of the diazabicycloalkane derivative of the invention, or any of its enantiomers or any mixture of enantiomers, in labelled or unlabelled form, for the manufacture of a diagnostic agent for the diagnosis of a disorder or disease of a living animal body, including a human, which disease or disorder is responsive to the action of a nicotinic Acetyl Choline Receptor (nAChR) modulator.

In a seventh aspect the invention provides a method for the non-invasive determination of the distribution of a tracer compound inside a whole, intact living animal or human body using a physical detection method, wherein the tracer compound is a diazabicycloalkane derivative of the invention, or any of its enantiomers or any mixture of enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in labelled or unlabelled form.

Other objects of the invention will be apparent to the person skilled in the art from the following detailed description and examples.

#### DETAILED DISCLOSURE OF THE INVENTION

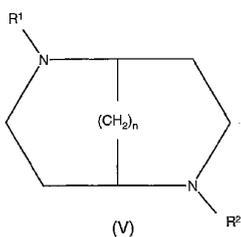
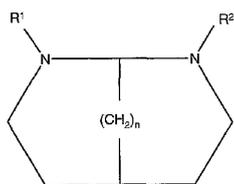
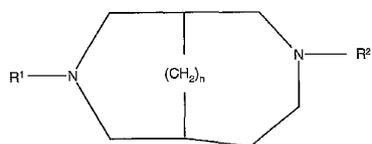
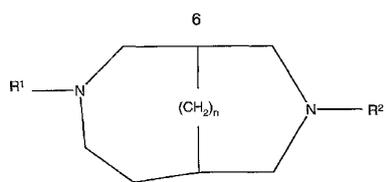
The present invention provides novel diazabicycloalkane derivatives, which derivatives may be characterised by any of Formulas I-V, below:



(I)

WO 02/096911

PCT/DK02/00347



5 in a labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof; wherein

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

7

n represents 1, 2 or 3;

R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, alkenyl, alkenyl-alkyl, alkynyl, alkynyl-alkyl, an aryl group, an aralkyl group or a fluorescent group, which aryl groups may be substituted one or more times with substituents selected  
5 from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro; and/or which aryl groups may be substituted with one or more fluorescent groups; and

R<sup>2</sup> represents a mono- or poly-cyclic aryl group, or a mono- or poly-  
10 heterocyclic group, which aryl and heterocyclic groups may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro; or which heterocyclic group may be substituted once with another mono- or  
15 poly-heterocyclic group, a mono- or polycyclic aryl group, or a mono- or polycyclic aralkyl group; and/or which heterocyclic group may be substituted with one or more fluorescent groups.

In a preferred embodiment R<sup>2</sup> represents a monocyclic 5- or 6-membered, saturated, partially saturated or unsaturated heterocyclic group; or R<sup>2</sup> represents a bi-  
20 cyclic heterocyclic group composed of a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group with one heteroatom, fused to a benzene ring or fused to another monocyclic 5- or 6-membered, saturated, partially saturated or unsaturated heterocyclic group; which heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl,  
25 methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro; or which heterocyclic group may be substituted once with another mono- or poly-heterocyclic group, a mono- or polycyclic aryl group, or a mono- or polycyclic aralkyl group; and/or which heterocyclic group may be substituted with one or more fluorescent groups.

30 In a more preferred embodiment R<sup>2</sup> represents a pyridyl, a pyrazinyl, a pyridazinyl, or a quinolinyl group, which heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkoxy, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

8

In an even more preferred embodiment R<sup>2</sup> represents a 2-pyrazinyl group which is optionally substituted at position 5 or 6 with a substituent selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl; or R<sup>2</sup> represents a 3-pyridazinyl group which is optionally substituted at position 5 or 6 with a substituent selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl; or R<sup>2</sup> represents a 2-quinolinyl group which is optionally substituted at positions 4 and/or 6 with substituents selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

In a still more preferred embodiment R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl.

In a particularly preferred embodiment, the diazabicycloalkane derivative of the invention is represented by Formula I, wherein

n is 1, 2 or 3;

R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and

R<sup>2</sup> represents a pyrazinyl, a pyridazinyl or a quinolinyl group, which heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

In an even more preferred embodiment the diazabicycloalkane derivative of the invention is

- 20 3-*H*-7-(2-Quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-*H*-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Benzyl-7-(4-methyl-2-quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Benzyl-7-(2-quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 25 3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Benzyl-7-(6-chloro-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Benzyl-7-(6-nitro-2-quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Methyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Methyl-7-(2-quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 30 3-Allyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-*H*-7-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-*H*-7-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;
- 3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane; or

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

9

3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane;  
in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of  
enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.

In another preferred embodiment, the diazabicycloalkane derivative of the  
5 invention is represented by Formula II, wherein

n is 1 or 2;

R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and

R<sup>2</sup> represents a pyrazinyl, a pyridazinyl or a quinolinyl group, which  
heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents selected  
10 from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

In an even more preferred embodiment the diazabicycloalkane derivative of  
the invention is

3-Benzyl-8-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decane; or

8-Benzyl-3-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decane;

15 in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of  
enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.

In a third preferred embodiment, the diazabicycloalkane derivative of the  
invention is represented by Formula IV, wherein

n is 1, 2 or 3;

20 R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and

R<sup>2</sup> represents a pyrazinyl, a pyridazinyl or a quinolinyl group, which  
heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents selected  
from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

In an even more preferred embodiment the diazabicycloalkane derivative of  
25 the invention is

8-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-H-2,8-diazabicyclo-[3.3.2]-decane; or

8-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-H-2,8-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane;

in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of  
enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.

30 In a fourth preferred embodiment, the diazabicycloalkane derivative of the  
invention is represented by Formula V, wherein

n is 1, 2 or 3;

R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

10

R<sup>2</sup> represents a pyrazinyl, a pyridazinyl or a quinoliny group, which heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

In an even more preferred embodiment the diazabicycloalkane derivative of  
5 the invention is

6-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-*H*-2,6-diazabicyclo-[3.3.2]-decane; or

6-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-*H*-2,6-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane;

in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.

10

#### Definition of Substituents

In the context of this invention halogen represents a fluorine, a chlorine, a bromine or an iodine atom. Thus, a trihalogenmethyl group represents e.g. a trifluoromethyl group and a trichloromethyl group.

15 In the context of this invention an alkyl group designates a univalent saturated, straight or branched hydrocarbon chain. The hydrocarbon chain preferably contain of from one to eighteen carbon atoms (C<sub>1-18</sub>-alkyl), more preferred of from one to six carbon atoms (C<sub>1-6</sub>-alkyl; lower alkyl), including pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, hexyl and isohexyl. In a preferred embodiment alkyl represents a C<sub>1-4</sub>-  
20 alkyl group, including butyl, isobutyl, secondary butyl, and tertiary butyl. In a preferred embodiment of this invention alkyl represents a C<sub>1-3</sub>-alkyl group, which may in particular be methyl, ethyl, propyl or isopropyl.

In the context of this invention an alkenyl group designates a carbon chain containing one or more double bonds, including di-enes, tri-enes and poly-enes. In a  
25 preferred embodiment the alkenyl group of the invention comprises of from two to six carbon atoms (C<sub>2-6</sub>-alkenyl), including at least one double bond. In a most preferred embodiment the alkenyl group of the invention is ethenyl; 1,2- or 2,3-propenyl (allyl); or 1,2-, 2,3-, or 3,4-butenyl.

In the context of this invention an alkynyl group designates a carbon chain  
30 containing one or more triple bonds, including di-yne, tri-yne and poly-yne. In a preferred embodiment the alkynyl group of the invention comprises of from two to six carbon atoms (C<sub>2-6</sub>-alkynyl), including at least one triple bond. In its most preferred embodiment the alkynyl group of the invention is ethynyl, 1,2- or 2,3-propynyl, 1,2-, 2,3- or 3,4-butyne.

35 In the context of this invention a cycloalkyl group designates a cyclic alkyl group, preferably containing of from three to seven carbon atoms (C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl), including cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

11

In the context of this invention a cycloalkyl-alkyl group designates a cycloalkyl group as defined above, which cycloalkyl group is substituted on an alkyl group as also defined above. Examples of preferred cycloalkyl-alkyl groups of the invention include cyclopropylmethyl and cyclopropylethyl.

5 In the context of this invention an alkoxy group designates an "alkyl-O-" group, wherein alkyl is as defined above.

In the context of this invention an alkoxy-alkyl group designates an "alkyl-O-alkyl-" group, wherein alkyl is as defined above.

10 O-alkyl-O-" group, wherein alkyl is as defined above.

In the context of this invention a thioalkoxy group designates a -SH group (sulfanyl or mercapto).

15 In the context of this invention a thioalkoxy group designates an "alkyl-S-" (alkylthio) group, wherein alkyl is as defined above. Likewise thioalkoxy-alkoxy, alkoxy-thioalkoxy, and thioalkoxy-thioalkoxy designates a thioalkoxy group as defined above, attached to another thioalkoxy group, or to an alkoxy group as defined above.

In the context of this invention an alkylcarbonyloxy group designates an "alkyl-CO-O-" group, wherein alkyl is as defined above.

20 In the context of this invention a mono- or polycyclic aryl group designates a monocyclic or polycyclic aromatic hydrocarbon group. Examples of preferred aryl groups of the invention include phenyl, indenyl, naphthyl, azulenyl, fluorenyl, and anthracenyl.

25 In the context of this invention an aralkyl group designates a mono- or polycyclic aryl group as defined above, which aryl group is attached to an alkyl group as also defined above. A preferred aralkyl group of the invention is benzyl.

In the context of this invention an aryloxy group designates an "aryl-O-" group, wherein aryl is a mono- or polycyclic aryl group as defined above.

30 In the context of this invention a mono-, bi- or poly-heterocyclic group is a mono- or polycyclic compound, which holds one or more heteroatoms in its ring structure. Preferred heteroatoms include nitrogen (N), oxygen (O), and sulphur (S). One or more of the ring structures may in particular be aromatic or partially saturated (i.e. a heteroaryl), or fully saturated.

Preferred heterocyclic monocyclic groups of the invention include 5- and 6-membered heterocyclic monocyclic groups.

35 Examples of preferred aromatic heterocyclic monocyclic groups of the invention include 1,3,2,4- or 1,3,4,5-dioxadiazolyl, dioxatriazinyl, dioxazinyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,2- or 1,3,4-dioxazolyl, 1,3,2,4- or 1,3,4,5-dithiadiazolyl, dithiatriazinyl, dithiazinyl, 1,2,3-dithiazolyl, 2- or 3-furanyl, furazanyl, 1,2 or 4-imidazolyl, isoindazolyl,

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

12

isothiazol-3,4 or 5-yl, isoxazol-3,4 or 5-yl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- or 1,3,4-oxadiazol-3,4 or 5-yl, oxatetrazinyl, oxatriazinyl, 1,2,3,4- or 1,2,3,5-oxatriazolyl, oxazol-2,4 or 5-yl, 2 or 3-pyrazinyl, 1,3 or 4-pyrazolyl, 3 or 4-pyridazinyl, 2,3 or 4-pyridinyl, 2,4 or 5-pyrimidinyl, 1,2 or 3-pyrrolyl (azolyl), 1,2,3,4- or 2,1,3,4-tetrazolyl, thiadiazol-3,4 or 5-yl, thiazol-2,4 or 5-yl, 2 or 3-thienyl, 1,2,3-, 1,2,4- or 1,3,5-triazinyl, and 1,2,3-, 1,2,4-, 2,1,3- or 4,1,2-triazolyl. Most preferred heterocyclic monocyclic groups of the invention include 1,2 or 3-pyrrolyl (azolyl), and 1-, 2- or 3-pyridinyl.

Examples of preferred saturated or partially saturated heterocyclic monocyclic groups of the invention include 1,3,5,6,2-dioxadiazinyl, 1,2,3,4,5-, 10 1,2,3,5,4-dioxadiazolyl, dioxanyl, 1,3-dioxolyl, 1,3,5,6,2-dithiadiazinyl, 1,2,3,4,5- or 1,2,3,5,4-dithiadiazolyl, 2-isoimidazolyl, isopyrrolyl, isotetrazolyl, 1,2,3- or 1,2,4-isotriazolyl, morpholinyl, oxadiazinyl, 1,2,4-, 1,2,6-, 1,3,2-, 1,3,6- or 1,4,2-oxazinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, piperidinyl, 1,2-, 1,3- or 1,4-pyranyl, and 1,2,3-pyrrolidinyl.

15 Examples of preferred bicyclic heteroaryl groups of the invention include benzimidazolyl, in particular 2,5 or 6-benzimidazolyl; 1,3-benzisodiazolyl, in particular 1,3-benzisodiazol-2,5 or 6-yl; 1,2- or 1,4-benzisothiazinyl, in particular 1,2- or 1,4-benzisothiazin-2,3,6 or 7-yl; 1,2- or 1,4-benzisoxazinyl, in particular 1,2- or 1,4-benzisoxazin-2,3,6 or 7-yl; 1,2- or 1,4-benzopyranyl, in particular 1,2- or 1,4- 20 benzopyran-2,3,6 or 7-yl; 1,3,2-, 1,4,2-, 2,3,1- or 3,1,4-benzoxazinyl, in particular 1,3,2-, 1,4,2-, 2,3,1- or 3,1,4-benzoxazin-2,3,6 or 7-yl; benzofuranyl, in particular 2,5 or 6-benzofuranyl; isobenzofuranyl, in particular 5 or 6-isobenzofuranyl; benzothiazolyl, in particular 5 or 6-benzothiazolyl; benzothieryl, in particular 2,5 or 6-benzothieryl; benzotriazolyl, in particular 5 or 6-benzotriazolyl; chromanyl, in particular 25 2,3,6 or 7-chromanyl; 4H-chromenyl, in particular 2,3,6 or 7-chromenyl; cinnolinyl, in particular 6 or 7-cinnolinyl; indanyl, in particular 2,5 or 6-indanyl; indazolyl, in particular 2,5 or 6-indazolyl; 1H-indazolyl, in particular 1H-indazol-2,5 or 6-yl; indolyl, in particular 2,5 or 6-indolyl; isoindolyl, in particular 2,5 or 6-isoindolyl; 3H-indolyl, in particular 3H-indol-2,5 or 6-yl; indolinyl, in particular 2,5 or 6-indolinyl; indoliziny, in 30 particular 2,5 or 6-indoliziny; 1,8-naphthyridinyl, in particular 1,8-naphthyridin-2,3,6 or 7-yl; phthalazinyl, in particular 6 or 7-phthalazinyl; purinyl, in particular 2 or 8-purinyl; pteridinyl, in particular 2,6 or 7-pteridinyl; quinolinyl, in particular 2,3,6 or 7-quinolinyl; isoquinolinyl, in particular 3,6 or 7-isoquinolinyl; quinazoliny, in particular 2,6 or 7-quinazoliny; 4H-quinoliziny, in particular 4H-quinolizin-2,3,7 or 8-yl; and quinoxaliny, in particular 2 or 6-quinoxaliny. 35

Most preferred bicyclic heteroaryl groups of the invention include indolyl, in particular 2,5 or 6-indolyl.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

13

In the context of this invention a hetero-alkyl group designates a mono- or poly-heterocyclic group as described above, which heterocyclic group is attached to an alkyl group as also defined above. Examples of preferred hetero-alkyl groups of the invention include furfuryl and picolyl.

5 In the context of this invention a fluorescent group is a functional group which can be detected by spectroscopic methods and may be selected from the group of naturally occurring fluorophores or chemically synthesized fluorescent groups, such as rhodamine, green fluorescent protein or fluorescein and its derivatives.

10

#### Pharmaceutically Acceptable Salts

The diazabicycloalkane derivatives of the invention may be provided in any form suitable for the intended administration. Suitable forms include pharmaceutically (i.e. physiologically) acceptable salts, and pre- or prodrug forms of the chemical  
15 compound of the invention.

Examples of pharmaceutically acceptable addition salts include, without limitation, the non-toxic inorganic and organic acid addition salts such as the hydrochloride derived from hydrochloric acid, the hydrobromide derived from hydrobromic acid, the nitrate derived from nitric acid, the perchlorate derived from perchloric acid, the phosphate derived from phosphoric acid, the sulphate derived from sulphuric acid, the formate derived from formic acid, the acetate derived from acetic acid, the aconate derived from aconitic acid, the ascorbate derived from ascorbic acid, the benzenesulphonate derived from benzenesulphonic acid, the benzoate derived from benzoic acid, the cinnamate derived from cinnamic acid, the  
20 citrate derived from citric acid, the embonate derived from embonic acid, the enantate derived from enanthic acid, the fumarate derived from fumaric acid, the glutamate derived from glutamic acid, the glycolate derived from glycolic acid, the lactate derived from lactic acid, the maleate derived from maleic acid, the malonate derived from malonic acid, the mandelate derived from mandelic acid, the methanesulphonate  
30 derived from methane sulphonic acid, the naphthalene-2-sulphonate derived from naphthalene-2-sulphonic acid, the phthalate derived from phthalic acid, the salicylate derived from salicylic acid, the sorbate derived from sorbic acid, the stearate derived from stearic acid, the succinate derived from succinic acid, the tartrate derived from tartaric acid, the toluene-p-sulphonate derived from p-toluene sulphonic acid, and the  
35 like. Such salts may be formed by procedures well known and described in the art.

Other acids such as oxalic acid, which may not be considered pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

14

intermediates in obtaining a diazabicycloalkane derivative of the invention and its pharmaceutically acceptable acid addition salt.

Metal salts of the diazabicycloalkane derivative of the invention include the alkali metal salts, such as the sodium salt of a chemical compound of the invention  
5 containing a carboxy group.

In the context of this invention the "onium salts" of N-containing compounds are also contemplated as pharmaceutically acceptable salts. Preferred "onium salts" include the alkyl-onium salts, the cycloalkyl-onium salts, and the cycloalkylalkyl-onium salts.

10 The diazabicycloalkane derivatives of the invention may be provided in dissoluble or indissoluble forms together with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. Dissoluble forms may also include hydrated forms such as the monohydrate, the dihydrate, the hemihydrate, the trihydrate, the tetrahydrate, and the like. In general, the dissoluble forms are considered equivalent  
15 to indissoluble forms for the purposes of this invention.

#### Steric Isomers

The diazabicycloalkane derivatives of the present invention may exist in (+) and (-) forms as well as in racemic forms ( $\pm$ ). The racemates of these isomers and  
20 the individual isomers themselves are within the scope of the present invention.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods and techniques. One way of separating the diastereomeric salts is by use of an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by  
25 treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optical active matrix. Racemic compounds of the present invention can thus be resolved into their optical antipodes, e.g., by fractional crystallisation of d- or l- (tartrates, mandelates, or camphorsulphonate) salts for example.

The diazabicycloalkane derivatives of the invention may also be resolved  
30 by the formation of diastereomeric amides by reaction of the chemical compounds of the present invention with an optically active activated carboxylic acid such as that derived from (+) or (-) phenylalanine, (+) or (-) phenylglycine, (+) or (-) camphanic acid or by the formation of diastereomeric carbamates by reaction of the chemical compound of the present invention with an optically active chloroformate or the like.

35 Additional methods for the resolving the optical isomers are known in the art. Such methods include those described by *Jaques J, Collet A, & Wilen S* in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

15

Optical active compounds can also be prepared from optical active starting materials.

#### Prodrugs

5 The diazabicycloalkane derivatives of the invention may be administered as such or in the form of a suitable prodrug. The term "prodrug" denotes a bioreversible derivative of the drug, the bioreversible derivative being therapeutically substantially inactive per se but being able to convert in the body to the active substance by an enzymatic or non-enzymatic process.

10 Thus examples of suitable prodrugs of the diazabicycloalkane derivatives of the invention include compounds obtained by suitable bioreversible derivatization of one or more reactive or derivatizable groups of the parent substance to result in a bioreversible derivative. The derivatization may be performed to obtain a higher bioavailability of the active substance, to stabilize an otherwise unstable active substance, to increase the lipophilicity of the substance administered, etc.

15 Examples of types of chemical substances, which may advantageously be administered in the form of prodrugs, are carboxylic acids, other acidic groups and amines, which may be rendered more lipophilic by suitable bioreversible derivatization. Examples of suitable groups include bioreversible esters or bioreversible amides. Amino acids are typical examples of substances, which, in their unmodified form, may have a low absorption upon administration. Suitable prodrug derivatives of amino acids will be one or both of the above-mentioned types of bioreversible derivatives.

#### 25 **Methods of Producing the Compounds**

The diazabicycloalkane derivatives of the invention may be prepared by any conventional method useful for the preparation of analogous compounds and as described in the examples below.

30 Starting materials for the processes described herein are known or can be prepared by known processes from commercially available materials, e.g. as described in the working examples.

Also, one diazabicycloalkane derivative of the invention can be converted to another compound of the invention using conventional methods.

#### 35 **Biological Activity**

The diazabicycloalkane derivatives of the present are found to be cholinergic ligands at the nicotinic acetyl choline receptors (nAChR), and modulators

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

16

of the monoamine receptors, in particular the biogenic amine transporters for serotonin (5-HT), dopamine (DA) and/or norepinephrine (NE).

In the context of this invention the term "modulator" covers agonists, partial agonists, antagonists and allosteric modulators of the particular receptor.

5 Due to their pharmacological profile the compounds of the invention may be useful for the treatment of diseases or conditions as diverse as CNS related diseases, PNS related diseases, diseases related to smooth muscle contraction, endocrine disorders, diseases related to neuro-degeneration, diseases related to inflammation, pain, and withdrawal symptoms caused by the termination of abuse of  
10 chemical substances.

In a preferred embodiment the compounds of the invention are used for the treatment of diseases, disorders, or conditions relating to the central nervous system. Such diseases or disorders includes anxiety, cognitive disorders, learning deficit, memory deficits and dysfunction, Alzheimer's disease, attention deficit, attention  
15 deficit hyperactivity disorder, Parkinson's disease, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Gilles de la Tourette's syndrome, depression, mania, manic depression, schizophrenia, obsessive compulsive disorders (OCD), panic disorders, eating disorders such as anorexia nervosa, bulimia and obesity, narcolepsy, nociception, AIDS-dementia, senile dementia, periferic neuropathy, autism, dyslexia,  
20 tardive dyskinesia, hyperkinesia, epilepsy, bulimia, post-traumatic syndrome, social phobia, sleeping disorders, pseudodementia, Ganser's syndrome, pre-menstrual syndrome, late luteal phase syndrome, chronic fatigue syndrome, mutism, trichotillomania, and jet-lag.

In another preferred embodiment the compounds of the invention may be  
25 useful for the treatment of diseases, disorders, or conditions associated with smooth muscle contractions, including convulsive disorders, angina pectoris, premature labour, convulsions, diarrhoea, asthma, epilepsy, tardive dyskinesia, hyperkinesia, premature ejaculation, and erectile difficulty.

In yet another preferred embodiment the compounds of the invention may  
30 be useful for the treatment of endocrine disorders, such as thyrotoxicosis, pheochromocytoma, hypertension and arrhythmias.

In still another preferred embodiment the compounds of the invention may be useful for the treatment of neurodegenerative disorders, including transient anoxia and induced neuro-degeneration.

35 In even another preferred embodiment the compounds of the invention may be useful for the treatment of inflammatory diseases, disorders, or conditions, including inflammatory skin disorders such as acne and rosacea, Chron's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, and diarrhoea.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

17

In still another preferred embodiment the compounds of the invention may be useful for the treatment of mild, moderate or even severe pain of acute, chronic or recurrent character, as well as pain caused by migraine, postoperative pain, and phantom limb pain.

5 Finally the compounds of the invention may be useful for the treatment of withdrawal symptoms caused by termination of use of addictive substances. Such addictive substances include nicotine containing products such as tobacco, opioids such as heroin, cocaine and morphine, benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs, and alcohol. Withdrawal from addictive substances is in general a traumatic  
10 experience characterised by anxiety and frustration, anger, anxiety, difficulties in concentrating, restlessness, decreased heart rate and increased appetite and weight gain.

In this context "treatment" covers treatment, prevention, prophylactics and alleviation of withdrawal symptoms and abstinence as well as treatment resulting in a  
15 voluntary diminished intake of the addictive substance.

In another aspect, the compounds of the invention are used as diagnostic agents, e.g. for the identification and localisation of nicotinic receptors in various tissues. For this purpose the stannate derivatives of the invention are particularly  
20 useful.

### Neuroimaging

The diazabicycloalkane derivatives of the invention, in particular those being selective for the nicotinic receptor subtype  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  and/or  $\alpha 7$  may be useful as diagnostic tools or monitoring agents in various diagnostic methods, and in particular  
25 for *in vivo* receptor imaging (neuroimaging).

In another aspect of the invention a method for the non-invasive determination of the distribution of a tracer compound inside a whole, intact living animal or human body using a physical detection method is provided. According to this method a tracer compound is a compound of the invention, or any of its  
30 enantiomers or any mixture of enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in labelled or unlabelled form.

In a preferred embodiment the physical detection method is selected from PET, SPECT; MRS, MRI, CAT, or combinations thereof.

The compounds of the invention may be used in their labelled or unlabelled  
35 form. In the context of this invention "label" stands for the binding of a marker to the compound of interest that will allow easy quantitative detection of said compound.

The labelled compound of the invention preferably contains at least one radionuclide as a label. Positron emitting radionuclides are all candidates for usage.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

18

In the context of this invention the radionuclide is preferably selected from  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^3\text{H}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Examples of commercially available labelling agents, which can be used in the preparation of the labelled compounds of the present invention are  $^{11}\text{C}]\text{O}_2$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  
5 and  $\text{NaI}$  with different isotopes of Iodine. In particular  $[\text{C}^{11}]\text{O}_2$  may be converted to a  
 $^{11}\text{C}$ -methylating agent, such as  $^{11}\text{C}]\text{H}_3$  or  $^{11}\text{C}$ -methyl triflate.

Labelled compounds containing e.g.  $^{125}\text{I}$  labelled 1-iodoprop-1-en-3-yl as  
substituent on N-8 may be prepared as described in the art [*Elmaleh, et al.*; *J. Nucl.*  
*Med.* 1996 **37** 1197-1202].

10 Labelled compounds containing e.g.  $^{18}\text{F}$ -alkyl substituted N-8 may be  
prepared as described in the art, e.g. in WO 96/39198.

The tracer compound can be selected in accordance with the detection  
method chosen.

In one preferred embodiment, the labelled or unlabelled compound of the  
15 invention can be detected by a suitable spectroscopic method, in particular UV  
spectroscopy and/or fluorescence spectroscopy.

In another preferred embodiment, the compounds of the invention labelled  
by incorporation of an isotope into the molecule, which may in particular be an isotope  
of the naturally occurring atoms including deuterium, tritium,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  
20 and  $^{18}\text{F}$ , the isotope incorporation may be measured by conventional scintillation  
counting techniques.

In a third preferred embodiment, the physical method for detecting said  
tracer compound of the present invention is selected from Position Emission  
Tomography (PET), Single Photon Imaging Computed Tomography (SPECT),  
25 Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), Magnetic Resonance Imaging (MRI), and  
Computed Axial X-ray Tomography (CAT), or combinations thereof.

Before conducting the method of the present invention, a diagnostically  
effective amount of a labelled or unlabelled compound of the invention is administered  
to a living body, including a human.

30 The diagnostically effective amount of the labelled or unlabelled compound  
of the invention to be administered before conducting the in-vivo method for the  
present invention is within a range of from 0.1 ng to 100 mg per kg body weight,  
preferably within a range of from 1 ng to 10 mg per kg body weight.

### 35 **Pharmaceutical Compositions**

In another aspect the invention provides novel pharmaceutical  
compositions comprising a therapeutically effective amount of the diazabicycloalkane  
derivative of the invention.

While a diazabicycloalkane derivative of the invention for use in therapy may be administered in the form of the raw chemical compound, it is preferred to introduce the active ingredient, optionally in the form of a physiologically acceptable salt, in a pharmaceutical composition together with one or more adjuvants, excipients, 5 carriers, buffers, diluents, and/or other customary pharmaceutical auxiliaries.

In a preferred embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions comprising the diazabicycloalkane derivative of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefore, and, optionally, other therapeutic 10 and/or prophylactic ingredients, known and used in the art. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not harmful to the recipient thereof.

Pharmaceutical compositions of the invention may be those suitable for oral, rectal, bronchial, nasal, topical (including buccal and sub-lingual), transdermal, 15 vaginal or parenteral (including cutaneous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal, intravenous, intraarterial, intracerebral, intraocular injection or infusion) administration, or those in a form suitable for administration by inhalation or insufflation, including powders and liquid aerosol administration, or by sustained release systems. Suitable examples of sustained release systems include 20 semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the compound of the invention, which matrices may be in form of shaped articles, e.g. films or microcapsules.

The diazabicycloalkane derivative of the invention, together with a conventional adjuvant, carrier, or diluent, may thus be placed into the form of 25 pharmaceutical compositions and unit dosages thereof. Such forms include solids, and in particular tablets, filled capsules, powder and pellet forms, and liquids, in particular aqueous or non-aqueous solutions, suspensions, emulsions, elixirs, and capsules filled with the same, all for oral use, suppositories for rectal administration, and sterile injectable solutions for parenteral use. Such pharmaceutical compositions 30 and unit dosage forms thereof may comprise conventional ingredients in conventional proportions, with or without additional active compounds or principles, and such unit dosage forms may contain any suitable effective amount of the active ingredient commensurate with the intended daily dosage range to be employed.

The diazabicycloalkane derivative of the present invention can be 35 administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise, as the active component, either a chemical compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt of a chemical compound of the invention.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

20

For preparing pharmaceutical compositions from a diazabicycloalkane derivative of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. Solid carriers can be one or more  
5 substances, which may also act as diluents, flavouring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid, which is in a mixture with the finely divided active component.

10 In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding capacity in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from five or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatine, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and  
15 the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as carrier providing a capsule in which the active component, with or without carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders,  
20 capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glyceride or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed  
25 homogeneously therein, as by stirring. The molten homogenous mixture is then poured into convenient sized moulds, allowed to cool, and thereby to solidify.

Compositions suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or sprays containing in addition to the active ingredient such carriers as are known in the art to be appropriate.

30 Liquid preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water-propylene glycol solutions. For example, parenteral injection liquid preparations can be formulated as solutions in aqueous polyethylene glycol solution.

The diazabicycloalkane derivative of the present invention may thus be  
35 formulated for parenteral administration (e.g. by injection, for example bolus injection or continuous infusion) and may be presented in unit dose form in ampoules, pre-filled syringes, small volume infusion or in multi-dose containers with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions, or

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

21

emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulation agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form, obtained by aseptic isolation of sterile solid or by lyophilization from solution, for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, 5 pyrogen-free water, before use.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavours, stabilising and thickening agents, as desired.

10 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, or other well known suspending agents.

Also included are solid form preparations, which preparations are intended converted shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such 15 liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavours, stabilisers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

For topical administration to the epidermis the diazabicycloalkane 20 derivative may be formulated as ointments, creams or lotions, or as a transdermal patch. Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents, 25 thickening agents, or colouring agents.

Compositions suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active agent in a flavoured base, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert base such as gelatine and glycerine or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the 30 active ingredient in a suitable liquid carrier.

Solutions or suspensions are applied directly to the nasal cavity by conventional means, for example with a dropper, pipette or spray. The compositions may be provided in single or multi-dose form. In the latter case of a dropper or pipette this may be achieved by the patient administering an appropriate, predetermined 35 volume of the solution or suspension. In the case of a spray, this may be achieved for example by means of a metering atomising spray pump.

Administration to the respiratory tract may also be achieved by means of an aerosol formulation in which the active ingredient is provided in a pressurised pack

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

22

with a suitable propellant such as a chlorofluorocarbon (CFC) for example dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, or dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide, or other suitable gas. The aerosol may conveniently also contain a surfactant such as lecithin. The dose of drug may be controlled by provision of a metered valve.

5 Alternatively the active ingredients may be provided in the form of a dry powder, for example a powder mix of the compound in a suitable powder base such as lactose, starch, starch derivatives such as hydroxypropylmethyl cellulose and polyvinylpyrrolidone (PVP). Conveniently the powder carrier will form a gel in the nasal cavity. The powder composition may be presented in unit dose form for  
10 example in capsules or cartridges of, e.g., gelatine, or blister packs from which the powder may be administered by means of an inhaler.

In compositions intended for administration to the respiratory tract, including intranasal compositions, the compound will generally have a small particle size for example of the order of 5 microns or less. Such a particle size may be  
15 obtained by means known in the art, for example by micronization.

When desired, compositions adapted to give sustained release of the active ingredient may be employed.

The pharmaceutical preparations are preferably in unit dosage forms. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate  
20 quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packaged tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

25 Tablets or capsules for oral administration and liquids for intravenous administration and continuous infusion are preferred compositions.

Further details on techniques for formulation and administration may be found in the latest edition of Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

30 A therapeutically effective dose refers to that amount of active ingredient, which ameliorates the symptoms or condition. Therapeutic efficacy and toxicity, e.g.  $ED_{50}$  and  $LD_{50}$ , may be determined by standard pharmacological procedures in cell cultures or experimental animals. The dose ratio between therapeutic and toxic effects is the therapeutic index and may be expressed by the ratio  $LD_{50}/ED_{50}$ .

35 Pharmaceutical compositions exhibiting large therapeutic indexes are preferred.

The dose administered must of course be carefully adjusted to the age, weight and condition of the individual being treated, as well as the route of

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

23

administration, dosage form and regimen, and the result desired, and the exact dosage should of course be determined by the practitioner.

The actual dosage depend on the nature and severity of the disease being treated and the route of administration, and is within the discretion of the physician, 5 and may be varied by titration of the dosage to the particular circumstances of this invention to produce the desired therapeutic effect. However, it is presently contemplated that pharmaceutical compositions containing of from about 0.01 to about 500 mg of active ingredient per individual dose, preferably of from about 0.1 to about 100 mg, most preferred of from about 1 to about 10 mg, are suitable for 10 therapeutic treatments.

The active ingredient may be administered in one or several doses per day. A satisfactory result can, in certain instances, be obtained at a dosage as low as 0.01 µg/kg i.v. and 0.1 µg/kg p.o. The upper limit of the dosage range is presently considered to be about 10 mg/kg i.v. and 100 mg/kg p.o. Preferred ranges are from 15 about 0.1 µg/kg to about 10 mg/kg/day i.v., and from about 1 µg/kg to about 100 mg/kg/day p.o.

#### Assay Kits

In still another aspect the invention provides an assay kit comprising the 20 pharmaceutical composition of the invention in a unit dosage form in a suitable container. In a more preferred embodiment the assay kit of the invention further comprises a stabilising composition.

#### Methods of Therapy

25 The compounds of the present invention are modulators of the nicotinic receptor and/or of the monoamine receptors, which modulators are useful for the treatment of diseases or disorders related to the cholinergic receptors, and in particular the nicotinic acetyl choline receptor (nAChR), the monoamine receptors, in particular the serotonin receptor (5-HT<sub>1</sub>), the dopamine receptor (DAR) and the 30 norepinephrine receptor (NER), and of the biogenic amine transporters for serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE).

Due to their pharmacological profile the compounds of the invention may be useful for the treatment of diseases or disorders as diverse as those related to the cholinergic system of the central nervous system (CNS), the peripheral nervous 35 system (PNS), diseases or disorders related to smooth muscle contraction, endocrine diseases or disorders, diseases or disorders related to neuro-degeneration, diseases or disorders related to inflammation, pain, and withdrawal symptoms caused by the termination of abuse of chemical substances.

Therefore, in another aspect, the invention relates to the a method of the treatment or alleviation of a disease, disorder or condition of a living animal body, including a human, which disorder, disease or condition is responsive to modulation of cholinergic receptors and/or monoamine receptors, which method comprises the 5 step of administering to such a living animal body in need thereof, a therapeutically effective amount of a diazabicycloalkane derivative of the invention.

In the context of this invention the term "treating" covers treatment, prevention, prophylaxis or alleviation, and the term "disease" covers illnesses, diseases, disorders and conditions related to the disease in question.

10 In a preferred embodiment the disease or disorder of the central nervous system is anxiety, cognitive disorders, learning deficit, memory deficits and dysfunction, Alzheimer's disease, attention deficit, attention deficit hyperactivity disorder, Parkinson's disease, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Gilles de la Tourettes syndrome, depression, mania, manic depression, 15 schizophrenia, obsessive compulsive disorders (OCD), panic disorders, eating disorders such as anorexia nervosa, bulimia and obesity, narcolepsy, nociception, AIDS-dementia, senile dementia, periferic neuropathy, autism, dyslexia, tardive dyskinesia, hyperkinesia, epilepsy, bulimia, post-traumatic syndrome, social phobia, chronic fatigue syndrome, sleeping disorders, pseudodementia, Ganser's syndrome, 20 pre-menstrual syndrome, late luteal phase syndrome, chronic fatigue syndrome, mutism, trichotillomania, and jet-lag.

In another preferred embodiment the disease or disorder caused by or related to smooth muscle contraction is a convulsive disorder, angina pectoris, premature labour, convulsions, diarrhoea, asthma, epilepsy, tardive dyskinesia, 25 hyperkinesia, premature ejaculation, and erectile difficulty.

In a third preferred embodiment the endocrine disorder is thyrotoxicosis, pheochromocytoma, hypertension and arrhythmias.

In a fourth preferred embodiment the neuro-degenerative disease is transient anoxia and induced neurodegeneration.

30 In a fifth preferred embodiment the disease or disorder caused by or related to inflammation is an inflammatory skin disorder such as acne and rosacea, Chron's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, and diarrhoea.

In a sixth preferred embodiment pain is a mild, a moderate or a severe pain of acute, chronic or recurrent character, a pain caused by migraine, a postoperative 35 pain, or a phantom limb pain.

In a seventh preferred embodiment the addictive substance is a nicotine containing product such as tobacco, an opioids such as heroin, cocaine or morphine, a benzodiazepine or a benzodiazepin-like drug, or alcohol.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

25

It is at present contemplated that a suitable dosage lies within the range of from about 0.1 to about 500 milligram of active substance daily, more preferred of from about 10 to about 70 milligram of active substance daily, administered once or twice a day, dependent as usual upon the exact mode of administration, form in which  
5 administered, the indication toward which the administration is directed, the subject involved and the body weight of the subject involved, and further the preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

**EXAMPLES**

10

The invention is further illustrated with reference to the following examples, which are not intended to be in any way limiting to the scope of the invention as claimed.

**Example 1**15 **General**

All reactions involving air sensitive reagents or intermediates are performed under nitrogen and in anhydrous solvents. Magnesium sulphate is used as drying agent in the workup-procedures and solvents are evaporated under reduced pressure. The products are normally isolated as salts by stirring the free base with an excessive  
20 amount of a saturated solution of fumaric acid salt in a mixture of methanol and diethyl ether (1:9).

**Starting materials**3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-one;25 

Was prepared according to *Garrison GL; J. Org. Chem.* 1993 **58** 7670-7678.

3-Benzyl-7H-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane30 

The title compound is prepared from 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane according to method B.

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane35 

The title compound is prepared by LiAlH<sub>4</sub>-reduction of 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane-2,6-dione (see *Wood G and Woo EP; Canadian Journal of Chemistry* 1968 **46** 3713-3717).

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane-2,6-dione

The title compound is prepared by a double Schmidt reaction from bicyclo-[2.2.2]-octane-2,5-dione using BzN<sub>3</sub> (see e.g. *Desai P et. al.; J. Am. Chem. Soc.*

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

26

2000 122 7226-7232, and Alvarez SG and Alvarez MT; *Synthesis* 1997 413-414) as reagent to achieve the right regiochemistry.

2,8-Diazabicyclo-[3.3.3]-undecane; and

5 2,6-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane

The title compound is prepared by a double Schmidt reaction from bicyclo-[3.2.2]-octane-6,8-dione using sodium azide as reagent to achieve the right regiochemistry.

10 2,8-Diazabicyclo-[3.3.2]-decane; and

2,6-diazabicyclo-[3.3.2]-decane

The title compound is prepared by a double Schmidt reaction from bicyclo-[2.2.2]-octane-2,5-dione using sodium azide as reagent to achieve the right regiochemistry.

15

5,7-dioxobicyclo-[2.2.2]-oct-2-ene

The title compound is as described by Hill RK et. al., *J. Org. Chem.* 1985 50 5528-5533.

20 **Method A**

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (Intermediate)

A mixture of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-one (13.2 g, 41.3 mmol), potassium hydroxide (13.9 g, 248 mmol), hydrazine hydrate (15.4 ml, 496 mmol), diethylene glycol (200 ml) and mesitylene (300 ml) was heated at 200°C with a Dean & Stark water collector overnight.

25

Aqueous sodium hydroxide (400 ml, 1 M) was added, and the mixture was extracted with diethyl ether (2 x 300 ml). The organic phase was back extracted with sodium hydroxide (300 ml, 1 M) to remove diethylene glycol.

The product (verified by nmr and GC-MS) was isolated as an oil: 12.65 g (100%).

30

**Method B**

3-Benzyl-7-H-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (Intermediate)

A stirred mixture of 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (16.3 g, 52.1 mmol) and methanol (150 ml) was equilibrated with an atmosphere of nitrogen. Formic acid (13.76 ml, 365 mmol) and palladium on carbon (5.0 g, 10%) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight.

35

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

27

Aqueous sodium hydroxide (300 ml, 1M) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 200 ml).

Pure product (verified by nmr and GC-MS) was isolated as an oil (6.5 g, 57%).

5

3-*H*-7-(2-Quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound B1)

Was prepared according to method B from 3-Benzyl-7-(2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane. Mp. 147.0-153.0°C.

10 3-*H*-7-(6-phenyl-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound B2)

Was prepared according to method B from 3-benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane. Mp 177.5-180.7°C.

15 3-*H*-7-*tert*-butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (Intermediate)

Was prepared from 3-benzyl-7-*tert*-butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane according to method B.

#### Method C

20 3-Benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound C1)

A mixture of 3-benzyl-7-*H*-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (2.0 g, 9.2 mmol), 3-chloro-6-phenyl-pyridazine (5.3 g, 27.6 mmol) and 1,4-dioxane (5 ml) was stirred at 100 °C for 90 minutes. Aqueous sodium hydroxide (50 ml, 1 M) was added

25 and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 50 ml).

The crude mixture was purified by silica gel column chromatography, using a mixture of heptane and ethyl acetate (1:2) as solvent. The corresponding salt was obtained by addition of a diethyl ether and methanol mixture (9:1), saturated with fumaric acid. Mp. 172.5-174°C.

30

3-Benzyl-7-(4-methyl-2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (Compound C2)

Was prepared according to method C.

3-Benzyl-7-(2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound C3)

35

Was prepared according to method C. Mp. 56.1-56.8°C.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

28

3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound C4)

Was prepared according to method C from 3,6-dichloropyridazine. Mp. 204-205°C.

5

3-Benzyl-7-(6-chloro-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound C5)

Was prepared according to method C from 2,6-dichloropyrazine. Mp. 183.1-183.3°C.

10

3-Benzyl-7-(6-nitro-2-quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound C6)

Was prepared according to method C from 2-chloro-6-nitroquinoline. Mp. 168-172°C.

15

3-Benzyl-8-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decane fumaric acid salt (Compound C7); and

8-Benzyl-3-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decane fumaric acid salt (Compound C8)

20

The title compounds are prepared using the sequence described above: Starting from 3,6-dichloropyridazine and 3,8-dibenzyl-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decane, from 3,8-dibenzyl-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decan-10-one using *N*-benzyl-homo-4-piperidone in the same manner as *N*-benzyl-4-piperidone as described above.

25

3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane (Compound C9)

The title compound is prepared from 3-benzyl-7*H*-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane and 3,6-dichloropyridazine according to method C.

30

3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane (Compound C10)

The title compound is prepared as described for 3-benzyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane starting from the higher homologue bicyclo-[3.2.2]-nonane-6,8-dione.

35

8-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-*H*-2,8-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane (Compound C11)

The title compound is prepared from 2,8-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane according to method C.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

29

6-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-H-2,6-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane (Compound C12)

The title compound is prepared from 2,8-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane according to method C.

5 8-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-H-2,8-diazabicyclo-[3.3.2]-decane (Compound C13)

The title compound is prepared from 2,8-diazabicyclo-[3.3.2]-decane according to method C.

6 6-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-H-2,6-diazabicyclo-[3.3.2]-decane (Compound C14)

10 The title compound is prepared from 2,6-diazabicyclo-[3.3.2]-decane according to method C.

**Method D**15 3-Methyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound D1)

A mixture of 3-H-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (0.50 g, 3.6mmol), conc. formic acid (5 ml) and formaldehyde (5 ml) was stirred at reflux for 1.5 hours. The mixture was evaporated. Aqueous sodium hydroxide (50 ml, 1 M) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 50 ml). The corresponding salt was obtained by addition of a diethyl ether and methanol mixture (9:1), saturated with fumaric acid. Mp. 213.9-220.8°C.

20 3-Methyl-7-(2-quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound D2)

25 Was prepared from 3-H-7-(2-quinolinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane according to method D

30 3-Allyl-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound D3)

A mixture of 3-H-7-(6-phenyl-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (0.50 g, 1.8 mmol), potassium carbonate (0.25 g, 1.8 mmol), allyl bromide (0.17 ml, 1.8 mmol) and DMF (5 ml) was stirred at 80°C. Aqueous sodium hydroxide (20 ml, 1 M) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 10 ml). The crude mixture was purified by silica gel column chromatography, using a mixture of 35 dichloromethane, methanol, aqueous ammonia (89, 10, 1) as solvent. The corresponding salt was obtained by addition of a diethyl ether and methanol mixture (9:1), saturated with fumaric acid. Yield 110 mg Mp. 183.5-187.6°C.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

30

**Method E**3-*Tert*-butoxycarbonyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (Intermediate)

A mixture of 3-*H*-7-*tert*-butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (2.0 g, 8.8 mmol), 3,6-dichloropyridazine (2.6 g, 17.7 mmol) and dioxane (5 ml) was stirred at 90°C for 3 hours. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography, using a mixture of heptane and ethyl acetate (1:2) as solvent. Yield 380 mg (13%).

10 3-*Tert*-butoxycarbonyl-7-(6-chloro-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (Intermediate)

Was prepared according to method E.

**Method F**

15 3-*H*-7-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound F1)

A mixture of 3-*tert*-butoxycarbonyl-7-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (0.38 g, 1.1 mmol), trifluoroacetic acid (1.7 ml) and dichloromethane (5 ml) was stirred at room temperature for 2 hours. Aqueous sodium hydroxide (50 ml, 1 M) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 50 ml). The crude mixture was purified by silica gel column chromatography, using a mixture of dichloromethane, methanol, aqueous ammonia (89:10:1) as solvent. The corresponding salt was obtained by addition of a diethyl ether and methanol mixture (9:1), saturated with fumaric acid. Yield 110 mg. Mp. 25 195.5-196.5°C.

3-*H*-7-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane fumaric acid salt (Compound F2)

Was prepared according to method F. Mp. 180.3-181.9°C.

30

3-Benzyl-7-*tert*-butoxycarbonyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (Intermediate)

A mixture of 3-benzyl-7-*H*-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane (6.8 g, 31.2 mmol), aqueous, saturated sodium hydrogencarbonate (83 ml, 94 mmol), *tert*-butoxycarbonylanhydride (6.83 g, 31.2 mmol) and dichloromethane (80 ml) was stirred at room temperature for 3 hours. The organic phase was separated and was washed with water (50 ml). Yield 9.9 g (100%).

**Example 2*****In vitro* inhibition of <sup>3</sup>H-5-Hydroxytryptamine (<sup>3</sup>H-5-HT, Serotonin) Uptake in Cortical Synaptosomes**

Serotonin transporters/uptake sites on nerve terminals presumably function to terminate neuronal signalling by removing serotonin from the synaptic cleft. The activity of the serotonin transporter integral protein can be measured *in vitro* by synaptosomal uptake of <sup>3</sup>H-5-hydroxytryptamine.

Preparations are performed at 0-4°C unless otherwise indicated. Cerebral cortices from male Wistar rats (150-200 g) are homogenized for 5-10 sec in 100 volumes of ice-cold 0.32M sucrose containing 1 mM pargyline using a motor driven teflon pestle in a glass homogenizing vessel. Monoamine oxidase activity will be inhibited in the presence of pargyline. The homogenate is centrifuged at 1000 x g for 10 min. The resulting supernatant is then centrifuged at 27,000 x g for 50 min and the supernatant is discarded. The pellet (P<sub>2</sub>) is re-suspended in oxygenated (equilibrated with an atmosphere of 96% O<sub>2</sub>: 4% CO<sub>2</sub> for at least 30 min) Krebs-Ringer incubation buffer (1000 ml per g of original tissue) at pH 7.2 containing 122 mM NaCl, 0.16 mM EDTA, 4.8 mM KCl, 12.7 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 3.0 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 mM glucose and 1 mM ascorbic acid.

Aliquots of 4.0 ml tissue suspension are added to 100 µl of test solution and 100 µl of <sup>3</sup>H-5-HT (1 nM, final concentration), mixed and incubated for 30 min at 37°C. Non-specific uptake is determined using citalopram (1 µM, final concentration). After incubation the samples are poured directly onto Whatman GF/C glass fibre filters under suction. The filters are then washed three times with 5 ml of ice-cold 0.9% (w/v) NaCl solution. The amount of radioactivity on the filters is determined by conventional liquid scintillation counting. Specific uptake is calculated as the difference between total uptake and non-specific uptake.

25-75% inhibition of specific binding must be obtained, before calculation of an IC<sub>50</sub>.

The test value is given as IC<sub>50</sub> (the concentration (µM) of the test substance which inhibits the specific binding of <sup>3</sup>H-5-HT by 50%).

$$IC_{50} = (\text{applied test substance concentration, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1\right)}$$

where C<sub>0</sub> is specific binding in control assays and C<sub>x</sub> is the specific binding in the test assay (the calculations assume normal mass-action kinetics).

The results are presented in Table 1 below.

**Table 1**  
***In vitro* Inhibition of <sup>3</sup>H-5-Hydroxytryptamine**

Compound	Compound No.	IC <sub>50</sub> (μM)
3-Benzyl-7-(2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane	C3	0.022
3-Benzyl-7-(6-nitro-2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane	C6	0.0057

5

**Example 3*****In vitro* Inhibition of <sup>3</sup>H-Cytisine Binding**

Molecular biology studies have elucidated that there are at least ten nicotinic receptor genes in the brain. The predominant subtype with high affinity for nicotine is comprised of α<sub>4</sub> and β<sub>2</sub> subunits. nAChRs of the latter type can selectively be labelled by the nicotine agonist <sup>3</sup>H-cytisine.

Preparations are performed at 0-4°C. Cerebral cortices from male Wistar rats (150-250 g) are homogenized for 20 sec in 15 ml Tris, HCl (50 mM, pH 7.4) containing 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub> and 2.5 mM CaCl<sub>2</sub> using an Ultra-Turrax homogenizer. The homogenate is centrifuged at 27,000 x g for 10 min. The supernatant is discarded and the pellet is resuspended in fresh buffer and centrifuged a second time. The final pellet is resuspended in fresh buffer (35 ml per g of original tissue) and used for binding assays.

Aliquots of 500 μl homogenate are added to 25 μl of test solution and 25 μl of <sup>3</sup>H-cytisine (1 nM, final concentration), mixed and incubated for 90 min at 2°C. Non-specific binding is determined using (-)-nicotine (100 μM, final concentration). After incubation the samples are added 5 ml of ice-cold buffer and poured directly onto Whatman GF/C glass fibre filters under suction and immediately washed with 2 x 5 ml ice-cold buffer. The amount of radioactivity on the filters is determined by conventional liquid scintillation counting. Specific binding is total binding minus non-specific binding.

The test value is given as an IC<sub>50</sub> (the concentration (μM) of the test substance which inhibits the specific binding of <sup>3</sup>H-cytisine by 50%).

The IC<sub>50</sub> value is determined from the inhibition curve. If a full curve is not available a 25-75% inhibition of specific binding must be obtained, before calculation of an IC<sub>50</sub>.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

33

$$IC_{50} = (\text{applied test substance concentration, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1\right)}$$

where  $C_0$  is specific binding in control assays and  $C_x$  is the specific binding  
5 in the test assay (the calculations assume normal mass-action kinetics).

The results are presented in Table 2 below.

**Table 2**

*In vitro* Inhibition of  $^3\text{H}$ -cytisine Binding

10

Compound	Compound No.	IC <sub>50</sub> (μM)
3-H-7-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane	F1	0.0030
3-H-7-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane	F2	0.0034

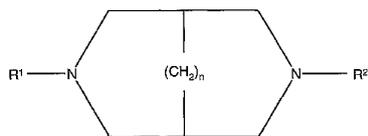
WO 02/096911

PCT/DK02/00347

34

## CLAIMS:

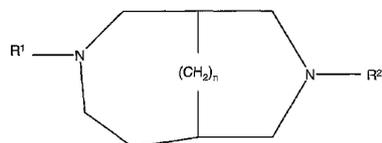
1. A diazabicycloalkane derivative selected from those represented by Formula I,



(I)

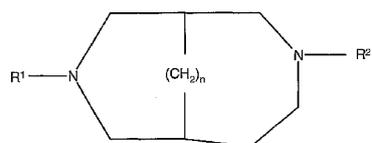
5

by Formula II,



(II)

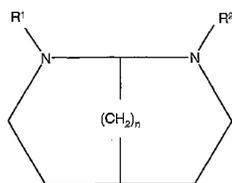
by Formula III,



(III)

10

by Formula IV,



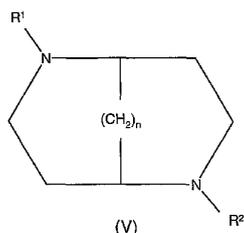
(IV)

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

35

and by Formula V,



5 in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof;

wherein

10 n represents 1, 2 or 3;

R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, alkenyl, alkenyl-alkyl, alkynyl, alkynyl-alkyl, an aryl group, an aralkyl group or a fluorescent group,

15 which aryl groups may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro;

and/or which aryl groups may be substituted with one or more fluorescent groups; and

20 R<sup>2</sup> represents a mono- or poly-cyclic aryl group, or a mono- or poly-heterocyclic group,

which aryl and heterocyclic groups may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro;

25 or which heterocyclic group may be substituted once with another mono- or poly-heterocyclic group, a mono- or polycyclic aryl group, or a mono- or polycyclic aralkyl group;

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

36

and/or which heterocyclic group may be substituted with one or more fluorescent groups.

2. The diazabicycloalkane derivative of claim 1, wherein R<sup>2</sup> represents
- 5 a monocyclic 5- or 6-membered, saturated, partially saturated or unsaturated heterocyclic group; or
- a bi-cyclic heterocyclic group composed of a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group with one heteroatom, fused to a benzene ring or fused to another monocyclic 5- or 6-membered, saturated, partially saturated or
- 10 unsaturated heterocyclic group;
- which heterocyclic groups may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, methylenedioxy, hydroxy, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, aryloxy, sulfhydryl, thioalkoxy, alkylcarbonyloxy, halogen, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, and nitro;
- 15 or which heterocyclic groups may be substituted once with another mono- or poly-heterocyclic group, a mono- or polycyclic aryl group, or a mono- or polycyclic aralkyl group;
- and/or which heterocyclic groups may be substituted with one or more
- 20 fluorescent groups.
3. The diazabicycloalkane derivative of claim 2, wherein R<sup>2</sup> represents a pyridyl, a pyrazinyl, a pyridazinyl, or a quinolinyl group,
- which heterocyclic group may be substituted one or more times with
- 25 substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkoxy, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.
4. The diazabicycloalkane derivative of any of claims 1-3, wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl.
- 30
5. The diazabicycloalkane derivative of Formula I of claim 1, wherein
- n is 1, 2 or 3;
- R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and
- R<sup>2</sup> represents a pyrazinyl, a pyridazinyl or a quinolinyl group, which
- 35 heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

37

6. The diazabicycloalkane derivative of claim 5, which is  
3-*H*-7-(2-Quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-*H*-7-(6-phenyl-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-Benzyl-7-(6-phenyl-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
5 3-Benzyl-7-(4-methyl-2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-Benzyl-7-(2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-Benzyl-7-(6-chloro-2-pyraziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-Benzyl-7-(6-nitro-2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
10 3-Methyl-7-(6-phenyl-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-Methyl-7-(2-quinoliny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-Allyl-7-(6-phenyl-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-*H*-7-(6-Chloro-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
3-*H*-7-(6-Chloro-2-pyraziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonane;  
15 3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.2]-decane; or  
3-Benzyl-7-(6-chloro-3-pyridaziny)-3,7-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane;  
in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of  
enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.
- 20 7. The diazabicycloalkane derivative of Formula II of claim 1, wherein  
n is 1 or 2;  
R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and  
R<sup>2</sup> represents a pyraziny, a pyridaziny or a quinoliny group, which  
heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents  
25 selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or  
naphthyl.
8. The diazabicycloalkane derivative of claim 7, which is  
3-Benzyl-8-(6-chloro-3-pyridaziny)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decane; or  
30 8-Benzyl-3-(6-chloro-3-pyridaziny)-3,8-diazabicyclo-[4.3.1]-decane;  
in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of  
enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.
9. The diazabicycloalkane derivative of Formula IV of claim 1, wherein  
35 n is 1, 2 or 3;  
R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and  
R<sup>2</sup> represents a pyraziny, a pyridaziny or a quinoliny group, which  
heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

38

selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or naphthyl.

10. The diazabicycloalkane derivative of claim 9, which is  
5 8-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-*H*-2,8-diazabicyclo-[3.3.2]-decane; or  
8-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-*H*-2,8-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane;  
in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of  
enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.
- 10 11. The diazabicycloalkane derivative of Formula V of claim 1, wherein  
n is 1, 2 or 3;  
R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl or benzyl; and  
R<sup>2</sup> represents a pyrazinyl, a pyridazinyl or a quinolinyl group, which  
heterocyclic group may be substituted one or more times with substituents  
15 selected from the group consisting of alkyl, halogen, CF<sub>3</sub>, CN, nitro, phenyl or  
naphthyl.
12. The diazabicycloalkane derivative of claim 11, which is  
6-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-*H*-2,6-diazabicyclo-[3.3.2]-decane; or  
20 6-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-2-*H*-2,6-diazabicyclo-[3.3.3]-undecane;  
in labelled or unlabelled form, or any of its enantiomers or any mixture of  
enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.
13. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of  
25 the diazabicycloalkane derivative of any of claims 1-12, or a pharmaceutically  
acceptable addition salt thereof, together with at least one pharmaceutically  
acceptable carrier or diluent.
14. The use of the diazabicycloalkane derivative according to any of claims 1-12, or  
30 a pharmaceutically-acceptable addition salt thereof, for the manufacture of a  
pharmaceutical composition for the treatment, prevention or alleviation of a  
disease or a disorder or a condition of a mammal, including a human, which  
disease, disorder or condition is responsive to modulation of cholinergic  
receptors and/or monoamine receptors.
- 35 15. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition relates  
to the central nervous system.

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

39

16. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition is anxiety, cognitive disorders, learning deficit, memory deficits and dysfunction, Alzheimer's disease, attention deficit, attention deficit hyperactivity disorder, Parkinson's disease, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Gilles de la Tourette's syndrome, depression, mania, manic depression, schizophrenia, obsessive compulsive disorders (OCD), panic disorders, eating disorders such as anorexia nervosa, bulimia and obesity, narcolepsy, nociception, AIDS-dementia, senile dementia, periferic neuropathy, autism, dyslexia, tardive dyskinesia, hyperkinesia, epilepsy, bulimia, post-traumatic syndrome, social phobia, sleeping disorders, pseudodementia, Ganser's syndrome, pre-menstrual syndrome, late luteal phase syndrome, chronic fatigue syndrome, mutism, trichotillomania, and jet-lag.
17. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition are associated with smooth muscle contractions, including convulsive disorders, angina pectoris, premature labour, convulsions, diarrhoea, asthma, epilepsy, tardive dyskinesia, hyperkinesia, premature ejaculation, and erectile difficulty.
18. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition is related to the endocrine system, such as thyrotoxicosis, pheochromocytoma, hypertension and arrhythmias.
19. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition is a neurodegenerative disorders, including transient anoxia and induced neurodegeneration.
20. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition is an inflammatory disorder, including inflammatory skin disorders such as acne and rosacea, Chron's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, and diarrhoea.
21. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition is mild, moderate or even severe pain of acute, chronic or recurrent character, as well as pain caused by migraine, postoperative pain, and phantom limb pain.
22. The use according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition is associated with withdrawal symptoms caused by termination of use of addictive substances, including nicotine containing products such as tobacco, opioids

WO 02/096911

PCT/DK02/00347

40

such as heroin, cocaine and morphine, benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs, and alcohol.

23. A method of treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a  
5 condition of a living animal body, including a human, which disorder, disease or  
condition is responsive to modulation of cholinergic receptors and/or monoamine  
receptors, which method comprises the step of administering to such a living  
animal body in need thereof, a therapeutically effective amount of a  
diazabicycloalkane derivative of any of claims 1-12.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/02/00347
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D487/08 C07D471/08 A61K31/551 A61K31/395 A61K31/439 A61P25/28 A61P25/30 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K AG1P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P <sub>1</sub> X	WO 02 02564 A (NEUROSEARCH A/S (DK)) 10 January 2002 (2002-01-10) claims 1-24	5-23
P <sub>1</sub> X	US 2002/037893 A1 (PETERS D ET AL) 28 March 2002 (2002-03-28) claims 1-12	5-23
P <sub>1</sub> X	US 2002/013309 A1 (MILLER C H ET AL) 31 January 2002 (2002-01-31) page 2, paragraph 10; claims 1-63	5-23
P <sub>1</sub> X	WO 01 44243 A (NEUROSEARCH A/S (DK)) 21 June 2001 (2001-06-21) claims 1-24.	5-23
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 July 2002	Date of mailing of the international search report 26. 09. 2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Fernando Farieta	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP02/00347

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARLOCCO ET AL: "Mono- and disubstituted-3,8-diazabicyclo [3.2.1] octane derivatives as analgesics structurally related to epibatidine: Synthesis, activity, and modeling" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, no. 5, 1998, pages 674-681, XP002105020 ISSN: 0022-2623 chart 1. ---	5-22
X	US 5 679 673 A (BOWEN WAYNE ET AL) 21 October 1997 (1997-10-21) claims 1-21 ---	5-23
X	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) claims 1-33 ---	5-23
X	EP 0 406 439 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 9 January 1991 (1991-01-09) claims 1-7 ---	5-23
X	WO 00 44755 A (ABBOTT LAB) 3 August 2000 (2000-08-03) formula I ---	5-23
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 46, no. 10, 1952 Columbus, Ohio, US; abstract no. 992f, ZU-YOONG KYI ET AL: "Synthetic analgesics and related compounds. II. Some derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (bispidine)." XP002902579 abstract & J. CHEM. SOC., 1951, pages 1706-1708, ---	5-23
Y	US 3 196 154 A (STECK EDGAR A) 20 July 1965 (1965-07-20) column 6, line 35 - line 40 ---	5-23
A	WO 99 32487 A (GLAXO GROUP LTD) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1-24 ---	5-23
A	WO 97 11945 A (MERCK SHARP & DOHME ;MADIN ANDREW (GB)) 3 April 1997 (1997-04-03) claims 1-10 --- -/--	5-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1995)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/JP02/00347

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	US 6 392 045 B1 (PETERS D ET AL) 21 May 2002 (2002-05-21) claims 1-12 ---	5-23
A	WO 99 31100 A (ASTRA AB (SE)) 24 June 1999 (1999-06-24) claims 1-29 -----	5-23

Form PCTISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 02/00347
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 23 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
2.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-4 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<b>Remark on Protest</b>		
	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/DK 02/00347

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.1

Claims Nos.: 23

Claim 23 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/ Rule 39.1.(iv). Nevertheless a search has been executed for this claim. the search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

-----

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1-4

Present claims 1-4 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and / or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No		
Information on patent family members		PCT/D/02/00347		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0202564	A	10-01-2002	AU 6583101 A WO 0202564 A1	14-01-2002 10-01-2002
US 2002037893	A1	28-03-2002	AU 4285800 A CN 1349533 T WO 0066586 A1 EP 1177196 A1	17-11-2000 15-05-2002 09-11-2000 06-02-2002
US 2002013309	A1	31-01-2002	US 6440970 B1 AU 7495201 A WO 0190109 A1	27-08-2002 03-12-2001 29-11-2001
WO 0144243	A	21-06-2001	AU 1996301 A WO 0144243 A2	25-06-2001 21-06-2001
US 5679673	A	21-10-1997	NONE	
US 5478939	A	26-12-1995	NONE	
EP 0406439	A	09-01-1991	JP 2178282 A JP 2585086 B2 DE 68921470 D1 DE 68921470 T2 EP 0406439 A1 KR 9208823 B1 AT 119161 T AU 626972 B2 AU 4830890 A ES 2071814 T3 WO 9007509 A1 US 5068235 A	11-07-1990 26-02-1997 06-04-1995 03-08-1995 09-01-1991 09-10-1992 15-03-1995 13-08-1992 01-08-1990 01-07-1995 12-07-1990 26-11-1991
WO 0044755	A	03-08-2000	AU 2856900 A BG 105836 A BR 0007664 A CN 1345320 T CZ 20012716 A3 EP 1147112 A1 NO 20013731 A SK 10692001 A3 TR 200102162 T2 WO 0044755 A1	18-08-2000 29-03-2002 07-05-2002 17-04-2002 14-11-2001 24-10-2001 18-09-2001 07-01-2002 21-12-2001 03-08-2000
US 3196154	A	20-07-1965	NONE	
WO 9932487	A	01-07-1999	AT 216386 T AU 1967199 A DE 69805002 D1 WO 9932487 A1 EP 1042322 A1 JP 2001526289 T	15-05-2002 12-07-1999 23-05-2002 01-07-1999 11-10-2000 18-12-2001
WO 9711945	A	03-04-1997	AU 6994496 A WO 9711945 A1 US 6107321 A	17-04-1997 03-04-1997 22-08-2000
US 6392045	B1	21-05-2002	AU 736798 B2 AU 7426098 A	02-08-2001 30-12-1998

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP02/00347

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6392045	B1	CN 1257500 T	21-06-2000	
		WO 9854182 A1	03-12-1998	
		EP 0984966 A1	15-03-2000	
		JP 2002502383 T	22-01-2002	
		NZ 500645 A	29-06-2001	
		ZA 9804640 A	11-12-1998	
WO 9931100	A	24-06-1999	AU 1795399 A	05-07-1999
			BR 9813668 A	17-10-2000
			CA 2314490 A1	24-06-1999
			CN 1284956 T	21-02-2001
			EE 200000365 A	15-10-2001
			EP 1047695 A1	02-11-2000
			HU 0102307 A2	28-12-2001
			JP 2002508375 T	19-03-2002
			NO 20003137 A	17-08-2000
			NZ 504909 A	30-11-2001
			PL 341388 A1	09-04-2001
			WO 9931100 A1	24-06-1999
			SK 7812000 A3	10-05-2001
			TR 200001757 T2	21-09-2000
			US 6291475 B1	18-09-2001
			ZA 9811130 A	17-06-1999

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/12	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 5/14	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/34	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 487/08	C 0 7 D 487/08	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

- (72) 発明者 ペーター・ダン  
デンマーク国、バレルupp、ペデルストルプヴェイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72) 発明者 オルセン・ギョナール・エム  
デンマーク国、バレルupp、ペデルストルプヴェイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72) 発明者 ニールセン・エルゼベート・エースターガート  
デンマーク国、バレルupp、ペデルストルプヴェイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ  
ブ

- (72)発明者 アーリング・フィリップ・コ  
デンマーク国、バレルupp、ペデルストルブヴェイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72)発明者 イェルゲンセン・チノ・ディーリング  
デンマーク国、バレルupp、ペデルストルブヴェイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72)発明者 スレク・フランク・アビルドガード  
デンマーク国、コペンハーゲン、エヌ、ヤグトヴェイ、15、3テ・ヴェ
- Fターム(参考) 4C050 AA03 BB09 CC09 EE02 FF01 GG01 HH04  
4C065 AA09 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP11  
PP12  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02  
ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA40 ZA42 ZA66  
ZA73 ZB26 ZC06 ZC39 ZC41