



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79808** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61P 25/00
C07D 471/08 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

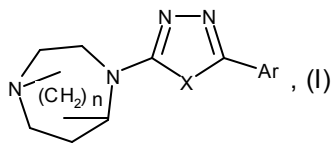
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1,4-ДІАЗАБІЦИКЛОАЛКАНУ, ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) а200501440
(22) 29.09.2003
(24) 25.07.2007
(86) РСТ/DK2003/000639, 29.09.2003
(31) РА 2002 01456
(32) 30.09.2002
(33) DK
(31) РА200201456
(32) 30.09.2002
(33) DK
(31) РА 2002 01738
(32) 11.11.2002
(33) DK
(46) 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007 р.
(72) Петерс Дан, DK, Ольсен Гуннар М., DK, Нільсен Ельсебет Естертор, DK, Йергенсен Тіно Дірінг, DK, Арінг Філіп К., DK
(73) Н'ЮРОСЕРЧ А/С, DK
(56) US 5478939 A
EP 0307140 A
WO 0192259 A
WO 0192260 A
WO 0034279 A
WO 0155150 A
WO 03044020 A
EP 1219622 A
(57) 1,4-діазадициклоалканове похідне формули I:



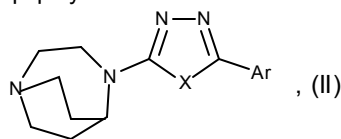
будь-який з його енантіомерів або будь-яка суміш його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або його N-оксид, де n дорівнює 1, 2 або 3;
X представляє O, S або Se; a
Ar представляє карбоциклічну ароматичну групу (арил), або гетероциклічну ароматичну групу (гетероарил), ця ароматична група може, як варіант, бути заміщеною одним чи більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, алкоксіалкіл,

2

алкоксіалкоксил, циклоалкоксил, циклоалкоксіалкіл, циклоалкоксіалкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, карбоксил, карбамоїл, амід, сульфамойл, феніл та бензил.

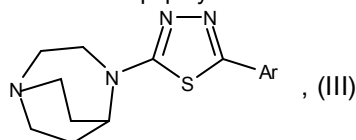
2. Сполука за п. 1, де Ar представляє карбоциклічну ароматичну групу (арил), або гетероциклічну ароматичну групу (гетероарил), ця ароматична група може, як варіант, бути, заміщеною одним чи більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂ та феніл.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, яка є похідним 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, представленим формулою II



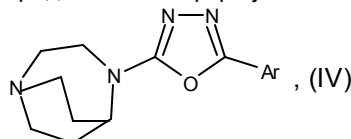
де X та Ar визначено у п. 1.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка є похідним 4-тіадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, представленим формулою III



де Ar визначено у п. 1.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка є похідним 4-оксадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, представленим формулою IV



де Ar визначено у п. 1.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де карбоциклічною ароматичною групою (арилом) є заміщені, як варіант, феніл, інденіл, нафтил, азуленіл, флуореніл або антраценіл.

7. Сполука за п. 6, де карбоциклічна ароматична група є фенілом, як варіант, заміщеним одним чи двома замісниками, вибраними з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкоксил, циклоалкокс-

(13) **C2**

(11) **79808**

(19) **UA**

сил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, карбоксил, карбаміол, амідіо та сульфаміол.

8. Сполука за п. 4, котрою є 4-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан; або її енантіомер чи суміш енантіомерів, або фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або N-оксид.

9. Сполука за п. 5, котрою є:

4-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-феніл-феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан або

4-[5-(2-нафтил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

або її енантіомер чи суміш енантіомерів, або фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або N-оксид.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де гетероциклічною ароматичною групою (гетероарил) є, як варіант, заміщена ароматична моноциклічна гетероциклічна група, або заміщена, як варіант, ароматична ди- або полі-гетероциклічна гетероциклічна група, ці гетероциклічні групи охоплюють бензоконденсовані 5- та 6-членні гетероциклічні кільця, що містять один чи більше гетероатомів, вибраних з нітрогену (N), кисню (O), сульфору (S) та/або селену (Se).

11. Сполука за п. 10, де ароматичною моноциклічною гетероциклічною групою є заміщена, як варіант, ароматична 5- або 6-членна гетероциклічна моноциклічна група.

12. Сполука за п. 11, де заміщеною, як варіант, ароматичною моноциклічною гетероциклічною групою є фураніл, зокрема 2-фураніл або 3-фураніл; тієніл, зокрема 2-тієніл або 3-тієніл; селенофеніл, зокрема 2-селенофеніл або 3-селенофеніл; піроліл (азоліл), зокрема 2-піроліл або 3-піроліл; оксазоліл, зокрема оксазол-2-, 4- або 5-іл; тіазоліл, зокрема тіазол-2-, 4- або 5-іл; імідазоліл, зокрема 2-імідазоліл або 4-імідазоліл; піразоліл, зокрема 3-піразоліл або 4-піразоліл; ізоксазоліл, зокрема ізоксазол-3-, 4- або 5-іл; ізотіазоліл, зокрема ізотіазол-3-, 4- або 5-іл; оксадіазоліл, зокрема 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-іл, або 1,3,4-оксадіазол-2-іл; триазоліл, зокрема 1,2,3-триазол-4-іл або 1,2,4-триазол-3-іл; тіадіазоліл, зокрема 1,2,3-тіадіазол-4- або 5-іл, або 1,3,4-тіадіазол-2-іл; піридиніл, зокрема 2-піридиніл, 3-піридиніл або 4-піридиніл; піридазиніл, зокрема 3-піридазиніл або 4-піридазиніл; піримідиніл, зокрема 2-піримідиніл, 4-піримідиніл або 5-піримідиніл; піразиніл, зокрема 2-піразиніл або 3-піразиніл; та триазиніл, зокрема 1,2,4-триазиніл або 1,3,5-триазиніл.

13. Сполука за п. 4, де Ag представляє заміщений, як варіант, ароматичний моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи: селенофеніл, зокрема 2-селенофеніл або 3-селенофеніл; імідазоліл, зокрема 2-імідазоліл, 4-імідазоліл або 5-імідазоліл; піразоліл, зокрема 3-піразоліл, 4-піразоліл або 5-піразоліл; тіазоліл, зокрема 2-тіазоліл або 5-тіазоліл; ізотіазоліл, зокрема 3-ізотіазоліл, 4-

ізотіазоліл або 5-ізотіазоліл; оксадіазоліл, зокрема 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл або 1,3,4-оксадіазол-2-іл; фуразаніл, зокрема 3-фуразаніл; триазоліл, зокрема 1,2,3-триазол-4-іл, 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл або 1,2,4-триазол-5-іл; тіадіазоліл, зокрема 1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл або 1,2,4-тіадіазол-5-іл; піридазиніл, зокрема 3-піридазиніл або 4-піридазиніл; та триазиніл, зокрема 1,3,5-триазин-2-іл.

14. Сполука за п. 13, котрою є:

4-[5-(2-селенофеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-селенофеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-2-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-4-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-5-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-3-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-4-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-5-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-оксадіазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-оксадіазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-фуразаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-метил-1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-тіадіазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-піридазиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-піридазиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан або
 4-[5-(1,3,5-триазин-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 або її енантіомер чи суміш енантіомерів, або фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або N-оксид.
 15. Сполука за п. 5, де Ar представляє заміщений, як варіант, ароматичний моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи: фурил, зокрема 2-фурил або 3-фурил; піридил, зокрема 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил; тієніл, зокрема 2-тієніл або 3-тієніл; піроліл, зокрема 2-піроліл або 3-піроліл; піримідиніл, зокрема 2-піримідиніл, 4-піримідиніл або 5-піримідиніл; піразиніл; селенофеніл, зокрема 2-селенофеніл або 3-селенофеніл; оксазоліл, зокрема 2-оксазоліл, 4-оксазоліл або 5-оксазоліл; ізоксазоліл, зокрема 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл або 5-ізоксазоліл; імідазоліл, зокрема 2-імідазоліл, 4-імідазоліл або 5-імідазоліл; піразоліл, зокрема 3-піразоліл, 4-піразоліл або 5-піразоліл; тіазоліл, зокрема 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл; ізотіазоліл, зокрема 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл або 5-ізотіазоліл; оксадіазоліл, зокрема 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл або 1,3,4-оксадіазол-2-іл; фуразаніл, зокрема 3-фуразаніл; триазоліл, зокрема 1,2,3-триазол-4-іл, 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл або 1,2,4-триазол-5-іл; тіадіазоліл, зокрема 1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл або 1,2,4-тіадіазол-5-іл; піридазиніл, зокрема 3-піридазиніл або 4-піридазиніл; та триазиніл, зокрема 1,3,5-триазин-2-іл.
 16. Сполука за п. 15, котрою є:
 4-[5-(2-фурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-фурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-2-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-3-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(піразиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-селенофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-селенофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-2-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-4-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-5-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-3-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-4-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-5-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-оксадізол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-оксадізол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,3,4-оксадізол-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-фуразаніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-тіадіазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-піридазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-піридазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан або
 4-[5-(1,3,5-триазин-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 або її енантіомер чи суміш енантіомерів, або фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або N-оксид.
 17. Сполука за п. 10, де заміщеною, як варіант, дициклічною ароматичною гетероциклічною групою є індоліл, зокрема 2-індоліл або 3-індоліл; ізоіндоліл, зокрема 1-ізоіндоліл або 3-ізоіндоліл; бензо[b]фураніл, зокрема 2-бензо[b]фураніл або 3-бензо[b]фураніл; бензо[b]тієніл, зокрема 2-бензо[b]тієніл або 3-бензо[b]тієніл; бензоімідазоліл, зокрема 2-бензоімідазоліл; бензотіазоліл, зокрема 2-бензотіазоліл; хінолініл, зокрема 2-хінолініл, 3-хінолініл або 4-хінолініл; ізохінолініл, зокрема 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл або 4-ізохінолініл; цинолініл, зокрема 3-цинолініл або 4-цинолініл; фталазиніл, зокрема 1-фталазиніл або 4-фталазиніл; хіназолініл, зокрема 2-хіназолініл або 4-хіназолініл; хіноксалініл, зокрема 2-хіноксалініл або 3-хіноксалініл.
 18. Сполука за п. 10, де заміщеною, як варіант, поліциклічною ароматичною гетероциклічною групою є трициклічний гетероарил, зокрема 2-акридиніл, 3-акридиніл, 6-акридиніл або 7-акридиніл; карбазоліл, зокрема 2-карбазоліл, 3-карбазоліл, 6-карбазоліл або 7-карбазоліл; феназиніл, зокрема 2-феназиніл, 3-феназиніл, 7-

феназиніл або 8-феназиніл; фенотіазиніл, зокрема 2-фенотіазиніл, 3-фенотіазиніл, 7-фенотіазиніл або 8-фенотіазиніл; та феноксазиніл, зокрема 2-феноксазиніл, 3-феноксазиніл, 7-феноксазиніл або 8-феноксазиніл.

19. Сполука за п. 4, де поліциклічною ароматичною гетероциклічною групою є, як варіант, заміщений дициклічний гетероарил, вибраний з групи: хінолініл, зокрема 2-хінолініл або 3-хінолініл; ізохінолініл, зокрема 3-ізохінолініл; цинолініл, зокрема 3-цинолініл; індолізиніл, зокрема 2-індолізиніл; бензимидазоліл, зокрема 2-бензимидазоліл; бензотіазоліл, зокрема 2-бензотіазоліл; фталазиніл, зокрема 7-фталазиніл; хіназолініл, зокрема 2-хіназолініл, хіноксалініл, зокрема 2-хіноксалініл; нафтиридиніл, зокрема 1,8-нафтиридин-2-іл або 1,8-нафтиридин-3-іл; та акридиніл, зокрема 2-акридиніл або 3-акридиніл.

20. Сполука за п. 19, котрою є:

4-[5-(2-хінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-хінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-ізохінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-цинолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-індолізиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-2-індоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-бензимидазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-2-бензимидазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-бензотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(7-фталазинолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-хіназолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-хіноксалініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-нафтиридин-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-нафтиридин-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-акридиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан або
 4-[5-(3-акридиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 або її енантіомер чи суміш енантіомерів, або фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або N-оксид.
 21. Сполука за п. 5, де Ar представляє, як варіант, заміщений ароматичний моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи: бензотієніл, зокрема 2-бензотієніл, 3-бензотієніл, 5-бензотієніл або 6-бензотієніл; бензофурил, зокрема 2-бензофурил, 3-бензофурил, 5-бензофурил або 6-бензофурил; хінолініл, зокрема 2-хінолініл або 3-хінолініл; ізохінолініл, зокрема 3-ізохінолініл; цинолініл, зокрема 3-цинолініл; індолізиніл, зокрема 2-індолізиніл; індоліл, зокрема 2-індоліл; бензимидазоліл, зокрема 2-бензимидазоліл; бензотіазоліл, зокрема 2-бензотіазоліл; фталазиніл, зокрема 7-фталазиніл;

хіназолініл, зокрема 2-хіназолініл; хіноксалініл, зокрема 2-хіноксалініл; нафтиридиніл, зокрема 1,8-нафтиридин-2-іл або 1,8-нафтиридин-3-іл; акридиніл, зокрема 2-акридиніл або 3-акридиніл; дибензофурил, зокрема 2-дибензофурил або 3-дибензофурил; дибензотієніл, зокрема 2-дибензотієніл або 3-дибензотієніл; феноксазиніл, зокрема 2-феноксазиніл або 3-феноксазиніл.

22. Сполука за п. 21, котрою є:

4-[5-(2-бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(6-бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(6-бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-хінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-хінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-ізохінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-цинолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-індолізиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-індоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-2-індоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-бензимидазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-метил-2-бензимидазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-бензотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(7-фталазінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-хіназолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-хіноксалініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-нафтиридин-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-нафтиридин-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-акридиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-акридиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-дибензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-дибензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-дибензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-дибензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-феноксазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан або

4-[5-(3-феноксазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

або її енантіомер чи суміш енантіомерів, або фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або N-оксид.
 23. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-22, будь-який з її енантіомерів чи будь-яку суміш її енантіомерів, або її фармацевтично прийнятну адитивну сіль, разом з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм чи розріджувачем.

24. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-22, будь-якого з її енантіомерів або будь-якої суміші її енантіомерів, або її фармацевтично прийнятної адитивної солі для виробництва медикаменту для лікування, попередження або полегшення хвороби, розладу або стану, котрі є чутливими до модуляції холінергічних рецепторів та/або моноамінових рецепторів.

25. Застосування за п. 24, де хвороба, розлад або стан стосуються центральної нервової системи.

26. Застосування за п. 24, де хворобою, розладом або станом є тривожність, розлади пізнання, дефіцит навчання, дефіцити та дисфункція пам'яті, хвороба Альцгеймера, дефіцит уваги, розлад з гіперактивністю та дефіцитом уваги, хвороба Паркінсона, хвороба Гентингтона, бічний аміотрофічний склероз, синдром Жилия де ла Туретта, депресія, манія, маніакальна депресія, шизофренія, примусово-нав'язливі розлади (OCD), панічні розлади, розлади харчування, як-то нервово-психічна анорексія, булімія та ожиріння, нарколепсія, сприйняття болю, СНІД-деменція, сенільна деменція, периферична невропатія, аутизм, дислексія, пізня дискінезія, гіперкінезія, епілепсія, булімія, пост-травматичний синдром, соціальна фобія, розлади сну, псевдодеменція, синдром Ганзера, пременструальний синдром, синдром пізньої лютеїнової фази, синдром хронічної втоми, мутизм, трихотиломанія та порушення добового ритму.

27. Застосування за п. 24, де хвороба, розлад або стан асоційовані зі скороченням гладких м'язів, охоплюючи конвульсивні розлади, стенокардію, передчасні пологи, конвульсії, діарею, астму, епілепсію, пізню дискінезію, гіперкінезію, передчасну еякуляцію та труднощі при ерекції.

28. Застосування за п. 24, де хвороба, розлад або стан стосуються ендокринної системи, як-то тиреотоксикоз, феохромоцитом, гіпертензія та аритмія.

29. Застосування за п. 24, де хвороба, розлад або стан є нейродегенеративними розладами, охоплюючими тимчасову анокію та індуковану нейродегенерацію.

30. Застосування за п. 24, де хвороба, розлад або стан є запальним розладом, охоплюючим запальні розлади шкіри, як-то вугри та червоні вугри, хворобу Крона, запальну хворобу кишечника, виразковий коліт та діарею.

31. Застосування за п. 24, де хвороба, розлад або стан є м'яким, помірним або навіть суворим болем

гострого, хронічного або рецидивного характеру, а також боєм, викликаним мігренню, постопераційним боєм та боєм фантомних кінцівок.

32. Застосування за п. 24, де хвороба, розлад або стан асоційовані із симптомами абстиненції, викликані припиненням вживання речовин, що викликають звикання, охоплюючи нікотинові продукти, як-то тютюн, опіюди, як-то героїн, кокаїн та морфін, бензодіазепіни та бензодіазепіноподібні ліки, та алкоголь.

Цей винахід стосується нових 1,4-діазадициклоалканових похідних та їх застосування у виробництві фармацевтичних композицій. Сполуки винаходу виявлені як холінергічні ліганди стосовно нікотинових ацетилхолінових рецепторів та модулятори моноамінових рецепторів та транспортерів.

Внаслідок їх фармакологічного профілю сполуки винаходу можуть бути корисними для лікування хвороб чи розладів, пов'язаних з холінергічною системою центральної нервової системи, периферичної нервової системи, хвороб чи розладів, пов'язаних зі скороченням гладеньких м'язів, ендокринних хвороб чи розладів, хвороб чи розладів, пов'язаних з нейродегенерацією, хвороб чи розладів, пов'язаних із запаленням, болем, симптомами абстиненції, викликаних припиненням зловживанням хімічними речовинами.

Ендогенний холінергічний нейротрансмітер, ацетилхолін, виявляє свою біологічну дію через два типи холінергічних рецепторів, мускаринові рецептори ацетилхоліну (mAChR) та нікотинові рецептори ацетилхоліну (nAChR).

Як добре встановлено, мускаринові рецептори ацетилхоліну кількісно домінують над нікотиновими рецепторами ацетилхоліну у зоні мозку, важливій для пам'яті та пізнання, та багато досліджень, спрямованих на розробку засобів для лікування розладів, пов'язаних з пам'яттю, сфокусовані на синтезі модуляторів мускаринових рецепторів ацетилхоліну.

Зараз, однак, виявляється інтерес до розробки модуляторів nAChR. Кілька хвороб асоціюють з дегенерацією холінергічної системи, а саме сенільну деменцію типу Альцгеймера, судинну деменцію та порушення пізнання внаслідок хвороби від органічного ушкодження мозку, пов'язаної зі схильністю до алкоголізму. Дійсно, кілька розладів центральної нервової систем можуть бути приписуваними холінергічному дефіциту, допамінергічному дефіциту, адренергічному дефіциту або серотонергічному дефіциту.

[WO 00/34279 (Sanofi-Synthelabo)] описує похідні 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, що мають активність стосовно нікотинових рецепторів. Описано тільки шестичленні гетероарильні похідні. П'ятичленні гетероарильні похідні представленого винаходу не описано.

[WO 01/55150 (Sanofi-Synthelabo)] описує похі-

33. Спосіб лікування, попередження або полегшення хвороби, розладу або стану організму тварини, охоплюючи людину, котрі є чутливими до модуляції холінергічних рецепторів та/або моноамінових рецепторів, цей спосіб передбачає введення до такого організму тварини, охоплюючи людину, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-22, будь-якого з її енантіомерів чи будь-якої суміші її енантіомерів, або її фармацевтично прийнятної адитивної солі.

дні 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, що мають активність стосовно нікотинових рецепторів. Описано тільки дициклічні гетероарильні похідні. Моноциклічні гетероарильні похідні представленого винаходу не описано.

[WO 01/92259 (Sanofi-Synthelabo)] описує похідні 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, що мають активність стосовно нікотинових рецепторів. Описано тільки похідні феніл-ізоксазолу. Похідні тіадазолу представленого винаходу не описано.

[WO 01/92260 (Sanofi-Synthelabo)] описує похідні 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, що мають активність стосовно нікотинових рецепторів. Похідні тіадазолу представленого винаходу не описано.

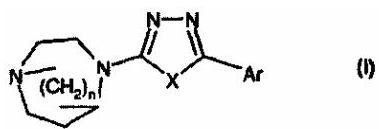
[EP 1219622 (Pfizer Ltd.)] описує похідні 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, що мають активність стосовно нікотинових рецепторів. Похідні моноциклічних гетероарилів представленого винаходу не описано.

Представлений винахід спрямовано на нові модулятори нікотинових та/або моноамінових рецепторів, якщо ці модулятори є корисними для лікування хвороб чи розладів, пов'язаних з холінергічними рецепторами, та зокрема нікотиновим ацетилхоліновим рецептором (nAChR), моноаміновими рецепторами 5-HT₂, DAR та NER, та біогенними амін транспортерами для 5-HT, DA та NE.

Внаслідок їх фармакологічного профілю сполуки винаходу можуть бути корисними для лікування хвороб чи розладів, пов'язаних холінергічною системою центральною нервовою системою, периферичною нервовою системою, хвороб чи розладів, пов'язаних зі скороченням гладеньких м'язів, ендокринних хвороб чи розладів, хвороб чи розладів, пов'язаних з нейродегенерацією, хвороб чи розладів, пов'язаних із запаленням, болем, симптомів абстиненції, викликаних припиненням зловживанням хімічними речовинами.

Сполуки винаходу можуть також бути корисними як діагностичне знаряддя засобів моніторингу у різних діагностичних способах, та зокрема для рецепторного відображення *in vivo* (нейровідображення), та їх можна застосовувати у міченій або неміченій формі.

Згідно з першим аспектом винахід стосується нових 1,4-діазадициклоалканових похідних формули



будь-якого з їх енантіомерів чи будь-якої суміші їх енантіомерів, або їх фармацевтично прийнятної адитивної солі, або їх N-оксиду, де

n дорівнює 1, 2 або 3;

X представляє O, S або Se; a

Ar представляє карбоциклічну ароматичну (арил) групу, або гетероциклічну ароматичну (гетероарил) групу, котра може, як варіант, бути, заміщеною одним чи більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, алкокси-алкіл, алкокси-алкоксил, циклоалкоксил, циклоалкокси-алкіл, циклоалкокси-алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, карбоксил, карбамоїл, амід, сульфоамід, феніл та бензил.

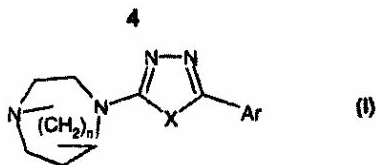
Згідно з другим аспектом винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість 1,4-діазадициклоалканового похідного винаходу, його енантіомеру чи суміші енантіомерів, або його фармацевтично прийнятної адитивної солі, разом з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм чи розріджувачем.

З огляду на інший аспект винахід стосується застосування 1,4-діазадициклоалканового похідного винаходу, або енантіомеру чи суміші енантіомерів, або його фармацевтично прийнятної адитивної солі для виробництва медикаменту для лікування, попередження або полегшення хвороби, розладу або стану, котрі є чутливими до модуляції холінергічних рецепторів та/або моноамінових рецепторів.

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується способу лікування, попередження або полегшення хвороби, розладу або стану організму тварини, охоплюючи людину, якщо ця хвороба або розлад є чутливими до модуляції холінергічних рецепторів та/або моноамінових рецепторів, цей спосіб залучає етап застосування до такого організму тварини, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості 1,4-діазадициклоалканового похідного винаходу, будь-якого з його енантіомерів або будь-якої суміші його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятної адитивної солі.

Інші об'єкти винаходу будуть зрозумілими фахівцям з наступного детального опису та прикладів.

Згідно з першим аспектом представлений винахід стосується нових 1,4-діазадициклоалканових похідних, представлених загальною формулою I



будь-якого з їх енантіомерів чи будь-якої сумі-

ші їх енантіомерів, або їх фармацевтично прийнятної адитивної солі, або їх N-оксиду, де

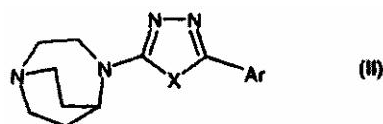
n дорівнює 1, 2 або 3;

X представляє O, S або Se; a

Ar представляє карбоциклічну ароматичну (арил) групу, або гетероциклічну ароматичну (гетероарил) групу, котра може, як варіант, бути, заміщеною одним чи більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, алкокси-алкіл, алкокси-алкоксил, циклоалкоксил, циклоалкокси-алкіл, циклоалкокси-алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, карбоксил, карбамоїл, амід, сульфоамід, феніл та бензил.

У ще кращому втіленні Ar представляє карбоциклічну ароматичну (арил) групу, або гетероциклічну ароматичну (гетероарил) групу, котра може, як варіант, бути заміщеною одним чи більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, та феніл.

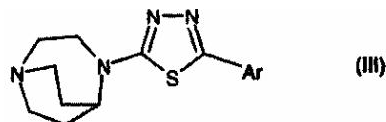
У першому кращому втіленні сполукою винаходу є похідне 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, представлене формулою II



де

X та Ar визначено вище.

У ще кращому втіленні сполукою винаходу є похідне 4-тіадазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, представлене формулою III



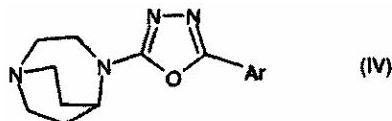
де Ar визначено вище.

В іншому кращому втіленні сполукою винаходу є похідне 4-оксадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану, представлене формулою IV

де Ar визначено вище.

У другому кращому втіленні карбоциклічною ароматичною (арил) групою є, як варіант, заміщені феніл, інденіл, нафтил, азуленіл, флуореніл, або антраценіл.

У ще кращому втіленні карбоциклічна ароматична група є фенілом, як варіант, заміщеним одним чи двома замісниками вибраними з групи: алкіл, циклоалкіл,



щеним одним чи двома замісниками, вибраними з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкоксил, циклоалкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂,

NH₂, карбоксил, карбамоїл, амід, сульфамойл, феніл та бензил.

У ще більш кращому втіленні карбоциклічна ароматична група є фенілом, як варіант, заміненим одним чи двома замісниками, вибраними з групи: алкіл, алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, та феніл.

У найкращому втіленні похідним 4-тіадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану винаходу є

4-(5-Феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

або його енантіомер або суміш його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або його N-оксид;

а похідним 4-оксадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану винаходу є

4-(5-Феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Феніл-феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан; або

4-[5-(2-Нафтил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

або його енантіомер або суміш його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або його N-оксид.

У третьому кращому втіленні гетероциклічною ароматичною (гетероарил) групою є, як варіант, заміщена ароматична моноциклічна гетероциклічна група, або, як варіант, заміщена ароматична ди- або полі-гетероциклічна гетероциклічна група, ці гетероциклічні групи охоплюють бензо-конденсовані 5- та 6-членні гетероциклічні кільця, що містять один чи більше гетероатомів, вибраних з нітрогену (N), кисню (O), сульфору (S) та/або селену (Se).

У ще кращому втіленні ароматичною моноциклічною гетероциклічною групою є, як варіант, заміщена ароматична 5- або 6-членна гетероциклічна моноциклічна група.

У ще більш кращому втіленні, як варіант, заміщеною ароматичною моноциклічною гетероциклічною групою є фураніл, зокрема 2-фураніл або 3-фураніл; тієніл, зокрема 2-тієніл або 3-тієніл; селенофеніл, зокрема 2-селенофеніл або 3-селенофеніл; піроліл (азоліл), зокрема 2-піроліл або 3-піроліл; оксазоліл, зокрема оксазол-2-, 4- або 5-іл; тіазоліл, зокрема тіазол-2-, 4- або 5-іл; імідазоліл, зокрема 2-імідазоліл або 4-імідазоліл; піразоліл, зокрема 3-піразоліл або 4-піразоліл; ізоксазоліл, зокрема ізоксазол-3-, 4- або 5-іл; ізотіазоліл, зокрема ізотіазол-3-, 4- або 5-іл; оксадіазоліл, зокрема 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-іл, або 1,3,4-оксадіазол-2-іл; триазоліл, зокрема 1,2,3-триазол-4-іл або 1,2,4-триазол-3-іл; тіадіазоліл, зокрема 1,2,3-тіадіазол-4- або 5-іл, або 1,3,4-тіадіазол-2-іл; піридиніл, зокрема 2-, 3- або 4-піридиніл; піридазиніл, зокрема 3- або 4-піридазиніл; піримідиніл, зокрема 2-, 4- або 5-піримідиніл; піразиніл, зокрема 2- або 3-піразиніл; та триазиніл, зокрема 1,2,4- або

1,3,5-триазиніл.

В іншому кращому втіленні сполукою винаходу є похідне 4-тіадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану формули III, де Ar представляє, як варіант, замінений ароматичний моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи: селенофеніл, зокрема 2-селенофеніл або 3-селенофеніл; імідазоліл, зокрема 2-імідазоліл, 4-імідазоліл або 5-імідазоліл; піразоліл, зокрема 3-піразоліл, 4-піразоліл або 5-піразоліл; тіазоліл, зокрема 2-тіазоліл або 5-тіазоліл; ізотіазоліл, зокрема 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл або 5-ізотіазоліл; оксадіазоліл, зокрема 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл або 1,3,4-оксадіазол-2-іл; фуразаніл, зокрема 3-фуразаніл; триазоліл, зокрема 1,2,3-триазол-4-іл, 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл або 1,2,4-триазол-5-іл; тіадіазоліл, зокрема 1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл або 1,2,4-тіадіазол-5-іл; піридазиніл, зокрема 3-піридазиніл або 4-піридазиніл; та триазиніл, зокрема 1,3,5-триазин-2-іл.

У ще кращому втіленні ароматичний 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, як варіант, замінено одним чи двома замісниками, вибраними з групи: алкіл, алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, та феніл.

У найкращому втіленні похідним 4-тіадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану винаходу є

4-[5-(2-Селенофеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Селенофеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-2-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-4-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-5-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-Піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-3-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-4-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-5-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-Тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-Тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-Оксадізол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-Оксадізол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[1,3,4-Оксадізол-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Фуразаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-Триазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,3-Триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,4-Триазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,4-Триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,3,4-Тіадіазол-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,4-Тіадіазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1,2,4-Тіадіазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Піридазиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Піридазиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан; або

4-[5-(1,3,5-Триазин-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

або його енантіомер або суміш його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або його N-оксид.

У ще одному кращому втіленні сполукою внаходу є похідне 4-оксадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану формули IV, де Ar представляє, як варіант, заміщений ароматичний моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи: фурил, зокрема 2-фурил або 3-фурил; піридил, зокрема 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил; тієніл, зокрема 2-тієніл або 3-тієніл; піроліл, зокрема 2-піроліл або 3-піроліл; піримідиніл, зокрема 2-піримідиніл, 4-піримідиніл або 5-піримідиніл; піразиніл; селенофеніл, зокрема 2-селенофеніл або 3-селенофеніл; оксазоліл, зокрема 2-оксазоліл, 4-оксазоліл або 5-оксазоліл; ізоксазоліл, зокрема 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл або 5-ізоксазоліл; імідазоліл, зокрема 2-імідазоліл, 4-імідазоліл або 5-імідазоліл; піразоліл, зокрема 3-піразоліл, 4-піразоліл або 5-піразоліл; тіазоліл, зокрема 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл; ізотіазоліл, зокрема 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл або 5-ізотіазоліл; оксадіазоліл, зокрема 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл або 1,3,4-оксадіазол-2-іл; фуразаніл, зокрема 3-фуразаніл; триазоліл, зокрема 1,2,3-триазол-4-іл, 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-

триазол-3-іл або 1,2,4-триазол-5-іл; тіадіазоліл, зокрема 1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл або 1,2,4-тіадіазол-5-іл; піридазиніл, зокрема 3-піридазиніл або 4-піридазиніл; татриазиніл, зокрема 1,3,5-триазин-2-іл.

У найкращому втіленні похідним 4-оксадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану внаходу є

4-[5-(2-Фурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Фурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-Піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-Тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-Піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-2-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-3-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-Піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-Піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(Піразиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-Селенофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-Селенофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-Оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-Оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-Оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(3-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(2-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(4-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(5-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-2-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-4-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;

4-[5-(1-Метил-5-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-

іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-Піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-Піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-3-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-4-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-5-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-Тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-Тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(4-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-Оксадізол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-Оксадізол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,3,4-Оксадізол-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Фуразаніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-Триазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,3-Триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-Триазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-Триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,3,4-Тіадіазол-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-Тіадіазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,2,4-Тіадіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Піридазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,12]нонан;
 4-[5-(4-Піридазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан; або
 4-[5-(1,3,5-Триазин-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 або його енантіомер або суміш його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або його N-оксид.

У четвертому кращому втіленні заміщеною, як

варіант, дициклічною ароматичною гетероциклічною групою є індоліл, зокрема 2-індоліл або 3-індоліл; ізоіндоліл, зокрема 1-ізоіндоліл або 3-ізоіндоліл; бензо[b]фураніл, зокрема 2-бензо[b]фураніл або 3-бензо[b]фураніл; бензо[b]тієніл, зокрема 2-бензо[b]тієніл або 3-бензо[b]тієніл; бензоімідазоліл, зокрема 2-бензоімідазоліл; бензотіазоліл, зокрема 2-бензотіазоліл; хінолініл, зокрема 2-хінолініл, 3-хінолініл або 4-хінолініл; ізохінолініл, зокрема 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл або 4-ізохінолініл; цинолініл, зокрема 3-цинолініл або 4-цинолініл; фталазиніл, зокрема 1-фталазиніл або 4-фталазиніл; хіназолініл, зокрема 2-хіназолініл або 4-хіназолініл; хіноксалініл, зокрема 2-хіноксалініл або 3-хіноксалініл.

У ще кращому втіленні заміщеною, як варіант, поліциклічною ароматичною гетероциклічною групою є трициклічні гетероарили, зокрема 2-акридиніл, 3-акридиніл, 6-акридиніл або 7-акридиніл; карбазоліл, зокрема 2-карбазоліл, 3-карбазоліл, 6-карбазоліл або 7-карбазоліл; феназиніл, зокрема 2-феназиніл, 3-феназиніл, 7-феназиніл або 8-феназиніл; фенотіазиніл, зокрема 2-фенотіазиніл, 3-фенотіазиніл, 7-фенотіазиніл або 8-фенотіазиніл; та феноксазиніл, зокрема 2-феноксазиніл, 3-феноксазиніл, 7-феноксазиніл або 8-феноксазиніл.

У ще більш кращому втіленні сполукою винаходу є похідне 4-тіадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану формули III, де поліциклічною ароматичною гетероциклічною групою є, як варіант, заміщений дициклічний гетероарил, вибраний з хінолінілу, зокрема 2-хінолінілу або 3-хінолінілу; ізохінолінілу, зокрема 3-ізохінолінілу; цинолінілу, зокрема 3-цинолінілу; індолізінілу, зокрема 2-індолізінілу; бензимідазолілу, зокрема 2-бензимідазолілу; бензотіазолілу, зокрема 2-бензотіазолілу; фталазинілу, зокрема 7-фталазинілу; хіназолінілу, зокрема 2-хіназолінілу, хіноксалінілу, зокрема 2-хіноксалінілу, нафтиридинілу, зокрема 1,8-нафтиридин-2-ілу або 1,8-нафтиридин-3-ілу; та акридинілу, зокрема 2-акридинілу або 3-афидинілу.

У ще більш кращому втіленні дициклічний гетероарил, як варіант, заміщено одним чи двома замісниками, вибраними з групи: алкіл, алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, та феніл.

У найкращому втіленні похідним 4-тіадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану винаходу є

4-[5-(2-Хінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Хінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-ізохінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Цинолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-індолізініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-2-індоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Бензимідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-2-бензимідазоліл)-1,3,4-

тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Бензотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(7-Фталазінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Хіназолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Хіноксалініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Афидиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан; або
 4-[5-(3-Акридиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 або його енантіомер або суміш його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або його N-оксид.

У ще одному кращому втіленні сполукою винаходу є похідне 4-оксадіазоліл-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану формули IV, де Ar представляє, як варіант, заміщений ароматичний моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи: бензотієніл, зокрема 2-бензотієніл, 3-бензотієніл, 5-бензотієніл або 6-бензотієніл; бензофурил, зокрема 2-бензофурил, 3-бензофурил, 5-бензофурил або 6-бензофурил; хінолініл, зокрема 2-бензофурил, 5-бензофурил або 6-бензофурил; хінолініл, зокрема 2-хінолініл або 3-хінолініл; ізохінолініл, зокрема 3-ізохінолініл; цинолініл, зокрема 3-цинолініл; індолізініл, зокрема 2-індолізініл; індоліл, зокрема 2-індоліл; бензимидазоліл, зокрема 2-бензимидазоліл; бензотіазоліл, зокрема 2-бензотіазоліл; фталазініл, зокрема 7-фталазініл; хіназолініл, зокрема 2-хіназолініл; хіноксалініл, зокрема 2-хіноксалініл; нафтиридиніл, зокрема 1,8-нафтиридин-2-іл або 1,8-нафтиридин-3-іл; акридиніл, зокрема 2-акридиніл або 3-акридиніл; дибензофурил, зокрема 2-дибензофурил, або 3-дибензофурил; дибензотієніл, зокрема 2-дибензотієніл або 3-дибензотієніл; феноксазиніл, зокрема 2-феноксазиніл або 3-феноксазиніл.

У ще більш кращому втіленні ароматичну моноциклічну гетероциклічну групу, як варіант, заміщено одним чи двома замісниками, вибраними з групи: алкіл, алкоксил, галоген, CF₃, CN, NO₂, NH₂, та феніл.

У найкращому втіленні сполукою винаходу є 4-[5-(2-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(6-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(5-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(6-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Хінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Хінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-ізохінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Цинолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-індолізініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-індоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-2-індоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Бензимидазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1-Метил-2-бензимидазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Бензотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(7-Фталазінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Хіназолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Хіноксалініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Акридиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Акридиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Дибензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Дибензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Дибензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(3-Дибензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 4-[5-(2-Феноксазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан; або
 4-[5-(3-Феноксазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан;
 або його енантіомер або суміш його енантіомерів, або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, або його N-оксид.

Будь-яку комбінацію двох чи більше описаних тут втілень вважають охопленою рамками передданого винаходу.

У контексті цього винаходу алкіл позначає одновалентний насичений, лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг. Вуглеводневий ланцюг переважно має від одного до вісімнадцяти атомів карбону (C₁₋₁₈-алкіл), краще від одного до шести атомів карбону (C₁₋₆-алкіл; нижчий алкіл), охоплюючи пентил, ізопентил, неопентил, третинний пентил, гексил та ізогексил. У кращому втіленні алкіл представляє C₁₋₄-алкіл, охоплюючи бутил, ізобутил, вторинний бутил, та третинний бутил. В іншому кращому втіленні цього винаходу алкіл представляє C₁₋₃-алкіл, котрим може зокрема бути

метил, етил, пропіл або ізопропіл.

У контексті цього винаходу циклоалкіл позначає циклічний алкіл, що містить переважно від трьох до семи атомів карбону (C_{3-4} циклоалкіл), охоплюючи циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

У контексті цього винаходу циклоалкіл-алкіл позначає циклоалкіл, який визначено вище, котрий заміщено на алкілі, як також визначено вище. Приклади кращих циклоалкіл-алкілів винаходу охоплюють циклопропілметил та циклопропілетил.

У контексті цього винаходу алкеніл позначає карбоновий ланцюг, що містить один або більше подвійних зв'язків, залучаючи ді-єни, три-єни та полі-єни. У кращому втіленні алкеніл винаходу містить від двох до восьми атомів карбону (алкеніл), краще від двох до шести атомів карбону (C_{2-6} -алкеніл), залучаючи принаймні один подвійний зв'язок, у найкращому втіленні алкенілом винаходу є етеніл; 1- або 2-пропеніл (аліл); 1-, 2- або 3-бутеніл, або 1,3-бутадієніл; 1-, 2-, 3-, 4- або 5-гексеніл, або 1,3-гексадієніл, або 1,3,5-гексатриєніл; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-октеніл, або 1,3-октадієніл, або 1,3,5-октатриєніл, або 1,3,5,7-октатетраєніл.

У контексті цього винаходу алкініл позначає карбоновий ланцюг, що містить один або більше потрійних зв'язків, залучаючи ді-їни, три-їни та полі-їни. У кращому втіленні алкініл винаходу містить від двох до восьми атомів карбону (C_{2-8} -алкініл), краще від двох до шести атомів карбону (C_{2-6} -алкініл), залучаючи принаймні один потрійний зв'язок, у найкращому втіленні алкінілом є етиніл; 1-, або 2-пропініл; 1-, 2-, або 3-бутиніл, або 1,3-бутадіїніл; 1-, 2-, 3-, 4-пентиніл, або 1,3-пентадіїніл; 1-, 2-, 3-, 4-, або 5-гексеніл, або 1,3-гексадіїніл або 1,3,5-гексатриїніл; 1-, 2-, 3-, 4-, 5- або 6-гептиніл, або 1,3-гептадіїніл, або 1,3,5-гептатриїніл; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-октиніл, або 1,3-октадіїніл, або 1,3,5-октатриїніл, або 1,3,5,7-октатетраїніл.

У контексті цього винаходу алкоксил позначає групу "алкіл-О-", де алкіл визначено вище. Приклади кращих алкоксилів винаходу охоплюють метоксил та етоксил.

У контексті цього винаходу алкоксі-алкіл позначає групу "алкіл-О-алкіл-", де алкіл визначено вище. Приклади кращих алкоксі-алкілів винаходу охоплюють метокси-метил, метокси-етил, етоксид-метил, та етоксид-етил.

У контексті цього винаходу алкоксі-алкоксил позначає групу "алкіл-О-алкіл-О-", де алкіл визначено вище. Приклади кращих алкоксі-алкоксилів винаходу охоплюють метокси-метоксил, метокси-етоксил, етоксид-метоксил, та етоксид-етоксил.

У контексті цього винаходу циклоалкоксил позначає групу "циклоалкіл-О-", де циклоалкіл визначено вище.

У контексті цього винаходу циклоалкоксі-алкіл позначає групу "циклоалкіл-О-алкіл", де циклоалкіл та алкіл визначено вище.

У контексті цього винаходу циклоалкоксі-алкоксил позначає групу "циклоалкіл-О-алкіл-О-", де циклоалкіл та алкіл визначено вище.

У контексті цього винаходу галоген представляє флуор, хлор, бром або йод. Відтак, тригалоген-

нметил представляє, наприклад, трифлуорметил, трихлорметил та подібні три-галоген-заміщені метили.

У контексті цього винаходу ацил позначає карбоксил (-COOH) або алкіл-карбоніл груп (алкіл-CO-), де алкіл визначено вище. Приклади кращих ацилів винаходу охоплюють карбоксил, ацетил, та пропіоніл.

Фармацевтично прийнятні солі

Хімічну сполуку винаходу можна представляти у будь-якій формі, придатній для призначеного застосування. Придатні форми охоплюють фармацевтично (тобто фізіологічно) прийнятні солі, та пре- або пролікарняні форми хімічної сполуки винаходу.

Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей охоплюють, без обмеження, нетоксичні неорганічні та органічні кислотні-адитивні солі як-то хлорид, похідне хлоридної кислоти, бромід, похідне бромідної кислоти, нітрат, похідне нітратної кислоти, перхлорат, похідне перхлоратної кислоти, фосфат, похідне фосфатної кислоти, сульфат, похідне сульфатної кислоти, форміат, похідне мурашиної кислоти, ацетат, похідне оцтової кислоти, аконат, похідне аконітової кислоти, аскорбат, похідне аскорбінової кислоти, бензенсульфонат, похідне бензенсульфонової кислоти, бензоат, похідне бензойної кислоти, цинамат, похідне цинамінової кислоти, цитрат, похідне лимонної кислоти, ембонат, похідне ембонової кислоти, енантат, похідне енантової кислоти, фумарат, похідне фумарової кислоти, глутамат, похідне глутамінової кислоти, гліколят, похідне гліколевої кислоти, лактат, похідне молочної кислоти, малеат, похідне малеїнової кислоти, малонат, похідне малінової кислоти, манделат, похідне мигдалевої кислоти, метансульфонат, похідне метансульфонової кислоти, нафталін-2-сульфонат, похідне нафталін-2-сульфонової кислоти, фталат, похідне фталевої кислоти, саліцилат, похідне саліцилової кислоти, сорбат, похідне сорбінової кислоти, стеарат, похідне стеаринової кислоти, сукцинат, похідне бурштинової кислоти, тартрат, похідне винної кислоти, п-толуолсульфонат, похідне п-толуенсульфонової кислоти, тощо. Такі солі можна утворювати способами, добре відомими та описаними у рівні техніки.

Інші кислоти, як-то щавлева кислота, котрі не можна вважати фармацевтично прийнятними, можуть бути корисними при отриманні солей, корисних як інтермедіати при отриманні хімічної сполуки.

Солі металів 1,4-діазициклоалканового похідного винаходу охоплюють солі лужних металів, як-то сіль натрію хімічної сполуки винаходу, що містить карбоксил.

У контексті цього винаходу "онієві солі" N-вмісних сполук також розглядають як фармацевтично прийнятні солі. Кращі "онієві солі" охоплюють алкіл-онієві солі, зокрема метил-онієві солі, циклоалкіл-онієві солі, та циклоалкілалкіл-онієві солі.

Стеричні ізомери

1,4-діазициклоалканове похідне представленого винаходу може існувати у (+) та (-) формах,

а також рацемічних формах (\pm). Рацемати цих ізомерів та самі окремі ізомери охоплено рамками представленого винаходу.

Рацемічні форми можна розділяти на оптичні антиподи відомими способами. Одним шляхом розділення діазомерних солей є застосування оптично активної кислоти та виділення оптично активної аміної сполуки обробкою основою. Інший спосіб розділення рацематів на оптичні антиподи полягає у хроматографії на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки представленого винаходу можна таким чином розділяти на їх оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- або l-(наприклад, тартратів, манделатів або камфорсульфонатів).

1,4-діазадициклоалканове похідне представленого винаходу можна також розділяти утворенням діастеромерних амідів реакцією хімічних сполук представленого винаходу з оптично активними активованими карбоновими кислотами як-то похідними (+) або (-) фенілаланіну, (+) або (-) фенілгіліцину, (+) або (-) камфанової кислоти, або утворенням діастеромерних карбаматів реакцією хімічної сполуки представленого винаходу з оптично активним хлорформіатом або подібним.

Додаткові способи розділення оптичних ізомерів відомі у рівні техніки. Такі способи охоплюють описані [Jaques J, Collet A, & Wilen S в «Enantiomers, Racernates. та Resolutions». John Wiley та Sons, New York (1981)].

Оптично активні сполуки можна також отримувати з оптично активних вихідних матеріалів.

Способи отримання

1,4-діазадициклоалканове похідне винаходу можна отримувати звичайними способами хімічного синтезу, наприклад, описаними у прикладах. Вихідні матеріали, що описано у представленій заявці, відомі або їх можна легко отримувати звичайними способами з комерційно доступних реактивів.

Також одну сполук винаходу можна перетворити в іншу сполуку винаходу, застосовуючи звичайні способи.

Кінцеві продукти реакцій, що описано тут можна виділяти звичайними способами, наприклад екстракцією, кристалізацією, перегонкою, хроматографією, тощо.

Біологічна активність

Представлений винахід стосується нових 1,4-діазадициклоалканових похідних, виявлених як холінергічні ліганди для нікотинових ацетилхолінових рецепторів (nAChR) та модулятори моноамінових рецепторів, зокрема транспортерів біогенних амінів 5-HT, DA та NE. Більш того, кращі сполуки винаходу виявляють селективну $\alpha 7$ -активність.

У контексті цього винаходу термін "модулятор" охоплює агоністи, часткові агоністи, антагоністи та алостеричні модулятори рецептору.

Внаслідок їх фармакологічного профілю 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу можуть бути корисними для лікування хвороб чи станів, таких різних, як пов'язаних з хворобами центральної нервової системи, пов'язаних з хворобами периферичної нервової системи, хвороб, пов'язаних

зі скороченням гладеньких м'язів, ендокринних розладів, хвороб, пов'язаних з нейродегенерацією, хвороб, пов'язаних із запаленням, болю, симптомів абстиненції, викликаних припиненням зловживання хімічними речовинами.

У кращому втіленні 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу застосовують для лікування хвороб, розладів чи станів, що стосуються центральної нервової системи. Такі хвороби або розлади охоплюють тривожність, розлади пізнання, дефіцит навчання, дефіцити та дисфункцію пам'яті, хворобу Альцгеймера, дефіцит уваги, розлад з гіперактивністю та дефіцитом уваги, хворобу Паркінсона, хворобу Гентингтона, бічний аміотрофічний склероз, синдром Жилья де ла Туретта, депресію, манію, маніакальну депресію, шизофренію, примусово-нав'язливі розлади (OCD), панічні розлади, харчові розлади, як-то нервово-психічна анорексія, булімію та ожиріння, нарколепсію, сприйняття болю, СНІД-деменцію, сеньільну деменцію, периферичну невропатію, аутизм, дислексію, пізню дискінезію, гіперкінезію, епілепсію, булімію, пост-травматичний синдром, соціальну фобію, розлади сну, псевдодеменцію, синдром Ганзера, пре-менструальний синдром, синдром пізньої лютеїнової фази, синдром хронічної втоми, мутизм, трихотиломанію, та порушення добового ритму.

В іншому кращому втіленні 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу можуть бути корисними для лікування хвороб, розладів чи станів, асоційованих зі скороченням гладеньких м'язів, охоплюючи конвульсивні розлади, стенокардію, передчасні пологи, конвульсії, діарею, астму, епілепсію, пізню дискінезію, гіперкінезію, передчасну еякуляцію та труднощі при ерекції.

У ще одному кращому втіленні 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу можуть бути корисними для лікування ендокринних розладів, як-то тиреотоксикоз, феохромоцитома, гіпертензія та аритмія.

У ще одному кращому втіленні 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу можуть бути корисними для лікування нейродегенеративних розладів, охоплюючи тимчасову анокію та індуковану нейродегенерацію.

У ще більш кращому втіленні 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу можуть бути корисними для лікування запальних хвороб, розладів чи станів, охоплюючи запальні розлади шкіри, як-то вугри та червоні вугри, хвороба Крона, запальна хвороба кишечника, виразковий коліт, та діарея.

У ще одному кращому втіленні 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу можуть бути корисними для лікування м'якого, помірного або навіть суворого болю гострого, хронічного або рецидивного характеру, а також болю, викликаного мігренню, пост-операційного болю, та болю фантомних кінцівок.

Наприкінці, 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу можуть бути корисними для лікування симптомів абстиненції, викликаних припиненням зловживання речовинами, що викликають звикання. Такі речовини, що викликають звикання, охоплюють нікотино-вмісні продукти, як-то тютюн,

опіоїди, як-то героїн, кокаїн та морфін, бензодіазепіни та бензодіазепіно-подібні ліки, та алкоголь. Абстиненція від речовин, що викликають звикання, є взагалі травматичним явищем, охарактеризованим тривожністю та фрустрацією, гнівом, тривожністю, труднощами концентрування, дисфорією, зменшеним серцевим ритмом та збільшеним апетитом та зростанням маси.

У цьому контексті "лікування" охоплює лікування, попередження, профілактику та полегшення симптомів абстиненції, а також лікування створеного у волонтера зниженого вживання речовин, що викликають звикання.

В іншому аспекті 1,4-діазадициклоалканові похідні винаходу застосовують як діагностичні засоби, наприклад, для ідентифікації та локалізації нікотинових рецепторів у різних тканинах.

Фармацевтичні композиції

В іншому аспекті винахід стосується нових фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість 1,4-діазадициклоалканового похідного винаходу.

Хоча 1,4-діазадициклоалканове похідне винаходу для застосування у терапії можна вживати у формі необробленої хімічної сполуки, краще ввести активний інгредієнт, як варіант, у формі фізіологічно прийнятної солі у фармацевтичній композиції разом з одним або більше ад'ювантами, наповнювачами, носіями, буферами, розріджувачами, та/або іншими звичайними фармацевтичними допоміжними засобами.

У кращому втіленні винахід стосується фармацевтичних композицій, котрі містять 1,4-діазадициклоалканове похідне винаходу, або його фармацевтично прийнятну сіль або похідне, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та, як варіант, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами, відомими та застосовуваними у рівні техніки. Носи повинні бути «прийнятними» у смислі сумісності з іншими інгредієнтами композиції та нешкідливими для їх реципієнта.

Фармацевтичні композиції винаходу можна вживати будь-яким зручним шляхом, котрий підходить бажаній терапії. Кращі шляхи застосування охоплюють пероральне застосування, зокрема у таблетках, капсулах, драже, порошку або у рідкій формі, та парентеральне застосування, зокрема шкірні, підшкірні, внутрішньом'язові, або внутрішньовенні ін'єкції. Фармацевтичну композицію винаходу може виробляти будь-який фахівець застосуванням стандартних способів та звичайних способів прийнятих для бажаної композиції. За бажанням, можна застосовувати композиції з безперервним вивільненням активного інгредієнту.

Наступні деталі способів формування та застосування можуть бути виявленими в [останньому виданні Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)].

Реальне дозування залежить від природи та суворості хвороби, яку лікують, та є у компетенції лікаря, та може бути диференційоване титруванням дозування для окремих умов цього винаходу для отримання бажаної терапевтичної дії. Однак, можна чекати, що фармацевтичні композиції, що

містять приблизно від 0,1 до приблизно 500мг активного інгредієнту на окрему дозу, переважно приблизно від 1 до приблизно 100мг, найкраще приблизно від 1 до приблизно 10мг, є підходящими для терапевтичного лікування.

Активний інгредієнт можна вживати одною або кількома дозами на добу. Задовільний результат можна, у деяких випадках, отримати при низькому дозуванні, як-то 0,1мкг/кг внутрішньовенно та 1мкг/кг перорально. Вище обмеження меж дозування, як зараз вважають, є приблизно 10мг/кг внутрішньовенно та 100мг/кг перорально. Кращими межами є приблизно від 0,1мкг/кг до приблизно 10мг/кг/добу внутрішньовенно, та приблизно від 1мкг/кг до приблизно 100мг/кг/добу перорально.

Способи терапії

1,4-діазадициклоалканові похідні представленого винаходу є важливими модуляторами нікотинових та моноамінових рецепторів, і тому корисні для лікування ряду нездужань залучаючи холінергічну дисфункцію, а також ряду розладів, чутливих до дії модуляторів nAChR.

В іншому аспекті винахід стосується способу лікування, попередження або полегшення хвороби, розладу або стану організму тварини, охоплюючи людину, котрі є чутливими до модуляції холінергічних рецепторів та/або моноамінових рецепторів, спосіб містить застосування до такого організму тварини, що цього потребує, ефективної кількості 1,4-діазадициклоалканового похідного винаходу.

У кращому втіленні хвороба, розлад або стан стосуються центральної нервової системи.

У кращому втіленні, хворобою, розладом або станом є тривожність, розлади пізнання, дефіцит навчання, дефіцити та дисфункція пам'яті, хвороба Альцгеймера, дефіцит уваги, розлад з гіперактивністю та дефіцитом уваги, хвороба Паркінсона, хвороба Гентингтона, бічний аміотрофічний склероз, синдром Жилья де ла Туретта, депресія, манія, маніакальна депресія, шизофренія, примусово-нав'язливі розлади (OCD), панічні розлади, харчові розлади, як-то нервово-психічна анорексія, булімія та ожиріння, нарколепсія, сприйняття болю, СНІД-деменція, сенільна деменція, периферична невропатія, аутизм, дислексія, пізня дискінезія, гіперкінезія, епілепсія, булімія, пост-травматичний синдром, соціальна фобія, розлади сну, псевдодеменція, синдром Ганзера, пременструальний синдром, синдром пізньої лютеїнової фази, синдром хронічної втоми, мутизм, трихотиломанія та порушення добового ритму.

В іншому кращому втіленні, хворобу, розлад або стан асоціюють зі скороченням гладеньких м'язів, охоплюючи конвульсивні розлади, стенокардію, передчасні пологи, конвульсії, діарею, астму, епілепсію, пізню дискінезію, гіперкінезію, передчасну еякуляцію та труднощі при ерекції.

У третьому кращому втіленні, хворобою, розладом або станом, пов'язаними зі ендокринною системою, є тиреотоксикоз, феохромоцитома, гіпертензія та аритмія.

У четвертому кращому втіленні, хвороба, розлад або стан є нейродегенеративними розладами, охоплюючи тимчасову анокію та індуковану ней-

родегенерацію.

У п'ятому кращому втіленні хвороба, розлад або стан є запальним розладом, охоплюючи запальні розлади шкіри, як-то вугри та червоні вугри, хвороба Крона, запальна хвороба кишечника, виразковий коліт, та діарея..

У шостому кращому втіленні, хвороба, розлад або стан є м'яким, помірним або навіть суворим боєм гострого, хронічного або рецидивного характеру, а також боєм, викликаним мігренню, постопераційним боєм, та боєм фантомних кінцівок біль.

У сьомому кращому втіленні, хворобу, розлад або стан асоціюють із симптомами абстиненції, викликаними припиненням вживання речовин, що викликають звикання, охоплюючи нікотин-вмісні продукти, як-то тютюн, опіоїди, як-то героїн, кокаїн та морфін, бензодіазепіни та бензодіазепін-подібні ліки, та алкоголь.

Можна чекати, що підхожими межами дозування є 0,1-1000мг/добу, 10-500мг/добу, а особливо 30-100мг/добу, залежно як звичайно від правильного режиму застосування, форми, у котрій застосовують, показання, відносно котрого застосування є спрямованим, залученого суб'єкту та маси тіла залученого суб'єкту, і крім того вибору та досвіду лікаря чи ветеринара.

Задовільний результат можна, у деяких випадках, отримати при низькому дозуванні, як-то 0,005мг/кг внутрішньовенно та 0,01мг/кг перорально. Вищим обмеженням меж дозування є приблизно 10мг/кг внутрішньовенно та 100мг/кг перорально. Кращими межами є приблизно від 0,001 до приблизно 1мг/кг внутрішньовенно та приблизно від 0,1 до приблизно 10мг/кг перорально.

Приклади

Винахід далі ілюстровано наступними прикладами, котрі не є обмеженням рамок винаходу.

Приклад 1

Приклад отримання

Усі реакції, що залучають чутливі до повітря реактиви або інтермедіати проводять під азотом та у безводних розчинниках. Магній сульфат застосовують як засіб сушки при отриманні та розчинники випарюють під зниженим тиском.

1,4-Діазадицикло[3,2,2]нонан (Інтермедіат) отримують згідно з [J. Med. Chem. 1993 36 2311-2320], та згідно з наступним трохи модифікованим способом.

До розчину 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан-3-ону (15,8г, 113ммоль) в абсолютному діоксані (130мл) додають під аргоном LiAlH_4 (4,9г, 130ммоль). Суміш гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом 6 годин та тоді дають досягти кімнатної температури. Воду (5мл у 10мл діоксану) додають краплями до реакційної суміші, суміш перемішують протягом 0,5 годин та тоді відфільтровують через скляний фільтр. Розчинник випарюють та залишок переганяють, застосовуючи апарат Кугельроха при 90°C (0,1мбар), отримуючи 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (11,1г, 78%) як безбарвний гігроскопічний матеріал.

1,4-Діазадицикло[3,2,2]нонан-3-он (Інтермедіат)

До розчину 3-хінуклідинонхлориду (45г,

278ммоль) у 90мл води додають гідроксиламін хлорид (21г, 302ммоль) та натрій ацетат ($\text{CH}_3\text{COOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 83г, 610ммоль), суміш перемішують при 70°C протягом 1 години та тоді охолоджують до 0°C. Відокремлений кристалічний матеріал відфільтровують (без промивки!) та сушать у вакуумі, отримуючи 40,0г оксиму.

3-хінуклідинон оксим (40,0г) додають протягом 2 годин невеликими порціями до поліфосфатної кислоти* (190г, отриманої як описано нижче*), попередньо нагрітої до 120°C. Температуру розчину протягом реакції тримають при 130°C. Після додавання усього оксиму розчин перемішують протягом 20 хвилин при тій же температурі, тоді переносять в емальовану посудину та дають досягти кімнатної температури. Кислотну суміш нейтралізують розчином калій карбонату (500г у 300мл води), переносять у колбу на 2000мл, розбавляють 300мл води та екстрагують хлороформом (3х600мл). Комбіновані органічні екстракти сушать натрій сульфатом, розчинник випарюють та твердий залишок сушать у вакуумі, отримуючи 30,0г (77%) суміші лактамів.

Кристалізація отриманої суміші з 1,4-діоксану (220мл) дає 15,8г (40,5%) 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан-3-ону як безбарвні великі кристали з т. пл. 211-212°C.

Фільтрат випарюють та залишок хроматографують на силікагелі (Merck, 9385, 230-400меш) з ацетоном як елюентом. Розчинник випарюють та залишок перекристалізують з етилтанеоату, отримуючи 1,3-діазадицикло[3,2,2]нонан-4-он (10,2г, 26%) як безбарвні дрібні кристали з т. пл. 125-126°C.

Поліфосфатна кислота*

85% Ортофосфатну кислоту (500г, 294мл, 4,337ммоль) поміщають у колбу на 2000 мл та тоді додають при кімнатній температурі фосфор пентоксид (750г, 5,284ммоль) (співвідношення кислот-пентоксид, 2:3). Суміш перемішують при 200-220°C протягом 2 годин, отримуючи 1250г поліфосфатної кислоти, що містить 80% P_2O_5 .

2-Хлор-5-Феніл-1,3,4-тіадіазол (Інтермедіат)

2-Аміно-5-феніл-1,3,4-тіадіазол сульфат (25,12г, 142ммоль) перемішують у концентрованій хлоридній кислоті (300мл) при 0°C. Натрій нітрит (12,7г, 184ммоль) додають протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 15 годин. Хлоридну кислоту випарюють. Водний натрій гідроксид (4М, 250мл) додають та осад відфільтровують. Хроматографія на силікагелі з етилацетатом як розчинником дає чистий продукт. Вихід 15,5г (56%).

Спосіб А.

4-(5-Феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука А1)

Суміш 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану (1,28г, 10,2ммоль), 2-хлор-5-феніл-1,3,4-тіадіазолу (2,00г, 10,2ммоль), триетиламіну (2,83мл, 20,3ммоль) та діоксану (20мл) перемішують при кипінні під зворотним холодильником протягом 70 годин. Водний натрій гідроксид (1М, 25мл) додають та суміш екстрагують двічі етилацетатом (2х20мл). Хроматографія на силікагелі дихлорметаном, 10% метанолом та 1% водним аміаком як розчинником дає

заголовну сполуку як масло. Відповідну сіль отримують додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1), насиченою фумаровою кислотою. Вихід 0,95г, 23%. Т. пл. 150,9°C.

Наступні сполуки отримують подібним чином:

4-[5-(2-Селенофеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А2);
 4-[5-(3-Селенофеніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А3);
 4-[5-(2-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А4);
 4-[5-(4-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А5);
 4-[5-(5-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А6);
 4-[5-(1-Метил-2-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А7);
 4-[5-(1-Метил-4-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А8);
 4-[5-(1-Метил-5-імідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А9);
 4-[5-(3-Піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А10);
 4-[5-(4-Піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А11);
 4-[5-(5-Піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А12);
 4-[5-(1-Метил-3-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А13);
 4-[5-(1-Метил-4-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А14);
 4-[5-(1-Метил-5-піразоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А15);
 4-[5-(2-Тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А16);
 4-[5-(4-Тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А17);
 4-[5-(5-Тіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А18);
 4-[5-(3-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А19);
 4-[5-(4-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А20);
 4-[5-(5-ізотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А21);
 4-[5-(1,2,3-Оксадізол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А22);
 4-[5-(1,2,3-Оксадізол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А23);
 4-[1,3,4-Оксадізол-2-іл]-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А24);
 4-[5-(3-Фуразаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А25);
 4-[5-(1,2,3-Триазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А26);
 4-[5-(1,2,3-Триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А27);
 4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А28);
 4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А29);
 4-[5-(1,2,4-Триазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А30);

4-[5-(1,2,4-Триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А31);
 4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А32);
 4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А33);
 4-[5-(1,3,4-Тіадіазол-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А34);
 4-[5-(1,2,4-Тіадіазол-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А35);
 4-[5-(1,2,4-Тіадіазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А36);
 4-[5-(3-Піридазиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А37);
 4-[5-(4-Піридазиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А38);
 4-[5-(1,3,5-Триазин-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А39);
 4-[5-(2-Хінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А40);
 4-[5-(3-Хінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А41);
 4-[5-(3-ізохінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А42);
 4-[5-(3-Цинолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А43);
 4-[5-(2-індолізиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А44);
 4-[5-(2-іцдоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А45);
 4-[5-(1-Метил-2-індоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А46);
 4-[5-(2-Бензімідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А47);
 4-[5-(1-Метил-2-бензімідазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А48);
 4-[5-(2-Бензотіазоліл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А49);
 4-[5-(7-Фталазінолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А50);
 4-[5-(2-Хіназолініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А51);
 4-[5-(2-Хіноксалініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А52);
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А53);
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-3-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А54);
 4-[5-(2-Акридиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А55); та
 4-[5-(3-Акридиніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука А56).

Спосіб В

2-Меркаптобензил-5-Феніл-1,3,4-оксадіазол (Інтермедіат)

Бензилбромід (16,8мл, 141ммоль) додають протягом 10 хвилин до суміші 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-тіолу (комерційно доступний) (25,2г, 141ммоль), триетиламіну (19,7мл, 141ммоль) та етанолу (250мл) при кімнатній температурі.

Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Водний натрій гідроксид (1М,

250мл) додають та суміш екстрагують двічі дихлорметаном (2x200мл). Хроматографія на силікагелі дихлорметаном, 10% метанолом та 1% водним аміаком як розчинником дає заголовну сполуку як масло. Вихід 34,2г (90%).

Спосіб С

5-(2-Фурил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіол (Інтермедіат)

Карбон дисульфід (16,5г, 216ммоль) додають до суміші 2-фуранкарбонового гідрозиду (13,6г, 108ммоль), калій гідроксиду (6,68г, 119ммоль) та метанолу (125мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом 8 годин. Метанол випарюють. Водну фазу підкислюють до pH=4 концентрованою хлоридною кислотою. Продукт виділяють фільтруванням. Вихід 12,9г (72%).

Спосіб D

4-(5-Феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D1)

Суміш 2-меркаптобензил-5-феніл-1,3,4-оксадіазолу (Спосіб В) (1,0г, 3,7ммоль), 1,4-діазадицикло[3,2,2]нонану (0,47г, 3,7ммоль) та діізопропілетиламіну (1,3 мл, 7,4 ммоль) перемішують протягом 4 діб при 100°C. Водний натрій гідроксид (1М, 25мл) додають та суміш екстрагують двічі дихлорметаном (2x20мл). Хроматографія на силікагелі дихлорметаном, 10% метанолом та 1% водним аміаком як розчинником дає заголовну сполуку як масло. Відповідну сіль отримують додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Вихід 0,47г, 33%. Т. пл. 176,6-178,8°C.

Наступні сполуки отримують подібним чином:

4-[5-(2-Фурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D2)

Отримують способом D. Т. пл. 175°C.

4-[5-(4-Метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D3)

Отримують способом D. Т. пл. 190,1-191,2°C.

4-[5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D4)

Отримують способом D. Т. пл. 165,9-166,8°C.

4-[5-(2-Тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D5)

Отримують способом D. Т. пл. 161,8-162,7°C.

4-[5-(3-Піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D6)

Отримують способом D. Т. пл. 176,8-177,5°C.

4-[5-(4-Хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D7)

Отримують способом D. Т. пл. 184,3-185,8°C.

4-[5-(3-Метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D8)

Отримують способом D. Т. пл. 126-164°C.

4-[5-(4-Феніл-феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D9)

Отримують способом D. Т. пл. 238-239°C.

4-[5-(2-Нафтил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан фумарат (Сполука D10)

Отримують способом D. Т. пл. 194,6-195,7°C.

Аналогічно отримують наступні сполуки:

4-[5-(3-Фурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D11);

4-[5-(3-Тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D12);

4-[5-(2-Піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D13);

4-[5-(2-Піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D14);

4-[5-(3-Піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D15);

4-[5-(1-Метил-2-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D16);

4-[5-(1-Метил-3-піроліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D17);

4-[5-(2-Піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D18);

4-[5-(4-Піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D19);

4-[5-(5-Піримідиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D20);

4-[5-(Піразиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D21);

4-[5-(2-Селенофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D22);

4-[5-(3-Селенофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D23);

4-[5-(2-Оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D24);

4-[5-(4-Оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D25);

4-[5-(5-Оксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D26);

4-[5-(3-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D27);

4-[5-(4-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D28);

4-[5-(5-ізоксазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D29);

4-[5-(2-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D30);

4-[5-(4-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D31);

4-[5-(5-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D32);

4-[5-(1-Метил-2-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D33);

4-[5-(1-Метил-4-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D34);

4-[5-(1-Метил-5-імідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D35);

4-[5-(3-Піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D36);

4-[5-(4-Піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D37);

4-[5-(5-Піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D38);

4-[5-(1-Метил-3-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D39);

4-[5-(1-Метил-4-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D40);

4-[5-(1-Метил-5-піразоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D41);

4-[5-(2-Тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D42);

4-[5-(4-Тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-

діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D43);
 4-[5-(5-Тіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D44);
 4-[5-(3-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D45);
 4-[5-(4-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D46);
 4-[5-(5-ізотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D47);
 4-[5-(1,2,3-Оксадізол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D48);
 4-[5-(1,2,3-Оксадізол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D49);
 4-[5-(1,3,4-Оксадізол-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D50);
 4-[5-(3-Фуразаніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D51);
 4-[5-(1,2,3-Триазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D52);
 4-[5-(1,2,3-Триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D53);
 4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D54);
 4-[5-(1-Метил-1,2,3-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D55);
 4-[5-(1,2,4-Триазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D56);
 4-[5-(1,2,4-Триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D57);
 4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D58);
 4-[5-(1-Метил-1,2,4-триазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D59);
 4-[5-(1,3,4-Тіадиазол-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D60);
 4-[5-(1,2,4-Тіадиазол-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D61);
 4-[5-(1,2,4-Тіадиазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D62);
 4-[5-(3-Піридазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D63);
 4-[5-(4-Піридазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D64);
 4-[5-(1,3,5-Триазин-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D65);
 4-[5-(2-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D66);
 4-[5-(3-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D67);
 4-[5-(5-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D68);
 4-[5-(6-Бензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D69);
 4-[5-(2-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D70);
 4-[5-(3-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D71);
 4-[5-(5-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D72);
 4-[5-(6-Бензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D73);

4-[5-(2-Хінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D74);
 4-[5-(3-Хінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D75);
 4-[5-(3-ізохінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D76);
 4-[5-(3-Цинолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D77);
 4-[5-(2-індолізиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D78);
 4-[5-(2-індоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D79);
 4-[5-(1-Метил-2-індоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D80);
 4-[5-(2-Бензімідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D81);
 4-[5-(1-Метил-2-бензімідазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D82);
 4-[5-(2-Бензотіазоліл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D83);
 4-[5-(7-Фталазінолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D84);
 4-[5-(2-Хіназолініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D85);
 4-[5-(2-Хіноксалініл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D86);
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D87);
 4-[5-(1,8-Нафтиридин-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D88);
 4-[5-(2-Акридиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D89);
 4-[5-(3-Акридиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D90);
 4-[5-(2-Дибензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D91);
 4-[5-(3-Дибензофурил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D92);
 4-[5-(2-Дибензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D93);
 4-[5-(3-Дибензотієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D94);
 4-[5-(2-Феноксазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D95); та
 4-[5-(3-Феноксазиніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-1,4-діазадицикло[3,2,2]нонан (Сполука D96).

Приклад 2

Інгібування зв'язування *in vitro* ^3H - α -бунгаротоксин у мозку щура. У цьому прикладі визначають афінність сполук винаходу стосовно зв'язування нікотинових рецепторів $\alpha 7$ -підтипу.

α -Бунгаротоксин є пептидом, виділеним з отрути *Elapidae* змії *Bungarus multicinctus*. Він має високу афінність стосовно нейронних та нейром'язових нікотинових рецепторів, де він діє як потужний антагоніст.

^3H - α -Бунгаротоксин мітить нікотинові ацетилхолінові рецептори, утворені $\alpha 7$ -субодиничною ізоформою, виявленою у мозку, та $\alpha 1$ -ізоформою у нейром'язовому сполученні.

Отримання тканин

Отримання проводять при 0-4°C. Кору головного мозку від самців щурів Wistar (150-250г) гомогенізують протягом 10с у 15мл 20мМ буферу

Гепес, що містить 118мМ NaCl, 4,8мМ KCl, 1,2мМ MgSO₄ та 2,5мМ CaCl₂ (рН 7,5), застосовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Суспензію тканини центрифугують при 27000 x g протягом 10 хвилин. Шар над осадом відкидають та гранулу промивають двічі центрифугуванням при 27000 x g протягом 10 хвилин у 20мл свіжого буферу, та кінцеву гранулу тоді знов суспендують у свіжому буфері, що містить 0,01% бичачого сироваточного альбуміну (35мл на г вихідної тканини) та застосовують для аналізу зв'язування.

Аналіз

Аліквоти по 500мкл гомогенату додають до 25мкл тест-розчину та 25мкл ³H- α -бунгаротоксину (2нМ, кінцева концентрація) та змішують і інкубують протягом 2 годин при 37°C. Неспецифічне зв'язування визначають, застосовуючи (-)-нікотин (1мМ, кінцева концентрація). Після інкубування зразки додають у 5мл охолодженого льодом буферу Гепес, що містить 0,05% PEI та виливають безпосередньо на скляні фільтри Whatman GF/C (попередньо просочені 0,1% PEI протягом при-

наймні 6 годин) з відсмоктуванням та негайно промивають 2х5мл охолодженим льодом буфером.

Кількість радіоактивності на фільтрах визначають звичайним підрахунком сцинтиляції у рідині. Специфічне зв'язування є загальним зв'язуванням мінус неспецифічне зв'язування.

Результати представлено як ІK₅₀ (концентрація тест-речовини, котра інгібує специфічне зв'язування ³H- α -бунгаротоксину на 50%).

Результати цих експериментів представлено у таблиці нижче.

Таблиця

Інгібування зв'язування ³H- α -бунгаротоксину

Сполука №	IK ₅₀ (мкМ)
Сполука 1A	0,0067
Сполука D1	0,0058
Сполука D5	0,022