



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 05 054 T2 2004.07.08**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 235 826 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 05 054.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE00/01993**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 971 959.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/029034**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.07.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 453/02**

**C07D 451/04, A61K 31/439, A61K 31/46,
A61P 25/00**

(30) Unionspriorität:

9903760 18.10.1999 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

SCHMIESING, Richard, Wilmington, US

(54) Bezeichnung: **CHINUCLIDIN-ACRYLAMIDE**

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Chinuclidinacrylamide und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung in der Therapie. Eine weitere Aufgabe besteht in der Bereitstellung von aktiven Verbindungen, bei denen es sich um potente Liganden für nicotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) handelt.

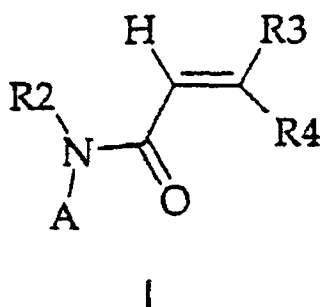
Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Verwendung von nicotinische Acetylcholinrezeptoren bindenden Verbindungen bei der Behandlung einer Reihe von Erkrankungen mit reduzierter cholinergischer Funktion, wie z.B. Alzheimer-Krankheit, Denkschwäche oder Konzentrationsstörungen, Angst, Depression, Raucherentwöhnung, Neuroprotektion, Schizophrenie, Analgesie, Tourette-Syndrom und Parkinson-Krankheit, wurde in McDonald et al. (1995), "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Kapitel 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Band 30, S. 41–50, Academic Press Inc., San Diego, CA, und in Williams et al. (1994), "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors", Drug News & Perspectives, Band 7, S. 205–223, diskutiert.

[0003] Chinuclidinacrylamidderivate als potentielle Antitussiva sind im Stand der Technik aus EP-A2-581,165 bekannt. Indolderivate sind im Stand der Technik bekannt, zum Beispiel aus WO94/20465.

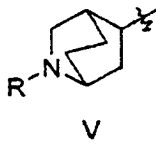
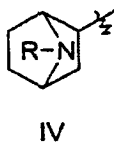
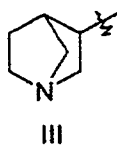
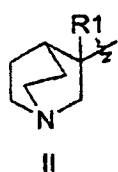
Darstellung der Erfindung

[0004] Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß es sich bei Verbindungen der Formel I

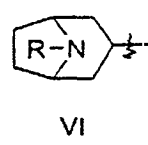


wobei:

A für



oder



steht;

R für Wasserstoff oder Methyl steht;

R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₉-Alkyl oder SAR stehen, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³ und R⁴ für SAR steht; Ar für einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom oder ein 8-, 9- oder 10gliedriges kondensiertes aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit null bis vier Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus: Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, -CO₂R⁵, -CN, -NO₂, -NR⁶R⁷, -CF₃, -OR⁸ substituiert sein kann;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -C(O)R⁹, -C(O)NHR¹⁰, -C(O)R¹², -SO₂R¹² stehen; oder R⁶ und R⁷ zusammen für (CH₂)_jQ(CH₂)_k stehen können, wobei Q für O, S, NR¹³ oder eine Bindung steht;

j für 2 bis 7 steht;

k für 0 bis 2 steht;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , und R^{13} unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen; und deren Enantiomeren und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salzen um potentielle Liganden für nicotinische Acetylcholinrezeptoren handelt.

[0005] Wenn nicht anders angegeben, können die hier angesprochenen C_1 - C_4 -Alkylgruppen, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Isopropyl, Isobutyl, t-Butyl, s-Butyl, ob alleine oder als Teil einer anderen Gruppe, geradkettig oder verzweigt sein, und die C_3 - C_4 -Alkylgruppen können auch cyclisch sein, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl.

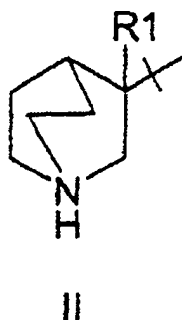
[0006] Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich Aryl auf einen Phenylring, der gegebenenfalls durch ein bis drei der folgenden aus den folgenden Resten ausgewählten Substituenten substituiert sein kann: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, CO_2R^7 , -CN, -NO₂, -NR⁸R⁹, -CF₃, -OR¹⁰.

[0007] Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich Heteroaryl auf einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom, mit der Maßgabe, daß der Ring wenigstens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere unter den folgenden Resten ausgewählten Substituenten substituiert sein kann: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, CO_2R^5 , -CN, -NO₂, -NR⁶R⁷, -CF₃, -OR⁸.

[0008] Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich Halogen auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0009] Zu den pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten zählen Solvate und Salze. Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise mit Säuren wie den herkömmlichen pharmazeutisch unbedenklichen Säuren, zum Beispiel Maleinsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Milchsäure, Mandelsäure, Weinsäure und Methansulfonsäure Säureadditionssalze bilden.

[0010] Eine bevorzugte Ausführungsform dieses Aspekts der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, in denen A für:



steht, oder ein Enantiomer davon, und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

[0011] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen Verbindungen der Formel I, in denen R^1 , R^2 und einer der Reste R^3 oder R^9 für Wasserstoff stehen.

[0012] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören weiterhin Verbindungen der Formel I in denen Ar für einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht, einschließlich Phenyl, 2-Pyridyl oder 2-Pyrimidinyl, die jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere unter den folgenden Resten ausgewählten Substituenten substituiert sein können: Wasserstoff, Halogen, C_2 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, -CO₂R⁵, -CN, -NO₂, -NR⁶R⁷, -CF₃, -OR⁸.

[0013] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören weiterhin Verbindungen der Formel I in denen Ar für einen heteroaromatischen Ring steht.

[0014] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören weiterhin Verbindungen der Formel I in denen Ar für einen 6gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis zwei Stickstoffatomen steht.

[0015] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören die folgenden Verbindungen:

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)-propenamid]-hydrochlorid;

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methylphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methylphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methylphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methylphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methylphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methylphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-imidazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)-3-(methyl)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-chlorophenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thienylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thienylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-trifluormethyl-2-pyrimidinylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-fluorophenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-fluorophenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolo-[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-fluorophenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-fluorophenylthio)propenamid];

und deren Enantiomere, und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

[0016] Zu den besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören die folgenden Verbindungen:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)propenamid]-hydrochlorid;
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-imidazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)-3-(methyl)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];

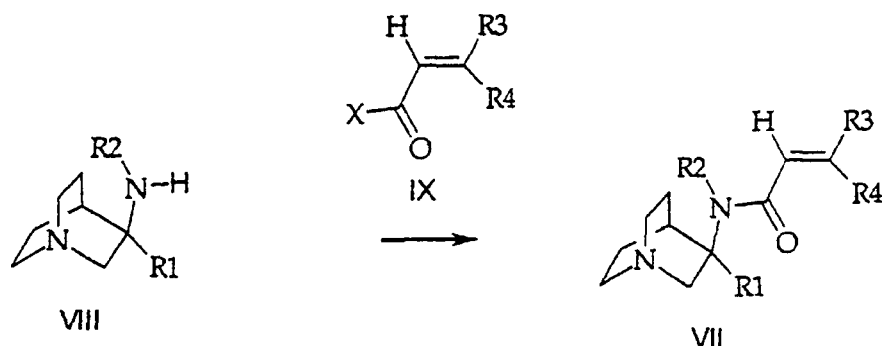
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-chlorophenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thienylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thienylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-trifluormethyl-2-pyrimidinylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-fluorphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-fluorphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-fluorphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-fluorphenylthio)propenamid];
 und deren Enantiomere, und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

[0017] Noch weiter besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen schließen die folgenden Verbindungen:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 und deren Enantiomere, und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze, ein.

Herstellungsverfahren

[0018] In den folgenden Reaktionsschemata und im folgenden Text sind R^1 , R^2 , R^3 und R^9 , wenn nicht anders angegeben, wie oben für Formel VII definiert. Die Verbindungen der Formel VII lassen sich nach den in Schema 1 umrissenen Methoden darstellen.



Schema 1

[0019] Verbindungen der Formel I können aus Verbindungen der Formel II durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel III, wobei X für eine geeignete Abgangsgruppe steht, unter Anwendung einer geeigneten Alkylierungsvorschrift dargestellt werden.

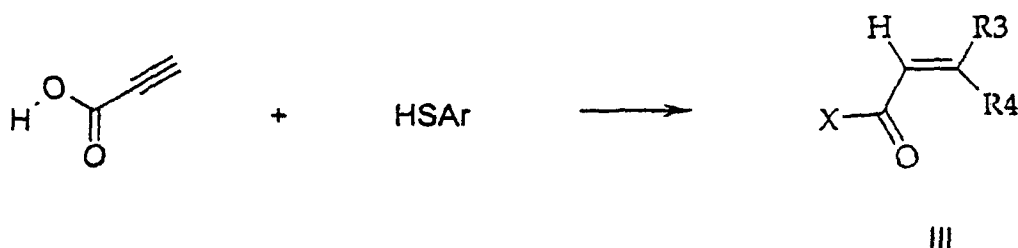
[0020] Als Abgangsgruppen X eignen sich beispielsweise: OH, Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl, Azid. Bei einer geeigneten Alkylierungsvorschrift behandelt man eine Verbindung der Formel II bei 0–120°C in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel III. Damit die Reaktion abläuft, kann das Vorhandensein einer Base oder, wenn X = OH, eines Kupplungsmittels erforderlich sein. Als Basen für die Umsetzung eignen sich beispielsweise: 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin. Die bevorzugte Base ist N,N-Diisopropylethylamin. Als Kupplungsmittel für den Fall X = OH eignen sich beispielsweise Carbodiimide, zum Beispiel 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid; Phosphoniumreagentien, zum Beispiel Benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorphosphat oder Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorphosphat; und Uroniumreagentien, zum Beispiel O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat. Das bevorzugte Kupplungsmittel ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat. Als Lösungsmittel für die Umsetzung eignen sich beispielsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder Chloroform. Das bevorzugte Lösungsmittel ist N,N-Dimethylformamid. Die Umsetzung wird

vorzugsweise bei einer Temperatur von 0–50°C und ganz besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 20–30°C durchgeführt.

[0021] Verbindungen der Formel II, in denen R² für eine Alkylgruppe steht, lassen sich mittels einer geeigneten Alkylierungsvorschrift aus Verbindungen der Formel II, in denen R² für Wasserstoff steht, darstellen.

[0022] Zu den typischen Alkylierungsvorschriften gehört die Behandlung mit einem geeigneten Alkylhalogenid oder Alkylsulfonatester und Base, zum Beispiel Natriumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel DMF, oder die reduktive Alkylierung unter Verwendung des geeigneten Aldehyds oder Ketons zusammen mit einem geeigneten Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel. Die bevorzugte Methode ist die reduktive Alkylierung. Als Reduktionsmittel eignen sich beispielsweise Natriumborhydrid und Natriumcyano-borhydrid. Das bevorzugte Reduktionsmittel ist Natriumborhydrid. Als inerte Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Wasser, Methanol und Ethanol. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Methanol. Die Umsetzung wird gewöhnlich bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C, vorzugsweise von 20°C bis 65°C, durchgeführt.

[0023] Die Verbindungen der Formel II und III sind entweder im Handel erhältlich oder können nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. Verbindung III kann beispielsweise wie in Schema 2 gezeigt nach der Methode von G. Joshi, et al., Chemistry and Industry, (1991), 281, dargestellt werden.



Schema 2

[0024] Die Verwendung der Verbindungen II und III als Zwischenprodukte bei der Synthese eines Liganden für nicotinische Acetylcholinrezeptoren bildet einen weiteren Aspekt der Erfindung.

[0025] Gegebenenfalls können Hydroxylgruppen, Aminogruppen und andere reaktive Gruppen mit einer Schutzgruppe geschützt werden, wie im Standardtext "Protecting groups in Organic Synthesis", 3. Auflage (1999), von Greene und Wuts beschrieben.

[0026] Sofern nicht anders vermerkt, werden die oben beschriebenen Umsetzungen in der Regel bei einem Druck von einer bis drei Atmosphären, vorzugsweise bei Umgebungsdruck (etwa eine Atmosphäre) durchgeführt. Sofern nicht anders vermerkt, werden die oben beschriebenen Umsetzungen unter einer Inertatmosphäre, vorzugsweise unter einer Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

[0027] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Zwischenprodukte können nach Standardmethoden aus den Reaktionsgemischen isoliert werden.

[0028] Als Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I seien Mineralsäuresalze, beispielsweise die Hydrochlorid- und Hydrobromid-Salze, und Salze mit organischen Säuren, wie Formiat-, Acetat-, Maleat-, Benzoat- und Fumaratsalze, genannt.

[0029] Zur Herstellung von Säureadditionssalzen von Verbindungen der Formel I kann man die freie Base oder ein Salz, Enantiomer oder geschütztes Derivat davon mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Säure umsetzen. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, in dem das Salz löslich ist, z.B. Wasser, Dioxan, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder einem Lösungsmittelgemisch, das im Vakuum oder durch Gefriertrocknung entfernt werden kann, erfolgen. Bei der Umsetzung kann es sich um eine Metathese handeln, sie kann aber auch an einem Ionenaustauscherharz durchgeführt werden.

[0030] Die Verbindungen der Formel I können in tautomeren oder enantiomeren Formen existieren, die alle im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung liegen. Die verschiedenen optischen Isomere lassen sich durch Trennung eines racemischen Gemischs der Verbindungen nach üblichen Methoden, z.B. durch fraktionierte Kristallisation oder chirale HPLC, isolieren. Alternativ dazu kann man die einzelnen Enantiomere herstellen, indem man die entsprechenden optisch aktiven Ausgangsmaterialien unter racemisierungsfreien Bedingungen umsetzt.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0031] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prävention eines Zustands oder einer Erkrankung gemäß nachstehender beispielhafter Darstellung, der bzw. die sich aus der Fehlfunktion der Neurotransmission von nicotinischem Acetylcholinrezeptor ergibt, bei einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, die eine zur Behandlung oder Prävention einer derartigen

Erkrankung bzw. eines derartigen Zustands wirksame Menge einer Verbindung der Formel I, eines Enantiomers davon und/oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon und einen inerten pharmazeutisch unbedenklichen Träger enthält.

[0032] Für die obengenannten Anwendungen variiert die verabreichte Dosis selbstverständlich je nach der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart und der gewünschten Behandlung. Im allgemeinen erhält man jedoch bei Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Tagesdosis von etwa 0,1 mg bis etwa 20 mg pro kg Säugetierkörpergewicht, bevorzugt auf 1 bis 4 Teildosen pro Tag verteilt oder in Retardform, zufriedenstellende Ergebnisse. Beim Menschen beträgt die Gesamttagesdosis 5 mg bis 1.400 mg, besonders bevorzugt 10 mg bis 100 mg, wobei Einzeldosisformen zur oralen Verabreichung 2 mg bis 1.400 mg der Verbindung in Abmischung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

[0033] Die Verbindungen der Formel I oder ein Enantiomer davon und/oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon, können für sich alleine oder in Form geeigneter medizinischer Zubereitungen zur enteralen, parenteralen, oralen, rektalen oder nasalen Verabreichung verwendet werden. Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die vorzugsweise weniger als 80 Gew.-% und besonders bevorzugt weniger als 50 Gew.-% einer erfindungsgemäßen Verbindung in Abmischung mit einem inerten pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0034] Beispiele für geeignete Verdünnungsmittel und Träger sind:

- für Tabletten und Dragees: Lactose, Stärke, Talk, Stearinsäure; für Kapseln: Weinsäure oder Lactose;
- für Injektionslösungen: Wasser, Alkohole, Glycerin, Pflanzenöle; für Suppositorien: natürliche oder gehärtete Öle oder Wachse.

[0035] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man die Bestandteile gleichzeitig oder nacheinander vermischt.

Nutzen

[0036] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Enantiomers davon und eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe einer der nachstehend aufgeführten Erkrankungen oder Zustände, und ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe einer der nachstehend aufgeführten Erkrankungen oder Zustände, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Enantiomers davon und eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon verabreicht.

[0037] Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Agonisten nicotinischer Acetylcholinrezeptoren. Ohne Festlegung auf irgendeine bestimmte Theorie wird angenommen, daß Agonisten des Subtyps $\alpha 7$ -nAChR (nicotinischer Acetylcholinrezeptor) bei der Behandlung oder Prophylaxe von psychotischen Störungen oder Intelligenzstörungen nützlich sein sollten und gegenüber Verbindungen, die (auch) Agonisten des $\alpha 4$ -nAChR-Subtyps sind, Vorteile aufweisen. Daher sind Verbindungen mit Selektivität für den $\alpha 7$ -nAChR-Subtyp bevorzugt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind selektiv für den $\alpha 7$ -nAChR-Subtyp. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Pharmazeutika vorgesehen, insbesondere bei der Behandlung oder Prophylaxe von psychotischen Störungen und Intelligenzstörungen. Als Beispiele für psychotische Störungen seien Schizophrenie, Manie, manische Depression und Angst genannt. Beispiele für Intelligenzstörungen sind u.a. Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisverlust, Lewy-Körperchen-Demenz und hyperkinetisches Syndrom. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für die Verwendung als Analgetika bei der Behandlung von Schmerzen (einschließlich chronischer Schmerzen) oder der Behandlung und Prophylaxe von Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom und neurodegenerativen Störungen mit Verlust cholinergischer Synapsen geeignet sein. Die Verbindungen können außerdem für die Behandlung oder Prophylaxe von Jetlag, zur Verwendung bei der Raucherentwöhnung und zur Behandlung und Prophylaxe von Nicotinabhängigkeit (einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nicotinhaltigen Produkten ergebenden Abhängigkeit) indiziert sein.

[0038] Es wird des weiteren angenommen, daß erfindungsgemäße Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung und Prophylaxe von Colitis ulcerosa geeignet sein können.

Pharmakologie

[0039] Die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in den nachstehend aufgeführten Tests bestimmt werden:

Test A – Bestimmung der $\alpha 7$ -nAChR-Subtyp-Affinität

[0040] Bindung von [125 I]- α -Bungarotoxin (BTX) an Hippocampus-Membranen von Ratten. Rattenhippocampi wurden im 20fachen Volumen kaltem Homogenisierungspuffer (HP: Konzentrationen der Bestandteile: Tris(hydroxymethyl)aminomethan 50 mM; MgCl_2 1 mM; NaCl 120 mM; KCl 5 mM; pH 7,4) homogenisiert. Das Homogenisat wurde 5 Minuten bei 1000 g zentrifugiert, wonach der Überstand isoliert und das Pellet erneut extrahiert wurde. Die vereinigten Überstände wurden 20 Minuten bei 12.000 g zentrifugiert, gewaschen und in HP resuspendiert. Dann wurden Membranen (30-80 μg) mit 5 nM [125 I] α -BTX, 1 mg/ml BSA (Rinderserumalbumin), Test-Arzneistoff und entweder 2 mM CaCl_2 oder 0,5 mM EGTA [Ethylenglykolbis(β -aminoethylether)] bei 21°C 2 Stunden inkubiert und dann über Whatman-Glasfaserfilter (Dicke C) filtriert und viermal gewaschen, wobei ein Zellerntegerät von Brandel verwendet wurde. Die Vorbehandlung der Filter mit 1% BSA/0,01% PEI (Polyethylenimin) in Wasser über einen Zeitraum von 3 Stunden war für gering ansprechende Filterblindproben (0,07 der Gesamtcounts pro Minute) kritisch. Die unspezifische Bindung wurde durch 100 μM (-)-Nicotin beschrieben, und die spezifische Bindung belief sich in der Regel auf 75%.

Test B – Bestimmung der $\alpha 4$ -nAChR-Subtyp-Affinität

[0041] [^3H]-(-)-Nicotin-Bindung. In Anlehnung an eine Verfahrensweise von Martino-Barrows und Kellar (Mol. Pharm. (1987), 31:169-174), wurde Rattenhirn (Cortex und Hippocampus) wie bei dem [125 I] α -BTX-Bindungsassay homogenisiert, 20 Minuten bei 12.000 g zentrifugiert, zweimal gewaschen und dann in HP mit 100 μM Diisopropylfluorophosphat resuspendiert. Nach 20 Minuten bei 4°C wurden Membranen (ungefähr 0,5 mg) mit 3 nM [^3H]-(-)-Nicotin, Test-Arzneistoff, 1 μM Atropin und entweder 2 mM CaCl_2 oder 0,5 mM EGTA bei 4°C 1 Stunde inkubiert und dann über Whatman-Glasfaserfilter (Dicke C, 1 Stunde mit 0,5% PEI vorbehandelt) filtriert, wobei ein Zellerntegerät von Brandel verwendet wurde. Die unspezifische Bindung wurde durch 100 μM Carbachol beschrieben, und die spezifische Bindung belief sich in der Regel auf 84%.

Bindungsdaten-Analyse für die Tests A und B

[0042] Die Berechnung von IC_{50} -Werten und Pseudo-Hill-Koeffizienten (n_H) erfolgte mit dem Programm ALLFIT [A. DeLean, P. J. Munson und D. Rodbard, Am. J. Physiol., 235, E97-E102(1977)] für nichtlineares Kurvenfitting. Sättigungskurven wurden mit dem Programm ENZFITTER (R.J. Leatherbarrow (1987)) für nichtlineare Regression auf ein Ein-Zentren-Modell gefittet, was K_D -Werte von 1,67 bzw. 1,70 nM für den [125 I]- α -BTX- und den [^3H]-(-)-Nicotin-Liganden ergab. Die Abschätzung der K_i -Werte erfolgte unter Verwendung der allgemeinen Cheng-Prusoff-Gleichung:

$$K_i = [\text{IC}_{50}] / ((2 + ([\text{Ligand}] / [K_D])^n)^{1/n} - 1)$$

worin bei $n_H < 1,5$ ein Wert von $n=1$ und bei $n_H \geq 1,5$ ein Wert von $n=2$ verwendet wurde. Proben wurden jeweils dreifach vermessen, und die Vergleichspräzision betrug in der Regel $\pm 5\%$. K_i -Werte wurden unter Verwendung von 6 oder mehr Arzneistoff-Konzentrationen bestimmt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben entweder in Test A oder in Test B Bindungsaffinitäten (K_i) von weniger als 1000 nM, woraus hervorgeht, daß von ihnen eine brauchbare therapeutische Wirkung zu erwarten ist.

Allgemeine experimentelle Vorschriften

[0043] Handelsübliche Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Massenspektren wurden entweder mit einem Spektrometer 5988A von Hewlett Packard oder einem Spektrometer Quattro 1 von Micro-Mass aufgenommen und sind als m/z für das zugrundeliegende Molekülion angegeben. Raumtemperatur bedeutet 20–25°C.

Beispiele

[0044] Bei den folgenden Beispielen handelt es sich um bevorzugte Beispiele für bevorzugte Aspekte der Erfindung, die die Erfindung nicht einschränken sollen.

Beispiel 1

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)-propenamid]-hydrochlorid

[0045] Eine gerührte Lösung von (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid (25 g, 0,125 mol),

3-(Phenylthio)acrylsäure (23,5 g, 0,13 mol), und Diisopropylethylamin (90 ml) in trockenem DMF (600 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander mit 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (17 g, 0,126 mol) und O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (40 g, 0,124 mol) versetzt. Die so erhaltene bernsteinfarbene Lösung wurde über Nacht gerührt, mit Wasser (1 vol) verdünnt und mit Ether (2 × 700 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 50%iger Natronlauge basisch gestellt (pH 10) und mit Chloroform (3 × 700 ml) extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt, wodurch man das Rohprodukt als einen Sirup (40 g) erhielt. Der Sirup wurde in Isopropanol (1 l) aufgenommen, mit gasförmiger HCl angesäuert und stehengelassen. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, aus Isopropanol umkristallisiert (2×) und im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (8 g) als weißen Feststoff erhielt. MS (ES⁺) 289 (MH⁺).

[0046] Die Aufreinigung der obigen Mutterlauge durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel lieferte (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(phenylthio)propenamid]; MS (ES⁺) 289. (MH⁺).

Beispiel 2

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methyl-phenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methylphenylthio)propenamid]

[0047] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(4-Methylphenylthio)-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 303. (MH⁺).

Beispiel 3

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methyl-phenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methylphenylthio)propenamid]

[0048] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(3-Methylphenylthio)-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 303. (MH⁺).

Beispiel 4

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methyl-phenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methylphenylthio)propenamid]

[0049] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Methylphenylthio)-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 303. (MH⁺).

Beispiel 5

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methoxy-phenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid]

[0050] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(4-Methoxyphenylthio)-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 319. (MH⁺).

Beispiel 6

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methoxy-phenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid]

[0051] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie

der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(3-Methoxyphenylthio)-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 319. (MH⁺).

Beispiel 7

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methoxy-phenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid]

[0052] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Methoxyphenylthio)-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 319. (MH⁺).

Beispiel 8

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyridyl-thio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyridylthio)propenamid]

[0053] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Pyridylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 290. (MH⁺).

Beispiel 9

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-pyridyl-thio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-pyridylthio)propenamid]

[0054] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(4-Pyridylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 290. (MH⁺).

Beispiel 10

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid]

[0055] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Pyrimidinylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 291. (MH⁺).

Beispiel 11

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid]

[0056] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Methyl-3-furanylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 293. (MH⁺).

Beispiel 12

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-imidazolyl-thio)propenamid]

[0057] Man erhielt die Titelverbindung unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Imidazolylthio)acryl-

säure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel auf gereinigt wurde; MS (ES⁺) 279. (MH⁺).

Example 13

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)-3-(methyl)propenamid]

[0058] Man erhielt die Titelverbindung unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(Phenylthio)-3-methyl-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel auf gereinigt wurde; MS (ES⁺) 303. (MH⁺).

Beispiel 14

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid]

[0059] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Benzothiazolylthio)-acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 346. (MH⁺).

Beispiel 15

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid]

[0060] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(1-Methyl-2-imidazolylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 293. (MH⁺).

Beispiel 16

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid]

[0061] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel auf gereinigt wurde; MS (ES⁺) 311. (MH⁺).

Beispiel 17

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-chlorphenylthio)propenamid]

[0062] Man erhielt die Titelverbindung unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(4-Chlorphenylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 324, 326. (MH⁺).

Beispiel 18

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolylthio)propenamid]

[0063] Man erhielt die Titelverbindung unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Thiazolylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 296. (MH⁺).

Beispiel 19

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thienylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thienylthio)propenamid]

[0064] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Thienylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 295. (MH⁺).

Beispiel 20

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid]

[0065] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Benzoxazolylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 330. (MH⁺).

Beispiel 21

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-trifluormethyl-2-pyrimidinylthio)propenamid]

[0066] Man erhielt die Titelverbindung unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(4-Trifluormethyl-2-pyrimidinylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 359. (MH⁺).

Beispiel 22

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-fluorphenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-fluorphenylthio)propenamid]

[0067] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(4-Fluorphenylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 307. (MH⁺).

Beispiel 23

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid]

[0068] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(2-Thiazolo[4,5-b]pyridylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 347. (MH⁺).

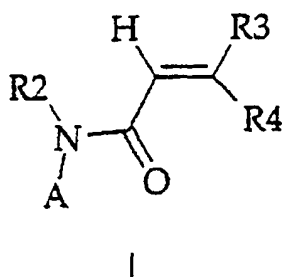
Beispiel 24

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-fluorphenylthio)propenamid] und (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-fluorphenylthio)propenamid]

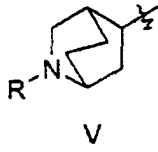
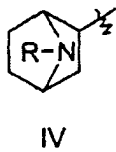
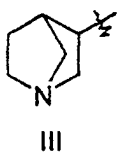
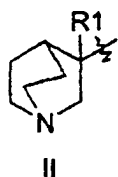
[0069] Man erhielt die Titelverbindungen unter Anwendung von im wesentlichen der gleichen Vorschrift wie der in Beispiel 1 oben beschriebenen, wobei jedoch die 3-(Phenylthio)acrylsäure durch 3-(3-Fluorphenylthio)acrylsäure ersetzt und durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Mischungen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Laufmittel aufgereinigt wurde; MS (ES⁺) 307. (MH⁺).

Patentansprüche

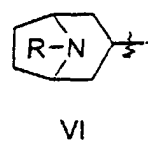
1. Verbindungen der Formel I



wobei:
A für



oder



steht;

R für Wasserstoff oder Methyl steht;

R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder SAR stehen, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³ und R⁹ für SAR steht;

Ar für einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom oder ein 8-, 9- oder 10gliedriges kondensiertes aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit null bis vier Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus: Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, -CO₂R⁵, -CN, -NO₂, -NR⁶R⁷, -CF₃, -OR⁸ substituiert sein kann;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, -C(O)R⁹, -C(O)NHR¹⁰, -C(O)R¹¹, -SO₂R¹² stehen; oder

R⁶ und R⁷ zusammen für (CH₂)_jQ(CH₂)_k stehen können, wobei Q für O, S, NR¹³ oder eine Bindung steht;

j für 2 bis 7 steht;

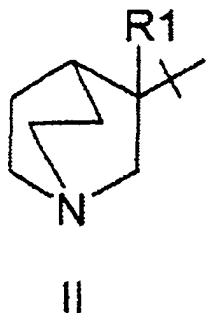
k für 0 bis 2 steht;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen;

und deren Enantiomere und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei:

A für:



steht;

und deren Enantiomere und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R¹, R² und einer der Reste R³, R⁴ für Wasserstoff stehen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei Ar für einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen oder heteroaroma-

tischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht, einschließlich Phenyl, 2-Pyridyl oder 2-Pyrimidinyl, die jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus: Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, -CO₂R⁵, -CN, -NO₂, -NR⁶R⁷, -CF₃, -OR⁸ substituiert sein können.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei Ar für einen heteroaromatischen Ring steht.

6. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei Ar für einen 6gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis zwei Stickstoffatomen steht.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen es sich um:

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)propenamid]-hydrochlorid;
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methylphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methylphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methylphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methylphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methylphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methylphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-imidazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)-3-(methyl)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-chlorophenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thienylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thienylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-trifluormethyl-2-pyrimidinylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-fluorphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-fluorphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolo-[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-fluorphenylthio)propenamid];
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-fluorphenylthio)propenamid];
 und deren Enantiomere und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze handelt.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen es sich um:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)propenamid]-hydrochlorid;
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methylphenylthio)propenamid];

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methylphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methoxyphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-methyl-3-furanylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-imidazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(phenylthio)-3-(methyl)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzothiazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(1-methyl-2-imidazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-chlorophenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thienylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thienylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-benzoxazolylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-trifluormethyl-2-pyrimidinylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(4-fluorphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(4-fluorphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-thiazolo[4,5-b]pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(3-fluorphenylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(3-fluorphenylthio)propenamid];
 und deren Enantiomere und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze handelt.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen es sich um:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[E-3-(2-pyridylthio)propenamid];
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)[Z-3-(2-pyrimidinylthio)propenamid];
 und deren Enantiomere und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze handelt.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung in der Therapie.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 in Abmischung mit einem inerten pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmittel oder Träger.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von psychotischen Störungen oder Intelligenzstörungen.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen des Menschen, bei denen die Aktivierung des nikotinischen Rezeptors $\alpha 7$ vorteilhaft ist.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Gedächtnis-

schwund, hyperkinetischem Syndrom, Lewy-Körperchen-Demenz, Angst, Schizophrenie, Manie oder manischer Depression, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom, neurodegenerativen Erkrankungen mit Verlust cholinерger Synapsen, Jet-lag, Raucherentwöhnung, Nikotinabhängigkeit einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nikotinhaltenen Produkten ergebenden Abhängigkeit, Schmerzen oder Colitis ulcerosa.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Lewy-Körperchen-Demenz, Gedächtnisschwund oder hyperkinetischem Syndrom.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Angst, Schizophrenie, Manie oder manischer Depression.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom oder neurodegenerativen Erkrankungen mit Verlust cholinерger Synapsen.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Jet-lag, Nikotinabhängigkeit einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nikotinhaltenen Produkten ergebenden Abhängigkeit, Schmerzen oder Colitis ulcerosa.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Alzheimer-Krankheit.

20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von psychotischen Störungen oder Intelligenzstörungen.

21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen des Menschen, bei denen die Aktivierung des nikotinischen Rezeptors $\alpha 7$ vorteilhaft ist.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisschwund, hyperkinetischem Syndrom, Lewy-Körperchen-Demenz, Angst, Schizophrenie, Manie oder manischer Depression, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom, neurodegenerativen Erkrankungen mit Verlust cholinерger Synapsen, Jet-lag, Raucherentwöhnung, Nikotinabhängigkeit einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nikotinhaltenen Produkten ergebenden Abhängigkeit, Schmerzen oder Colitis ulcerosa.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei es sich bei dem Zustand oder der Erkrankung um Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisschwund, Lewy-Körperchen-Demenz, oder hyperkinetisches Syndrom handelt.

24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei es sich bei der Erkrankung um Angst, Schizophrenie, Manie oder manische Depression handelt.

25. Verwendung nach Anspruch 22, wobei es sich bei dem Zustand oder der Erkrankung um Jet-lag, Nikotinabhängigkeit einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nikotinhaltenen Produkten ergebenden Abhängigkeit, Schmerzen oder Colitis ulcerosa handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen