



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 00 996 T2 2004.09.02

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 259 508 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 00 996.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE01/00329

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 904 770.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/060821

(86) PCT-Anmeldetag: 15.02.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 23.08.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 27.11.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 15.10.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 02.09.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 453/02

C07D 453/06, C07D 487/08, A61K 31/439,  
A61P 25/00

(30) Unionspriorität:

0000540 18.02.2000 SE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Erfinder:

PHILLIPS, Eifion, Wilmington, US; SCHMIESING,  
Richard, Wilmington, US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: BIARYLCARBOXAMIDE

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

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

**Beschreibung****Technisches Gebiet**

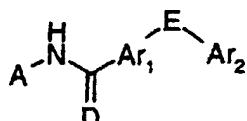
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Biarylcarbonsäureamide oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung bei der Therapie. Eine weitere Aufgabe besteht in der Bereitstellung 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 cholinriger 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.

**Darstellung der Erfindung**

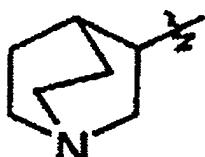
[0003] Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß es sich bei den Verbindungen der Formel I



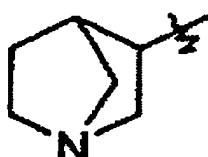
I

worin:

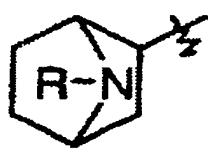
A für



II

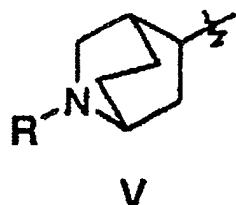


III



IV

oder



V

steht;

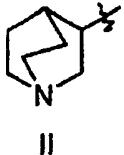
D für Sauerstoff oder Schwefel steht;

E für eine Einfachbindung, Sauerstoff, Schwefel oder

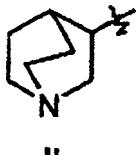
NR<sup>10</sup> steht;

R für Wasserstoff oder Methyl steht;

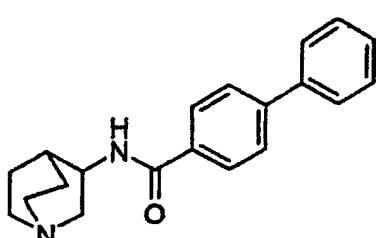
Ar<sup>1</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;  
 Ar<sup>e</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom oder  
 ein 8-, 9- oder 10-gliedriges kondensiertes aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;  
 worin in dem Fall, daß Ar<sup>e</sup> für unsubstituiertes Phenyl steht, Ar<sup>1</sup> nicht für Pyrazolyl steht;  
 worin die aromatischen Ringe Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>e</sup> gegebenenfalls mit 0, 1, 2 oder 3, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert sind; aber in dem Fall, daß Ar<sup>1</sup> für Phenyl und Ar<sup>e</sup> für Chinolinyl steht, Ar<sup>e</sup> mit 0, 1, 2 oder 3, unter C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup> und CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ausgewählten Substituenten substituiert ist;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, C(O)R<sup>5</sup>, C(O)NHR<sup>6</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> stehen oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam für (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>, worin G Sauerstoff, Schwefel, NR<sup>9</sup> oder eine Bindung bedeutet, stehen können;  
 j für 2, 3 oder 4 steht;  
 k für 0, 1 oder 2 steht;  
 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon; mit den Maßgaben, daß:  
 in dem Fall, daß D für Sauerstoff steht, E für eine Einfachbindung steht, A für



steht und entweder Ar<sup>1</sup> oder Ar<sup>e</sup> für einen Pyrazolring steht, alle fakultativen Substituenten am Pyrazolring Wasserstoff sein müssen; und  
 in dem Fall, daß Ar<sup>1</sup> für einen Pyridinring steht, Ar<sup>e</sup> für einen Arylring steht und A für



steht, alle fakultativen Substituenten am Pyridinring Wasserstoff sein müssen; und Formel I nicht für



steht, um potente Liganden für nicotinische Acetylcholinrezeptoren handelt.

[0004] Sofern nicht anders vermerkt, können die hier angesprochenen C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen, z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Isopropyl, Isobutyl, t-Butyl, s-Butyl, unabhängig davon, ob sie alleine stehen oder Teil einer anderen Gruppe sind, geradkettig oder verzweigt sein, und die C<sub>3-4</sub>-Alkylgruppen können auch cyclisch sein, z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl. Hier angesprochene Alkylgruppen können gegebenenfalls mit eins bis drei Halogenatomen substituiert sein.

[0005] Sofern nicht anders vermerkt, bezieht sich Aryl auf einen gegebenenfalls mit einem bis drei, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituierten Phenylring.

[0006] Sofern nicht anders vermerkt, bezieht sich Heteroaryl auf einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom, mit der Maßgabe, daß der Ring mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom

enthält, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert sein kann.  
[0007] Sofern nicht anders vermerkt, bezieht sich Halogen auf Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0008] Zu den pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten gehören Solvate und Salze. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel I mit Säuren, wie den üblichen pharmazeutisch unbedenklichen Säuren, beispielsweise Maleinsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Milchsäure, Mandelsäure, Weinsäure und Methansulfonsäure, Säureadditionssalze bilden.

[0009] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Verbindungen der Formel I, worin A für



II

steht, oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0010] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0011] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin E für eine Einfachbindung steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0012] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin E für Sauerstoff oder NR<sup>10</sup> steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0013] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin Ar<sup>1</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null oder einem Stickstoffatom, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon. Darunter sind Verbindungen besonders bevorzugt, in denen Ar<sup>1</sup> für einen Benzolring, Furanring oder Thiophenring steht.

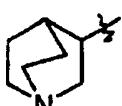
[0014] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin Ar<sup>e</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon. Darunter sind Verbindungen besonders bevorzugt, in denen Ar<sup>e</sup> für einen Benzolring, Furanring, Thiophenring oder Pyridinring steht.

[0015] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin der aromatische Ring Ar<sup>1</sup> mit -EAR<sup>2</sup> und der Carbonsäureamid- oder Thiocarbonsäureamidgruppe C(=D)NHA, aber keinem weiteren Substituenten substituiert ist; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0016] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen, in denen die Ar<sup>1</sup>-Substituenten -EAR<sup>2</sup> und die Carbonsäureamid- oder Thiocarbonsäureamidgruppe C(=D)NHA in 1,3-Beziehung zueinander stehen; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0017] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin Ar<sup>1</sup> oder Ar<sup>e</sup> mit null oder einem, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert ist; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0018] Besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen auch Verbindungen der Formel I, worin A für



II

steht;

D für Sauerstoff steht;

E für eine Einfachbindung steht;

Ar<sup>1</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null oder einem Stickstoffatom, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom und ganz besonders bevorzugt für einen Benzolring, Furanring oder Thiophenring steht;

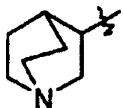
Ar<sup>e</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;

der aromatische Ring Ar<sup>1</sup> mit -EAR<sup>2</sup> und der Carbonsäureamidgruppe C(=O)NHA, aber keinem weiteren Sub-

stituenten substituiert ist und diese Ar<sup>1</sup>-Substituenten ganz besonders bevorzugt in 1,3-Beziehung zueinander stehen;

Ar<sup>e</sup> mit null oder einem, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert ist; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0019] Besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin A für



II

steht;

D für Sauerstoff steht;

E für Sauerstoff oder NH steht;

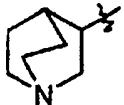
Ar<sup>1</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null oder einem Stickstoffatom, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom und besonders bevorzugt für einen Benzolring, Furanring oder Thiophenring steht;

Ar<sup>e</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;

der aromatische Ring Ar<sup>1</sup> mit -EAR<sup>2</sup> und der Carbonsäureamidgruppe C(=O)NHA, aber keinem weiteren Substituenten substituiert ist und diese Ar<sup>1</sup>-Substituenten besonders bevorzugt in 1,3-Beziehung zueinander stehen;

Ar<sup>e</sup> mit null oder einem, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert ist; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0020] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel I, worin A für



II

steht und das Kohlenstoffatom im Chinuclidin, an das der Amidstickstoff gebunden ist, (R)-Konfiguration aufweist, sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0021] Bevorzugte Verbindungen sind u. a. die folgenden:

- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylfuran-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-thienyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-phenylbenzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-pyridyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methoxyphenyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-methoxyphenyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-N-acetylamino)phenyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-fluorophenyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methylphenyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-thienyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3,5-dichlorphenyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-naphthyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(4-fluorophenyl)benzamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-benzo[b]furanyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);
- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-naphthyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-ethoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-chlorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,N-dimethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(8-chinolinyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(N-methylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridylamino)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(4-morpholinyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(aminomethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(N,N-dimethylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-formylphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) und  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(hydroxymethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid).  

[0022] Besonders bevorzugte erfundungsgemäße Verbindungen sind u. a. die folgenden:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylfuran-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-thienyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-phenylbenzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-pyridyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methoxyphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-methoxyphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-(N-acetylamino)phenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-fluorophenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methylphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-thienyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3,5-dichlorphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-naphthyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(4-fluorophenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-benzo[b]furanyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-naphthyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-ethoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-chlorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,N-dimethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(8-chinolinyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-3-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-methylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridylamino)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(4-morpholinyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(aminomethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,N-dimethylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-formylphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) und  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(hydroxymethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0023] Unter diesen Verbindungen sind die folgenden erfindungsgemäßigen Verbindungen noch weiter bevorzugt:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylfuran-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-thienyl)benzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-phenylbenzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-N-acetylamino)phenyl)benzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-thienyl)benzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-benzo[b]furanyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-naphthyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-ethoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-chlorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,N-dimethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(8-chinolinyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-3-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-methylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridylamino)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(4-morpholinyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(aminomethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N, N-dimethylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid) und  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(hydroxymethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0024] Unter diesen Verbindungen sind die folgenden erfindungsgemäßigen Verbindungen ganz besonders bevorzugt:

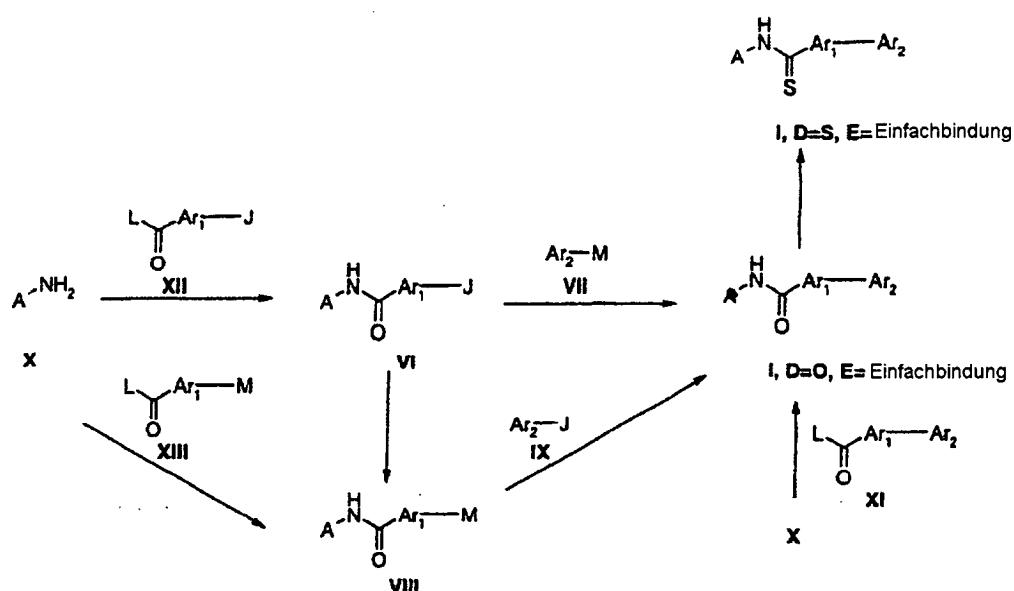
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
 (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid) und  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(hydroxymethyl)aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

## Herstellungsverfahren

[0025] In den folgenden Reaktionsschemata und im folgenden Text haben A, E, Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> die oben für Formel I angegebene Bedeutung, sofern nicht anders vermerkt.

[0026] Die Verbindungen der Formel I, worin E für eine Einfachbindung steht, können nach den Verfahren gemäß Schema I hergestellt werden.



## Schema I

[0027] Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für eine Einfachbindung steht, können aus Verbindungen der Formel VI, worin J für einen Halogen- oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ -Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>1</sup>, an der die Bindung mit dem Ring Ar<sup>2</sup> geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einer geeigneten metallorganischen Verbindung der Formel VII in Gegenwart eines geeigneten metallorganischen Katalysators und Lösungsmittels hergestellt werden. Beispiele für geeignete Verbindungen der Formel VII sind Boronsäuren, worin M für  $\text{B}(\text{OH})_2$  steht, und Organozinnverbindungen, in denen M für eine geeignete Trialkylstannylgruppe, beispielsweise Trimethylstannyl oder Tri-n-butylstannyl, steht. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Palladium(0)-Komplexe, beispielsweise Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder eine Kombination von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und einem geeigneten Triarylphosphin- oder Triarylsarinliganden, beispielsweise Triphenylphosphin, Tri(o-tolyl)phosphin oder Triphenylarsin. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind inerte Etherlösungsmittel, beispielsweise 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, oder Alkohole, wie Ethanol, oder Gemische davon. Wenn es sich bei der Verbindung der Formel VII um eine Boronsäure handelt, ist neben den anderen Reagenzien vorzugsweise auch noch eine geeignete Base vorhanden. Beispiele für geeignete Basen sind Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und Bariumhydroxid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–120°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0028] Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für eine Einfachbindung steht, können auch aus metallorganischen Verbindungen der Formel VIII durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IX, worin J für ein Halogen oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  steht, in Gegenwart eines geeigneten metallorganischen Katalysators dargestellt werden.

tors und Lösungsmittels hergestellt werden. Beispiele für geeignete Verbindungen der Formel VIII sind Boronsäuren, worin M für  $B(OH)_2$  steht, und Organozinnverbindungen, worin M für eine geeignete Trialkylstannygruppe, beispielsweise Trimethylstannyl oder Tri-n-butylstannyl, steht. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Palladium(0)-Komplexe, beispielsweise Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder eine Kombination von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und einem geeigneten Triarylphosphin- oder Triarylsarinliganden, beispielsweise Triphenylphosphin, Tri(o-tolyl)phosphin oder Triphenylarsin. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind inerte Etherlösungsmittel, beispielsweise 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, oder Alkohole, wie Ethanol, oder Gemische davon. Wenn es sich bei der Verbindung der Formel VIII um eine Boronsäure handelt, so ist vorzugsweise neben den anderen Reagenzien auch noch eine geeignete Base zugegen. Beispiele für geeignete Basen sind Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und Bariumhydroxid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–120°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0029] Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für eine Einfachbindung steht, können auch aus Verbindungen der Formel X durch Umsetzung mit einer geeigneten Verbindung der Formel XI, worin L für eine geeignete Abgangsgruppe steht, nach einem geeigneten Acylierungsverfahren hergestellt werden. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen L sind: OH, Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl. Bei einem geeigneten Acylierungsverfahren wird eine Verbindung der Formel X bei 0–120°C in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel XI behandelt. Für das Ablaufen der Reaktion kann auch die Gegenwart einer Base oder für den Fall, daß Y=OH, eines Kupplungsmittels erforderlich sein. Beispiele für geeignete Basen für die Umsetzung sind: 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin. Die bevorzugte Base ist N,N-Diisopropylethylamin. Beispiele für geeignete Kupplungsmittel für den Fall, daß L=OH, sind: Carbodiimide, beispielsweise 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid; Phosphoniumreagenzien, beispielsweise Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; und Uroniumreagenzien, beispielsweise O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Das bevorzugte Kupplungsmittel ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind 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.

[0030] Verbindungen der Formel I, worin D für Schwefel steht und E für eine Einfachbindung steht, können aus Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für eine Einfachbindung steht, durch Umsetzung mit einem geeigneten Sulfid in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Die bevorzugten Sulfide sind Phosphorsulfide, insbesondere 4-Methoxyphenylthionophosphinsulfiddimer ("Lawesson-Reagenz") und Diposphorpentasulfid. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind Arylkohlenwasserstofflösungenmittel, beispielsweise Toluol oder Xylol. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–200°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 50–180°C durchgeführt.

[0031] Bestimmte Verbindungen der Formel VI, worin J für Halogen steht, können aus Verbindungen der Formel VI, worin J für Wasserstoff steht, durch Umsetzung mit einem geeigneten Halogenierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Als Halogenierungsmittel eignet sich u. a. Brom. Als Lösungsmittel eignet sich u. a. Essigsäure. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 0–50°C und ganz besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 0–25°C durchgeführt.

[0032] Verbindungen der Formel VI, worin J für  $OSO_2CF_3$  steht, können aus Verbindungen der Formel VI, worin J für OH steht, durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder anderen Trifluormethansulfonylierungsmitteln in Gegenwart einer Base und eines geeigneten Lösungsmittels hergestellt werden. Beispiele für geeignete Basen sind Pyridin und 2,6-Di-t-butylpyridin. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von –78 bis 120°C und ganz besonders bevorzugt bei einer Temperatur von –78 bis 0°C durchgeführt. Verbindungen der Formel VI, worin J für Wasserstoff, Halogen, OH oder  $OSO_2CF_3$  steht, können aus Verbindungen der Formel X durch Umsetzung mit einer geeigneten Verbindung der Formel XII, worin L für eine geeignete Abgangsgruppe steht und J für Wasserstoff, Halogen, OH oder  $OSO_2CF_3$  steht, nach einem geeigneten Acylierungsverfahren hergestellt werden. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen L sind: OH, Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl. Bei einem geeigneten Acylierungsverfahren behandelt man eine Verbindung der Formel X bei 0–120°C in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel XII. Zum Ablaufen der Reaktion kann auch die Gegenwart einer Base oder für den Fall, daß L = OH, eines Kupplungsmittels notwendig sein. Beispiele für geeignete Basen für die Umsetzung sind: 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin. Die bevorzugte Base ist N,N-Diisopropylethylamin. Beispiele für geeignete Kupplungsmittel für den Fall, daß Y=O, sind: Carbodiimide, beispielsweise 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid; Phosphoniumreagenzien, beispielsweise Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; und Uroniumreagenzien, beispielsweise O-Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat.

riazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Das bevorzugte Kupplungsmittel ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind 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.

[0033] Verbindungen der Formel VIII, worin M für  $B(OH)_2$  steht, können aus Verbindungen der Formel VI, worin J für Wasserstoff, Halogen oder  $OSO_2CF_3$  steht, nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel VI, worin J für Wasserstoff oder Halogen steht, dadurch in Verbindungen der Formel VIII, worin M für  $B(OH)_2$  steht, umwandeln, daß man sie in die entsprechenden Aryllithium- oder Arylmagnesiumverbindungen umwandelt, dann mit Trimethylborat umsetzt und danach den erhaltenen Boratester hydrolysiert. Die Umsetzung wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, beispielsweise in Tetrahydrofuran, durchgeführt. Alternativ dazu kann man Verbindungen der Formel VI, worin J für Halogen oder  $OSO_2CF_3$  steht, durch Umsetzung mit Bis(pinacolato)dibor und einem metallorganischen Katalysator und anschließende Hydrolyse des erhaltenen Boratesters in Verbindungen der Formel VIII, worin M für  $B(OH)_2$  steht, umwandeln. Für typische Verfahrensweisen zur Durchführung derartiger Umwandlungen siehe beispielsweise Organic Syntheses, 1963, Coll. Vol. 4, 68; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508.

[0034] Verbindungen der Formel VIII, worin M für eine Trialkylstannylygruppe steht, können aus Verbindungen der Formel VI, worin J für Wasserstoff, Halogen oder  $OSO_2CF_3$  steht, nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel VI, worin J für Wasserstoff oder Halogen steht, durch Umwandlung in die entsprechenden Aryllithium- oder Arylmagnesiumverbindungen und anschließende Umsetzung mit einem geeigneten Trialkylstannylhalogenid in Verbindungen der Formel VIII, worin M für eine Trialkylstannylygruppe steht, umwandeln. Die Umsetzung wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, beispielsweise in Tetrahydrofuran, durchgeführt. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von –78°C bis 20°C und vorzugsweise bei –78°C bis 0°C durchgeführt. Alternativ dazu kann man Verbindungen der Formel VI, worin J für Halogen oder  $OSO_2CF_3$  steht, durch Umsetzung mit der entsprechenden Bis(trialkylzinn)-Verbindung in Verbindungen der Formel VIII, worin M für eine Trialkylstannylygruppe steht, umwandeln. Die Umsetzung wird- in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines geeigneten metallorganischen Katalysators, beispielsweise Tetrakis(triphenylphosphin), durchgeführt. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C und vorzugsweise bei 20°C bis 100°C durchgeführt.

[0035] Verbindungen der Formel VIII, worin M für  $B(OH)_2$  oder eine Trialkylstannylygruppe steht, können aus Verbindungen der Formel X durch Umsetzung mit einer geeigneten Verbindung der Formel XIII, worin L für eine geeignete Abgangsgruppe steht und M für  $B(OH)_2$  oder eine Trialkylstannylygruppe steht, nach einem geeigneten Acylierungsverfahren hergestellt werden. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen L sind: OH, Halogen, O-Rlkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl. Bei einem geeigneten Acylierungsverfahren behandelt man eine Verbindung der Formel X bei 0–120°C in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel XIII. Zum Ablauen der Reaktion kann die Gegenwart einer Base oder für den Fall, daß L=OH, eines Kupplungsmittels notwendig sein. Beispiele für geeignete Basen für die Umsetzung sind: 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin. Die bevorzugte Base ist N,N-Diisopropylethylamin. Beispiele für geeignete Kupplungsmittel für den Fall, daß L=OH, sind: Carbodiimide, beispielsweise 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid; Phosphoniumreagenzien, beispielsweise Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; und Uroniumreagenzien, beispielsweise O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Das bevorzugte Kupplungsmittel ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind 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.

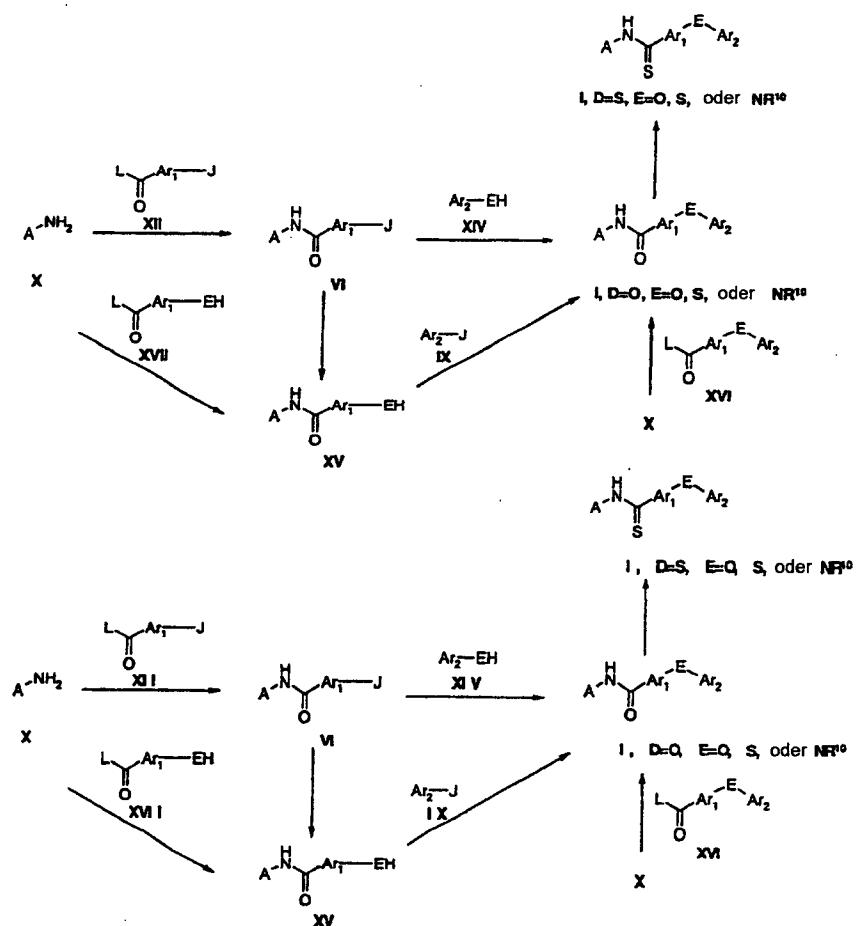
[0036] Verbindungen der Formel XI können aus Verbindungen der Formel XII, worin J für einen Halogen- oder  $OSO_2CF_3$ -Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>1</sup>, an der die Bindung mit dem Ring Ar<sup>e</sup> geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einer geeigneten metallorganischen Verbindung der Formel VII in Gegenwart eines geeigneten metallorganischen Katalysators und Lösungsmittels hergestellt werden. Beispiele für geeignete Verbindungen der Formel VII sind Boronsäuren, worin M für  $B(OH)_2$  steht, und Organozinnverbindungen, worin M für eine geeignete Trialkylstannylygruppe, beispielsweise Trimethylstannyl oder Tri-n-butylstannyl, steht. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Palladium(0)-Komplexe, beispielsweise Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder eine Kombination von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und einem geeigneten Triarylphosphin- oder Triarylsarinliganden, beispielsweise Triphenylphosphin, Tri(o-tolyl)phosphin oder Triphenylarsin. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind inerte Etherlösungsmittel, beispielsweise 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, oder Alkohole, wie Ethanol, oder Gemische davon. Wenn es sich bei der Verbindung der Formel VII um eine Boronsäure handelt, ist neben den an-

deren Reagenzien vorzugsweise auch noch eine geeignete Base zugegen. Beispiele für geeignete Basen sind Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und Bariumhydroxid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–120°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0037] Verbindungen der Formel XI können auch aus metallorganischen Verbindungen der Formel XIII durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IX, worin J für ein Halogen oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  steht, in Gegenwart eines geeigneten metallorganischen Katalysators und Lösungsmittels hergestellt werden. Beispiele für geeignete Verbindungen der Formel XIII sind Boronsäuren, worin M für  $\text{B}(\text{OH})_2$  steht, und Organozinnverbindungen, worin M für eine geeignete Trialkylstannylgruppe, beispielsweise Trimethylstannyl oder Tri-n-butylstannyl, steht. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Palladium(0)-Komplexe, beispielsweise Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder eine Kombination von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und einem geeigneten Triarylphosphin- oder Triarylsarinliganden, beispielsweise Triphenylphosphin, Tri(o-tolyl)phosphin oder Triphenylarsin. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind inerte Etherlösungsmittel, beispielsweise 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, oder Alkohole, wie Ethanol, oder Gemische davon. Wenn es sich bei der Verbindung der Formel VIII um eine Boronsäure handelt, ist vorzugsweise neben den anderen Reagenzien auch noch eine geeignete Base zugegen. Beispiele für geeignete Basen sind Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und Bariumhydroxid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–120°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0038] Verbindungen der Formel VII und Verbindungen der Formel XIII sind entweder im Handel erhältlich oder können nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. Insbesondere kennt der Fachmann Verfahren zur Umwandlung von Alkylhalogeniden oder Heteroarylhalogeniden in Aryl- oder Heteroarylboronsäuren oder Aryloder Heteroaryltriaalkylstannane, was Verfahren für die Umwandlung von Verbindungen der Formel IX, worin J für Halogen steht, in Verbindungen der Formel VII und von Verbindungen der Formel XII, worin J für Halogen steht, in Verbindungen der Formel XIII bereitstellt. So sind beispielsweise Boronsäuren aus Aryl- oder Heteroarylhalogeniden durch Umwandlung in die Aryllithium- oder Arylmagnesiumverbindungen und anschließende Umsetzung mit Trimethylborat oder durch Umsetzung mit Bis(pinacolato)dibor und einem metallorganischen Katalysator und anschließende Hydrolyse des erhaltenen Boratesters zugänglich (siehe beispielsweise Organic Syntheses, 1963, Coll. Vol. 4, 68; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508). Trialkylstannane sind aus Aryl- oder Heteroarylhalogeniden durch Umwandlung in die Aryllithium- oder Arylmagnesiumverbindungen und anschließende Umsetzung mit der entsprechenden Chlortrialkylzinn-Verbindung oder durch Umsetzung mit der entsprechenden Bis(trialkylzinn)-Verbindung und einem metallorganischen Katalysator zugänglich.

[0039] Die Verbindungen der Formel I, worin E für Sauerstoff, Schwefel oder  $\text{NR}^{1\circ}$  steht, können nach den Verfahren gemäß Schema 2 hergestellt werden.



[0040] Schema 2 Verbindungen der Formel 2, worin D für Sauerstoff steht und E für  $\text{NR}^{\circ}$  steht, können aus Verbindungen der Formel VI, worin J für einen Halogen- oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ -Substituenten in der Stellung des Rings  $\text{Ar}^1$ , an dem die Bindung mit dem Stickstoff geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin der Formel XIV, worin EH für  $\text{NHR}^{\circ}$  steht, hergestellt werden. Die Umsetzung kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten starken Base durchgeführt werden. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Etherlösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Di(2-methoxyethyl)ether, ein Kohlenwasserstofflösungsmitte, beispielsweise Benzol oder Toluol, oder ein Amidlösungsmitte, beispielsweise Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidinon. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran. Beispiele für geeignete starke Basen sind Alkalimetallalkoxidbasen oder -amidbasen, beispielsweise Natrium-t-butoxid oder Kalium-t-butoxid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid. Die bevorzugte starke Base ist Natrium-tbutoxid. Die Umsetzung kann die Gegenwart eines metallorganischen Katalysators erfordern und wird vorzugsweise in Gegenwart eines metallorganischen Katalysators durchgeführt. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Komplexe von Palladium(0) mit einem geeigneten Phosphinliganden, vorzugsweise einem Triarylphosphinliganden und ganz besonders bevorzugt einem zweizähnigen Triarylphosphinliganden. Beispiele für bevorzugte Liganden sind 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl oder 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen. Der Katalysator kann durch Vereinigen einer geeigneten Quelle von Palladium(0), beispielsweise Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), mit dem Phosphinliganden synthetisiert werden und entweder vorher hergestellt werden oder durch Mitverwendung der Palladiumquelle und des Phosphinliganden in der Reaktionsmischung in situ gebildet werden. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–150°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0041] Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für  $\text{NR}^{\circ}$  steht, können auch aus Verbindungen der Formel IX, worin J für einen Halogen- oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ -Substituenten in der Position des Rings  $\text{Ar}^e$ , an der die Bindung mit dem Stickstoff geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin der Formel XV, worin EH für  $\text{NHR}^{\circ}$  steht, hergestellt werden. Die Umsetzung kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten starken Base durchgeführt werden. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind Etherlösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Di(2-methoxyethyl)ether, ein Kohlenwasserstofflösungsmitte, beispielsweise Benzol oder Toluol, oder ein Amidlösungsmitte, beispielsweise Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidinon. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran. Beispiele für geeignete starke Basen sind Alkalimetallalkoxidbasen oder -amidba-

sen, beispielsweise Natrium-t-butoxid oder Kalium-t-butoxid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid. Die bevorzugte starke Base ist Natrium-tbutoxid. Die Reaktion kann die Gegenwart eines metallorganischen Katalysators erfordern und wird vorzugsweise in Gegenwart eines metallorganischen Katalysators durchgeführt. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Komplexe von Palladium(0) mit einem geeigneten Phosphinliganden, vorzugsweise einem Triarylphosphinliganden und ganz besonders bevorzugt einem zweizähnigen Triarylphosphinliganden. Beispiele für bevorzugte Liganden sind 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl oder 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen. Der Katalysator kann durch Vereinigen einer geeigneten Quelle von Palladium(0), beispielsweise Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), mit dem Phosphinliganden synthetisiert werden und entweder vorher hergestellt oder durch Mitverwendung der Palladiumquelle und des Phosphinliganden in der Reaktionsmischung *in situ* gebildet werden. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–150°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0042] Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für Sauerstoff oder Schwefel steht, können aus Verbindungen der Formel VI, worin J für einen Halogenoder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>1</sup>, in der die Bindung mit dem Sauerstoff geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einer entsprechenden Verbindung der Formel XIV, worin EH für OH oder SH steht, hergestellt werden. Die Umsetzung kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden. Die Reaktion kann die Gegenwart eines Katalysators erfordern und wird vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Etherlösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Di(2-methoxyethyl)ether, ein Amidlösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidinon, oder ein basisches heterocyclisches aromatisches Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Pyridin. Beispiele für geeignete Basen sind Alkalimetallalkoxide oder Alkalimetallcarbonate, beispielsweise Kaliumcarbonat. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Kupfer oder seine Salze, vorzugsweise Kupfer(I)-Salze und ganz besonders bevorzugt Kupfer(I)-iodid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–150°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 100–150°C durchgeführt.

[0043] Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für Sauerstoff oder Schwefel steht, können auch aus Verbindungen der Formel IX, worin J für einen Halogen- oder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>2</sup>, in der die Bindung mit dem Stickstoff geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einer entsprechenden Verbindung der Formel XV, worin EH für OH oder SH steht, hergestellt werden. Die Umsetzung kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden. Die Umsetzung kann die Gegenwart eines Katalysators erfordern und wird vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Etherlösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Di(2-methoxyethyl)ether, ein Amidlösungsmittel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidinon, oder ein basisches heterocyclisches aromatisches Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Pyridin. Beispiele für geeignete Basen sind Alkalimetallalkoxide oder Alkalimetallcarbonate, beispielsweise Kaliumcarbonat. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Kupfer oder seine Salze, vorzugsweise Kupfer(I)-Salze und ganz besonders bevorzugt Kupfer(I)-iodid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–150°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 100–150°C durchgeführt.

[0044] Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für Sauerstoff, Schwefel oder NR<sup>10</sup> steht, können auch aus Verbindungen der Formel X durch Umsetzung mit einer geeigneten Verbindung der Formel XVI, worin E für Sauerstoff, Schwefel oder NR<sup>10</sup> steht und L für eine geeignete Abgangsgruppe steht, nach einem geeigneten Acylierungsverfahren hergestellt werden. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen L sind: OH, Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl. Bei einem geeigneten Acylierungsverfahren behandelt man eine Verbindung der Formel X bei 0–120°C in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel XI. Zum Ablaufen der Reaktion kann die Gegenwart einer Base oder für den Fall, daß Y=OH, eines Kupplungsmittels notwendig sein. Beispiele für geeignete Basen für die Umsetzung sind: 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin. Die bevorzugte Base ist N,N-Diisopropylethylamin. Beispiele für geeignete Kupplungsmittel für den Fall, daß L=OH, sind: Carbodiimide, beispielsweise 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid; Phosphoniumreagenzien, beispielsweise Benzotriazol-lyloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-lyloxytrityrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; und Uroniumreagenzien, beispielsweise 0-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Das bevorzugte Kupplungsmittel ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind 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.

[0045] Verbindungen der Formel XV, worin EH für OH, SH oder NHR<sup>10</sup> steht, können aus Verbindungen der Formel X durch Umsetzung mit einer geeigneten Verbindung der Formel XVII, worin L für eine geeignete Abgangsgruppe steht und EH für OH, SH oder NHR<sup>10</sup> steht, nach einem geeigneten Acylierungsverfahren herge-

stellt werden. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen L sind: OH, Halogen, O-Alkyl, O-Aryl, OCO-Alkyl, OCO-Aryl. Bei einem geeigneten Acylierungsverfahren behandelt man eine Verbindung der Formel X bei 0–120°C in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel XVII. Zum Ablauen der Reaktion kann die Gegenwart einer Base oder für den Fall, daß L=OH, eines Kupplungsmittels notwendig sein. Beispiele für geeignete Basen für die Reaktion sind: 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin, Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin. Die bevorzugte Base ist N,N-Diisopropylethylamin. Beispiele für geeignete Kupplungsmittel für den Fall, daß L=OH, sind: Carbodiimide, beispielsweise 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid; Phosphoniumreagenzien, beispielsweise Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxytrityrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; und Uroniumreagenzien, beispielsweise O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Das bevorzugte Kupplungsmittel ist O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind 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.

[0046] Verbindungen der Formel I, XIV, XV oder XVII, worin E für NR<sup>10</sup> steht und R<sup>10</sup> für eine Alkylgruppe steht, können aus Verbindungen der entsprechenden Formel, worin R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht, nach einem geeigneten Alkylierungsverfahren hergestellt werden. Typische Alkylierungsverfahren umfassen die Behandlung mit einem geeigneten Alkylhalogenid oder Sulfonatester und Base, beispielsweise Natriumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, oder die reduktive Alkylierung unter Verwendung des entsprechenden Aldehyds oder Ketons zusammen mit einem geeigneten Reduktionsmittel in Gegenwart eines sauren Katalysators und in einem inertem Lösungsmittel. Das bevorzugte Verfahren ist die reduktive Alkylierung. Beispiele für geeignete Reduktionsmittel sind Natriumborhydrid und Natriumcyanoborhydrid. Das bevorzugte Reduktionsmittel ist Natriumborhydrid. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Wasser, Methanol oder Ethanol. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Methanol. Beispiele für geeignete saure Katalysatoren sind Essigsäure oder Zinkchlorid. Der bevorzugte saure Katalysator ist Essigsäure. Die Reaktion wird in der Regel bei einer Temperatur von 0–100°C und vorzugsweise bei 20–65°C durchgeführt.

[0047] Verbindungen der Formel I, XIV, XV oder XVII, worin E für NR<sup>10</sup> steht und R<sup>10</sup> für eine Aryl- oder Heteroarylgruppe steht, können aus Verbindungen der entsprechenden Formel, worin R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht, durch Umsetzung mit einem geeigneten aromatischen oder heteroaromatischen Halogenid oder Trifluormethansulfonat hergestellt werden. Die Umsetzung kann durch Erhitzen in einem inertem Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten starken Base durchgeführt werden. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Etherlösungenmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Di(2-methoxyethyl)ether, ein Kohlenwasserstofflösungenmittel, beispielsweise Benzol oder Toluol, oder ein Amidlösungenmittel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidon. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran. Beispiele für geeignete starke Basen sind Alkalimetallalkoxidbasen oder -amidbasen, beispielsweise Natrium-t-butoxid oder Kalium-t-butoxid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid. Die bevorzugte starke Base ist Natrium-t-butoxid. Die Umsetzung kann die Gegenwart eines metallorganischen Katalysators erfordern und wird vorzugsweise in Gegenwart eines metallorganischen Katalysators durchgeführt. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Komplexe von Palladium(0) mit einem geeigneten Phosphanliganden, vorzugsweise einem Triarylphosphanliganden und ganz besonders bevorzugt einem zweizähnigen Triarylphosphanliganden. Beispiele für bevorzugte Liganden sind 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl oder 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen. Der Katalysator kann durch Vereinigen einer geeigneten Quelle von Palladium(0), beispielsweise Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), mit dem Phosphanliganden synthetisiert werden und entweder vorher hergestellt werden oder durch Mitverwendung der Palladiumquelle und des Phosphanliganden in der Reaktionsmischung in situ gebildet werden. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–150°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0048] Verbindungen der Formel I, worin D für Schwefel steht und E für Sauerstoff oder R<sup>10</sup> steht, können aus Verbindungen der Formel I, worin D für Sauerstoff steht und E für Sauerstoff oder R<sup>10</sup> steht, durch Umsetzung mit einem geeigneten Sulfid in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Die bevorzugten Sulfide sind Phosphorsulfide, insbesondere 4-Methoxyphenylthionophosphinsulfiddimer ("Lawesson-Reagenz") und Diposphorpentasulfid. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind Kohlenwasserstofflösungenmittel, beispielsweise Toluol oder Xylol. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–200°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 50–180°C durchgeführt.

[0049] Verbindungen der Formel XVI, worin D für Sauerstoff steht und E für R<sup>10</sup> steht, können aus Verbindungen der Formel XII, worin J für einen Halogen- oder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>1</sup>, an der die Bindung mit dem Stickstoff geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin der Formel XIV, worin EH für NHR<sup>10</sup> steht, oder alternativ dazu aus Verbindungen der Formel XVII, worin EH für NHR<sup>10</sup> steht, durch Umsetzung mit einer entsprechenden Verbindung der Formel IX, worin J für einen Halogen- oder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>e</sup>, an der die Bindung mit dem Stickstoff geknüpft

wird, steht, hergestellt werden. Die Umsetzung kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten starken Base durchgeführt werden. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind Etherlösungenmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Di(2-methoxyethyl)ether, ein Kohlenwasserstofflösungsmitel, beispielsweise Benzol oder Tolytol, oder ein Amidlösungsmitel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidinon. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran. Beispiele für geeignete starke Basen sind Alkalimetallalkoxidbasen oder -amidbasen, beispielsweise Natrium-tbutoxid oder Kalium-t-butoxid, Lithiumbis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid. Die bevorzugte starke Base ist Natrium-t-butoxid. Die Umsetzung kann die Gegenwart eines metallorganischen Katalysators erfordern und wird vorzugsweise in Gegenwart eines metallorganischen Katalysators durchgeführt. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Komplexe von Palladium(0) mit einem geeigneten Phosphinliganden, vorzugsweise einem Triarylphosphinliganden und ganz besonders bevorzugt einem zweizähnigen Triarylphosphinliganden. Beispiele für bevorzugte Liganden sind 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'binaphthyl oder 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen. Der Katalysator kann durch Vereinigen einer geeigneten Quelle von Palladium(0), beispielsweise Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), mit dem Phosphinliganden synthetisiert werden und kann entweder vorher hergestellt werden oder durch Mitverwendung der Palladiumquelle und des Phosphinliganden in der Reaktionsmischung *in situ* gebildet werden. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–150°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 60–120°C durchgeführt.

[0050] Verbindungen der Formel XVI, worin D für Sauerstoff steht und E für Sauerstoff oder Schwefel steht, können aus Verbindungen der Formel XII, worin J für einen Halogen- oder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>1</sup>, an der die Bindung mit dem Sauerstoff bzw. Schwefel geknüpft wird, steht, durch Umsetzung mit einer entsprechenden Verbindung der Formel XIV, worin EH für OH oder SH steht, oder alternativ dazu aus Verbindungen der Formel XVII, worin EH für OH oder SH steht, durch Umsetzung mit einer entsprechenden Verbindung der Formel IX, worin J für einen Halogenoder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-Substituenten in der Stellung des Rings Ar<sup>e</sup>, an der die Bindung mit dem Sauerstoff bzw.

[0051] Schwefel geknüpft wird, steht, hergestellt werden. Die Umsetzung kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden: Die Umsetzung kann die Gegenwart eines Katalysators erfordern und wird vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Etherlösungenmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Di(2-methoxyethyl)ether, ein Amidlösungsmitel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid oder N-Methyl-2-pyrrolidinon, oder ein basisches heterocyclisches aromatisches Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Pyridin. Beispiele für geeignete Basen sind Alkalimetallalkoxide oder Alkalimetallcarbonate, beispielsweise Kaliumcarbonat. Beispiele für geeignete metallorganische Katalysatoren sind Kupfer oder seine Salze, vorzugsweise Kupfer(I)salze und ganz besonders bevorzugt Kupfer(I)-iodid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von 0–150°C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 100–150°C durchgeführt.

[0052] Verbindungen der Formel IX, X und XB, XIV und XVII sind im Handel erhältlich, literaturbekannt oder nach dem Fachmann bekannten Verfahren zugänglich.

[0053] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, können bestimmte fakultative aromatische Substituenten in den erfindungsgemäßen Verbindungen mit Hilfe von aromatischen Substitutionsreaktionen oder Transformationen funktioneller Gruppen zur Modifizierung eines bestehenden Substituenten oder eine Kombination davon eingeführt werden. Derartige Reaktionen können vor oder unmittelbar nach dem obigen Verfahren durchgeführt werden und sind Teil des Verfahrensaspekts der Erfindung. Die Reagenzien und Reaktionsbedingungen für derartige Verfahrensweisen sind an sich bekannt. Als Beispiele für anwendbare Verfahrensweisen seien im einzelnen die elektrophile Funktionalisierung eines aromatischen Rings, beispielsweise mittels Nitrierung, Halogenierung oder Acylierung; die Transformation einer Nitrogruppe in einer Aminogruppe, beispielsweise durch Reduktion, wie durch katalytische Hydrierung; die Acylierung, Alkylierung und Sulfonylierung einer Amino oder Hydroxylgruppe; der Ersatz einer Aminogruppe durch eine andere funktionelle Gruppe durch Umwandlung in ein Diazoniumsalz-Zwischenprodukt und anschließende nukleophile oder radikalische Substitution des Diazoniumsalzes oder der Ersatz eines Halogens durch eine andere funktionelle Gruppe, beispielsweise durch nukleophile oder metallorganisch katalysierte Substitutionsreaktionen genannt.

[0054] Gegebenenfalls können Hydroxylgruppen, Aminogruppen oder andere reaktive Gruppen mit einer Schutzgruppe geschützt werden, wie im Standardtext "Protecting groups in Organic Synthesis", 3. Auflage (1999), von Greene und Wuts beschrieben.

[0055] Sofern nicht anders vermerkt, werden die oben beschriebenen Umsetzungen in der Regel bei einem Druck von etwa einer bis etwa drei Atmosphären, vorzugsweise bei Umgebungsdruck (etwa eine Atmosphäre) durchgeführt.

[0056] Sofern nicht anders vermerkt, werden die oben beschriebenen Umsetzungen unter einer Inertatmosphäre, vorzugsweise unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Zwischenprodukte können nach Standardmethoden aus den Reaktionsgemischen isoliert werden.

[0058] Als Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I seien Mineralsäuresalze, beispielsweise die Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze, und Salze mit organischen Säuren, wie Formiat-, Acetat-, Maleat-, Benzoat-, Tartrat- und Fumaratsalze, genannt.

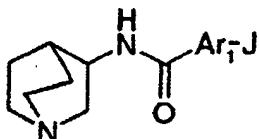
[0059] Zur Herstellung von Säureadditionssalzen von Verbindungen der Formel I kann man die freie Base oder ein Salz, Enantiomer oder geschütztes Derivat davon mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Säure umsetzen. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz 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 Gefriertrocknen entfernt werden kann, erfolgen. Bei der Umsetzung kann es sich um eine Metathese handeln, sie kann aber auch an einem Ionenaustauscherharz durchgeführt werden.

[0060] 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 Gemisches der Verbindungen nach üblichen Methoden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation oder durch chirale HPLC, isolieren. Alternativ dazu kann man die einzelnen Enantiomere herstellen, indem man die entsprechenden optisch aktiven Edukte unter racemisierungsfreien Bedingungen umsetzt.

### Zwischenprodukte

[0061] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Zwischenprodukte. Von Interesse sind unter den Zwischenprodukten Verbindungen der Formel VI in Schema I. Diese Zwischenprodukte eignen sich zur Verwendung bei der Synthese von Verbindungen der Formel I, jedoch ist ihre Verwendung nicht auf die Synthese derartiger Verbindungen beschränkt. So sind beispielsweise Verbindungen der Formel VI als Liganden für Acetylcholinrezeptoren wirksam und teilen daher den für die Verbindungen der Formel I beschriebenen Nutzen.

[0062] Gegenstand der Erfindung ist daher auch eine Verbindung der Formel VI



### VI

worin:

Ar<sup>1</sup> für einen Benzol-, Furan- oder Thiophenring steht;

J für Halogen oder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> steht, mit der Maßgabe, daß in dem Fall, daß Ar<sup>1</sup> für einen Benzolring steht, J nur für Brom, Iod oder OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> in einer meta- oder para-Stellung zur Carbonsäureamidgruppe stehen darf; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0063] Bevorzugte Verbindungen dieses Aspekts der Erfindung sind u. a. die folgenden:

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-brombenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-iodbenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-iodbenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid);

oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0064] Besonders bevorzugte Verbindungen dieses Aspekts der Erfindung sind u.a. die folgenden:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid);

(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-brombenzamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-iodbenzamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-iodbenzamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid);

oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

[0065] Zwischenverbindungen können ebenfalls in enantiomeren Formen existieren und als gereinigte Enantiomere, Racemate oder Gemische verwendet werden.

## Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0066] 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 oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon in Abmischung mit einem inerten pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0067] Für die oben genannten 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 Säugetierkörpermengewicht, vorzugsweise auf 1 bis 4 Teildosen pro Tag verteilt oder in Retardform, zufriedenstellende Ergebnisse. Beim Menschen beträgt die Gesamttagesdosis 5 mg bis 1400 mg, besonders bevorzugt 10 mg bis 100 mg, wobei Einzeldosisformen zur oralen Verabreichung 2 mg bis 1400 mg der Verbindung in Abmischung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

[0068] Die Verbindungen der Formel I oder ein Enantiomer davon und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon können für sich alleine oder in Form geeigneter medizinischer Zubereitungen zur enteralen oder parenteralen 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.

[0069] 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.

[0070] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man die Bestandteile vermischt.

## Nutzen

[0071] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, eines Enantiomers davon oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe einer der nachstehend aufgeführten Erkrankungen oder Zustände, und ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe einer der oben aufgeführten Erkrankungen oder Zustände, bei dem man einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Enantiomers davon oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon verabreicht.

[0072] 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 als Pharmazeutika indiziert, 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 Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Lewy-Körperchen-Demenz, Gedächtnisverlust und hyperkinetisches Syndrom. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für die Verwendung als Analgetika bei der Behandlung von Schmerzen (einschließlich chronischer Schmerzen) oder bei der Behandlung oder Prophylaxe von Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom und neurodegenerativen Störungen mit Verlust cholinriger Synapsen geeignet sein. Die Verbindungen können außerdem für die Behandlung oder Prophylaxe von Jet-lag, zur Verwendung bei der Raucherentwöhnung und zur Behandlung oder Prophylaxe von Nicotinabhängigkeit (einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nicotinhaltigen Produkten ergebenden Abhängigkeit) indiziert sein.

[0073] Es wird außerdem angenommen, daß erfindungsgemäße Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung und Prophylaxe von Colitis ulcerosa geeignet sein können.

## Pharmakologie

[0074] Die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in den nachstehend aufgeführten Tests bestimmt werden:

Test A – Bestimmung der  $\alpha_7$ -nAChR-Subtyp-Affinität

[0075] Bindung von  $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ -Bungarotoxin (BTX) an Hippocampusmembranen von Ratten. Rattenhippocampi werden im 20fachen Volumen von kaltem Homogenisierungspuffer (HP: Konzentrationen der Bestandteile: Tris(hydroxymethyl)aminomethan 50 mM;  $\text{MgCl}_2$  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 die Membranen (30–80  $\mu\text{g}$ ) mit 5 nM [ $^{125}\text{I}$ ] $\alpha$ -BTX, 1 mg/ml BSA (Rinderserumalbumin), Test-Arzneistoff von entweder 2 mM  $\text{CaCl}_2$  oder 0,5 mM EGTA [Ethylenglykolbis(3-aminoethylether)] bei 21°C 2 Stunden inkubiert und dann über Whatman-Glasfaserfilter (Dicke C) filtriert und 4mal 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  $\mu\text{M}$  (-)-Nicotin beschrieben, und die spezifische Bindung belief sich in der Regel auf 75%.

Test B – Bestimmung der  $\alpha_4$ -nAChR-Subtyp-Affinität

[0076] [ $^3\text{H}$ ](-)-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 [ $^{125}\text{I}$ ] $\alpha$ -BTX-Bindungssassay homogenisiert, 20 Minuten bei 12 000 g zentrifugiert, zweimal gewaschen und dann in HP mit 100  $\mu\text{M}$  Diisopropylfluorophosphat resuspendiert. Nach 20 Minuten bei 4°C werden Membranen (ungefähr 0,5 mg) mit 3 nM [ $^3\text{H}$ ](-)-Nicotin, Test-Arzneistoff, 1  $\mu\text{M}$  Atropin und entweder 2 mM  $\text{CaCl}_2$  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  $\mu\text{M}$  Carbachol beschrieben, und die spezifische Bindung belief sich in der Regel auf 84%.

## Bindungsdatenanalyse für die Tests A und B

[0077] Die Berechnung von  $\text{IC}_{50}$ -Werten und Pseudo-Hill-Koeffizienten ( $n_H$ ) erfolgte mit dem Programm ALL-FIT (DeLean A., Munson P. J. und Rodbard D. (1977), Am. J. Physiol., 235: E97-E102) für nichtlineares Kurvenfitting. Sättigungskurven wurden mit dem Programm ENZFITTER (Leatherbarrow, R. J. (1987)) für nichtlineare Regression auf ein Ein-Zentren-Modell gefitett, was  $K_D$ -Werte von 1,67 bzw. 1,70 nM für den  $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ -BTX und [ $^3\text{H}$ ](-)-Nicotinliganden ergab. Die Abschätzung der  $K_i$ -Werte erfolgte unter Verwendung der allgemeinen Cheng-Prusoff-Gleichung:

$$K_i = [IC_{50}] / (2 + ([Ligand]/K_D)^n)^{1/n} - 1$$

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 Arzneistoffkonzentrationen bestimmt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben entweder in Test A oder in Test B Bindungsaaffinitäten ( $K_i$ ) von weniger als 10  $\mu\text{M}$ , woraus hervorgeht, daß von ihnen eine brauchbare therapeutische Wirkung zu erwarten ist.

[0078] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen den Vorteil auf, daß sie möglicherweise weniger toxisch sind, wirksamer sind, länger wirksam sind, einen breiteren Aktivitätsbereich aufweisen, stärker sind, weniger Nebenwirkungen verursachen, leichter resorbiert werden oder andere wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

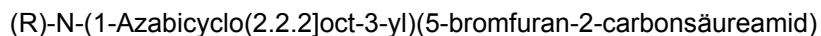
## Allgemeine experimentelle Verfahrensweisen

[0079] Handelsübliche Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Massenspektren wurden entweder mit einem Massenspektrometer 5988A von Hewlett Packard oder einem Massenspektrometer Quattro-1 von MicroMass aufgenommen und sind als m/z für das zugrundeliegende Molekülion angegeben. Raumtemperatur bedeutet 20–25°C.

## BEISPIELE

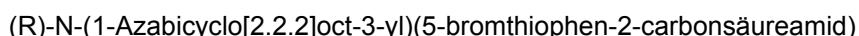
[0080] Bei den folgenden Beispielen handelt es sich um bevorzugte Beispiele für bevorzugte Aspekte der Verbindung, die die Erfindung nicht einschränken sollen.

## Zwischenprodukt 1



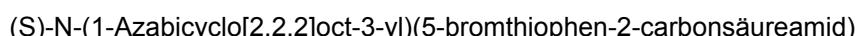
[0081] Eine Mischung aus (R)-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid (655 mg), 5-Bromfuran-2-carbonsäure (681 mg), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (457 mg), O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (1,069 g) und N,N-Diisopropylethylamin (2,5 ml) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde gerührt, bis sich eine homogene Lösung ergab und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der nach Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde zwischen Natronlauge und Chloroform verteilt. Die Chloroformschicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wonach der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel in einer Festphasenextraktionskartusche unter Verwendung von Gemischen aus ammonikalischem Methanol/Chloroform als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die Verbindung wurde dann in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst und mit einem Überschuß Chlorwasserstoff (5 ml; 1M Lösung in Diethylether) versetzt, wonach die Lösung eingedampft und dann aus Methanol/Diethylether umkristallisiert wurde, was das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (538 mg) er gab; MS (ES<sup>+</sup>) 299, 301 (MH<sup>+</sup>).

## Zwischenprodukt 2



[0082] Eine Mischung aus (R)-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid (4 g), 5-Bromthiophen-2-carbonsäure (4,25 g), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (2,77 g), O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (6,6 g) und N,N-Diisopropylethylamin (14 ml) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde zwischen Natronlauge und Chloroform verteilt. Die Chloroformschicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt und mit Gemischen aus 5%–20% 3,5 N methanolischem Ammoniak und Chloroform eluiert. Durch Eindampfen des Lösungsmittels wurde ein gelber Feststoff (5,87 g) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 315, 317 (MH<sup>+</sup>).

## Zwischenprodukt 3



[0083] Eine Mischung aus (S)-N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid (1,9 g), 5-Bromthiophen-2-carbonsäure (1,97 g), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (1,28 g), O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (3,06 g) und N,N-Diisopropylethylamin (8,3 ml) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der nach dem Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde zwischen Natronlauge und Chloroform verteilt. Die Chloroformschicht wurde getrocknet ( $Mg_2SO_4$ ), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt und mit Gemischen aus 5%–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform eluiert. Durch Eindampfen des Lösungsmittels wurde ein weißer Feststoff (3 g) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 315, 317 (MH<sup>+</sup>).

## Zwischenprodukt 4



[0084] Diese Verbindung wurde in Analogie zu dem für die Herstellung von Zwischenprodukt 1 beschriebenen Verfahren aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid und 3-Brombenzoësäure hergestellt und mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Gemischen aus ammonikalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Die Verbindung wurde dann in Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Überschuß Chlorwasserstoff (1M Lösung in Diethylether) versetzt, wonach die Lösung eingedampft und dann aus Methanol/Diethylether umkristallisiert wurde, was das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 309, 311 (MH<sup>+</sup>).

## Zwischenprodukt 5



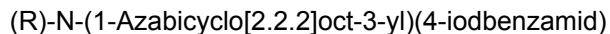
[0085] Diese Verbindung wurde in Analogie zu dem für die Herstellung von Zwischenprodukt 1 beschriebenen Verfahren aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid und 4-Brombenzoësäure hergestellt und mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Die Verbindung wurde dann in Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Überschuß Chlorwasserstoff (1M Lösung in Diethylether) versetzt, wonach die Lösung eingedampft und dann aus Methanol/t-Butylmethylether umkristallisiert wurde, was das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 309, 311 (MH<sup>+</sup>)

## Zwischenprodukt 6



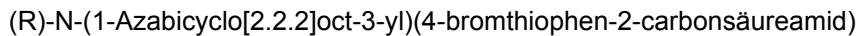
[0086] Diese Verbindung wurde in Analogie zu dem für die Herstellung von Zwischenprodukt 1 beschriebenen Verfahren aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid und 3-Iodbenzoësäure hergestellt und mittels Festphasenextraktion an Kieselgel unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel und anschließender Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (4M in 1,4-Dioxan) versetzt wurde, wonach die Lösung eingedampft wurde, was das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 357 (MH<sup>+</sup>)

## Zwischenprodukt 7



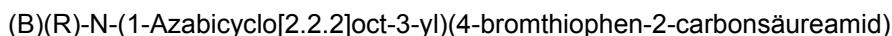
[0087] Diese Verbindung wurde in Analogie zu dem für die Herstellung von Zwischenprodukt 1 beschriebenen Verfahren aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid und 4-Iodbenzoësäure hergestellt und durch Festphasenextraktion an Kieselgel unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel und anschließender Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (4M in 1,4-Dioxan) versetzt wurde, wonach die Lösung eingedampft wurde, was das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 357 (MH<sup>+</sup>)

## Zwischenprodukt 8



## (A) 4-Bromthiophen-2-carbonsäure

[0088] Chromium(VI)-oxid (20 g) und konzentrierte Schwefelsäure (32 g) wurden in Wasser (50 ml) gelöst, und nach vollständiger Auflösung wurde mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt. 55 ml der erhaltenen Lösung wurden zu einer bei 0°C gerührten Lösung von 4-Bromthiophen-2-carboxaldehyd (19,1 g) in Aceton (200 ml) getropft. Nach 2 h wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und dann mit Natronlauge extrahiert. Die alkalische Mischung wurde durch vorsichtige Zugabe von konzentrierter Salzsäure angesäuert und dann mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $Mg_2SO_4$ ), filtriert und eingedampft. Der erhaltene Feststoff wurde aus Diethylether/Hexan umkristallisiert, was einen farblosen Feststoff ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 207, 209 (MH<sup>+</sup>)



[0089] Diese Verbindung wurde in Analogie zu dem für die Herstellung von Zwischenprodukt 1 beschriebenen Verfahren aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid und 4-Bromthiophen-2-carbonsäure hergestellt. Der nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung verbleibende Rückstand wurde zwischen wäßriger

Salzsäure und Chloroform verteilt. Die wäßrige Schicht wurde dann mit Natronlauge basisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet ( $Mg_2SO_4$ ), filtriert und eingedampft, wonach der erhaltene Feststoff aus Essigsäureethylester/Hexan umkristallisiert wurde, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs ergab; MS ( $ES^+$ ) 315, 317 ( $MH^+$ ).

Zwischenprodukt 9

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid)

(A) 5-Bromthiophen-3-carbonsäure

[0090] Eine Lösung von Thiophen-3-carbonsäure (38 g) in Essigsäure (300 ml) wurde tropfenweise mit Brom (46,5 g) in Essigsäure (200 ml) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung in 2000 ml Eis/Wasser getropft, wonach der ausgefallene Feststoff isoliert und aus Wasser umkristallisiert wurde, was einen farblosen Feststoff ergab; MS ( $ES^-$ ) 205, 207 ( $MH^+$ ).

(B)(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid)

[0091] Diese Verbindung wurde in Analogie zu dem für die Herstellung von Zwischenprodukt 1 beschriebenen Verfahren aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid und 5-Bromthiophen-3-carbonsäure hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak<sup>®</sup>-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingedampft, wonach die Rückstände in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (4M in 1,4-Dioxan) versetzt wurden, wonach die Lösung eingedampft wurde. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS ( $ES^+$ ) 315, 317 ( $MH^+$ ).

Beispiel 1

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylfuran-2-carbonsäureamid)

[0092] (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid)-hydrochlorid (100 mg), Phenylboronsäure (45 mg), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) und Cäsiumcarbonat (547 mg) wurden in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan (6 ml), Ethanol (1,5 ml) und Wasser (1 ml) unter Stickstoffatmosphäre 17 h unter Rückfluß gerührt. Der nach Eindampfen der Lösungsmittel verbleibende Rückstand wurde in Chloroform gelöst. Die Lösung wurde mit wäßrigem Natriumcarbonat gewaschen, wonach die organische Schicht getrocknet ( $Mg_2SO_4$ ), filtriert und eingedampft wurde. Durch Reinigung mittels HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 1 : 1 ammoniakalischem Methanol in Chloroform und Chloroform wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (63 mg) erhalten; MS ( $ES^+$ ) 297 ( $MH^+$ ).

Beispiel 2

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorphenyl)furan-2-carbonsäureamid)

[0093] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Fluorbenzolboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan in Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Filtration über eine Kieselgel-Festphasenextraktionskartusche unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel und anschließende Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak<sup>®</sup>-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen des Lösungsmittels wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS ( $ES^+$ ) 315 ( $MH^+$ ).

Beispiel 3

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl) (3-(3-thienyl)benzamid)

[0094] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 3-Thiophenboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natrium-

carbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen des Lösungsmittels wurde das Trifluoracetat der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 313 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 4



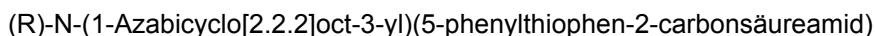
[0095] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und Phenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt und mit Gemischen aus 3%–10% 3,5N methanolischem Ammoniak und Chloroform eluiert. Durch Eindampfen des Lösungsmittels wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 307 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 5



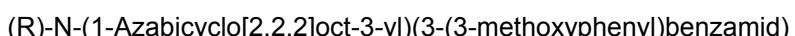
[0096] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-1-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und Pyridin-3-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden dann eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 308 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 6



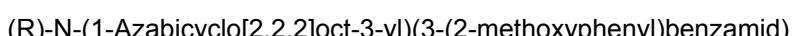
[0097] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Phenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 313 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 7



[0098] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 3-Methoxyphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 337 (MH<sup>+</sup>).

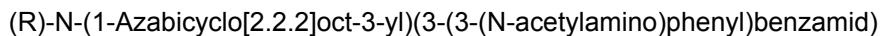
Beispiel 8



[0099] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-bromben-

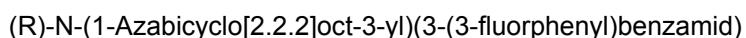
zamid) und 2-Methoxyphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde mittels Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 337 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 9



[0100] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 3-(N-Acetylamino)phenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde mittels Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 364 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 10



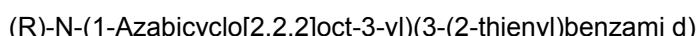
[0101] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 3-Fluorbenzolboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoressigsäuresalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 325 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 11



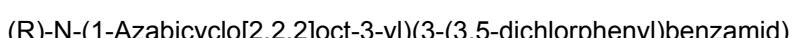
[0102] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 3-Methylphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 321 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 12



[0103] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 2-Thiophenboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoressigsäuresalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) (MH<sup>+</sup>).

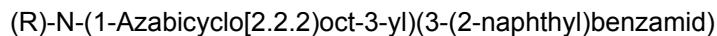
Beispiel 13



[0104] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-bromben-

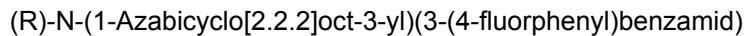
zamid) und 3,5-Dichlorphenylboronsäure, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 375, 377 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 14



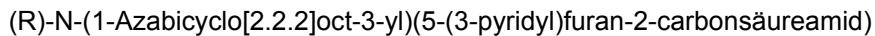
[0105] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 2-Naphthalinboronsäure, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 357 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 15



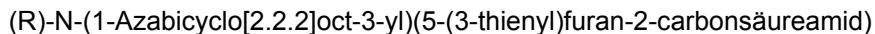
[0106] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid) und 4-Fluorphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 325 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 16



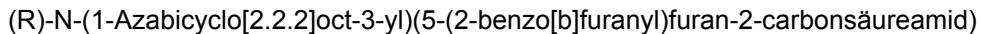
[0107] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und Pyridin-3-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Danach wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft und der Rückstand in Methanol gelöst. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 298 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 17



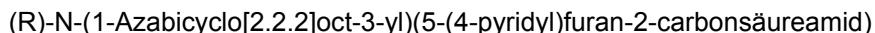
[0108] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Thiophenboronsäure, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 303 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 18



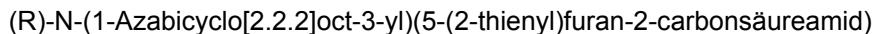
[0109] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und Benzo[b]furan-2-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 337 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 19



[0110] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und Pyridin-4-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft und der Rückstand in Methanol gelöst. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 298 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 20



[0111] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 2-Thiophenboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 303 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 21



[0112] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Methoxyphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 327 (MH<sup>+</sup>).

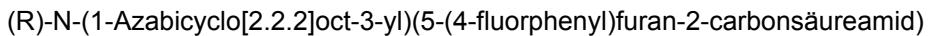
## Beispiel 22



[0113] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 2-Methoxyphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in

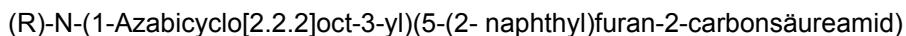
Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 327 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 23



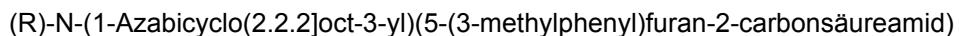
[0114] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 4-Fluorphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 315 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 24



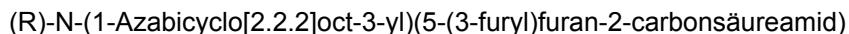
[0115] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 2-Naphthalinboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 347 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 25



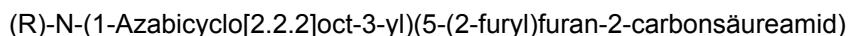
[0116] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Methylphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 311 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 26



[0117] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Furanboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Cäsiumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 287 (MH<sup>+</sup>).

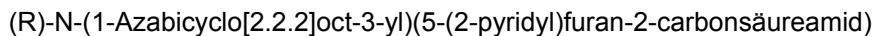
Beispiel 27



[0118] Eine Mischung aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) (146 mg), 2-(Tri-n-butylstannyly)furan (0,15 ml), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (13 mg), Lithiumchlorid (59 mg) und Tri(o-tolyl)phosphin (44 mg) in 1,2-Dimethoxyethan (2 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre 5 h unter Rückfluß gerührt. Dann wurde die Lösung filtriert und eingedampft. Die Verbindung wurde durch Filtration über eine Kieselgel-Festphasenextraktionskartusche unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel und anschließende Umkehrphasen-HPLC an einer Bondap-

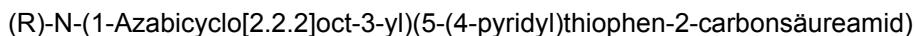
pak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (59 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 287 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 28



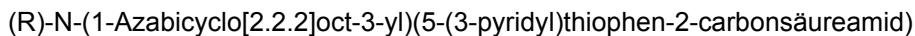
[0119] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 29 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 2-(Tri-n-butylstannyl)pyridin hergestellt. Die Verbindung wurde durch Filtration über eine Kieselgel-Festphasenextraktionskartusche unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel und anschließende Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft und der Rückstand in Methanol gelöst. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 298 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 29



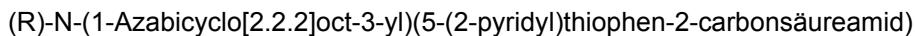
[0120] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Pyridin-4-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft und der Rückstand in Methanol gelöst. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 30



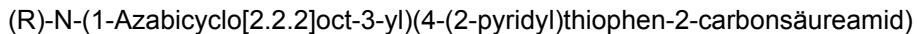
[0121] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Pyridin-3-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 31



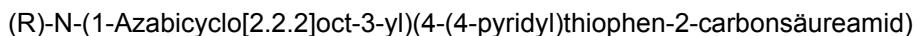
[0122] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 2-(Tri-n-butylstannyl)pyridin hergestellt. Die Verbindung wurde durch Filtration über eine Kieselgel-Festphasenextraktionskartusche unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel und anschließende Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1 M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 32



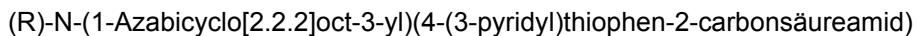
[0123] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 2-(Tri-n-butylstannyl)pyridin hergestellt. Die Verbindung wurde durch Filtration über eine Kieselgel-Festphasenextraktionskartusche unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel und anschließende Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 33



[0124] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Pyridin-4-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 34



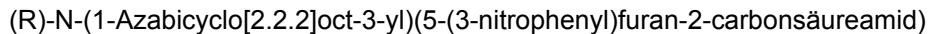
[0125] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Pyridin-3-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 35



[0126] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-(N-Acetylamino)phenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 354 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 36



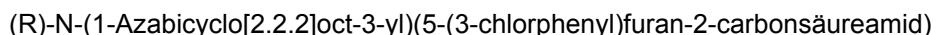
[0127] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Nitrophenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Ethylenglykoldimethylether und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 342 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 37



[0128] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Trifluorophenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 365 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 38



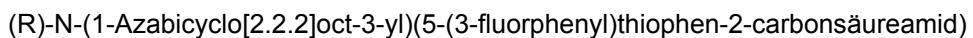
[0129] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Chlorphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Nach Trocknen unter Vakuum wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 331 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 39



[0130] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-(N-Acetylamino)phenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 370 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 40



[0131] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-Fluorphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 370 (MH<sup>+</sup>).

phin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 331 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 41

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid)

[0132] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-Methoxyphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 343 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 42

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-ethoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid)

[0133] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-ethoxyphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 357 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 43

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-carbonsäureamid)

[0134] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3,5-Dimethylisoxazolyl-4-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 316 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 44

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiophen-2-carbonsäureamid)

[0135] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3,5-Dimethylisoxazolyl-4-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 332 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 45

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid)

[0136] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-Aminophenylboronsäure-hydrochlorid unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 328 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 46

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid)

[0137] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid) und Pyridin-3-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe eines Überschusses an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) wurde die Lösung eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 47

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid)

[0138] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamin-dihydrochlorid und 5-(4-Chlorphenyl)furansäure hergestellt und mittels Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Gemischen aus ammoniakalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt; MS (ES<sup>+</sup>) 331, 333 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 48

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid)

[0139] Eine Mischung aus (R)-N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amin-dihydrochlorid (294 mg), 2-(3-Pyridyl)thiazol-4-carbonsäure (304 mg), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (199 mg), O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'tetramethyluroniumtetrafluoroborat (473 g) und N,N-Diisopropylethylamin (1,0 ml) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde zwischen Natronlauge und Chloroform verteilt. Der nach Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (428 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 315 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 49

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid)

[0140] Eine Mischung aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amin-dihydrochlorid (236 mg), 2-(4-Pyridyl)thiazol-4-carbonsäure (243 mg), 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat (159 mg), O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'tetramethyluroniumtetrafluoroborat (379 g) und N,N-Diisopropylethylamin (0,82 ml) in N,N-Dimethylformamid (10 ml)

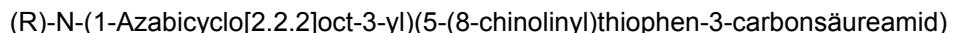
wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde zwischen Natronlauge und Chloroform verteilt. Der nach Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (428 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 315 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 50



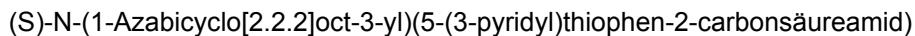
[0141] Eine Lösung von (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) (92 mg) in 1% Essigsäure in Methanol (5 ml) wurde mit Formaldehyd (37%ige Lösung in Wasser, 0,18 ml) versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde Natriumcyanoborhydrid (35 mg) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (54 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 356 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 51



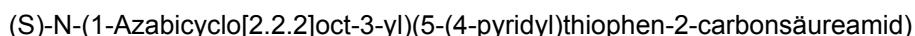
[0142] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 8-Chinolinboronsäure, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus DME und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 364 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 52



[0143] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Pyridin-3-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

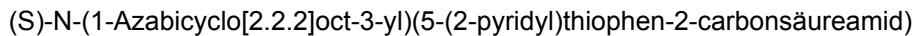
Beispiel 53



[0144] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Pyridin-4-boronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines

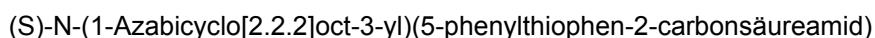
Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1 M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 54



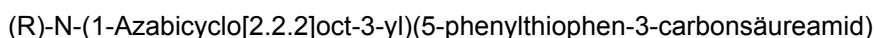
[0145] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 27 aus (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 2-(Tri-n-butylstannyl)pyridin hergestellt. Die Verbindung wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Gemisches aus 5%–20g 3,5N ammonikalischem Methanol und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 314 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 55



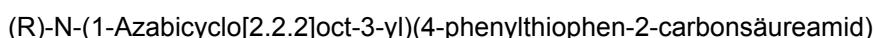
[0146] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Phenylboronsäure, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 313 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 56



[0147] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid) und Phenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wurde das Trifluoracetatsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 313 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 57



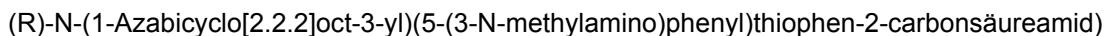
[0148] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und Phenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Essigsäureethylester wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 313 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 58



[0149] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-Cyanophenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Hydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 338 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 59



[0150] Eine Lösung von (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) (550 mg) in Methanol (5 ml) wurde mit Natriummethoxid (14 ml, 0,5M Lösung in Methanol) und dann mit Paraformaldehyd (117 mg) versetzt. Dann wurde die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde Natriumborhydrid (175 mg) zugegeben und die Lösung dann 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von wäßrigem Kaliumhydroxid (1M, 1,4 ml) wurde noch 2 h unter Rückfluß erhitzt und die Reaktionsmischung dann 16 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (120 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 342 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 60



[0151] (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) (900 mg) wurde mit 48%iger Bromwasserstoffsäure (10 ml) und Eisessig (10 ml) versetzt. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluß wurde durch Zugabe von gesättigtem wäßrigem Natriumcarbonat und festem Natriumcarbonat ein pH-Wert von 10 eingestellt. Die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform extrahiert, wonach die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Nach Filtrieren und Eindampfen wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Gemischen von 5%–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs (32 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 329 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 61



[0152] Eine Mischung aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) (315 mg), 3-Aminopyridin (188 mg), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (46 mg), Rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (62 mg) und Natrium-t-butoxid (192 mg) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 20 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Filtrieren der Mischung verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Gemischen von 5%–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurde die Verbindung durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule

von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel weiter gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines gelben Feststoffs (77 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 329 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 62

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid)

[0153] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-Chlorphenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Gradienten von Gemischen von 5%–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 347 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 63

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(4-morpholinyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid)

[0154] Eine Mischung aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) (0,98 g), Morpholin (0,5 ml), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (132 mg), Rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (180 mg) und Natrium-tbutoxid (554 mg) in Tetrahydrofuran (25 ml) wurde unter Stickstoff 20 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Filtrieren der Mischung verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Gradienten von Gemischen von 5%–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Dann wurde die Mischung einer Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel unterworfen. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines Feststoffs (400 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 398 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 64

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(aminomethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid)

[0155] Eine Lösung von (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) (311 mg) in Methanol und Essigsäure (1 : 1, 10 ml) wurde mit einer katalytisch wirksamen Menge 10%ige Pd-C versetzt, wonach die Mischung 36 h bei 50 p.s.i. hydriert wurde. Dann wurde die Mischung über eine Celite-Schicht filtriert. Der Rückstand wurde zunächst mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Gemischen von 5–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel und dann durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung der freien Base wurden die produkthaltigen Fraktionen basisch gestellt und mit Chloroform extrahiert, wonach durch Eindampfen die Titelverbindung (23 mg) erhalten wurde; MS (ES<sup>+</sup>) 342 (MH<sup>+</sup>).

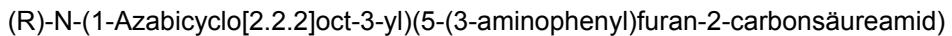
Beispiel 65

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid)

[0156] Eine Lösung von (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) (463 mg) in Pyridin (10 ml) wurde mit Phenol (158 mg), Kupferiodid (32 mg) und Kaliumcarbonat (97 mg) versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff 65 h bei 125°C gerichtet. Dann wurde Wasser zugegeben und die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Gemischen von 5–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel und dann durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung der freien Base wurden die produkthaltigen Fraktionen angesäuert und mit Chloroform extrahiert, wonach durch

Eindampfen die Titelverbindung (80 mg) erhalten wurde; MS (ES<sup>+</sup>) 329 (MH<sup>+</sup>).

#### Beispiel 66



[0157] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid) und 3-Aminophenylboronsäure unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Gemischen von 5–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel und dann durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung der freien Base wurden die produkthaltigen Fraktionen basisch gestellt und mit Chloroform extrahiert, wonach durch Eindampfen die Titelverbindung erhalten wurde; MS (ES<sup>+</sup>) 312 (MH<sup>+</sup>).

#### Beispiel 67



[0158] Eine Lösung von (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid) (220 mg) in 1% Essigsäure in Ethanol (10 ml) wurde mit Formaldehyd (0,26 ml) versetzt. Nach 45 Minuten wurde Natriumcyanoborhydrid (89 mg) zugegeben. Die Mischung wurde 4 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Lösung durch Zugabe von festem Natriumcarbonat auf pH-Wert > 10 basisch gestellt. Die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform extrahiert, wonach die Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft wurden. Die Verbindung wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Gemischen von 5–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung des Hydrochloridsalzes wurden die produkthaltigen Fraktionen eingedampft, wonach der Rückstand in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Chlorwasserstofflösung (1M in Diethylether) versetzt und eingedampft wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether wurde das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung in Form eines Feststoffs (141 mg) erhalten; MS (ES<sup>+</sup>) 340 (MH<sup>+</sup>).

#### Beispiel 68



[0159] Diese Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1 aus (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und 3-Formylphenylboronsäure, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Natriumcarbonat in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser hergestellt. Die Verbindung wurde durch Umkehrphasen-HPLC an einer Bondapak®-C<sub>18</sub>-Säule von Waters unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril und 0,1%iger wäßriger Trifluoressigsäure als Elutionsmittel gereinigt. Zur Herstellung der freien Base wurden die produkthaltigen Fraktionen angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform extrahiert, was die Titelverbindung ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 341 (MH<sup>+</sup>).

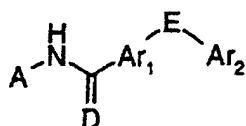
#### Beispiel 69



[0160] Eine Lösung von (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-formylphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) (875 mg) in Methanol (15 ml) wurde mit Natriumborhydrid (97,2 mg) versetzt. Dann wurde die Mischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Die Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wonach der Rückstand mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Gemischen von 5–20% 3,5M methanolischem Ammoniak und Chloroform als Elutionsmittel gereinigt wurde, was die Titelverbindung (547 mg) ergab; MS (ES<sup>+</sup>) 343 (MH<sup>+</sup>).

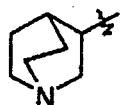
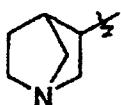
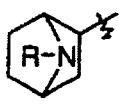
#### Patentansprüche

##### 1. Verbindung der Formel I:

**I**

worin:

A für

**II****III****IV**

oder

**V**

steht;

D für Sauerstoff oder Schwefel steht;

E für eine Einfachbindung, Sauerstoff, Schwefel oder  $\text{R}^{10}$  steht;

R für Wasserstoff oder Methyl steht;

$\text{Ar}^1$  für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit 0, 1, 2 oder 3 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, in dem höchstens 1 Sauerstoff- oder Schwefelatom vorhanden ist, steht;  
 $\text{Ar}^e$  für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit 0, 1, 2 oder 3 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, in dem höchstens 2 Sauerstoff- oder Schwefelatome vorhanden sind; oder ein 8-, 9- oder 10-gliedriges kondensiertes aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit 0, 1, 2 oder 3 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, in dem höchstens 2 Sauerstoff- oder Schwefelatome vorhanden sind, steht;

worin in dem Fall, daß  $\text{Ar}^e$  für unsubstituiertes Phenyl steht,  $\text{Ar}^1$  nicht für Pyrazolyl steht;

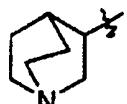
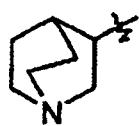
worin die aromatischen Ringe  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^e$  mit 0, 1, 2 oder 3, unter Halogen,  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{-Alkinyl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^3$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$  und  $\text{CF}_3$  ausgewählten Substituenten substituiert sind; aber in dem Fall, daß  $\text{Ar}^1$  für Phenyl und  $\text{Ar}^e$  für Chinolinyl steht,  $\text{Ar}^e$  mit 0, 1, 2 oder 3, unter  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{-Alkinyl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^3$  und  $\text{CO}_2\text{R}^4$  ausgewählten Substituenten substituiert ist;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander für  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ , Aryl, Heteroaryl,  $\text{C}(0)\text{R}^5$ ,  $\text{C}(0)\text{NHR}^6$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^8$  stehen oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gemeinsam für  $(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_{j-k}$ , worin G Sauerstoff, Schwefel,  $\text{NR}^9$  oder eine Einfachbindung bedeutet, stehen können;

 $j$  für 2, 3 oder 4 steht; $k$  für 0, 1 oder 2 steht;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  unabhängig voneinander für  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ , Aryl oder Heteroaryl stehen; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon;

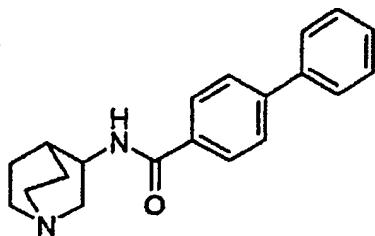
mit den Maßgaben, daß:

(1) in dem Fall, daß D für Sauerstoff steht, E für eine Einfachbindung steht, A für

**II**steht und entweder  $\text{Ar}^1$  oder  $\text{Ar}^e$  für einen Pyrazolring steht, alle fakultativen Substituenten am Pyrazolring Wasserstoff sein müssen; und(2) in dem Fall, daß  $\text{Ar}^1$  für einen Pyridinring steht,  $\text{Ar}^e$  für einen Arylring steht und A für**II**

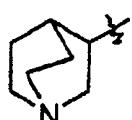
steht, alle fakultativen Substituenten am Pyridinring Wasserstoff sein müssen; und

(3) Formel I nicht für



steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin D für Sauerstoff steht.
3. Verbindung nach Anspruch 2, worin E für eine Einfachbindung steht.
4. Verbindung nach Anspruch 2, worin E für Sauerstoff oder R<sup>10</sup> steht.
5. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für



II

steht.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar<sup>1</sup> für einen 5-oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null oder einem Stickstoffatom, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.
7. Verbindung nach Anspruch 5, worin Ar<sup>1</sup> für einen 5-oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null oder einem Stickstoffatom, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.
8. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar<sup>1</sup> für Phenyl, Furyl, Thiophenyl oder Thiazolyl steht.
9. Verbindung nach Anspruch 5, worin Ar<sup>1</sup> für Phenyl, Furyl, Thiophenyl oder Thiazolyl steht.
10. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar<sup>e</sup> für einen 5-oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.
11. Verbindung nach Anspruch 5, worin Ar<sup>e</sup> für einen 5-oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.
12. Verbindung nach Anspruch 9, worin Ar<sup>2</sup> für einen 5-oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.
13. Verbindung nach Anspruch 11, worin Ar<sup>e</sup> für Phenyl, Furyl, Thiophenyl oder Pyridinyl steht.
14. Verbindung nach Anspruch 12, worin Ar<sup>2</sup> für Phenyl, Furyl, Thiophenyl oder Pyridinyl steht.
15. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar<sup>1</sup> mit der Carbonsäureamid- oder Thiocarbonsäureamidgruppe C(=D)NHA, aber keinen weiteren Substituenten substituiert ist.
16. Verbindung nach Anspruch 14, worin Ar<sup>1</sup> mit der Carbonsäureamid- oder Thiocarbonsäureamidgruppe C(=D)NHA, aber keinen weiteren Substituenten substituiert ist.

17. Verbindung nach Anspruch 15, worin die Ar<sup>1</sup>-Substituenten -EAr<sup>2</sup> und die Carbonsäureamid- oder Thiocarbonsäureamidgruppe C(=D)NHA in 1,3-Beziehung zueinander stehen.

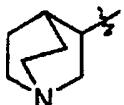
18. Verbindung nach Anspruch 16, worin die Ar<sup>1</sup>-Substituenten -EAr<sup>2</sup> und die Carbonsäureamid- oder Thiocarbonsäureamidgruppe C(=D)NHA in 1,3-Beziehung zueinander stehen.

19. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar<sup>1</sup> oder Ar<sup>e</sup> mit null oder einem, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl; CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert ist.

20. Verbindung nach Anspruch 14, worin Ar<sup>1</sup> oder Ar<sup>e</sup> mit null oder einem, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert ist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, worin:

A für



II

steht;

D für Sauerstoff steht;

E für eine Einfachbindung steht;

Ar<sup>1</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null oder einem Stickstoffatom, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;

Ar<sup>e</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;

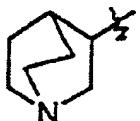
der aromatische Ring Ar<sup>1</sup> mit Ar<sup>e</sup> und der Carbonsäureamidgruppe C(=O)NHA, aber keinen weiteren Substituenten substituiert ist; und

Ar<sup>e</sup> mit null oder einem, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert ist.

22. Verbindung nach Anspruch 21, worin Ar<sup>1</sup> für einen Benzolring, Furanring oder Thiophenring steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

23. Verbindung nach Anspruch 1, worin:

A für



II

steht;

D für Sauerstoff steht;

E für Sauerstoff oder NH steht;

Ar<sup>1</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null oder einem Stickstoffatom, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;

Ar<sup>e</sup> für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring mit null bis drei Stickstoffatomen, null oder einem Sauerstoffatom und null oder einem Schwefelatom steht;

der aromatische Ring Ar<sup>1</sup> mit EAr<sup>2</sup> und der Gruppe C(=O)NHA, aber keinen weiteren Substituenten substituiert ist;

Ar<sup>e</sup> mit null oder einem, unter Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkinyl, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, OR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und CF<sub>3</sub> ausgewählten Substituenten substituiert ist.

24. Verbindung nach Anspruch 23, worin Ar<sup>1</sup> für einen Benzolring, Furanring oder Thiophenring steht; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

25. Verbindung nach Anspruch 24, worin die Gruppe EAr<sup>2</sup> und die Carbonsäureamidgruppe C(=O)NHA an Ar<sup>1</sup> in 1,3-Beziehung zueinander stehen; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

26. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylfuran-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-thienyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-phenylbenzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-pyridyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methoxyphenyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-methoxyphenyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-N-acetylamino)phenyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-fluorophenyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methylphenyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-thienyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3,5-dichlorphenyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-naphthyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(4-fluorophenyl)benzamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-benzo[b]furanyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-naphthyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N-acetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-ethoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,N'dimethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(8-chinolinyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-3-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nmethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridylamino)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(4-morpholinyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(aminomethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,Ndimethylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-formylphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) und  
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(hydr-oxyethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

27. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylfuran-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-thienyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-phenylbenzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-pyridyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methoxyphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-methoxyphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-N-acetylamino)phenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-fluorophenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-methylphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-thienyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3,5-dichlorphenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-naphthyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(4-fluorophenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-benzo[b]furanyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-naphthyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nacetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nacetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-ethoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiazol-3-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,Ndimethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(8-chinolinyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nmethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridylamino)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(4-morpholinyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(aminomethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,Ndimethylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-formylphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid) und  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(hydroxymethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

## 28. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylfuran-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-thienyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-phenylbenzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(3-N-acetylamino)phenyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-(2-thienyl)benzamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-benzo[b]furanyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-thienyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-naphthyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-furyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nacetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nacetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-ethoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
 (R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,Ndimethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(8-chinolinyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenylthiophen-3-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nmethylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridylamino)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(4-morpholinyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(aminomethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(N,Ndimethylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid) und  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(hydroxymethyl)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

29. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-fluorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-methoxyphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-fluorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(4-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nacetylamino)phenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-nitrophenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-chlorphenyl)furan-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(Nacetylamino)phenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-3-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(2-pyridyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-phenylthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-cyanophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-hydroxyphenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-phenoxythiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(aminophenyl)furan-2-carbonsäureamid) und  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-(3-(hydroxymethyl)aminophenyl)thiophen-2-carbonsäureamid);  
und pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Verwendung bei der Therapie.

31. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von psychotischen Störungen oder Intelligenzstörungen.

32. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Zuständen des Menschen, bei denen die Aktivierung des nicotinischen Rezeptors α7 vorteilhaft ist.

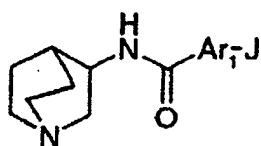
33. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisschwund, Lewy-Körperchen-Demenz, hyperkinetischem Syndrom, Angst, Schizophrenie, Manie oder manischer Depression, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom, neurodegenerativen Erkrankungen mit Verlust cholinriger Synapsen, Jet-lag, Raucherentwöhnung, Nicotinabhängigkeit einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nicotinhaltigen Produkten ergebenden Abhängigkeit, Schmerzen oder Colitis ulcerosa.

34. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von psychotischen Störungen oder Intelligenzstörungen, bei dem man eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 verabreicht.

35. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Zuständen des Menschen, bei denen die Aktivierung des nicotinischen Rezeptors  $\alpha 7$  vorteilhaft ist, bei dem man eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 verabreicht.

36. Verbindung nach Anspruch 25, wobei es sich bei der Störung um Alzheimer-Krankheit, Lernschwäche, Denkschwäche, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisschwund, Lewy-Körperchen-Demenz, hyperkinetisches Syndrom, Angst, Schizophrenie, Manie oder manische Depression, Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom, neurodegenerative Erkrankungen mit Verlust cholinriger Synapsen, Jet-lag, Raucherentwöhnung, Nicotinabhängigkeit einschließlich der sich aus der Exposition gegenüber nicotinhaltigen Produkten ergebenden Abhängigkeit, Schmerzen oder Colitis ulcerosa handelt.

37. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 29, bei dem man:  
eine Verbindung der Formel VI:



**VI**

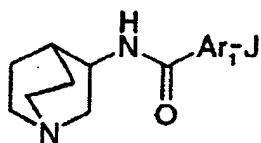
worin J für einen Halogen- oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ -Substituenten in der Stellung des Rings  $\text{Ar}^1$ , an der die Bindung mit dem Ring  $\text{Ar}^2$  geknüpft wird, steht, in Gegenwart von metallorganischem Katalysator und Lösungsmittel mit einer metallorganischen Verbindung der Formel VII

$\text{Ar}_2\text{-M}$

VII

umsetzt.

38. Verbindung der Formel VI:



**VI**

worin:

$\text{Ar}^1$  für einen Benzol-, Furan- oder Thiophenring steht;

J für Halogen oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  steht, mit der Maßgabe, daß in dem Fall, daß  $\text{Ar}^1$  für einen Benzolring steht, J nur für Brom, Iod oder  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  in einer meta- oder para-Stellung zur Carbonsäureamidgruppe stehen darf; oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

39. Verbindung nach Anspruch 38, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-brombenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-iodbenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-iodbenzamid);

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid);

oder ein Enantiomer davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

40. Verbindung nach Anspruch 38, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromfuran-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid);  
(S)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-2-carbonsäureamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-brombenzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-brombenzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-iodbenzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-iodbenzamid);  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(4-bromthiophen-2-carbonsäureamid) und  
(R)-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(5-bromthiophen-3-carbonsäureamid);  
oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen