

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.02.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.02.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0000540**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/SE01/00329**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/060821**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2787

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 453/02

C 07 D 453/06

C 07 D 487/08

A 61 K 31/439

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Philips Eifion, Wilmington, DE, US;

Schmiesing Richard, Wilmington, DE, US;

(74) Zástupce:

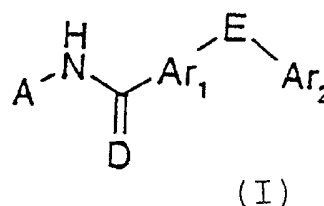
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové biarylkarboxamidy

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I, kde D představuje atom kyslíku nebo síry; E představuje jednoduchou vazbu, atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR¹⁰; r představuje atom vodíku nebo methyl; Ar¹ představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry; Ar² představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry nebo; 8-, 9- nebo 10-členný kondenzovaný aromatický nebo heteroaromatický kruhový systém obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry; aromatické kruhy Ar¹ a Ar² případně substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými z atomu halogenu, C₁₋₄alkylu, C₂₋₄alkenylu, C₂₋₄alkynylu, CN, NO₂, NR¹R², CH₂NR¹R², OR³, CH₂OR³, CO₂R⁴ a CF₃, R¹, R² a R³ jsou nezávisle C₁₋₄alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)R⁵, C(O)NHR⁶, C(O)R⁷, SO₂R⁸ nebo R¹ a R² mohou dohromady být (CH₂)₁G(CH₂)_k, kde G je atom kyslíku, síry, NR⁹ nebo vazba; způsob její přípravy, farmaceutické prostředky s jejím obsahem a její použití v terapii, obzvláště při léčení nebo profylaxi psychotických poruch a poruch zhoršení intelektuálních schopností.



04.11.02

Nové biarylkarboxamidy

2002-2292

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových biarylkarboxamidů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků s jejich obsahem a jejich použití v terapii. Dalším předmětem je poskytnutí aktivních sloučenin, které jsou mocnými ligandy nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChRs).

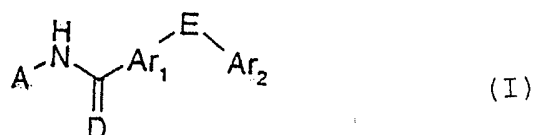
Dosavadní stav techniky

Použití sloučenin, které se váží na nikotinové acetylcholinové receptory při léčení různých poruch včetně snížené cholinergní funkce, jako je Alzheimerova choroba, kognitivní poruchy nebo poruchy pozornosti, úzkost, deprese, ukončení kouření, neuroprotektce, schizofrenie, analgesie, Tourettův syndrom a Parkinsonova choroba, bylo diskutováno v McDonald a kol., „Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology“, kapitola 5 v Annual Reports in Medicinal Chemistry, sv. 30, str. 41 až 50 (1995), Academic Press Inc., San Diego, CA a ve Williams a kol., „Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors“, Drug News & Perspectives, sv. 7, str. 205 až 223 (1994).

Podstata vynálezu

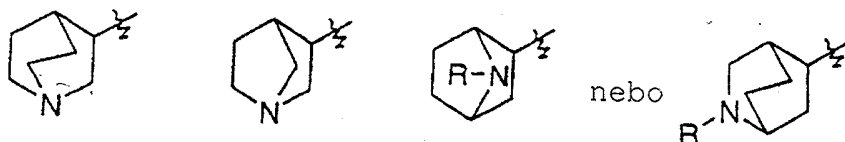
Podle tohoto vynálezu bylo nalezeno, že sloučeniny obecného vzorce (I)

04.11.02



ve kterém

A představuje



D představuje atom kyslíku nebo síry;

E představuje jednoduchou vazbu, atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^{10} ;

R představuje atom vodíku nebo methyl;

Ar^1 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

Ar^2 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry nebo;

8-, 9- nebo 10-členný kondenzovaný aromatický nebo heteroaromatický kruhový systém obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

kde když Ar^2 je nesubstituovaný fenyl, Ar^1 není pyrazolyl;

aromatické kruhy Ar^1 a Ar^2 případně substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 ; ale když Ar^1 je fenyl a Ar^2 je chinolyl, pak Ar^2 je substituován 0, 1, 2 nebo 3 substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 a skupiny CO_2R^4 ;

R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle alkylová skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl, heteroaryl, skupina $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, skupina SO_2R^8 nebo R^1 a R^2 mohou dohromady být skupina $(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k$, kde G je atom kyslíku, síry, skupina NR^9 nebo vazba;

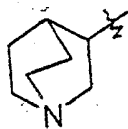
j je od 2 do 4;

k je 0 až 2;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} jsou nezávisle alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl nebo heteroaryl:

nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli,
za předpokladu, že:

když D představuje atom kyslíku, E představuje jednoduchou
vazbu a A představuje:

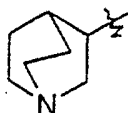


(II)

a buď Ar^1 nebo Ar^2 představuje pyrazolový kruh, pak všechny
případné substituenty na pyrazolovém kruhu jsou atom
vodíku

a

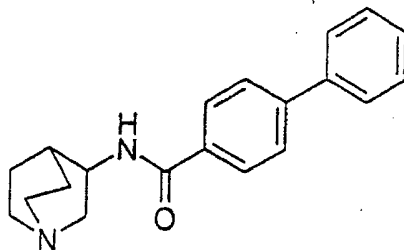
když Ar^1 představuje pyridinový kruh, Ar^2 představuje
arylový kruh a A představuje:



(II)

pak všechny případné substituenty na pyridinovém kruhu
budou atom vodíku a

vzorec (I) nepředstavuje:



jsou mocnými ligandy nikotinových acetylcholinových receptorů.

Pokud není uvedeno jinak, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku na něž se zde odkazuje, např. methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, isopropyl, isobutyl, terc-butyl, sek-butyl, ať už samotný nebo jako součást další skupiny, mohou být s přímým řetězcem nebo rozvětvené, alkylové skupiny se 3 nebo 4 atomy uhlíku mohou být také cyklické, např. cyklopropyl nebo cyklobutyl. Alkylové skupiny, na něž se zde odkazuje mohou případně být substituovány 1 až 3 atomy halogenu.

Pokud není uvedeno jinak, aryl označuje fenylový kruh, který může případně být substituován 1 až 3 z následujících substituentů zvolených z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny NR^1R^2 , skupiny $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 , skupiny CN, skupiny NO_2 a skupiny CF_3 .

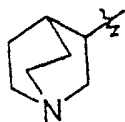
Pokud není uvedeno jinak, heteroaryl označuje 5- nebo 6-členný aromatický heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry, za předpokladu, že kruh obsahuje alespoň jeden atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry, jenž může případně být substituován 1 nebo více substituenty zvolenými z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny NR^1R^2 , skupiny $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 , skupiny CN, skupiny NO_2 a skupiny CF_3 .

04.11.02

Pokud není uvedeno jinak, atom halogenu označuje fluor, chlor, brom nebo jod.

Farmaceuticky přijatelné deriváty zahrnují solváty a soli. Například sloučeniny obecného vzorce (I) mohou tvořit adiční soli s kyselinou a to s kyselinami jako jsou obvyklé farmaceuticky přijatelné kyseliny, například kyselina maleinová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, octová, fumarová, salicylová, citrónová, mléčná, mandlová, vinná a methansulfonová.

Výhodnými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny podle obecného vzorce (I), kde A představuje:



(II)

nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku, nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde E představuje jednoduchou vazbu, nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují

sloučeniny obecného vzorce (I), kde E představuje atom kyslíku nebo skupinu NR^{10} ; nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde Ar^1 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 nebo 1 atom dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry; nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Mezi nimi sloučeniny, ve kterých Ar^1 představuje benzenový kruh, furanový kruh nebo thiofenový kruh, jsou obzvláště výhodné.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde Ar^2 představuje a 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry; nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Mezi nimi, sloučeniny, ve kterých Ar^2 představuje benzenový kruh, furanový kruh, thiofenový kruh nebo pyridinový kruh jsou obzvláště výhodné.

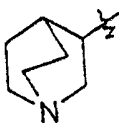
Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde aromatický kruh Ar^1 je substituován skupinou $-\text{EAr}^2$ a karboxamidovou nebo thio-karboxamidovou skupinou, $\text{C}(=\text{D})\text{NHA}$, ale žádnými dalšími substituenty, nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny, ve kterých skupina $-\text{EAr}^2$ a karboxamidová nebo thiokarboxamidová skupina, $\text{C}(=\text{D})\text{NHA}$, substituenty na Ar^1

jsou umístěny ve vzájemných polohách 1,3, nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde Ar^1 nebo Ar^2 je substituován 0 nebo 1 substituentem zvoleným z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 ; nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodná ztělesnění tohoto vynálezu také zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde A představuje:



(II)

D představuje atom kyslíku;

E představuje jednoduchou vazbu;

Ar^1 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 nebo 1 atom dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry a nejvýhodněji představuje benzenový kruh, furanový kruh nebo thiofenový kruh;

Ar^2 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy

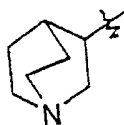
dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

aromatický kruh Ar^1 je substituován skupinou $-EAr^2$ a karboxamidovou skupinou, $C(=O)NHA$, ale žádnými dalšími substituenty, a tyto substituenty na Ar^1 jsou nejvýhodněji umístěny ve vzájemné poloze 1,3;

Ar^2 je substituován 0 nebo 1 substituentem zvoleným z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $CH_2NR^1R^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 ;

nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), kde A představuje:



(II)

D představuje atom kyslíku;

E představuje atom kyslíku nebo skupinu NH ;

Ar^1 představuje a 5- nebo 6-členný aromatický nebo

heteroaromatický kruh obsahující 0 nebo 1 atom dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry a výhodněji představuje benzenový kruh, furanový kruh nebo thiofenový kruh;

Ar^2 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

aromatický kruh Ar^1 je substituován skupinou $-EAr^2$ a karboxamidovou skupinou, $C(=O)NHA$, ale žádnými dalšími substituenty, a tyto substituenty na Ar^1 jsou nejvýhodněji umístěny ve vzájemné poloze 1,3;

Ar^2 je substituován 0 nebo 1 substituentem zvoleným z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $CH_2NR^1R^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 ;

nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce (I), kde A představuje:



(II)

a konfigurace atomu uhlíku v chinuklidinu, na nějž je amidový atom dusíku připojen je (R), a její farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují následující sloučeniny:

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylfuran-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-thienyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-fenylbenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-pyridyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methoxyfenyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-methoxyfenyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {3-[3-(N-acetylamino)fenyl]benzamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-fluorfenyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methylfenyl)-
benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-thienyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3,5-dichlorfenyl)-
benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-naftyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(4-fluorfenyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-thienyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-benzo[b]furanyl)-
furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-thienyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methoxyfenyl) furan-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-methoxyfenyl) furan-2-
karboxamid];

04.11.02

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-fluorfenyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-naftyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methylfenyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(3-pyridyl)thiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-acetylamino)-
fenyl]furan-3-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-nitrofenyl)furan-3-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-trifluormethylfenyl)-
furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl)furan-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-acetylamino)-
fenyl]thiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl)thiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methoxyfenyl)thiofen-
-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-ethoxyfenyl)thiofen-
-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3,5-dimethylisoxazol-4-
-yl)furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3,5-dimethylisoxazol-4-
-yl)thiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) tiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) tiofen-3-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-chlorfenyl) furan-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiazol-3-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) thiazol-3-
karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethylamino)-
fenyl] tiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(8-chinolyl) tiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-fenylthiofen-3-karbox-
amid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenylthiofen-2-karbox-
amid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl) tiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-methylamino)-
fenyl] tiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-hydroxyfenyl)thiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridylamino)thiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-chlorfenyl)thiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(4-morfolinyl)fenyl]-thiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(aminomethyl)fenyl]-thiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-fenoxythiofen-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-aminofenyl)furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N,N-dimethylamino)-fenyl]furan-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-formylfenyl)thiofen-2-karboxamid) a

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(hydroxymethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}.

Obzvláště výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují následující sloučeniny:

04.11.02

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylfuran-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-thienyl) -benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-fenylbenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-pyridyl) -benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-fenylthiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methoxyfenyl) -benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-methoxyfenyl) -benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {3-[3-(N-acetylamino) -fenyl]benzamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.3.2]okt-3-yl) [3-(3-fluorfenyl) -benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methylfenyl) -benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-thienyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(3,5-dichlorfenyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-naftyl)benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(4-fluorfenyl)benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-thienyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-benzo[b]furanyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[3.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-thienyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-methoxyfenyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-fluorfenyl)furan-

-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-naftyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methylfenyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-furyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(3-pyridyl) tiofen-

-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-[3-(N-acetylamino)-
fenyl]furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-nitrofenyl)furan-
-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-trifluormethyl-
fenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl)furan-
-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-(N-acetylamino)-
fenyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methoxyfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-ethoxyfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3,5-dimethyliso-
xazol-4-yl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3,5-dimethyl-
isoxazol-4-yl)thiofen-2-karboxamid];

04.11.00

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiofen-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-chlorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiazol-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) thiazol-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethyl-amino) fenyl] thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(8-chinolyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-karboxamid);

04.11.00

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenyltiofen-3-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenyltiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl)-tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-methylamino)-fenyl]tiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-hydroxyfenyl)-tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridylamino)-tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl)-tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(4-morfolinyl)-fenyl]tiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(aminomethyl)-fenyl]tiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxytiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N,N-dimethyl-amino)fenyl]furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-formylfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(hydroxymethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Mezi těmito sloučeninami jsou následující
sloučeniny podle tohoto vynálezu obzvláště nejvýhodnější:

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-fenylfuran-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(3-thienyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(3-fenylbenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-fenylthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){3-[3-(N-acetylamino)-fenyl]benzamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-thienyl)-benzamid];

04.11.02

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-thienyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-benzo[b]furan-2-yl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-thienyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methoxyfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-fluorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-naftyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methylfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(2-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-acetylamino)-fenyl] furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-nitrofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-trifluormethyl-fenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-acetylamino)-fenyl] thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl) -thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methoxyfenyl) -thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-ethoxyfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3,5-dimethyl-
isoxazol-4-yl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-pyridyl)thiofen-
-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-chlorfenyl) furan-
-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethyl-
amino) fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(8-chinolyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-
-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-3-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenylthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-methylamino)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-hydroxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridylamino)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(4-morfolinyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(aminomethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxythiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethylamino) fenyl] furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(hydroxymethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Mezi těmito sloučeninami jsou následující
sloučeniny podle tohoto vynálezu obzvláště nejvýhodnější:

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-fluorfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-fenyl]furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-nitrofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-trifluormethylfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-acetylamino)fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl)thiofen-3-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenylthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-hydroxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxythiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(hydroxymethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

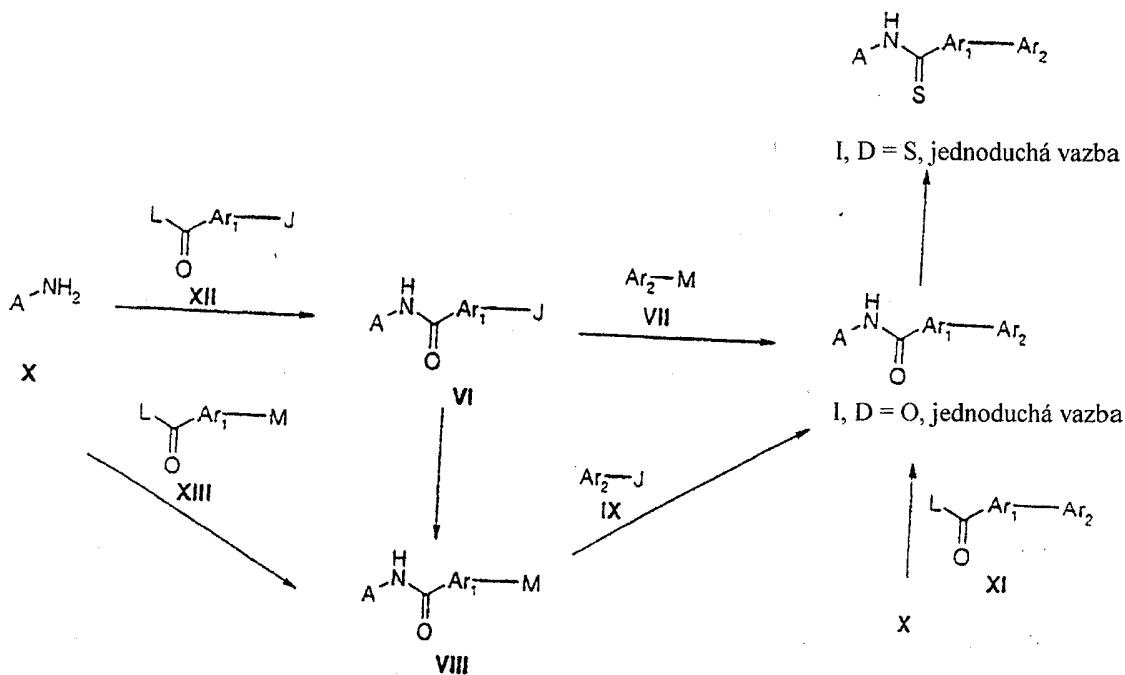
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Způsoby přípravy

V následujících reakčních schématech a textech, A, E, Ar¹ a Ar² pokud není označeno jinak, mají význam definovaný u obecného vzorce (I).

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde E představuje jednoduchou vazbu, mohou být připraveny podle způsobů uvedených ve schématu 1.

Schéma 1



Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje jednoduchou vazbu, mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 na němž se vytvoří vazba na kruh Ar^2 , reakcí s příhodnou organokovovou sloučeninou obecného vzorce (VII) za přítomnosti vhodného organokovového katalyzátoru a rozpouštědla. Vhodné sloučeniny obecného vzorce (VII) zahrnují kyseliny boritou, kde M představuje $\text{B}(\text{OH})_2$ a organocíničité sloučeniny, kde M představuje vhodnou trialkylcíničitou skupinu, například trimethylstannyl nebo tri-n-butylstannyl. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0), například tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) nebo kombinaci tris(dibenzylidenaceton)-dipalladia(0) a vhodného triarylfosfinového nebo triarylarsinového ligandu, například trifenylfosfinu, tri(o-tolyl)fosfinu nebo trifenylarsinu. Vhodná rozpouštědla zahrnují inertní etherová rozpouštědla, například 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo alkoholy, jako je ethanol, nebo jejich směsi. Pokud sloučenina obecného vzorce (VII) je boritá kyselina, přítomnost vhodné báze vedle dalších činidel je výhodná. Vhodné báze zahrnují uhličitán sodný, uhličitán cesný a hydroxid barnatý. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 120°C , a výhodně při teplotě od 60 do 120°C .

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje jednoduchou vazbu, mohou také být připraveny z organokovové sloučeniny obecného vzorce (VIII) reakcí se sloučeninou obecného vzorce (IX), kde J představuje atom halogenu nebo skupinu OSO_2CF_3 za přítomnosti vhodného organokovového katalyzátoru a rozpouštědla. Vhodné sloučeniny obecného vzorce (VIII)

04.11.02

zahrnují kyselinu boritou, kde M představuje $B(OH)_2$ a organocíničité sloučeniny, kde M představuje vhodnou trialkylcíničitou skupinu, například trimethylstannyl nebo tri-n-butylstannyl. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0), například tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) nebo kombinaci tris(dibenzylidenacetone)dipalladia(0) a vhodný triarylfosfinový nebo triaryl-arsinový ligand, například trifenylfosfin, tri(o-tolyl)-fosfin nebo trifenylarsin. Vhodná rozpouštědla zahrnují inertní etherová rozpouštědla, například 1,2-dimethoxy-ethane, tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo alkoholy, jako je ethanol, nebo jejich směsi. Pokud sloučenina obecného vzorce (VIII) je boritou kyselinou, přítomnost vhodné báze vedle dalších činidel je výhodná. Vhodné báze zahrnují uhličitán sodný, uhličitán cesný a hydroxid barnatý. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 120 °C, a výhodně při teplotě od 60 do 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje jednoduchou vazbu, mohou také být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (X) reakcí s vhodnou sloučeninou obecného vzorce (XI), kde L představuje vhodnou odstupující skupinu, za použití vhodné acylační procedury. Vhodné odstupující skupiny L zahrnují: skupinu OH, atom halogenu, O-alkylovou skupinu, O-arylovou skupinu, OCO-alkylovou skupinu nebo OCO-arylovou skupinu. Vhodná acylační procedura zahrnuje zpracování sloučeniny obecného vzorce (X) se sloučeninou obecného vzorce (XI) teplotě od 0 do 120 °C ve vhodném rozpouštědle. Přítomnost báze nebo, když $Y = OH$, kondenzačního činidla, může také být nezbytná pro průběh reakce. Vhodné báze pro reakci zahrnují 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, pyridin,

04.11.02

triethylamin a N,N-diisopropylethylamin. Výhodnou bází je N,N-diisopropylethylamin. Vhodná kondenzační činidla, když $L = OH$, zahrnují karbodiimidy, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo hydrochlorid 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidu; fosfoniová činidla, například benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát nebo benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-fosfonium-hexafluorofosfát; uroniová činidla, například O-benzotriazol-1-yl-N,N,N,N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Výhodným kondenzačním činidlem je O-benzotriazol-1-yl-N,N,N,N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo chloroform. Výhodným rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid. Reakce se výhodně provádí při teplotě od 0 do 50 °C, nejvýhodněji při teplotě od 20 do 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom síry a E představuje jednoduchou vazbu, mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje jednoduchou vazbu reakcí s vhodným sulfidem ve vhodném rozpouštědle. Výhodnými sulfidy jsou sulfidy fosforu, obzvláště dimer 4-methoxyfenylthionofosfinsulfidu ("Lawessonovo činidlo"), a pentasulfid fosforečný. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aryluhlovodíková rozpouštědla, například toluen nebo xylen. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 200 °C, a výhodně při teplotě od 0 do 180 °C.

Jisté sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom halogenu, mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (VI), kde J představuje atom vodíku, reakcí s vhodným halogenačním činidlem ve vhodném

rozpouštědla. Vhodná halogenační činidla zahrnují brom. Vhodná rozpouštědla zahrnují kyselinu octovou. Reakce se výhodně provádí při teplotě od 0 do 50 °C, a nejvýhodněji při teplotě od 0 do 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje skupinu OSO_2CF_3 , mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje skupinu OH, reakcí s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové nebo jiným trifluoromethansulfonylačním činidlem, za přítomnosti báze a vhodného rozpouštědla. Vhodné báze zahrnují pyridin a 2,6-di-terc-butylpyridin. Reakce se výhodně provádí při teplotě od -78 do 120 °C, a nejvýhodněji při teplotě od -78 do 0 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom vodíku, atomu halogenu, skupinu OH nebo skupinu OSO_2CF_3 , mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (X) reakcí s vhodnou sloučeninou obecného vzorce (XII), kde L představuje vhodnou odstupující skupinu a J představuje atom vodíku, atom halogenu, skupinu OH nebo skupinu OSO_2CF_3 , za použití vhodné acylační procedury. Vhodné odstupující skupiny L zahrnují skupinu OH, atom halogenu, O-alkylovou skupinu, O-arylovou skupinu, OCO-alkylovou skupinu nebo OCO-arylovou skupinu. Vhodná acylační procedura zahrnuje zpracování sloučeniny obecného vzorce (X) se sloučeninou obecného vzorce (XII) při teplotě od 0 do 120 °C ve vhodném rozpouštědle. Přítomnost báze nebo, když $L = \text{OH}$, kondenzačního činidla, může také být nezbytná k průběhu reakce. Vhodné báze pro reakci zahrnují 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, pyridin, tri-ethylamin a N,N-diisopropylethylamin. Výhodnou bází je N,N-diisopropylethylamin. Vhodná kondenzační činidla, když

Y = OH, zahrnují karbodiimidy, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo hydrochlorid 1-(3-dimethylamino-propyl-3-ethylkarbodiimidu; fosfoniová činidla, například benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát nebo benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-fosfonium-hexafluorofosfát; uroniová činidla, například O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Výhodným kondenzačním činidlem je O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo chloroform. Výhodným rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid. Reakce se výhodně provádí při teplotě od 0 do 50 °C, a nejvýhodněji při teplotě od 20 do 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (VIII), kde M představuje $B(OH)_2$, mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu OSO_2CF_3 , způsoby odborníkoví v oboru známými. Například sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom vodíku nebo atom halogen, mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce (VIII), kde M představuje $B(OH)_2$, konverzí na odpovídající aryllithiové nebo arylmagnesiiové sloučeniny, následuje reakce s trimethylborátem a následná hydrolýza výsledného esteru kyseliny borité. Reakce se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu. Alternativně, sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom halogenu nebo skupinu OSO_2CF_3 , mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce (VIII), kde M představuje $B(OH)_2$, reakcí s bis(pinakolato)diborem a organokovovým katalyzátorem, následovanou hydrolýzou výsledného esteru kyseliny borité. Obvyklé procedury pro provádění takovýchto konverzí, viz

například Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 68 (1963); J. Org. Chem., 60, 7508 (1995).

Sloučeniny obecného vzorce (VIII), kde M představuje trialkylstannylovou skupinu, mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (VI), kde J představuje atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu OSO_2CF_3 , způsoby odborníkovi v oboru známými. Například sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom vodíku nebo atom halogenu, mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce (VIII), kde M představuje trialkylstannylovou skupinu, konverzí na odpovídající aryllithiové nebo arylmagnesiové sloučeniny, následovanou reakcí s příhodným trialkylstannylhalogenidem. Reakce se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu. Reakce se provádí při teplotě od -78°C do 20°C , výhodně od -78°C do 0°C . Alternativně, sloučeniny obecného vzorce (VI), kde J představuje atom halogen nebo skupinu OSO_2CF_3 , mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce (VIII), kde M představuje trialkylstannylovou skupinu, reakcí s příhodným bis(trialkyl-cínem). Reakce se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, za přítomnosti vhodného organokovového katalyzátoru, například tetrakis(trifenylfosfinu). Reakce se provádí při teplotě od 0°C do 150°C , výhodně při teplotě od 20°C do 100°C .

Sloučeniny obecného vzorce (VIII), kde M představuje $\text{B}(\text{OH})_2$ nebo a trialkylstannylovou skupinu, mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (X) reakcí s vhodnou sloučeninou obecného vzorce (XIII), kde L představuje vhodnou odstupující skupinu, M představuje $\text{B}(\text{OH})_2$ nebo trialkylstannylovou skupinu, za použití vhodné

acylační procedury. Vhodné odstupující skupiny L zahrnují skupinu OH, atom halogenu, O-alkylovou skupinu, O-arylovou skupinu, OCO-alkylovou skupinu nebo OCO-arylovou skupinu.

Vhodná acylační procedura zahrnuje zpracování sloučeniny obecného vzorce (X) se sloučeninou obecného vzorce (XIII) při teplotě od 0 do 120 °C ve vhodném rozpouštědle. Přítomnost báze nebo, když $L = OH$, kondenzačního činidla, může také být nezbytné pro průběh reakce. Vhodné báze pro reakci zahrnují 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, pyridin, triethylamin a N,N-diisopropylethylamin. Výhodnou bází je N,N-diisopropylethylamin. Vhodná kondenzační činidla, když $L = OH$, zahrnují karbo-diimidy, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylkarbodiimidu); fosfoniová činidla, například benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát nebo benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-fosfonium-hexafluorofosfát; uroniová činidla, například O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Výhodným kondenzačním činidlem je O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo chloroform. Výhodným rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid. Reakce se výhodně provádí při teplotě od 0 do 50 °C, a nejvýhodněji při teplotě od 20 do 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (XI) mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce (XII), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 , kde se tvoří vazba na kruh Ar^2 , reakcí s příslušnou organokovovou sloučeninou obecného vzorce

04.11.02

(VII) za přítomnosti vhodného organokovového katalyzátoru a rozpouštědla. Vhodné sloučeniny obecného vzorce (VII) zahrnují borité kyseliny, kde M představuje $B(OH)_2$ a organostannylové sloučeniny, kde M představuje vhodnou trialkylstannylovou skupinu, například trimethylstannyl nebo tri-n-butylstannyl. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0), například tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) nebo kombinaci tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) a vhodný triarylfosfinový nebo triarylarsinový ligand, například trifenylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin nebo trifenylarsin. Vhodná rozpouštědla zahrnují inertní etherová rozpouštědla, například 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo alkoholy, jako je ethanol, nebo jejich směsi. Pokud sloučenina obecného vzorce (VII) je boritou kyselinou, je výhodná přítomnost vhodné báze vedle dalších činidel. Vhodné báze zahrnují uhličitán sodný, uhličitán cesný a hydroxid barnatý. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 120 °C a výhodně při teplotě od 60 do 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (XI) mohou také být připraveny z organokovových sloučenin obecného vzorce (XIII) reakcí se sloučeninou obecného vzorce (IX), kde J představuje atom halogenu nebo skupinu OSO_2CF_3 , za přítomnosti vhodného organokovového katalyzátoru a rozpouštědla. Vhodné sloučeniny obecného vzorce (XIII) zahrnují borité kyseliny, kde M představuje $B(OH)_2$, a organostannylové sloučeniny, kde M představuje vhodnou trialkylstannylovou skupinu, například trimethylstannyl nebo tri-n-butylstannyl. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0), například tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) nebo kombinaci tris(dibenzylidenacetone)dipalladia(0) a vhodného triarylfosfinového nebo

triarylarsinového ligandu, například trifenylyfosfin, tri(o-tolyl)fosfin nebo trifenylarsin. Vhodná rozpouštědla zahrnují inertní etherová rozpouštědla, například 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo alkoholy, jako je ethanol, nebo jejich směsi. Pokud sloučenina obecného vzorce (VIII) je boritou kyselinou, je výhodná přítomnost vhodné báze vedle dalších činidel. Vhodné báze zahrnují uhličitán sodný, uhličitán cesný a hydroxid barnatý. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 120 °C, a výhodně při teplotě od 60 do 120 °C.

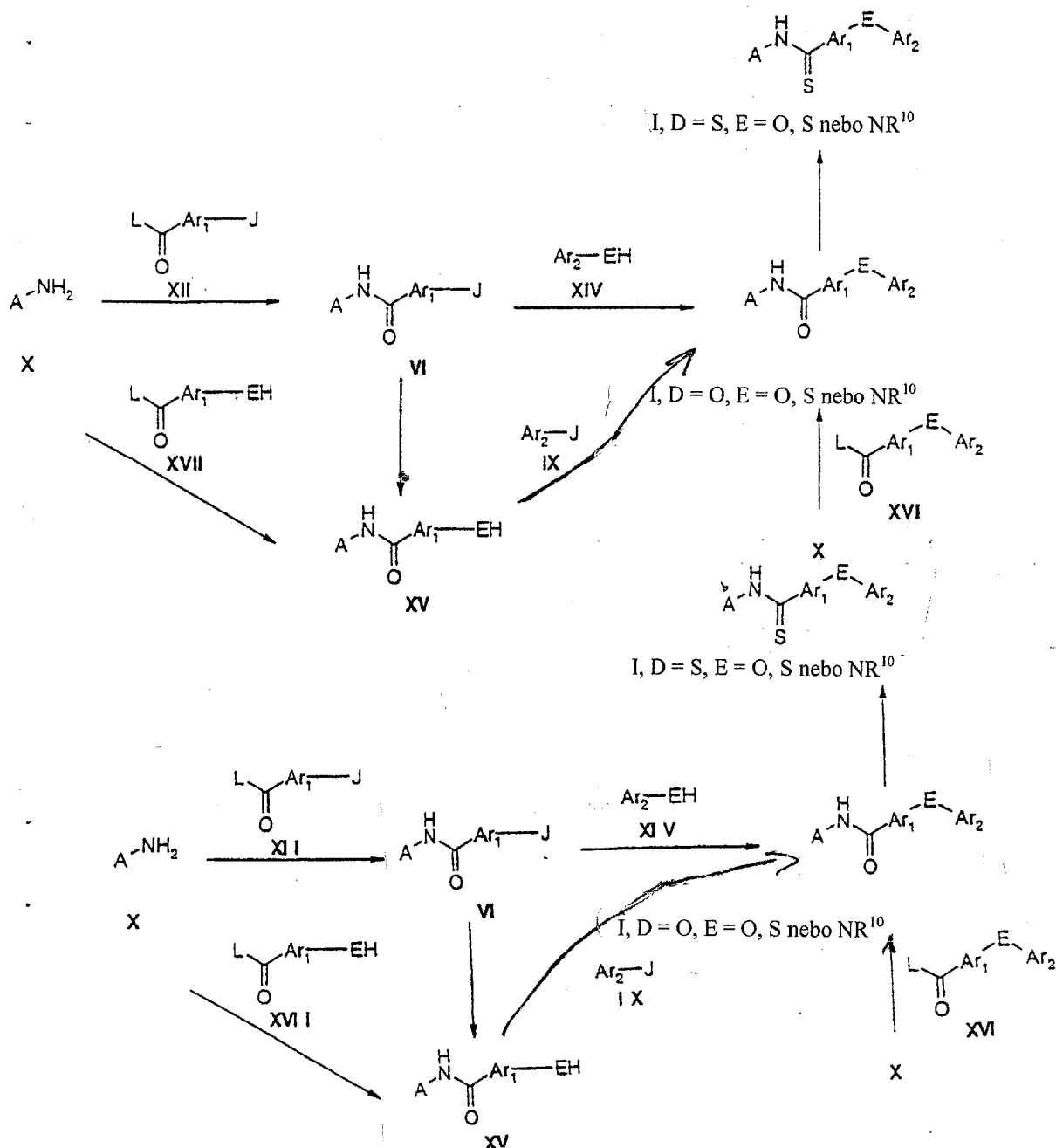
Sloučeniny obecného vzorce (VII) a sloučeniny obecného vzorce (XIII) jsou buď komerčně dostupné nebo mohou být připraveny způsoby známými odborníkovi v oboru. Obzvláště jsou odborníkovi v oboru známy způsoby konverze arylhalogenidů nebo heteroarylhalogenidů na aryl- nebo heteroarylborité kyseliny nebo aryl- nebo heteroaryltrialkylstannylany, což poskytuje způsoby konverze sloučenin obecného vzorce (IX), kde J představuje atom halogenu na sloučeniny obecného vzorce (VII) a sloučeniny obecného vzorce (XII), kde J představuje atom halogenu na sloučeniny obecného vzorce (XIII). Například borité kyseliny mohou být syntetizovány z aryl- nebo heteroarylhalogenidů konverzí na aryllithiové nebo arylmagnesiové sloučeniny, následovanou reakcí s trimethylborátem nebo reakcí s bis(pinakolato)diborem a organokovovým katalyzátorem, následovanou hydrolýzou výsledného borátového esteru (viz například, Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 68 (1963); J. Org. Chem., 60, 7508 (1995)). Trialkylstannylany mohou být syntetizovány z aryl- nebo heteroarylhalogenidů konverzí na aryllithiové nebo arylmagnesiové sloučeniny, následovanou reakcí s příhodným chlor-

04.11.02

alkylstannylem nebo reakcí s příhodným bis(trialkylstannylem) a organokovovým katalyzátorem.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde E představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^{10} , mohou být připraveny podle způsobů popsaných ve schématu 2.

Schéma 2



Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje skupinu NR^{10} , mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (VI), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 na kterém vazba na atom dusíku, reakcí s příhodným aminem obecného vzorce (XIV), kde EH představuje skupinu NHR^{10} . Reakce se může provádět zahříváním v inertním rozpouštědle za přítomnosti vhodné silné báze. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují etherová rozpouštědla, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan nebo di(2-methoxyethyl)ether, a uhlovodíková rozpouštědla, například benzen nebo toluen, nebo amidová rozpouštědla, například dimethylformamid nebo N-methyl-2-pyrolidinon. Výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran. Vhodné silné báze zahrnují alkoxid alkalického kovu nebo amidové báze, například terc-butoxid sodný nebo terc-butoxid draselný, bis(trimethylsilyl)amid lithný nebo diisopropylamid lithný. Výhodnou silnou bází je terc-butoxid sodný. Reakce může vyžadovat, a výhodně se provádí za přítomnosti organokovového katalyzátoru. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0) s vhodným fosfinovým ligandem, výhodně triarylfosfinovým ligandem, a nejvýhodněji a bidentátovým triarylfosfinovým ligandem. Výhodné ligandy zahrnují 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl nebo 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen. Katalyzátor může být syntetizován spojením vhodného zdroje palladia(0), například tris(dibenzylidenacetone)dipalladia(0), s fosfinovým ligandem, a může být buď předem vytvořen nebo vytvořen in situ zahrnutím zdroje palladia fosfinového ligandu do reakční směsi. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 150 °C, a výhodně při teplotě od 60 do 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje skupinu NR^{10} , mohou také být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (IX), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 , kde se tvoří vazba na atom dusíku, reakcí s příhodným aminem obecného vzorce (XV), kde EH představuje skupinu NHR^{10} . Reakce se může provádět zahříváním v inertním rozpouštědle za přítomnosti vhodné silné báze. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují etherová rozpouštědla, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan nebo di(2-methoxyethyl)ether, uhlovodíková rozpouštědla, například benzen nebo toluen nebo amidová rozpouštědla, například dimethylformamid nebo N-methyl-2-pyrolidinon. Výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran. Vhodné silné báze zahrnují alkoxidy alkalických kovů nebo amidové báze, například terc-butoxid sodný nebo terc-butoxid draselný, bis(trimethylsilyl)amid lithný nebo diisopropylamid lithný. Výhodnou silnou bází je terc-butoxid sodný. Reakce může vyžadovat, a výhodně se provádí za přítomnosti organokovového katalyzátoru. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0) s vhodným fosfinovým ligandem, výhodně triarylfosfinovým ligandem, a nejvýhodněji bidentátovým triarylfosfinovým ligandem. Vhodné ligandy zahrnují 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl nebo 1,1'-bis(difenylfosfino)-ferrocen. Katalyzátor může být syntetizován spojením vhodného zdroje palladia(0), například tris(dibenzylidenaceton)dipalladia(0), s fosfinovým ligandem, a může být buď předem vytvořen nebo vytvořen in situ zahrnutím zdroje palladia a fosfinového ligandu do reakční směsi. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 150 °C, a výhodně při teplotě od 60 do 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje atom kyslíku nebo síry, mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (VI), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 , kde se tvoří vazba s atomem kyslíku, reakcí s příhodnou sloučeninou obecného vzorce (XIV), kde EH představuje skupinu OH nebo skupinu SH. Reakce se může provádět zahříváním v inertním rozpouštědle za přítomnosti vhodné báze. Reakce může vyžadovat přítomnost katalyzátoru, a výhodně se za ní provádí. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují etherová rozpouštědla, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan nebo di(2-methoxyethyl)ether, amidová rozpouštědla, například dimethylformamid nebo N-methyl-2-pyrrolidinon, nebo bázecká heterocyklická aromatická rozpouštědla, například pyridin. Výhodným rozpouštědlem je pyridin. Vhodné báze zahrnují alkoxidy alkalických kovů nebo uhličitany alkalických kovů, například uhličitán draselný. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují měď nebo její soli, výhodně měďné soli, a nejvýhodněji jodid měďný. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 150 °C, a výhodně při teplotě od 100 do 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje atom kyslíku nebo atom síry, mohou také být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (IX), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^2 , kde se tvoří vazba na atom dusíku, reakcí s příhodnou sloučeninou obecného vzorce (XV), kde EH představuje skupinu OH nebo skupinu SH. Reakce se může provádět zahříváním v inertním rozpouštědle za přítomnosti vhodné báze. Reakce může vyžadovat přítomnost katalyzátoru a výhodně se za ní provádí. Vhodná

inertní rozpouštědla zahrnují etherová rozpouštědla, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan nebo di(2-methoxyethyl)ether, amidová rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid nebo N-methylpyrolidinon, nebo bázecká heterocyklická aromatická rozpouštědla, například pyridin. Výhodným rozpouštědlem je pyridin. Vhodné báze zahrnují alkoxidy alkalických kovů nebo uhličitany alkalických kovů, například uhličitán draselný. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují měď nebo její soli, výhodně mědné soli, a nejvýhodněji jodid mědný. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 150 °C a výhodně při teplotě od 100 do 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^{10} , mohou také být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (X) reakcí s vhodnou sloučeninou obecného vzorce (XVI), kde E představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^{10} a L představuje vhodnou odstupující skupinu, za použití vhodné acylační procedury. Vhodné odstupující skupiny L zahrnují skupinu OH, atom halogenu, O-alkylovou skupinu, O-arylovou skupinu, OCO-alkylovou skupinu nebo OCO-arylovou skupinu. Vhodná acylační procedura zahrnuje zpracování sloučeniny obecného vzorce (X) se sloučeninou obecného vzorce (XI) při teplotě od 0 do 120 °C ve vhodném rozpouštědle. Přítomnost báze nebo, když $\text{Y} = \text{OH}$, kondenzačního činidla, může také být k průběhu reakce nezbytná. Vhodné báze pro reakci zahrnují 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, pyridin, triethylamin a N,N-diisopropylethylamin. Výhodnou bází je N,N-diisopropylethylamin. Vhodná kondenzační činidla, když $\text{L} = \text{OH}$, zahrnují karbodiimidy, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-

-ethylkarbodiimidu; fosfoniová činidla, například benzo-triazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát nebo benzotriazol-1-yloxytripyrolidinofosfonium-hexafluorofosfát; uroniová činidla, například O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Výhodným kondenzačním činidlem je O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo chloroform. Výhodným rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid. Reakce se výhodně provádí při teplotě od 0 do 50 °C, a nejvýhodněji při teplotě od 20 do 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (XV), kde EH představuje skupinu OH, skupinu SH nebo skupinu NHR^{10} , mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (X) reakcí s vhodnou sloučeninou obecného vzorce (XVII), kde L představuje vhodnou odstupující skupinu a EH představuje skupinu OH, skupinu SH nebo skupinu NHR^{10} , za použití vhodné acylační procedury. Vhodné odstupující skupiny L zahrnují skupinu OH, atom halogenu, O-alkylovou skupinu, O-arylovou skupinu, OCO-alkylovou skupinu a OCO-aryloovou skupinu. Vhodná acylační procedura zahrnuje zpracování sloučeniny obecného vzorce (X) se sloučeninou obecného vzorce (XVII) při teplotě 0 až 120 °C ve vhodném rozpouštědle. Přítomnost báze nebo, když $\text{L} = \text{OH}$, kondenzačního činidla, může také být pro průběh reakce nezbytná. Vhodné báze pro reakci zahrnují 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin, pyridin, triethylamin a N,N-diisopropylethylamin. Výhodnou bází je N,N-diisopropylethylamin. Vhodná kondenzační činidla, když $\text{L} = \text{OH}$, zahrnují karbodiimidy, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo hydrocholid

1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylkarbodiimidu; fosfoniová činidla, například benzotriazol-1-yloxytris(dimethyl-amino)fosfonium-hexafluorofosfát nebo benzotriazol-1-yloxytripyrolidinofosfonium-hexafluorofosfát; a uroniová činidla, například O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Výhodným kondenzačním činidlem je O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo chloroform. Výhodným rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid. Reakce se výhodně provádí při teplotě od 0 do 50 °C, a nejvýhodněji při teplotě od 20 do 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), (XIV), (XV) nebo (XVII), kde E představuje skupinu NR^{10} a R^{10} představuje alkylovou skupinu, mohou být připraveny ze sloučenin odpovídajícího vzorce, kde R^{10} představuje atom vodíku, vhodnou alkylační procedurou. Obvyklé alkylační procedury zahrnují zpracování s příhodným alkylhalogenidem nebo esterem kyseliny sulfonové a bázi, například hydridem sodným, ve vhodném rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu, nebo redukční alkylací za použití příhodného aldehydu nebo ketonu spolu s vhodným redukčním činidlem za přítomnosti kyselého katalyzátoru a v inertním rozpouštědle. Výhodným způsobem je redukční alkylace. Vhodná redukční činidla zahrnují borohydrid sodný a kyanoborohydrid sodný. Výhodným redukčním činidlem je borohydrid sodný. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují vodu, methanol nebo ethanol. Výhodným rozpouštědlem je methanol. Vhodné kyselé katalyzátory zahrnují kyselinou octovou nebo chlorid zinečnatý. Výhodným kyselým katalyzátorem je kyselina octová. Reakce se obvykle

provádí při teplotě od 0 do 100 °C, a výhodně při teplotě od 20 do 65 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), (XIV), (XV) nebo (XVII), kde E představuje skupinu NR^{10} a R^{10} představuje arylovou nebo heteroarylovou skupinu, mohou být připraveny ze sloučenin odpovídajícího obecného vzorce, kde R^{10} představuje atom vodíku, reakcí s příhodným aromatickým nebo heteroaromatickým halogenidem nebo trifluormethan-sulfonátem. Reakce se může provádět zahříváním v inertním rozpouštědle za přítomnosti vhodné silné báze. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují etherová rozpouštědla, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan nebo di(2-methoxyethyl)ether, uhlovodíková rozpouštědla, například benzen nebo toluen, nebo amidová rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid nebo N-methyl-2-pyrrolidinon. Výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran. Vhodné silné báze zahrnují alkoxidové báze alkalického kovu nebo amidové báze, například terc-butoxid sodný nebo terc-butoxid draselný, bis(trimethylsilyl)amid lithný nebo diisopropylamid lithný. Výhodnou silnou bází je terc-butoxid sodný. Reakce může vyžadovat přítomnost organokovového katalyzátoru a výhodně se za ní provádí. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0) s vhodným fosfinovým ligandem, výhodně triarylfosfinový ligand, a nejvýhodněji bidentátový triarylfosfinový ligand. Výhodné ligandy zahrnují 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl nebo 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen. Katalyzátor může být syntetizován spojením vhodného zdroje palladia(0), například tris(dibenzylidenaceton)-dipalladia(0), s fosfinovým ligandem, a mohou být buď předem vytvořeny nebo vytvořeny in situ zahrnutím zdroje palladia a fosfinového ligandu do reakční směsi. Reakce

se provádí při teplotě od 0 do 150 °C, a výhodně při teplotě od 60 do 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde D představuje atom síry a E představuje atom kyslíku nebo skupinu NR^{10} , mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (I), kde D představuje atom kyslíku a E představuje atom kyslíku nebo skupinu NR^{10} , reakcí s vhodným sulfidem ve vhodném rozpouštědle. Výhodnými sulfidy jsou sulfidy fosforu, obzvláště dimer 4-methoxyfenylthionofosfinsulfidu ("Lawessonovovo činidlo"), a pentasulfid fosforečný. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují aryluhlovodíková rozpouštědla, například toluen nebo xylen. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 200 °C, a výhodně při teplotě od 50 do 180 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (XVI), kde D představuje atom kyslíku a E představuje skupinu NR^{10} , mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (XII), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 , kde se tvoří vazba na atom dusíku, reakcí s příhodným aminem obecného vzorce (XIV), kde EH představuje skupinu NHR^{10} nebo, alternativně, ze sloučeniny obecného vzorce (XVII), kde EH představuje skupinu NHR^{10} , reakcí s příhodnou sloučeninou obecného vzorce (IX), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 , kde se tvoří vazba na atom dusíku. Reakce se může provádět zahříváním v inertním rozpouštědle za přítomnosti vhodné silné báze. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují etherová rozpouštědla, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan nebo di(2-methoxyethyl)-ether, uhlovodíková rozpouštědla, například benzen nebo toluen, nebo amidová rozpouštědla, například N,N-dimethyl-

formamid nebo N-methyl-2-pyrrolidinon. Výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran. Vhodné silné báze zahrnují alkoxidy alkalického kovu nebo amidové báze, například terc-butoxid sodný nebo terc-butoxid draselný, bis(trimethylsilyl)amid lithný nebo diisopropylamid lithný. Výhodnou silnou bází je terc-butoxid sodný. Reakce může vyžadovat přítomnost organokovového katalyzátoru a výhodně se za ní provádí. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují komplexy palladia(0) s vhodným fosfinovým ligandem, výhodně triarylfosfinový ligand, a nejvýhodněji bidentátový triarylfosfinový ligand. Výhodné ligandy zahrnují 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl nebo 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen. Katalyzátor může být syntetizován spojením vhodného zdroje palladia(0), například tris(dibenzylidienaceton)dipalladia(0), s fosfinovým ligandem, a mohou být buď předem vytvořeny nebo vytvořeny in situ zahrnutím zdroje palladia a fosfinového ligandu do reakční směsi. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 150 °C, a výhodně při teplotě od 60 do 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (XVI), kde D představuje atom kyslíku a E představuje atom kyslíku nebo atom síry, mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (XII), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 , kde se tvoří vazba na atom kyslíku nebo síry, reakcí s příhodnou sloučeninou obecného vzorce (XIV), kde EH představuje skupinu OH nebo skupinu SH nebo, alternativně, ze sloučeniny obecného vzorce (XVII), kde EH představuje skupinu OH nebo skupinu SH, reakcí s příhodnou sloučeninou obecného vzorce (IX), kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^2 , kde se tvoří vazba na atom kyslíku nebo síry. Reakce se může provádět zahříváním v inertním

rozpouštědla za přítomnosti vhodné báze. Reakce může vyžadovat přítomnost katalyzátoru a výhodně se za ní provádí. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují etherová rozpouštědla, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan nebo di(2-methoxyethyl)ether, amidová rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid nebo N-methyl-2-pyrrolidinon, nebo bázecká heterocyklická aromatická rozpouštědla, například pyridin. Výhodným rozpouštědlem je pyridin. Vhodné báze zahrnují alkoxidy alkalických kovů nebo uhličitany alkalických kovů, například uhličitán draselný. Vhodné organokovové katalyzátory zahrnují měď nebo její soli, výhodně měďné soli, a nejvýhodněji jodid měďný. Reakce se provádí při teplotě od 0 do 150 °C, a výhodně při teplotě od 100 do 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (IX), (X) a (XII), (XIV) a (XVII) jsou buď komerčně dostupné, známé v literatuře nebo mohou být připraveny způsoby odborníkovi v oboru známými.

Odborník v oboru zjistí, že jisté případné aromatické substituenty ve sloučeninách podle tohoto vynálezu mohou být zavedeny aromatickými substitučními reakcemi nebo transformacemi funkčních skupin k modifikaci existujícího substituentu nebo a jejich kombinací. takové reakce se mohou provádět před nebo bezprostředně po způsobech uvedených výše a jsou zahrnuty jako součást způsobového aspektu tohoto vynálezu. Činidla a reakční podmínky takových procedur jsou v oboru známy. Specifické příklady procedur, které mohou být použity, zahrnují elektrofilní funkcionalizaci aromatického kruhu, například nitrací, halogenací nebo acylací; transformaci

nitroskupiny na aminoskupinu, například redukcí, jako je katalytická hydrogenace; acylaci, alkylaci, sulfonylaci aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny; nahrazení aminoskupiny jinou funkční skupinou konverzí na meziproduktovou diazoniovou sůl následovanou nukleofilní nebo volnou radikálovou substitucí diazoniové soli nebo nahrazením atomu halogenu jinou funkční skupinou, například nukleofilními nebo organokovově katalyzovanými substitučními reakcemi, výčet tím však není omezen.

Kde je to nezbytné, hydroxy-, amino- nebo jiné reaktivní skupiny mohou být chráněny za použití chránicí skupiny podle popisu ve standardním textu "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3. vydání (1999), Greene a Wuts.

Výše popsané reakce, pokud není poznamenáno jinak, se obvykle provádějí při tlaku od asi 101,3 kPa do asi 303,9 kPa, výhodně při okolním tlaku (okolo 101,3 kPa).

Pokud není uvedeno jinak, provádějí se výše popsané reakce pod inertní atmosférou, výhodně pod atmosférou dusíku.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu a meziprodukty mohou být izolovány ze svých reakčních směsí standardními postupy.

Adiční soli sloučeniny obecného vzorce (I) s kyselinou, které mohou být uvedeny, zahrnují soli minerálních kyselin, například hydrochloridové a hydrobromidové soli, soli vytvořené s organickými kyselinami, jako

je formiátová, acetátová, maleátová, benzoátová, tartrátová a fumarátová sůl.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce (I) s kyselinou, mohou být vytvořeny reakcí volné báze nebo soli, enantiomeru nebo jejich chráněného derivátu, s 1 nebo více ekvivalenty příslušné kyseliny. Reakce se může provádět v rozpouštědle nebo prostředí, kde je sůl nerozpustná nebo v rozpouštědle, kde je sůl rozpustná, např. ve vodě, dioxanu, ethanolu, tetrahydrofuranu nebo diethyletheru, nebo ve směsi rozpouštědel, která může být odpařena ve vakuu nebo lyofilizací. Reakce může být metathetickým procesem nebo se může provádět na iontoměničové pryskyřici.

Sloučeniny obecného vzorce (I) existují v tautomerních nebo enantiomerních formách, přičemž všechny z nich jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu. Různé optické isomery mohou být izolovány rozdělením racemické směsi sloučenin za použití obvyklých postupů, např. frakční krystalizace nebo chirálního HPLC. Alternativně mohou jednotlivé enantiomery vyrobeny reakcí příhodných opticky aktivních výchozích materiálů za reakčních podmínek, které nezpůsobí racemizaci.

Meziprodukty

Další aspekt tohoto vynálezu se týká meziproduktů. Předmětem zájmu mezi meziprodukty jsou sloučeniny obecného vzorce (VI) ve schématu 1. Tyto meziprodukty jsou užitečné při syntéze sloučenin obecného vzorce (I), ale jejich použití není omezeno na syntézu takových sloučenin. Například sloučeniny obecného vzorce

04.11.02

(VI) jsou aktivní jako ligandy acetylcholinových receptorů a tudíž sdílejí využití popsaná pro sloučeniny obecného vzorce (I).

Tudíž je také poskytnuta sloučenina obecného vzorce (VI):

(VI)

ve kterém

Ar^1 představuje benzenový, furanový nebo thiofenový kruh;

J představuje atom halogenu nebo skupinu OSO_2CF_3 , za předpokladu, že když Ar^1 představuje benzenový kruh, J může představovat pouze brom, jod nebo skupinu OSO_2CF_3 v poloze meta nebo para vzhledem ke karboxamidové skupině;

nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné sloučeniny podle tohoto aspektu tohoto vynálezu zahrnují následující sloučeniny:

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-brombenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-jodbenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-jodbenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-bromthiofen-2-karboxamid) a

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-3-karboxamid)

nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodné sloučeniny tohoto aspektu tohoto vynálezu zahrnují následující sloučeniny:

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid);

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-brombenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-jodbenzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-jodbenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-bromthiofen-2-karboxamid) a

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-3-karboxamid)

nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Meziproduktové sloučeniny také existují v enantiomerních formách a mohou být použity jako vyčištěné enantiomery, racemáty nebo směsi.

Farmaceutické prostředky

Další aspekt tohoto vynálezu se týká farmaceutických prostředků pro léčení nebo prevenci stavu nebo poruchy, který je příkladmo uveden dále, pocházejících z dysfunkce nuerotransmise na nikotinovém acetylcholinovém receptoru u savce, výhodně člověka, zahrnující množství sloučeniny obecného vzorce (I), jejího enantiomeru nebo její farmaceuticky přijatelné soli, účinné při léčení nebo prevenci takové poruchy nebo stavu ve směsi s inertním farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Pro výše uvedená použití se budou dávky samozřejmě lišit s použitou sloučeninou, způsobem podání a požadovaným léčením. Obecně však se uspokojivých výsledků dosáhne, když sloučeniny podle tohoto vynálezu se podávají v denní dávce od asi 0,1 do asi 20 mg na kg tělesné hmotnosti živočicha, výhodně podané v dělených dávkách 1- až 4-krát za den ve formě s pomalým uvolňováním. U člověka je celková denní dávka v rozmezí od 5 do 1 400 mg, výhodněji od 10 do 100 mg, přičemž formy dávkové jednotky vhodné pro orální podání obsahují od 2 do 1 400 mg sloučeniny smísené s tuhým nebo kapalným farmaceutickým nosičem nebo ředidlem.

Sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejich enantiomer a jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být použity samotné nebo ve formě příhodných léčivých přípravků pro enterální nebo parenterální podání. Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu je tudíž poskytnut farmaceutický prostředek obsahující výhodně méně než 80 % a výhodněji méně než 50 % hmotnostních sloučeniny podle tohoto vynálezu ve směsi s inertním farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Příklady ředidel a nosičů jsou:

- pro tablety a dražé: laktóza, škrob, mastek, kyselina stearová;
- pro kapsle: kyselina vinná nebo laktóza;
- pro roztoky pro injekci: voda, alkoholy, glycerin, rostlinné oleje;
- pro čípky: přírodní nebo tvrzené oleje nebo vosky.

Je také poskytnut způsob výroby takových farma-

ceutických prostředků, který zahrnuje mísení složek.

Využitelnost

Dalším aspektem tohoto vynálezu je použití sloučeniny podle tohoto vynálezu, jejího enantiomeru nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro výrobu léčiva pro léčení nebo profylaxi jedné z dále uvedených chorob nebo stavů; a způsobu léčení nebo profylaxe jedné z výše uvedených chorob nebo stavů, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo jejího enantiomeru nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou agonisty nikotinových acetylcholinových receptorů. Zatímco to není teoreticky omezeno, má se za to, že agonisté podtypu α_7 nAChR (nikotinový acetylcholinový receptor) by měly být užiteční při léčení nebo profylaxi psychotických poruch a poruch vedoucích ke zhoršení intelektuálních schopností a mají výhody oproti sloučeninám, které jsou také agonisty podtypu α_4 nAChR. Sloučeniny, které jsou selektivní vůči podtypu α_7 nAChR jsou tedy výhodné. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou označovány jako farmaceutika, obzvláště při léčení nebo profylaxi psychotických poruch a poruch vedoucích ke zhoršení intelektuálních schopností. Příklady psychotických poruch zahrnují schizofrenii, manii a manickou depresi a úzkost. Příklady poruch vedoucích ke zhoršení intelektuálních schopností zahrnují Alzheimerovu chorobu, poruchy učení, poruchu poznávání, poruchu pozornosti, Lewy Bodyho demenci, ztrátu paměti a hyperaktivní poruchu z nedostatku pozornosti (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Sloučeniny podle tohoto

vynálezu mohou také být užitečné jako analgetika při léčení bolesti (včetně chronické bolesti) a při léčení nebo profylaxi Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, Touretteova syndromu a neurodegenerativních poruch, kde se vyskytuje ztráta cholinergních synapsí. Sloučeniny mohou dále být určeny k léčení nebo profylaxi poruch spánku z časového posunu (jetlag), pro použití k navození ukončení kouření a k léčení nebo profylaxi závislosti na nikotinu (včetně závislosti pocházející z expozice produktům obsahujícím nikotin).

Má se rovněž za to, že sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné při léčení a profylaxi ulcerativní kolitidy.

Farmakologie

Farmakologická aktivita sloučenin podle tohoto vynálezu se může měřit testy uvedenými dále.

Test A - stanovení afinity na podtypu α_7 nAChR

Vazba ^{125}I - α -bungarotoxinu (BTX) na krysí hippokampální membrány

Krysí hippokampy se homogenizují ve 20 objemech studeného homogenizačního pufru (HB: koncentrace konstituentů (mM): tris(hydroxymethyl)aminomethan 50; MgCl_2 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7,4). Homogenát se odstřeďuje 5 minut při 1000 g, supernatant se zachytí a peleta se reextrahuje. Spojené supernatanty se 20 minut odstřeďují při 12 000 g, promyjí a resuspendují v homogenizačním pufru. Membrány (30 až 80 μg) se inkubují s 5 nM [^{125}I] α -BTX, 1 mg/ml BSA

(hovězí sérový albumin), testovaného léčiva a buď 2 mM CaCl_2 nebo 0,5 mM EGTA [ethylenglykol-bis(β -aminoethyl-ether)] po dobu 2 hodin při teplotě 21° C a poté se zfiltruje a promyje 4-krát přes Whatmanovy filtry ze skleněných vláken (tloušťka C) za použití Brandelova zachytávače buněk. Předzpracování filtrů po dobu 3 hodin 1% BSA/0,01 % PEI (polyethylenimin) ve vodě je rozhodující pro nízké hodnoty ze slepých vzorků filtru (0,07 % celkových počtů impulsů za minutu). Nespecifická vazba je popsána pomocí 100 μM (-)-nikotinu, přičemž specifická vazba je obvykle 75 %.

Test B - stanovení afinity na podtypu α_4 nAChR

Vazba [^3H]-(-)-nikotinu

Za použití procedury modifikované z Martino-Barrows a Kellar (Mol. Pharm., 31, 169 až 174 (1987)), se krysí mozek (kůra a hippokampus) homogenizuje jako ve stanovení vazby ^{125}I - α -bungarotoxinu (BTX), 20 minut se odstřeďuje při 12 000 g, dvakrát se promyje a poté se re-suspenduje v homogenizačním pufru obsahujícím 100 μM diisopropylfluorofosfátu. Po 20 minutách při teplotě 4 °C se membrány (přibližně 0,5 mg) inkubují se 3 nM [^3H]-(-)-nikotinu, testovaným léčivem, 1 μg atropinu a buď 2 mM CaCl_2 nebo 0,5 mM EGTA po dobu 1 hodiny při teplotě 4 °C a poté se filtruje přes Whatmanovy filtry ze skleněných vláken (tloušťka C) (předem ošetřované 1 hodinu s 0,5% PEI) za použití Brandelova zachytávače buněk. Nespecifická vazba se popisuje pomocí 100 μM karcholu, přičemž specifická vazba je obvykle 84 %.

Analýza vazebných dat testů A a B

Hodnoty IC_{50} a pseudoHillovy koeficienty (n_H) se vypočtou za použití programu přiřazujícího k nelineární křivce ALLFIT (DeLean A., Munson P. J. a Rodbard D., Am. J. Physiol., 235, E97 až E102 (1977)). Křivky nasycení se srovnají s jednostranným, modelem za použití nelineárního regresního programu ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)), čímž se získají hodnoty K_D 1,67 respektive 1,70 nM pro ^{125}I - α -BTX a $[^3H]$ -(-)-nikotinové ligandy. Hodnoty K_i se odhadnou za použití obecné Cheng-Prusoffovy rovnice:

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

kde se použije hodnota $n = 1$ kdykoli $n_H < 1,5$ a hodnota $n = 2$ se použije když $n_H \geq 1,5$. Vzorky se stanoví v triplikátech a jsou obvykle $\pm 5 \%$. Hodnoty K_i se určí za použití 6 nebo více koncentrací léčiva. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny s vazebnými afinitami (K_i) nižšími než 10 μM buď v testu A nebo testu B, což ukazuje, že se u nich očekává, že budou mít užitečnou terapeutickou aktivitu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají tu výhodu, že jsou méně toxické, jsou účinnější, mají delší trvání aktivity, mají širší rozmezí aktivity, jsou mocnější, vedou k méně nežádoucím účinkům, snadněji se absorbují nebo mají další užitečné farmakologické vlastnosti.

Obecné experimentální postupy

Komerční činidla se použijí bez dalšího čištění. Hmotnostní spektra se zaznamenají za použití buď hmotnostního spektrometru Hewlett Packard 5988A nebo MicroMass Quattro-1 Mass Spectrometer a uvádějí se jako

m/z pro mateřský molekulární ion. Teplota místnosti označuje teplotu od 20 do 25 °C.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou výhodnými neomezuujícími příklady ztělesňujícími výhodné aspekty tohoto vynálezu.

Meziprodukt 1

(R)-(N)-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamid)

Směs dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu (655 mg), 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny (681 mg), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (457 mg), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N''-tetramethyluronium-tetrafluoroborát (1,069 g) a N,N-diisopropylethylaminu (2,5 ml) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá až se získá homogenní roztok a poté se nechá stát při teplotě místnosti přes noc. Roztok se odpaří a odparek se rozdělí mezi vodný roztok hydroxidu sodného a chloroform. Chloroformová vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu v extrakční patroně s tuhou fází za použití směsi amoniovany methanol/chloroform jako eluentu. Sloučenina se poté rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml), přidá se přebytek chlorovodíku (5 ml; 1M roztok v diethyletheru) a roztok se odpaří a poté rekrystaluje ze směsi methanol/diethylether k získání hydrochloridové soli sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky (538 mg); MS (ES⁺) 299, 301 (MH⁺).

Meziprodukt 2

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid)

Směs dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu (4 g), 5-bromthiofen-2-karboxylové kyseliny (4,25 g), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (2,77 g), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborátu (6,6 g) a N,N-diisopropylethylaminu (14 ml) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se při teplotě místnosti míchá přes noc. Roztok se odpaří a odparek se rozdělí mezi vodný roztok hydroxidu sodného a chloroform. Chloroformová vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu a eluuje se 5 až 20% 3,5N směsí methanolický amoniak/chloroform. Odpaření rozpouštědel poskytne žlutou tuhou látku (5,87 g); MS (ES^+) 315, 317 (MH^+).

Meziprodukt 3

(S)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid)

Směs dihydrochloridu (S)-N-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu (1,9 g), 5-bromthiofen-2-karboxylové kyseliny (1,97 g), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (1,28 g), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborátu (3,06 g) a N,N-diisopropylethylaminu (8,3 ml) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc. Roztok se odpaří a odparek se rozdělí mezi vodný roztok hydroxidu sodného a chloroform.

Chloroformová vrstva se vysuší (síran hořečnatý), zfiltruje a odpaří. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu a eluuje se 5 až 20% 3,5M směsí methanolický amoniak/chloroform. Odpaření rozpouštědel poskytne bílou tuhou látku (3 g); MS (ES^+) 315, 317 (MH^+).

Meziprodukt 4

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému pro přípravu meziproduktu 1 z dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu a 3-brombenzoové kyseliny; sloučenina se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsí amonovaný methanol/chloroform jako eluentu. Sloučenina se poté rozpustí v tetrahydrofuranu, přidá se přebytek chlorovodíku (1M roztok v diethyletheru) a roztok se odpaří a poté rekrystaluje ze směsí methanol/diethylether k získání hydrochloridové soli sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky; MS (ES^+) 309, 311 (MH^+).

Meziprodukt 5

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-brombenzamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému pro přípravu meziproduktu 1 z dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu a 4-brombenzoové kyseliny; sloučenina se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsí amoniový methanol/chloroform jako eluentu. Sloučenina se poté rozpustí v tetra-

hydrofuranu, přidá se přebytek chlorovodíku (1M roztok v diethyletheru) a roztok se odpaří a poté rekrystaluje ze směsi methanol/terc-butylmethylether k získání hydrochloridové soli sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky; MS (ES^+) 309, 311 (MH^+).

Meziprodukt 6

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-jodbenzamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému pro přípravu meziproduktu 1 z dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu a 3-jodbenzoové kyseliny; sloučenina se vyčistí extrakcí tuhé fáze na silikagelu za použití směsi amoniováný methanol/chloroform jako eluentu, následovanou HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak^(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se odpaří, odparek se rozpustí v methanolu, přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (4M v 1,4-dioxanu) a roztok se odpaří k získání hydrochloridové soli sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky; MS (ES^+) 357 (MH^+).

Meziprodukt 7

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-jodbenzamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému pro přípravu meziproduktu 1 z dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu a 4-jodbenzoové kyseliny; sloučenina se vyčistí extrakcí tuhé fáze na silikagelu za použití směsi amoniováný methanol/chloroform jako eluentu

následované HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se odpaří, odparek se rozpustí v methanolu, přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (4M v 1,4-dioxanu) a roztok se odpaří k získání hydrochloridové soli sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky; MS (ES⁺) 357 (MH⁺).

Meziprodukt 8

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(4-bromthiofen-2-karboxamid)

(A) 4-Bromthiofen-2-karboxylová kyselina

Oxid chromový (20 g) a koncentrovaná kyselina sírová (32 g) se rozpustí ve vodě (50 ml) a když je rozpouštění úplné, objem se upraví vodou na 100 ml. Po kapkách se přidá 55 ml výsledného roztoku k roztoku 4-bromthiofen-2-karboxaldehydu (19,1 g) v acetonu (200 ml) míchaném při teplotě 0 °C. Po 2 hodinách se roztok naředí vodou a extrahuje chloroformem. Organické extrakty se promyjí vodou, poté se extrahují vodným roztokem hydroxidu sodného. Alkalická směs se okyselí opatrným přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se poté vysuší (síran hořečnatý), zfiltruje a odpaří. Výsledná tuhá látka se rekrystaluje ze směsi diethylether/hexan k poskytnutí bezbarvé tuhé látky; MS (ES⁺) 207, 209 (MH⁺).

(B) (R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(4-bromthiofen-2-karboxamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému pro přípravu meziproduktu z dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu a 4-bromthiofen-2-karboxylové kyseliny. Odparek po odpaření reakční směsi se rozdělí mezi vodnou kyselinu chlorovodíkovou a chloroform. Vodná vrstva se poté alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Organické extrakty se vysuší (síran hořečnatý), zfiltrují a odpaří a výsledná tuhá látka se rekrystaluje ze směsi ethyl-acetát/hexan k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky: MS (ES⁺) 315, 317 (MH⁺).

Meziprodukt 9

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-3-karboxamid)

(A) 5-Bromthiofen-3-karboxylová kyselina

Brom (46,5 g) v kyselině octové (200 ml) se po kapkách přidá k roztoku thiofen-3-karboxylové kyseliny (38 g) v kyselině octové (300 ml). Poté, co je přidávání úplné, v míchání se pokračuje při teplotě místnosti 30 minut. Reakční směs se vlije do 2000 ml směsi led/voda a vysrážená tuhá látka se zachytí a rekrystaluje z vody k získání bezbarvé tuhé látky; MS (ES⁺) 205, 207 (MH⁺).

(B) (R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-3-karboxamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu

popsanému pro přípravu meziprojektu 1 z dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu a 5-bromthiofen-3-karboxylové kyseliny. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se odpaří, odparky se rozpustí v methanolu, přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (4M v 1,4-dioxanu) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu se získá hydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka: MS (ES⁺) 315, 317 (MH⁺).

Příklad 1

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylfuran-2-karboxamid)

Hydrochlorid (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) (100 mg), kyselina fenylboritá (45 mg), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (20 mg), uhličitán cesný (547 mg) ve směsi 1,2-dimethoxyethanu (6 ml), ethanolu (1,5 ml) a vody (1 ml) se míchají za teploty zpětného toku pod atmosférou dusíku 17 hodin. Roztok se odpaří a odparek se rozpustí v chloroformu. Roztok se promyje vodným roztokem uhličitanu sodného a organická vrstva se poté vysuší (síran hořečnatý), zfiltruje a odpaří. Vyčištění HPLC za použití gradientu 1:1 amoniový methanol v chloroformu a chloroformu poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku (63 mg); MS (ES⁺) 297 (MH⁺).

Příklad 2

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl) furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-fluorbenzenborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí filtrací přes silikagelovou extrakční patronu v tuhé fázi za použití směsi amoniový methanol/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluor-octové jako eluentu. Odpaření rozpouštědla poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky: MS (ES⁺) 315 (MH⁺).

Příklad 3

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-thienyl)benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid) a 3-thiofenborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluor-octové jako eluentu. Odpaření rozpouštědel poskytne trifluoroacetát sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhoun látku; MS (ES⁺) 313 (MH⁺).

Příklad 4

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-fenylbenzamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid) a fenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu a eluuje se 3 až 10% směsí 3,5N methanolický amoniak/chloroform. Odpaření rozpouštědel poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺), 307 (MH⁺).

Příklad 5

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-pyridyl)benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid) a pyridin-3-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu, se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka: MS (ES⁺) 308 (MH⁺).

Příklad 6

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-karboxamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamidu) a fenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak^(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 313 (MH⁺).

Příklad 7

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methoxyfenyl)-benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid) a 3-methoxyfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak^(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1 % vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 337 (MH⁺).

Příklad 8

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-methoxyfenyl)-benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(3-brombenzamid) a 2-methoxyfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak^(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku: MS (ES⁺) 337 (MH⁺).

Příklad 9

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){3-[3-(N-acetylamino)-fenyl]benzamid}

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(3-brombenzamid) a 3-(N-acetylamino)fenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak^(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 364 (MH⁺).

Příklad 10

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(3-fluorfenyl)-benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(3-brombenzamid) a 3-fluorbenzenborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethan a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak^(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 325 (MH⁺).

Příklad 11

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(3-methylfenyl)-benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(3-brombenzamid) a 3-methylfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak^(R) C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny poj-

menované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 321 (MH⁺).

Příklad 12

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-thienyl)benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.]okt-3-yl)(3-brombenzamid) a 2-thiofenborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) (MH⁺).

Příklad 13

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(3,5-dichlorfenyl)-benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(3-brombenzamid) a 3,5-dichlorfenylborité kyseliny, tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny poj-

menované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 375, 377 (MH⁺).

Příklad 14

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-naftyl)benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid) a 2-naftalenborité kyseliny, tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 357 (M⁺).

Příklad 15

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(4-fluorfenyl)-benzamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid) a 4-fluorfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny

pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku: MS (ES⁺) 325 (MH⁺).

Příklad 16

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a pyridin-3-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu, se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka: MS (ES⁺) 298 (MH⁺).

Příklad 17

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-thienyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-thiofenborité kyseliny, tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody.

Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 303(MH⁺).

Příklad 18

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-benzo[b]furan-2-yl)-furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a benzo[b]furan-2-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 337(MH⁺).

Příklad 19

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a pyridin-4-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a

uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Produkt obsahující frakce se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 298 (MH⁺).

Příklad 20

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-thienyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 2-thiofenborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření frakcí obsahujících produkt poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 303 (MH⁺).

Příklad 21

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu

popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-methoxyfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření frakcí obsahujících produkt poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 327 (MH⁺).

Příklad 22

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-methoxyfenyl)-furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 2-methoxyfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku: MS (ES⁺) 327 (MH⁺).

Příklad 23

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-fluorfenyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a 4-fluorfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 315 (MH⁺).

Příklad 24

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-naftyl) furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a 2-naftalenborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1 % vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 347 (MH⁺).

Příklad 25

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methylfenyl) -furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-methylfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku: MS (ES⁺) 311 (MH⁺).

Příklad 26

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-furanborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu cesného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 287 (MH⁺).

Příklad 27

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-furyl)furan-2-

-karboxamid]

Směs (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-bromfuran-2-karboxamidu) (146 mg), 2-(tri-n-butylstannyl)-furanu (0,15 ml), tris(dibenzylidenaceton)dipalladia(0) (13 mg), chloridu lithného (59 mg) a tri(o-tolyl)fosfinu (44 mg) v 1,2-dimethoxyethanu (2 ml) se míchá za teploty zpětného toku pod atmosférou dusíku 5 hodin. Tento roztok se zfiltruje a odpaří. Sloučenina se vyčistí filtrací přes silikagelovou tuhou fázovou extrakční náplň za použití směsi amoniovaný methanol/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku (59 mg); MS (ES⁺) 287 (MH⁺).

Příklad 28

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-pyridyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 29 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 2-(tri-n-butylstannyl)-pyridinu. Sloučenina se vyčistí filtrací přes silikagelovou tuhou fázovou extrakční náplň za použití směsi amoniovaný methanol/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek

roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žlutá tuhá látka; MS (ES⁺) 298 (MH⁺).

Příklad 29

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a pyridin-4-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1 % vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrystalizací ze směsi methanol/diethylether se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 30

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-

-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamidu) a pyridin-3-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina was purified HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití a Gradient of acetonitrile a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 31

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 27 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 2-(tri-n-butylstannyl)-pyridinu. Sloučenina se vyčistí filtrací přes silikagelovou tuhou fázovou extrakční náplň za použití směsi amoniovany methanol/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žlutou tuhou látku; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 32

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[4-(2-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 27 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(4-bromthiofen-2-karboxamidu) a 2-(tri-n-butylstannyl)-pyridinu. Sloučenina se vyčistí filtrací přes silikagelovou tuhou fázovou extrakční náplň za použití směsi amoniovany methanol/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žlutá tuhá látka; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 33

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[4-(4-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(4-bromthiofen-2-karboxamidu) a pyridin-4-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu.

Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka: MS (ES^+) 314 (MH^+).

Příklad 34

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[4-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(4-bromthiofen-2-karboxamidu) a pyridin-3-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C_{18} za použití gradientu acetonitrilu a 0,1 % vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek se rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrytalizací ze směsi methanol/diethylether se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES^+) 314 (MH^+).

Příklad 35

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-fenyl]furan-2-karboxamid}

Připraví se způsobem analogickým způsobu

popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-(N-acetylamino)-fenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrytalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne hydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako žlutou tuhou látku; MS (ES⁺) 354 (MH⁺).

Příklad 36

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-nitrofenyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-nitrofenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi ethylenglykolu, dimethyletheru a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrytalizací ze směsi methanol/diethylether se získá hydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako žlutá tuhá látka; MS (ES⁺) 342 (MH⁺).

Příklad 37

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-trifluormethylfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenyfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu se získá hydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 365 (MH⁺).

Příklad 38

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-chlorfenyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-chlorfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenyfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a

0,1 % vodné trifluorooctové kyseliny jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Po vysušení ve vakuu se získá hydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 331 (MH⁺).

Příklad 39

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3-(N-acetylamino)-fenylborité kyseliny za použití tetrakis(ttifenylfosfin)-palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluorooctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku: MS (ES⁺) 370 (MH⁺).

Příklad 40

(R)-N(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)-thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3-fluorfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a

uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 331 (MH⁺).

Příklad 41

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3-methoxyfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 343 (MH⁺).

Příklad 42

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-ethoxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-

-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3-ethoxyfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 357 (MH⁺).

Příklad 43

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3,5-dimethylisoxazolyl-4-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrytalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne hydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 316 (MH⁺).

Příklad 44

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3,5-dimethylisoxazolyl-4-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrytalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne hydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhous látkou: MS (ES⁺) 332 (MH⁺).

Příklad 45

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-aminofenyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a hydrochloridu kyseliny 3-aminofenylborité za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku

chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrystalizací ze směsi methanol/diethylether se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 328 (MH⁺).

Příklad 46

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)thiofen-3-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-3-karboxamidu) a pyridin-3-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C¹⁸ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Frakce obsahující produkt se poté odpaří a odparek rozpustí v methanolu. Přidá se přebytek roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a roztok se odpaří. Rekrystalizací ze směsi methanol/diethylether se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 47

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z dihydrochloridu (R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylaminu a 5-(4-chlorfenyl)furoové

kyseliny; sloučenina se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi amoniovany methanol/chloroform jako eluentu; MS (ES⁺) 331, 333 (MH⁺).

Příklad 48

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl)thiazol-3-karboxamid]

Směs dihydrochloridu (R)-N-1-azabicyklo[2.2.2]-okt-3-ylaminu (294 mg), 2-(3-pyridyl)thiazol-4-karboxylové kyseliny (304 mg), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (199 mg), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborátu (473 g) a N,N-diisopropylethylaminu (1,0 ml) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc. Roztok se odpaří a odparek se rozdělí mezi vodný roztok hydroxidu sodného a chloroform. Roztok se odpaří a odparek se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1 % vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením produkt obsahujících frakcí, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku (428 mg); MS (ES⁺) 315 (MH⁺).

Příklad 49

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl)thiazol-3-karboxamid]

Směs dihydrochloridu (R)-N-1-azabicyklo[2.2.2]-
 okt-3-ylaminu (236 mg), 2-(4-pyridyl)thiazol-4-karboxylové
 kyseliny (243 mg), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (159
 mg), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-
 -tetrafluoroborátu (379 mg) a N,N-diisopropylethylaminu
 (0,82 ml) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se při teplotě
 místnosti míchá přes noc. Roztok se odpaří a odparek se
 rozdělí mezi vodný roztok hydroxidu sodného a chloroform.
 Roztok se odpaří a odparek se vyčistí HPLC s reverzní fází
 na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ column za použití gradientu
 acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako
 eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením frakcí
 obsahujících produkt, rozpuštěním odparku v methanolu,
 přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyl-
 etheru) a odpařením. Rekrytalizace ze směsi metha-
 nol/diethylether se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny
 pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka (428 mg);
 MS (ES⁺) 315 (MH⁺).

Příklad 50

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-(N,N-dimethyl-
 amino)fenyl)thiofen-2-karboxamid]

Formaldehyd (37% roztok ve vodě, 0,18 ml) se
 přidá k roztoku (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-
 -aminofenyl)thiofen-2-karboxamidu) (92 mg) v 1% kyselině
 octové v methanolu (5 ml). Po 30 minutách při teplotě
 místnosti se přidá kyanoborohydrid sodný (35 mg) a reakční
 směs se při teplotě místnosti míchá 1 hodinu. Roztok se
 odpaří a odparek se vyčistí HPLC s reverzní fází na
 sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu aceto-
 nitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu.

Hydrochloridová sůl se připraví odpařením produkt obsahujících frakcí, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku (54 mg); MS (ES⁺) 356 (MH⁺).

Příklad 51

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2.]okt-3-yl)[5-(8-chinolyl)-thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2.]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 8-chinolinborité kyseliny, tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), uhličitanu sodného ve směsi DME a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením produkt obsahujících frakcí, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 364 (MH⁺).

Příklad 52

(S)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2.]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamidu) a pyridin-3-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením frakcí obsahujících produkt, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrytalizací ze směsi methanol/diethylether se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 53

(S)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamidu) a pyridin-4-borité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu 0,1 % vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením produkt obsahujících frakcí, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrytalizací ze směsi methanol/diethylether se získá

dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 54

(S)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-pyridyl)thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 27 z (S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 2-(tri-n-butylstannyl)-pyridinu. Sloučenina se vyčistí bleskovou chromatografií směsí 5 až 30% 3,5N amoniovaný methanol/chloroform jako eluentem. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením produkt obsahujících frakcí, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizací ze směsi methanol/diethylether se získá dihydrochloridová sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvá tuhá látka; MS (ES⁺) 314 (MH⁺).

Příklad 55

(S)-N (1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-karboxamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a fenylborité kyseliny, tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné

trifluorooctové kyseliny jako eluentu. Odpaření frakcí obsahujících produkt poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES^+) 313 (MH^+).

Příklad 56

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-3-karboxamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-3-karboxamidu) a fenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak[®] C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluorooctové kyseliny jako eluentu. Odpaření produkt obsahujících frakcí poskytne trifluoracetátovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES^+) 313 (MH^+).

Příklad 57

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenylthiofen-2-karboxamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-bromthiofen-2-karboxamidu) a fenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu, a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na

sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením frakcí obsahujících produkt, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace z ethyl-acetátu poskytne hydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 313 (MH⁺).

Příklad 58

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-kyanfenyl)-thiofen-2-karboxamid)

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3-kyanfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením frakcí obsahujících produkt, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne hydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku; MS (ES⁺) 338 (MH⁺).

Příklad 59

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-methylamino)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

Methoxid sodný (14 ml, 0,5M roztok v methanolu) se přidá k roztoku (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-aminofenyl)thiofen-2-karboxamidu] (550 mg) v methanolu (5 ml), poté se přidá paraformaldehyd (117 mg). Směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu zpětného toku. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se přidá borohydrid sodný (175 mg) a roztok se poté 2 hodiny zahřívá na teplotu zpětného toku. Přidá se vodný roztok hydroxidu draselného (1M, 1,4 ml). V zahřívání na teplotu zpětného toku se pokračuje 2 hodiny a reakční směs se poté nechá při teplotě místnosti 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením frakcí obsahujících produkt, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrytalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku (120 mg); MS (ES⁺) 342 (MH⁺).

Příklad 60

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-hydroxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid]

K (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)thiofen-2-karboxamidu] (900 mg) se přidá 48% vodná kyselina bromovodíková (10 ml) a ledová kyselina

octová (10 ml). Po 4 hodinách zahřívání na teplotu zpětného toku se přidá nasycený vodný roztok uhličitanu sodného a tuhý uhličitan sodný k upravení hodnoty pH na 10. Vodná vrstva se extrahuje chloroformem a spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým. Po zfiltrování a odpaření se odparek vyčistí bleskovou chromatografií za použití 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu. Získaný produkt se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluor-octové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením produkt obsahujících frakcí, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne hydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvou tuhou látku (32 mg); MS (ES⁺) 329 (MH⁺).

Příklad 61

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridylamino)-thiofen-2-karboxamid]

Směs (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) (315 mg), 3-aminopyridinu (188 mg), tris(dibenzylidenaceton)dipalladia(0) (46 mg), racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (62 mg) a terc-butoxidu sodného (192 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) se 20 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se zfiltruje a odparek se vyčistí bleskovou chromatografií za použití 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu. Sloučenina se vyčistí dále HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈

za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením produkt obsahujících frakcí, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako žlutou tuhou látku (77 mg); MS (ES⁺) 329 (MH⁺).

Příklad 62

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-chlorfenyl)-thiofen-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3-chlorfenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí bleskovou chromatografií za použití gradientu 5 až 20% směsi 3,5M methanolickey amoniak/chloroform jako eluentu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky; MS (ES⁺) 347 (MH⁺).

Příklad 63

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(4-morfolinyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

Směs (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-chlorfenyl)thiofen-2-karboxamidu] (0,98 g), morfolinu (0,5 ml), tris(dibenzylidenaceton)dipalladia(0) (132 mg),

racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (180 mg) a terc-butoxidu sodného (554 mg) v tetrahydrofuranu (25 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 20 hodin pod atmosférou dusíku. Směs se zfiltruje a odparek se vyčistí bleskovou chromatografií za použití gradientu 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu. Tato směs se poté podrobí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením frakcí obsahujících produkt, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrytalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako tuhou látku (400 mg); MS (ES⁺) 398 (MH⁺).

Příklad 64

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-(aminomethyl)-fenyl)thiofen-2-karboxamid]

K roztoku (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-kyanfenyl)thiofen-2-karboxamidu] (311 mg) v methanolu a kyselině octové (1:1, 10 ml) se přidá katalytické množství 10% palladia na uhlí a směs se hydrogenuje při tlaku 344,7 kPa po dobu 36 hodin. Směs se zfiltruje před podložku z rozsivkové zeminy. Odparek se vyčistí napřed bleskovou chromatografií za použití 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Volná báze se připraví alkalizací frakcí obsahujících produkt a extrakcí do chloroformu

následovanou odpařením k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (23 mg); MS (ES^+) 342 (MH^+).

Příklad 65

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxythiofen-2-karboxamid)

K roztoku (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamidu) (463 mg) v pyridinu (10 ml) se přidá fenol (158 mg), jodid měďný (32 mg) a uhličitan draselný (97 mg). Směs se míchá při teplotě 125 °C 65 hodin pod atmosférou dusíku. Přidá se voda a vodná fáze se extrahuje chloroformem. Po odpaření se odparek vyčistí bleskovou chromatografií za použití 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C_{18} za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluor-octové jako eluentu. Volná báze se připraví alkalizací frakcí obsahujících produkt a extrakcí do chloroformu následovanou odpařením k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (80 mg); MS (ES^+) 329 (MH^+).

Příklad 66

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid]

Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamidu) a 3-aminofenylborité kyseliny za použití tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a

vody. Sloučenina se vyčistí bleskovou chromatografií za použití 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu a poté HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné kyseliny trifluoroctové jako eluentu. Volná báze se připraví alkalizací frakcí obsahujících produkt a extrakcí do chloroformu následovanou odpařením k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví; MS (ES⁺) 312 (MH⁺).

Příklad 67

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N,N-dimethyl-amino)fenyl]furan-2-karboxamid}

K roztoku (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-aminofenyl)furan-2-karboxamidu] (220 mg) v 1% kyselině octové v ethanolu (10 ml) se přidá formaldehyd (0,26 ml). Po 45 minutách se přidá kyanoborohydrid sodný (89 mg). Směs se míchá 4 hodiny. Přidá se voda a roztok se alkalizuje na hodnotu pH >10 přidáním tuhého uhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje chloroformem a extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Sloučenina se vyčistí bleskovou chromatografií za použití 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu. Hydrochloridová sůl se připraví odpařením frakcí obsahujících produkt, rozpuštěním odparku v methanolu, přidáním přebytku roztoku chlorovodíku (1M v diethyletheru) a odpařením. Rekrystalizace ze směsi methanol/diethylether poskytne dihydrochloridovou sůl sloučeniny pojmenované v záhlaví jako tuhou látku (141 mg); MS (ES⁺) 340 (MH⁺).

Příklad 68

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-formylfenyl)-thiofen-2-karboxamid]

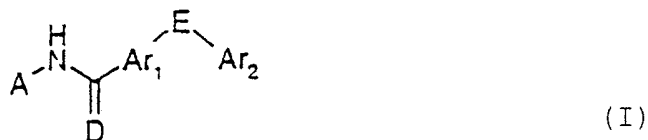
Připraví se způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1 z (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-bromthiofen-2-karboxamidu) a 3-formylfenylborité kyseliny, tetrakis(ttifenyfosfin)palladia(0), uhličitanu sodného ve směsi tetrahydrofuranu, ethanolu a vody. Sloučenina se vyčistí HPLC s reverzní fází na sloupci Waters Bondapak® C₁₈ za použití gradientu acetonitrilu a 0,1% vodné trifluoroctové kyseliny jako eluentu. Volná báze se připraví alkalizací frakcí obsahujících produkt. Vodná vrstva se extrahuje chloroformem a odpaření k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví; MS (ES⁺) 341 (MH⁺).

Příklad 69

(R)-N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-(hydroxymethyl)-fenyl)thiofen-2-karboxamid]

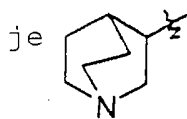
K roztoku (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-formylfenyl)thiofen-2-karboxamidu) (875 mg) v methanolu (15 ml) se přidá borohydrid sodný (97,2 mg). Směs se poté míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Odparek se rozdělí mezi vodu a chloroform. Extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří a odparek se poté vyčistí bleskovou chromatografií za použití 5 až 20% směsi 3,5M methanolický amoniak/chloroform jako eluentu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (547 mg); MS (ES⁺) 343 (MH⁺).

1. Sloučenina obecného vzorce (I)

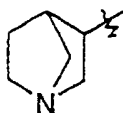


ve kterém

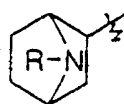
A



II

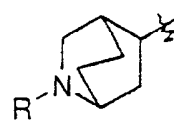


III



IV

nebo



V

D

je atom kyslíku nebo síry;

E

je jednoduchá vazba, atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^{10} ;

R

je atom vodíku nebo methyl;

 Ar^1 je 5- nebo 6-členný aromatický nebo hetero-
aromatický kruh obsahující 0, 1, 2 nebo 3 atomy
dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom
síry; Ar^2 je 5- nebo 6-členný aromatický nebo hetero-
aromatický kruh obsahující 0, 1, 2 nebo 3 atomy
dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom
síry nebo 8-, 9- nebo 10-členný kondenzovaný
aromatický nebo heteroaromatický kruhový systém

obsahující 0, 1, 2 nebo 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

kde když Ar^2 je nesubstituovaný fenyl, Ar^1 není pyrazolyl;

aromatické kruhy Ar^1 a Ar^2 případně substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 ; ale když Ar^1 je fenyl a Ar^2 je chinolyl, pak Ar^2 je substituován 0, 1, 2 nebo 3 substituenty zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 a skupiny CO_2R^4 ;

R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle alkylová skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl, heteroaryl, skupina $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, skupina SO_2R^8 nebo R^1 a R^2 mohou dohromady být skupina $(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k$, kde G je atom kyslíku, síry, skupina NR^9 nebo jednoduchá vazba;

j je od 2, 3 nebo 4;

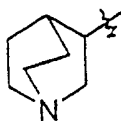
k je 0, 1 nebo 2;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} jsou nezávisle alkylová skupina

s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl nebo heteroaryl:

nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli,
za předpokladu, že:

(1) jestliže D představuje atom kyslíku, E představuje
jednoduchou vazbu a A představuje:



(II)

a buď Ar^1 nebo Ar^2 představuje pyrazolový kruh, pak všechny
případné substituenty na pyrazolovém kruhu musí být atom
vodíku

a

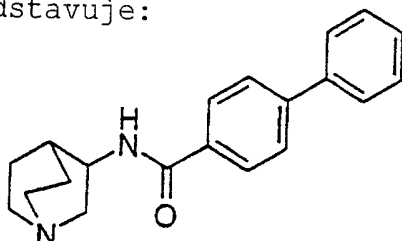
(2) jestliže Ar^1 představuje pyridinový kruh, Ar^2
představuje arylový kruh a A představuje:



(II)

pak všechny případné substituenty na pyridinovém kruhu
musí být atom vodíku a

(3) vzorec (I) nepředstavuje:

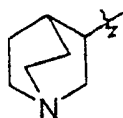


2. Sloučenina podle nároku 1, kde D představuje atom kyslíku.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde E představuje jednoduchou vazbu.

4. Sloučenina podle nároku 2, kde E představuje atom kyslíku nebo skupinu NR^{13} .

5. Sloučenina podle nároku 1, kde A představuje



(II)

6. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^1 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 nebo 1 atom dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

7. Sloučenina podle nároku 5, kde Ar^1 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 nebo 1 atom dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

8. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^1 představuje fenyl, furyl, thiofenyl nebo thiazolyl.

9. Sloučenina podle nároku 5, kde Ar^1 představuje fenyl, furyl, thiofenyl nebo thiazolyl.

10. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^2 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

11. Sloučenina podle nároku 5, kde Ar^2 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

12. Sloučenina podle nároku 9, kde Ar^2 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

13. Sloučenina podle nároku 11, kde Ar^1 představuje fenyl, furyl, thiofenyl nebo pyridyl.

14. Sloučenina podle nároku 12, kde Ar^1 představuje fenyl, furyl, thiofenyl nebo pyridyl.

15. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^1 je substituován karboxamidovou nebo thiokarboxamidovou skupinou $C(=D)NHA$, ale žádnými dalšími substituenty.

16. Sloučenina podle nároku 14, kde Ar^1 je substituován karboxamidovou nebo thiokarboxamidovou skupinou $C(=D)NHA$, ale žádnými dalšími substituenty.

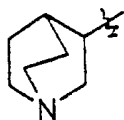
17. Sloučenina podle nároku 15, kde skupina $-EAr^2$ a substituenty karboxamidové nebo thiokarboxamidové skupiny $C(=D)NHA$ jsou umístěny ve vzájemné poloze 1,3.

18. Sloučenina podle nároku 16, kde skupina $-EAr^2$ a substituenty karboxamidové nebo thiokarboxamidové skupiny $C(=D)NHA$ jsou umístěny ve vzájemné poloze 1,3.

19. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^1 nebo Ar^2 je substituován 0 až 1 substituentem zvoleným z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $CH_2NR^1R^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 .

20. Sloučenina podle nároku 14, kde Ar^1 nebo Ar^2 je substituován 0 až 1 substituentem zvoleným z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $CH_2NR^1R^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 .

21. Sloučenina podle nároku 1, kde A představuje:



(II)

D představuje atom kyslíku;

E představuje jednoduchou vazbu;

Ar^1 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 nebo 1 atom dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

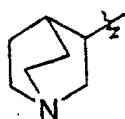
Ar^2 představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

aromatický kruh Ar^1 je substituován Ar^2 a karboxamidovou skupinou, $C(=O)NHA$, ale žádnými dalšími substituenty;

Ar^2 je substituován 0 nebo 1 substituentem zvoleným z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN , skupiny NO_2 , skupiny NR^1R^2 , skupiny $CH_2NR^1R^2$, skupiny OR^3 , skupiny CH_2OR^3 , skupiny CO_2R^4 a skupiny CF_3 .

22. Sloučenina podle nároku 21, kde Ar^1 představuje benzenový kruh, furanový kruh nebo thiofenový kruh nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

23. Sloučenina podle nároku 1, kde A představuje:



(II)

- D představuje atom kyslíku;
- E představuje atom kyslíku nebo skupinu NH;
- Ar¹ představuje a 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 nebo 1 atom dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;
- Ar² představuje 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 atomy dusíku, 0 nebo 1 atom kyslíku a 0 nebo 1 atom síry;

aromatický kruh Ar¹ je substituován skupinou EAr² a skupinou, C(=O)NHA, ale žádnými dalšími substituenty;

- Ar² je substituován 0 nebo 1 substituentem zvoleným z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny CN, skupiny NO₂, skupiny NR¹R², skupiny CH₂NR¹R², skupiny OR³, skupiny CH₂OR³, skupiny CO₂R⁴ a skupiny CF₃.

24. Sloučenina podle nároku 23, kde Ar¹ představuje benzenový kruh, furanový kruh nebo thiofenový kruh nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

25. Sloučenina podle nároku 24, kde EAr² a karboxamidová skupina, C(=O)NHA na Ar¹, jsou umístněny ve vzájemné poloze 1,3, nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

26. Sloučenina podle nároku 1, přičemž uvedená sloučenina je zvolena ze skupiny zahrnující

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylfuran-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-thienyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-fenylbenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-pyridyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methoxyfenyl)-benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-methoxyfenyl)-benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {3-[3-(N-acetylamino)-fenyl]}benzamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-fluorfenyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methylfenyl)-benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-thienyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3,5-dichlorfenyl)-
benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-naftyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(4-fluorfenyl)benzamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-thienyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-benzo[b]furanyl)-
furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-thienyl) furan-2-kar-
boxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methoxyfenyl) furan-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-methoxyfenyl) furan-2-
karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-fluorfenyl) furan-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-naftył) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methylfenyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furył) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furył) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(3-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-
fenyl]furan-3-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-nitrofenyl)furan-3-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-trifluormethylfenyl)-
furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-chlorfenyl)furan-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-
fenyl]thiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)thiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)thiofen-
-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-ethoxyfenyl)thiofen-
-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3,5-dimethylisoxazol-4-
-yl)furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3,5-dimethylisoxazol-4-
-yl)thiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-aminofenyl)thiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) tiofen-3-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-chlorfenyl) furan-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiazol-3-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) thiazol-3-
karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethylamino)-
fenyl] tiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(8-chinolyl) tiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-fenylthiofen-3-karbox-
amid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenylthiofen-2-karbox-
amid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl) tiofen-2-
-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-methylamino)-
fenyl] tiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-hydroxyfenyl) tiofen-
-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridylamino) thiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl) thiofen-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(4-morfolinyl) fenyl] - thiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(aminomethyl) fenyl] - thiofen-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxythiofen-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid];

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethylamino) - fenyl] furan-2-karboxamid};

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-formylfenyl) thiofen-2-karboxamid) a

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(hydroxymethyl) - fenyl] thiofen-2-karboxamid}.

a její farmaceuticky přijatelné soli.

27. Sloučenina podle nároku 1, přičemž uvedená sloučenina je zvolena ze skupiny zahrnující

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylfuran-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-fluorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-thienyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-fenylbenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-pyridyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-fenylthiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methoxyfenyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(2-methoxyfenyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {3-[3-(N-acetylamino)-fenyl]benzamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.3.2]okt-3-yl) [3-(3-fluorfenyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-methylfenyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-thienyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(3,5-dichlorfenyl)-benzamid];

• (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-naftył)benzamid];

• (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(4-fluorfenyl)benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-thienyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-benzo[b]furanyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[3.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)furan-2-karboxamid];

• (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-thienyl)furan-2-karboxamid];

• (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-methoxyfenyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-fluorfenyl)furan-

-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-naftyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methylfenyl)-furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-furyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(2-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(4-pyridyl) tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [4-(3-pyridyl) tiofen-

-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-
fenyl]furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-nitrofenyl)furan-
-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-trifluormethyl-
fenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-chlorfenyl)furan-
-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-(N-acetylamino)-
fenyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-ethoxyfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3,5-dimethyliso-
xazol-4-yl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3,5-dimethyl-
isoxazol-4-yl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiofen-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-chlorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiazol-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) thiazol-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethyl-amino) fenyl] thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(8-chinolyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-3-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenylthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-methylamino)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-hydroxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridylamino)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(4-morfolinyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(aminomethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxythiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N,N-dimethyl-amino)fenyl]furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-formylfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(hydroxymethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

a její farmaceuticky přijatelné soli.

28. Sloučenina podle nároku 1, přičemž uvedená sloučenina je zvolena ze skupiny zahrnující

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-fenylfuran-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(3-thienyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(3-fenylbenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)(5-fenylthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){3-[3-(N-acetylamino)-fenyl]benzamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[3-(2-thienyl)-benzamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-thienyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-benzo[b]furan-2-yl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-thienyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methoxyfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-fluorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-naftyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-methylfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-furyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(2-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[4-(2-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-fenyl]furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-nitrofenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-trifluormethyl-fenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-chlorfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-ethoxyfenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3,5-dimethyl-
isoxazol-4-yl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl)-
thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [3-(3-pyridyl)thiofen-
-3-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-chlorfenyl) furan-
-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethyl-
amino) fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(8-chinolyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(4-pyridyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl)thiofen-
-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenylthiofen-2-
-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenyltiofen-3-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenyltiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl)-tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-methylamino)-fenyl]tiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-hydroxyfenyl)-tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridylamino)-tiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(4-morfolinyl)-fenyl]tiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(aminomethyl)-fenyl]tiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxytiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N,N-dimethylamino) fenyl] furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(hydroxymethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

a její farmaceuticky přijatelné soli.

29. Sloučenina podle nároku 1, přičemž uvedená sloučenina je zvolena ze skupiny zahrnující

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-fluorfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-methoxyfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-fluorfenyl)furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(4-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)[5-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl){5-[3-(N-acetylamino)-fenyl]furan-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-nitrofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-trifluormethylfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-chlorfenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(N-acetylamino)-fenyl]thiofen-2-karboxamid};

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl)thiofen-3-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(2-pyridyl)thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-fenylthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-kyanfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-hydroxyfenyl)-thiofen-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-fenoxythiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) [5-(3-aminofenyl) furan-2-karboxamid];

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) {5-[3-(hydroxymethyl)-fenyl]thiofen-2-karboxamid}

a její farmaceuticky přijatelné soli.

30. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 29 pro použití v terapii.

31. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 29 pro výrobu léčiva pro léčení nebo profylaxi psychotických poruch nebo poruch zhoršení intelektuálních schopností.

32. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 29 pro výrobu léčiva pro léčení nebo profylaxi lidských chorob nebo stavů, kde je přínosná aktivace nikotinového receptoru $\alpha 7$.

33. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 29 pro výrobu léčiva pro léčení nebo profylaxi Alzheimerovy choroby, poruchy učení, poruchy poznávání, poruchy pozornosti, ztráty paměti, Lewy Bodyho demence, hyper-aktivní poruchu z nedostatku pozornosti, úzkosti, schizofrenie, manie nebo manické deprese, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, Touretteova syndromu, neurodegenerativních poruch, kde se vyskytuje ztráta cholinergních synapsí, poruch spánku z časového posunu, ukončení kouření, závislosti na nikotinu včetně závislosti

pocházející z expozice produktům obsahujících nikotin, bolesti a ulcerativní kolitidy.

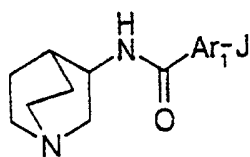
34. Způsob léčení nebo profylaxe psychotických poruch nebo poruch zhoršení intelektuálních schopností, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 29.

35. Způsob léčení neo profylaxe lidských chorob nebo stavů, kde je přínosná aktivace nikotinového receptoru $\alpha 7$, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 29.

36. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poruchou je Alzheimerova choroba, porucha učení, porucha poznávání, porucha pozornosti, ztráta paměti, Lewy Bodyho demence, hyperaktivní porucha z nedostatku pozornosti, úzkost, schizofrenie, manie nebo manická deprese, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroby, Touretteův syndrom, neurodegenerativní poruchy, kde se vyskytuje ztráta cholinergních synapsí, porucha spánku z časového posunu, ukončení kouření, závislost na nikotinu včetně závislosti pocházející z expozice produktům obsahujících nikotin, bolest a ulcerativní kolitida.

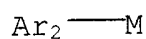
37. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle kteréhokoli z nároků 1 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

reakcí sloučeniny obecného vzorce (VI)



(VI)

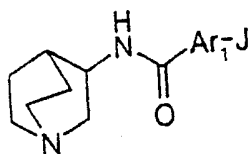
kde J představuje atom halogenu nebo substituent OSO_2CF_3 v poloze kruhu Ar^1 na němž se vytvoří vazba na kruh Ar^2 , s příhodnou organokovovou sloučeninou obecného vzorce (VII)



(VII)

za přítomnosti organokovového katalyzátoru a rozpouštědla.

38. Sloučenina obecného vzorce (VI):



(VI)

ve kterém

Ar^1 představuje benzenový, furanový nebo thiofenový kruh;

J představuje atom halogenu nebo skupinu OSO_2CF_3 , za předpokladu, že když Ar^1 představuje benzenový kruh, J může představovat pouze brom, jod nebo skupinu OSO_2CF_3 v poloze meta nebo para vzhledem ke karboxamidové skupině;

nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné

solí.

39. Sloučenina podle nároku 38, přičemž uvedená sloučenina je zvolena ze skupiny zahrnující

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-brombenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-jodbenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-jodbenzamid);

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-bromthiofen-2-karboxamid) nebo

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-3-karboxamid)

nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.

40. Sloučenina podle nároku 38, přičemž uvedená sloučenina je zvolena ze skupiny zahrnující

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromfuran-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid);

(S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-2-karboxamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-brombenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-brombenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (3-jodbenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-jodbenzamid);

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (4-bromthiofen-2-karboxamid) nebo

(R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl) (5-bromthiofen-3-karboxamid)

nebo její enantiomer a její farmaceuticky přijatelné soli.