



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 19 361 T2 2005.09.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 107 965 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 19 361.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/18954**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 942 347.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/10997**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.08.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.09.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/12**
C07D 401/14, A61K 31/4427

(30) Unionspriorität:
97853 P 25.08.1998 US

(73) Patentinhaber:
**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
JUNG, Lee, S., Ambler, US

(54) Bezeichnung: **PYRIDYL-ETHER UND -THIOETHER ALS NIKOTIN-ACETYLCHOLIN-REZEPTORLIGANDEN UND
IHRE THERAPEUTISCHE ANWENDUNG**

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

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

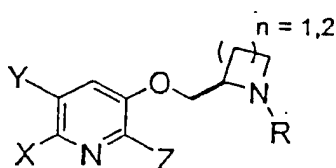
Beschreibung

BEREICH DER ERFINDUNG

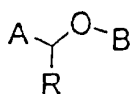
[0001] Kurz zusammengefaßt, gemäß der vorliegenden Erfindung werden selektive Modulatoren von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren verfügbar gemacht. Genauer gesagt, macht die vorliegende Erfindung Pyridylester und Thioester als selektive Agonisten von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, partielle Agonisten, oder allosterisch bindende Moleküle verfügbar, die bei der Behandlung von Schmerz, Morbus Alzheimer, Gedächtnisverlust oder Demenz oder einem Verlust der motorischen Funktion nützlich sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Holladay, et al., in „Identification and Initial Structure-Activity Relationship of (R)-5-(2-Azetidinylmethoxy)-2-chloropyridine (ABT594), a Potent, Orally Active, Non-Opiate Analgesic Agent Acting via Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors“, 1998, J. Med. Chem., 41, 407, beschreiben die Herstellung von ABT594 und seinen therapeutischen Nutzen. Eine ähnliche Offenbarung erfolgt durch Donnelly-Roberts, et al., 1998, J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 777 & 787; Decker, et al., 1998, Eur. J. Pharmacol., 346, 23 und WO 98/25920, worin ABT594 mit der folgenden allgemeinen Struktur enthalten ist:

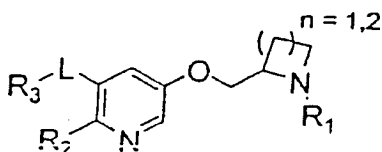


[0003] Abreo, et al., in „Heterocyclic Ether Compounds that enhance Cognitive Function“, 1994, WO 94/08992, beschreiben die Herstellung heterozyklischer Etherverbindungen und ihren therapeutischen Nutzen. Eine ähnliche Offenbarung erfolgt in Abreo, et al., 1996, J. Med. Chem. 39, 817. Im allgemeinen weisen die heterozyklischen Etherverbindungen folgende Struktur auf:



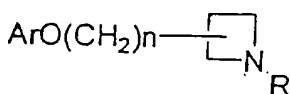
worin A ein gesättigter Heterozyklus, B ein ungesättigter Heterozyklus und R H oder C₁₋₆-Alkyl ist.

[0004] Lin, et al., in „3-Pyridyloxymethyl Heterocyclic ether Compounds useful in Controlling Chemical Synaptic Transmission“, 1997, U. S. Patent 5,629,325, beschreiben die Herstellung einer Pyridyletherverbindung und ihre therapeutischen Nutzen. Eine ähnliche Offenbarung erfolgt durch Lin, et al., 1997, J. Med. Chem. 40, 385. Im allgemeinen weisen die heterozyklischen 3-Pyridyloxymethyletherverbindungen folgende Struktur auf:



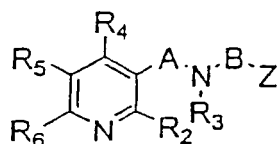
worin R₁ H oder C₁₋₆-Alkyl ist; R₂ H, F, Cl, Vinyl oder Phenyl ist; L eine verbindende C₁₋₆-Gruppe ist, und R₃ H oder C₁₋₆-Alkyl ist.

[0005] Shanklin, et al., in „Aryloxy and Aryloxyalkylazetidines as Antiarrhythmic and Anticonvulsant Agents“, 1992, U. S. Patent 5,130,309, beschreiben die Herstellung von Aryloxy und Aryloxyalkylazetidinen und ihre therapeutischen Nutzen. Im allgemeinen weisen die beschriebenen Azetidine folgende Formel auf:



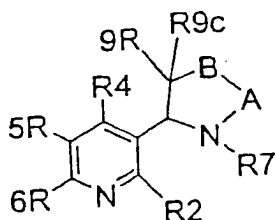
worin n 0 bis 3 ist, R H ist, C₁₋₄-Alkyl oder Arylalkyl und Ar Phenyl oder substituiertes Phenyl ist.

[0006] Cosford, et al., in „Substituted Pyridine Derivatives, Their Preparation and Their Use as Modulators of Acetylcholine Receptors“, 1996, WO 96/31475, beschreiben die Herstellung von substituierten Pyridinderivaten und ihren therapeutischen Nutzen. Im allgemeinen weisen die Pyridinderivate folgende Formel auf:



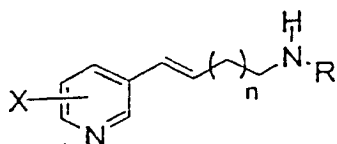
worin A eine 1-6 Atome überbrückende Gruppe ist, die Pyridin und N verbindet, B eine 1-4 Atome überbrückende Gruppe ist, die N und Z verbindet, Z H, C₁₋₆-Alkyl, Alkynyl oder Aryl ist; R₃ H oder ein kurzkettiges Alkyl ist; und R₂, R₄, R₅ und R₆ H, C₁₋₆-Alkyl, Alkynyl, Aryl oder S-enthaltende Gruppen sind.

[0007] McDonald, et al., in „Modulators of Acetylcholine Receptors“ 1998, U. S. Patent 5,723,477, beschreiben die Herstellung von C-3-substituierten Pyridylverbindungen und ihren therapeutischen Nutzen. Eine ähnliche Offenbarung erfolgt in McDonald et al., 1997, U. S. Patent 5,703,100; McDonald et al., 1997, U. S. Patent 5,677,459; Menzaghi, et al., 1997, J. Pharmacol Exp. Ther. 280, 373, 384 und 393; und Lloyd et al., 1998, Life Sci., 62, 1601. Im allgemeinen weisen die C-3-substituierten Pyridylverbindungen folgende Formel auf:



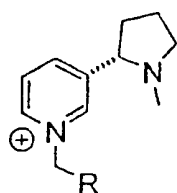
worin A eine 1-3-Atome überbrückende Gruppe ist, wodurch ein 5-7-gliedriger Ring gebildet wird; -O-, -S-, -NR¹⁰-, -CHR¹⁰-, =CR¹⁰ oder =N- ist; R₂, R₄, R₅ und R₆ H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Alkynyl oder eine O-, S- oder N(R)-enthaltende Gruppe sind; und R₇ und R₉ H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder Alkynyl sind.

[0008] Caldwell, et al., in „Method for Treatment of Neurodegenerative Diseases“ 1993, U. S. Patent 5,212,188, beschreiben die Herstellung von Alkenylpyridylverbindungen und ihren therapeutischen Nutzen. Eine ähnliche Offenbarung erfolgt in Bencherif, et al., 1996 J. Pharmacol. Exp. Ther., 297, 1413 und 1422. Im allgemeinen weisen die Alkenylpyridylverbindungen folgende allgemeine Formel auf:



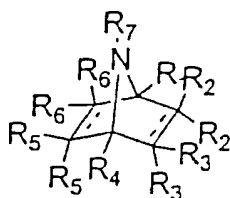
worin n 1-5 ist, R H oder C₁₋₅-Alkyl ist, und X Halogen ist.

[0009] Crooks, et al., in „Nicotinic Receptor Antagonists in the Treatment of Neuropharmacological Disorders“, 1997, U. S. Patent 5,691,365, beschreiben die Herstellung von Nicotinanaloga und ihren therapeutischen Nutzen. Im allgemeinen weisen die Nicotinanaloga folgende Struktur auf:



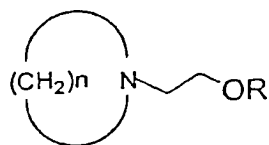
worin R ein Alkyl oder verzweigtes Alkyl mit 2-19 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aralkyl oder Alkenyl ist.

[0010] Shen et al., in „7-Azabicyclo[2.2.2]-Heptane- und -Heptene Derivatives as Cholinergic Receptor Ligands“, 1996, WO 96/06093, beschreiben die Herstellung von 7-Azabicyclo[2.2.2]-heptan- und -heptenderivaten und ihre therapeutischen Nutzen. Eine ähnliche Offenbarung erfolgt durch Shen, et al., 1994, WO 94/22868. Im allgemeinen weisen die Heptan- und Heptenderivate folgende Formel auf:



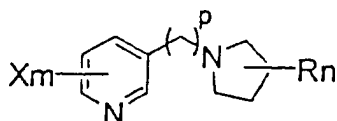
worin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und R_7 H, Alkyl oder eine, ein Alkyl-Heteroatom enthaltende Gruppe ist.

[0011] Dybes, et al., in „Anticoccidal Cyclicaminoethanols and Esters Thereof“, 1978, U. S. Patent 4,094,976, beschreiben die Herstellung von Cyclicaminoethanolen und -estern und ihre therapeutischen Nutzen. Im allgemeinen weisen die zyklischen Aminoethanole folgende Formel auf:



worin n 3-5 ist, und R H oder ein Acylradikal ist.

[0012] Caldwell et al., in „Method for Treatment of Neurodegenerative Disease“, 1993, U. S. Patent 5,214,060 beschreiben die Herstellung von 3-Aminoalkylpyridinen und ihre therapeutischen Nutzen. Im allgemeinen weisen die 3-Aminoalkylpyrimidine folgende Formel auf:



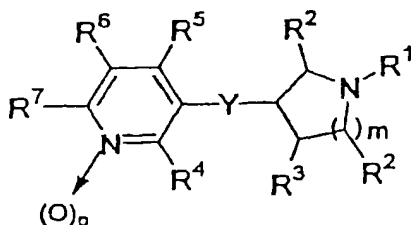
wobei R ein C_{1-7} -Alkyl ist, X ein anderer Substituent ist als H, p 1-5 ist, m 0-4 ist, und n 0-8 ist.

[0013] Es gibt zwei kürzlich erschienene Übersichtsartikel zum Themengebiet des nikotinischen Acetylcholinrezeptors: Holladay et al., in „Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Targets for Drug Discovery“, 1997, J. Med. Chem., 40, 4169; und Holladay, et al., in „Struktur-Activity Relationships of Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists as Potential Treatments for Dementia“ 1995, Drug Dev. Res., 35, 191.

[0014] WO 99/24422 offenbart Derivate eines Azaring-Ethers als Modulatoren des nikotinischen Acetylcholinrezeptors.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0015] Mit der vorliegenden Erfindung werden selektive Modulatoren des nikotinischen Acetylcholinrezeptors mit der folgenden allgemeinen Formel verfügbar gemacht:



wobei

m ausgewählt ist aus 0, 1 oder 2;

p ausgewählt ist aus 0 oder 1;

Y ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, S, S(O) und S(O)₂;

R^1 unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H-, HO-, O-, C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -Alkyl-, $-C(O)C_{1-6}$ -Alkyl, $-C(O)$ -Phenyl, $-C(O)C_{1-6}$ -Alkylphenyl, $-C(O)OC_{1-6}$ -Alkyl, $-C(O)O$ -Phenyl, $-C(O)NHC_{1-6}$ -Alkyl, $-C(O)N(C_{1-6}-Alkyl)_2$ und $-C(O)NH$ -Phenyl; worin R^1 wahlweise an einem Kohlenstoffatom mit einem bis drei Substituenten R^a substituiert ist; wobei R^a unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy- C_{1-4} -Alkyl, Carbomethoxy, Acetoxy, Nitro, Cl, Br und F;

R² unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl und Heteroaryl; worin Heteroaryl eine monozyklische aromatische Kohlenwasserstoffgruppe mit fünf oder sechs Ringatomen ist, mit mindestens einem Kohlenstoffatom, das den Anknüpfungspunkt darstellt, mit ein bis drei Kohlenstoffatomen, die im Fall von sechs Ringatomen durch N ersetzt sind, mit einem Kohlenstoffatom, das im Fall von fünf Ringatomen durch O, S oder N ersetzt ist, und wahlweise bis zu drei zusätzlichen Kohlenstoffatome, die durch N ersetzt sind;

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, Cl, Br und F; unter der Voraussetzung, daß, falls m 0 ist, dann R³ nicht Cl, Br oder F ist; und

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Radikalen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

a) Phenylradikalen

b) bicyklischen Radikalen; worin das Radikal unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Naphthyl, Biphenyl, Chinolin, Indolizin, Indol, Isoindol, Indolin, Benzofuran, Indazol, Benzimidazol, Purin, Chinolizin, Cinnolin, Chinoxalin, Phtalazin und Chinazolin;

c) heterozyklischen Radikalen; worin das Radikal unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Furyl, Thienyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Indolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Chinolinyl und Isochinolinyl;

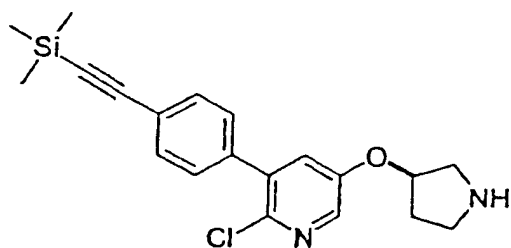
d) Aryl- und Heteroarylradikalen; worin das Radikal unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus jeder der Gruppen von a) bis c); wobei das Radikal substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Nitro und C₁₋₆-Alkylamino, worin jedes endständige Kohlenstoffatom ersetzt sein kann durch eine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carboxyl und C₂₋₆-Alkoxy-carbonyl; und

e) einem Halogenatom: -Br, -Cl, -F oder -I;

vorausgesetzt daß mindestens einer der Reste von R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ ein Radikal ist, ausgewählt aus den oben bezeichneten Gruppen a) bis d);

und pharmazeutisch zulässigen Salzen und Estern davon.

[0016] Die Verbindung der folgenden Formel:



wird ebenfalls verfügbar gemacht.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0017] Unter Bezugnahme auf die allgemeine Beschreibung oben werden bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt. Besonders bevorzugte Ausführungen sind diejenigen Verbindungen, worin:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Butyl, t-Pentyl, n-Pentyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methyl-1-Butyn-3-yl, 4-Dimethylaminobenzoyl, 2-Hydroxymethylbenzoyl, Acetyl, t-Butyloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Phenoxy-carbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, 4-Methoxyphenoxycarbonyl, 4-Carbomethoxyphenoxycarbonyl, 4-Methylphenoxycarbonyl, 2,6-Dimethylphenoxycarbonyl, 1-Acetoxy-1-methylethoxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl;

R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Butyl, t-Pentyl, n-Pentyl, Phenyl, Thienyl und Pyridyl;

R³ ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cl, Br, F, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Butyl, t-Pentyl und n-Pentyl; vorzugsweise ist R³ Wasserstoff; Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrol, Pyridin (1N); Oxazol, Thiazol, Oxazin (1N + 10 oder 1 S); Thiadiazole (2N + 1S); Furan (1O); Thiophen (1S); Pyrazol, Imidazol, Pyrimidin, Pyrazin (2N); Triazol, Triazin (3N); und Tetrazol (4N); und pharmazeutisch zulässige Salze und Ester davon.

Allgemeine Syntheseverfahren

[0018] Typische Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Übereinstimmung mit den unten be-

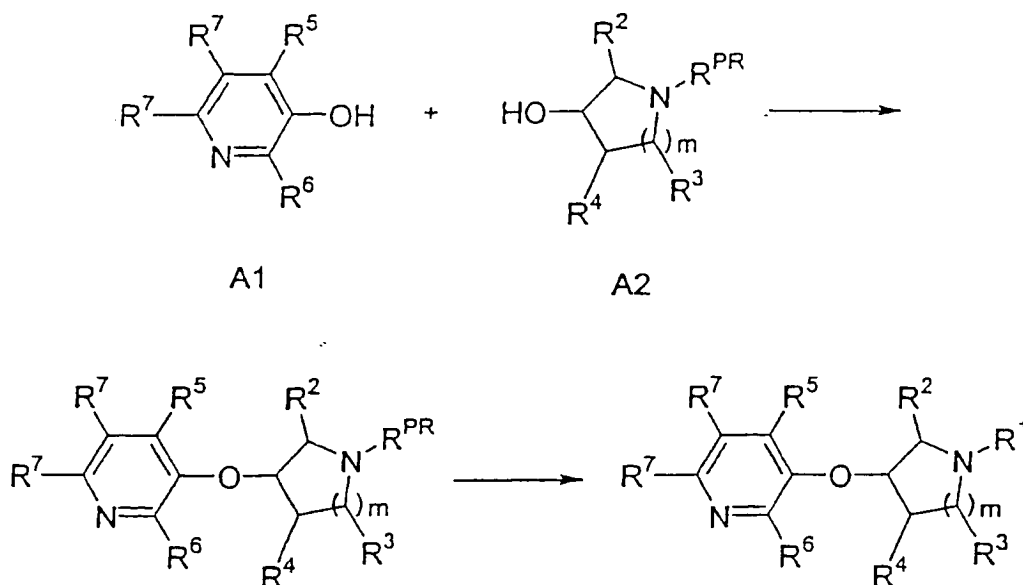
schriebenen Schemata der allgemeinen Syntheseverfahren synthetisiert werden und werden genauer in den sich anschließenden Schemata der speziellen Syntheseverfahren veranschaulicht. Da die Schemata Beispiele sind, sollte die Erfindung nicht als auf die dargestellten chemischen Reaktionen und Bedingungen beschränkt ausgelegt werden. Die Herstellung der verschiedenen Ausgangsmaterialien, die in den Schemata verwendet werden, entspricht dem Fachkönnen von Personen, die auf dem Fachgebiet sachkundig sind.

[0019] Verbindungen der vorliegenden Erfindungen können in einem bevorzugten Ein-Schritt-Schema hergestellt werden, dem verschiedene Prozesse vorangehen oder folgen, um die gewünschten Substituenten R¹ bis R⁷ zu erhalten, und es schließt sich eine Entfernung von Schutzgruppen N-R^{PR} bis N-R¹ an. Die bevorzugte Ein-Schritt-Reaktion wird durch das übliche Verfahren, das als die Mitsunobu-Reaktion [O. Mitsunobu, Synthesis, 1 (1981)] bekannt ist, durchgeführt.

Schema A

[0020] Unter Verweis auf Schema A wird die Pyridinylalkohol-Verbindung A1 unter Mitsunobu-Bedingungen mit der zyklischen Alkanol-Verbindung A2 zur Reaktion gebracht, um die gewünschte Basenringstruktur der hier erwähnten Pyridinylether zu erzeugen. Die Reaktion findet in Gegenwart von 1 oder 2 Äquivalenten von jeweils Triphenylphosin und entweder Diethyl- oder Diisopropylazodicarboxylat in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa Benzol, Toluol oder THF bei Raumtemperatur unter Rückfluß über Nacht statt. Anschließend wird die Schutzgruppe R^{RP} entfernt und wie gewünscht ersetzt. Geeignete Schutzgruppen schließen substituiertes oder nicht substituiertes C₁₋₈-Alkyl, wie etwa Methyl, Ethyl oder Propyl; oder substituiertes C₁₋₈-Acyl, wie etwa Benzylcarboxylat, Allylcarboxylat, Acetyl, Benzoyl oder Propanoyl, ein. Viele spezifische Schutzgruppen R^{PR} sind von der Definition von R¹ umfaßt. Deshalb kann das Endprodukt in geeigneter Weise eine Substitution durch R¹ aufweisen, wobei der Substituent bei der Synthese als eine Stickstoff schützende Gruppe verwendet wurde. In diesem Fall ist eine Entfernung der Schutzgruppe nicht nötig.

Schema A



[0021] Eine Person, die auf dem Fachgebiet sachkundig ist, kann sich andere Verfahren zum Herstellen von Verbindungen gemäß Formel (I) vorstellen. Beispielsweise könnten Restgruppen der Verbindung A2' als analogem Ausgangsmaterial eingesetzt werden, wobei die Hydroxygruppe in Verbindung A2' durch -OMs oder -Ots ersetzt und mit Verbindung A1 zur Reaktion gebracht wird, um eine Etherbindung zu bilden. Die Bedingungen für diese Reaktion sind gut belegt. Die Thioetherbindung, worin Y S in Formel (I) ist, kann unter Einsatz von Verbindung A2' in der selben Weise hergestellt werden, wie eben beschrieben, wobei Verbindung A1' als analoges Ausgangsmaterial, worin Hydroxy durch Sulfhydryl ersetzt ist, verwendet wird. Die Thioetherbindung kann zu S(O) oder S(O)₂ durch Verwendung oxidierender Agenzien, wie etwa den Peroxiden, oxidiert werden.

[0022] Die Begriffe, die verwendet werden, um die Erfindung zu beschreiben, sind allgemein gebräuchlich und denjenigen, die auf dem Fachgebiet sachkundig sind, bekannt.

[0023] Unter Bezugnahme auf die oben angegebenen Definitionen bezieht sich der Begriff „Alkyl“ auf ein ge-

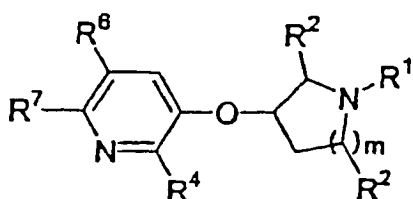
radkettiges oder verzweigtes aliphatisches Kohlenwasserstoffradikal.

[0024] Der Begriff "pharmazeutisch zulässige Salze und Ester davon" bezieht sich auf solche Salz- und Esterformen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die für einen pharmazeutischen Chemiker offensichtlich wären, d. h. solche, die nicht toxisch sind und welche die pharmakokinetischen Eigenschaften der genannten Verbindungen der vorliegenden Verbindung günstig beeinflussen würden. Solche Verbindungen mit günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften wären für den pharmazeutischen Chemiker offensichtlich, d. h. solche, die nicht toxisch sind und die derartige pharmakokinetische Eigenschaften besitzen, um genügend Schmackhaftigkeit, Absorption, Verteilung, Verstoffwechselung und Ausscheidung zu verleihen. Andere Faktoren, naturgemäß näher an der Praxis, die ebenfalls bei der Auswahl wichtig sind, sind Kosten des Rohmaterials, einfache Kristallisation, Ausbeute, Stabilität, Hygroskopizität und Fließfähigkeit des sich ergebenden Arzneimittels als Bulkware.

[0025] Beispiele geeigneter Salze schließen die Salze der Bromwasserstoff-, Jodwasserstoff-, Chlorwasserstoff-, Perchlor-, Schwefel-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Benzoe-, Mandel-, Methansulfon-, Hydroethanesulfon-, Benzolsulfon-, Oxal-, Pamoä-, 2-Naphthalinsulfon-, p-Toluolsulfon-, Cyclohexansulfamin- und Saccharsäure ein.

[0026] Beispiele geeigneter Ester schließen solche Ester ein, bei denen -COOH durch p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 2,4,6-Trimethylbenzyloxycarbonyl, 9-Anthryloxycarbonyl, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{COO-}$, Tetrahydrofuran-2-yloxycarbonyl, Tetrahydropyran-2-yloxycarbonyl, Fur-2-yloxycarbonyl, Benzoylmethoxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Pyridylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Tribrommethoxycarbonyl, t-Butyloxycarbonyl, t-Amyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, Triphenylmethoxycarbonyl, Adamantyloxycarbonyl, 2-Benzyloxyphenyloxycarbonyl, 4-Methylthiophenyloxycarbonyl oder Tetrahydropyran-2-yloxycarbonyl ersetzt ist.

[0027] Die bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in Tabelle 1 aufgeführt und schließen Verbindungen der folgenden Formel ein:



worin R¹ bis R⁷ und m gleichzeitig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

Tabelle 1

Verbg.	m	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	R ⁷
43 ^b	1	H	H	H	Ph	H
44 ^b	1	H	H	H	(4-CN)Ph	H
45 ^b	1	H	H	H	(3-OMe)Ph	H
48 ^b	1	H	H	H	(3-CN)Ph	H
50 ^b	1	H	H	H	(3-Cl)Ph	H
51 ^b	1	H	H	H	(4-F)Ph	H
52 ^b	1	H	H	H	(3-Me)Ph	H
53 ^b	1	H	H	H	(4-SMe)Ph	H
54 ^b	1	H	H	H	(3-F)Ph	H
55 ^b	1	H	H	H	(3-Cl-4-F)Ph	H
56 ^b	1	H	H	H	4-Pyr	H
57 ^b	1	H	H	H	Ph	Cl
58 ^b	1	H	H	H	(4-CN)Ph	Cl
59 ^b	1	H	H	H	(3-OMe)Ph	Cl
62 ^b	1	H	H	H	(3-CN)Ph	Cl
64 ^b	1	H	H	H	(3-Cl)Ph	Cl
65 ^b	1	H	H	H	(4-F)Ph	Cl
66 ^b	1	H	H	H	(3-Me)Ph	Cl
67 ^b	1	H	H	H	(4-SMe)Ph	Cl
68 ^b	1	H	H	H	(3-F)Ph	Cl
69 ^b	1	H	H	H	(3-Cl-4-F)Ph	Cl
70 ^b	1	H	H	H	4-Pyr	Cl

^a Racemat

^b (R)-Isomer

^c (S)-Isomer

[0028] Verbindungen der Formel (I) können in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, um Patienten (Menschen und andere Primaten) mit Störungen, die im Zusammenhang mit der Modulation des nikotinischen Acetylcholinrezeptors stehen, zu behandeln. Folglich sind die Verbindungen wirksam bei der Behandlung von Schmerz, Morbus Alzheimer, Gedächtnisverlust/Demenz oder einem Verlust von motorischer Funktion. Die Verbindungen sind besonders wirksam bei der Schmerzbehandlung.

[0029] Der bevorzugte Weg ist die orale Verabreichung, jedoch können Verbindungen auch durch intravenöse Infusion oder topische Verabreichung verabreicht werden. Orale Dosierungen liegen im Bereich von ungefähr 0,05 mg bis ungefähr 100 mg täglich. Einige Verbindungen der Erfindung können im Bereich von ungefähr

0,05 mg bis ungefähr 50 mg täglich oral dosiert werden, während andere im Bereich von ungefähr 0,05 mg bis ungefähr 20 mg täglich dosiert werden können. Bei Infusion eines Inhibitors können die Dosierungen im Bereich von ungefähr 1,0 bis $1,0 \times 10^4$ mg/min liegen, unter Zumischung eines pharmazeutischen Trägers über einen Zeitraum, der im Bereich von einigen Minuten bis einigen Tagen liegt. Zur topischen Verabreichung können die Verbindungen gemäß Formel (I) mit einem pharmazeutischen Träger in einer Konzentration von ungefähr 0,1 % Wirkstoff, bis ungefähr 10 % Wirkstoff, bezogen auf das Hilfsmittel, gemischt sein.

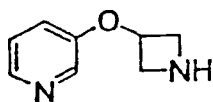
[0030] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können unter Verwendung üblicher pharmazeutischer Arzneistoffträger und Zubereitungstechniken hergestellt werden. Orale Dosierungsformen können Elixiere, Sirupe, Kapseln, Tabletten und ähnliches sein. Der typische feste Träger ist eine inerte Substanz, wie etwa Laktose, Stärke, Glukose, Methylcellulose, Magnesiumstearat, Dikalziumphosphat, Mannitol und ähnliches, und typische, flüssige orale Arzneistoffträger schließen Ethanol, Glycerin, Wasser und ähnliches ein. Alle Arzneistoffträger können, wenn nötig, mit Sprengmitteln, Verdünnungsmitteln, Granulierungsmitteln, Schmiermitteln, Bindemitteln und ähnlichem unter Verwendung gängiger Techniken, die denjenigen, die auf dem Fachgebiet, welches das Herstellen von Dosierungsformen betrifft, sachkundig sind, bekannt sind. Parenterale Dosierungsformen können unter Verwendung von Wasser oder einem anderen sterilen Träger hergestellt werden.

Spezifische Syntheseverfahren

[0031] Um die Erfindung zu veranschaulichen, werden die folgenden Beispiele 13-15 aufgenommen. Die Beispiele 1-12 sind Referenzbeispiele. Diese Beispiele schränken die Erfindung nicht ein. Ihr Zweck ist es, ein Verfahren zum Nacharbeiten der Erfindung vorzuschlagen. Diejenigen, die auf dem Fachgebiet sachkundig sind, können andere Verfahren zum Nacharbeiten der Erfindung, die für sie offensichtlich sind, auffinden. Allerdings werden diese Verfahren als vom Schutzzumfang dieser Erfindung umfaßt betrachtet.

[0032] Die Reagenzien wurden von Aldrich, Lancaster, Pfaltz & Bauer, TCI America bezogen, und sie wurden ohne weitere Reinigung verwendet. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Spektrometer vom Typ Bruker AC-300 aufgenommen. Chemische Verschiebungen wurden in Abhängigkeit von Tetramethylsilan (TMS) $\delta_{\text{H,C}} = 0,0$ ppm angezeigt. Die Spektren wurden bei Umgebungstemperatur unter Verwendung von DMSO-d_6 , CD_3OD oder CDCl_3 erhalten. Massenspektroanalysen wurden mit einem Fisons-Instrument (Hewlett-Packard HPLC-betriebenes Electrospray-MS-Instrument) durchgeführt. Analytische HPLC-Analysen wurden mit einem Hewlett Packard Flüssigkeitschromatographiesystem (YMC-Säule, 4 mm \times 50 mm, 4 mm C_{18} , 1,0 ml/min, 8 min Gradient von 95 % wäßrigem Medium (0,1 % TFA) bis 95 % CH_3CN (0,1 % TFA), 220 und 260 nm) durchgeführt.

Referenzbeispiel 1



3-(3-Azetidinyloxy)-pyridin

Schritt (a): 1-t-Butoxycarbonyl-3-hydroxyazetidin

[0033] 2,39 g (10 mmol) 1-(Diphenylmethyl)-3-hydroxyazetidin in 50 ml Ethanol wurden 239 mg Pd/C zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur 2 Tage hydrogeniert. Nach 2 Tagen wurde die Suspension durch „Celite“ filtriert und mit H_2O und MeOH gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Dem Rohprodukt wurden dann 50 ml einer Lösung, die 25 ml H_2O und 25 ml Dioxan enthielt, 2,62 g (12 mmol) di-t-Butyldikarbonat und 2,1 ml (12 mmol) DIEA bei Eisbadtemperatur zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur 5 Stunden rühren gelassen. Nach 5 Stunden wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Dem Rückstand wurden 100 ml H_2O und 100 ml Ethylacetat zugesetzt. Nach Abheben der wäßrigen Schicht wurde die organische Schicht mit H_2O (2 \times 50 ml) gewaschen und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (2 : 1, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 560 mg (32 %) eines klaren Öls zu gewinnen: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 4,48 (1H, m), 4,10 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,70 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Schritt (b): 3-(1-t-Butoxycarbonyl-3-azetidinyloxy)-pyridin

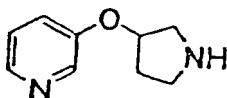
[0034] 315 mg (1,2 mmol) PPh_3 in 5 ml trockenem THF bei -20°C wurden 189 μl (1,2 mmol) DEAD tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde 10 min bei -20°C rühren gelassen.

[0035] Nach 10 min wurde eine Lösung, die 173 mg (1 mmol) N-Boc-3-Hydroxyazetidin und 2 ml trockenes THF enthielt, tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde wieder 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurden der Lösung 95 mg (1 mmol) 3-Hydroxypyridin sofort zugesetzt. Die Lösung wurde dann langsam auf 70°C erhitzt und bei 70°C über Nacht rühren gelassen. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (2 : 1, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 160 mg (64 % Ausbeute) eines gelben Öls zu gewinnen: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,23 (1H, m), 7,05 (1H, m), 4,92 (1H, m), 4,34-4,00 (2H, AB, $J = 6,6, 9,7$ Hz), 1,45 (9H, s).

Schritt (c): 3-(3-Azetidinyloxy)-pyridin

[0036] 160 mg (0,64 mmol) 3-(1-t-Butoxycarbonyl-3-azetidinyloxy)-pyridin wurden 6 ml einer Lösung, die 3 ml TFA und 3 ml CH_2Cl_2 enthielt, bei Eisbadtemperatur zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 50 min bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach 50 min wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (9 : 1 : 0,05, CHCl_3 : MeOH : konz. NH_4OH) gereinigt, um 62 mg (67 %) eines weißen Feststoffs zu gewinnen: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (2H, br s), 7,38 (2H, br d), 5,24 (2H, br s), 4,58 (2H, br d), 4,20 (2H, br d, $J = 9,8$ Hz); Massenspektrum (ESI) m/z 151,7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenzbeispiel 2



3-(3-Pyrrolidinyloxy)-pyridin

Schritt (a): 1-t-Butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidin

[0037] 831 μl (10 mmol) 3-Hydroxypyrrolidin wurden 50 ml einer Lösung, die 25 ml H_2O und 25 ml Dioxan enthielt, 2,62 g (12 mmol) Di-t-Butyldikarbonat und 2,1 ml (12 mmol) DIEA bei Eisbadtemperatur zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur 5 Stunden rühren gelassen. Nach 5 Stunden wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Dem Rückstand wurden 100 ml H_2O und 100 ml Ethylacetat zugesetzt. Nach Abheben der wäßrigen Schicht wurde die organische Schicht mit H_2O (2 \times 50 ml) gewaschen und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (2 : 1, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 1,6 g (85,6 %) eines klaren Öls zu gewinnen: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 4,35 (1H, m), 3,41-3,25 (4H, m), 1,95 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Schritt (b): 3-(1-t-Butoxycarbonyl-3-pyrrolidinyloxy)-pyridin

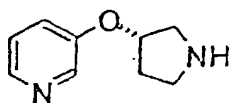
[0038] 755 mg (2,88 mmol) PPh_3 in 15 ml trockenem THF bei -20°C wurden 453 μl (2,88 mmol) DEAD tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurde eine Lösung, die 450 mg (2,4 mmol) 1-t-Butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidin und 5 ml trockenes THF enthielt, tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde erneut 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurden der Lösung 229 mg (2,4 mmol) 3-Hydroxypyridin sofort zugesetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht rühren gelassen. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (1 : 4, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 1,3 g des Produkts, das etwas Triphenylphosphinoxid enthielt, zu gewinnen.

Schritt (c): 3-(3-Pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0039] 1,3 g 3-(1-t-Butoxycarbonyl-3-pyrrolidinyloxy)-pyridin wurden 10 ml einer Lösung, die 5 ml TFA und 5 ml CH_2Cl_2 enthielt, bei Eisbadtemperatur zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 50 min bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach 50 min wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (9 : 1 : 0,05, CHCl_3 : MeOH : konz.

NH₄OH) gereinigt, um 120 mg (30,4 % Ausbeute in 2 Schritten) eines klaren Öls zu gewinnen: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,38 (2H, m), 5,00 (1H, m), 3,13-2,88 (4H, m), 2,20-1,95 (2H, m); Massenspektrum (ESI) m/z 165,6 (M+H⁺).

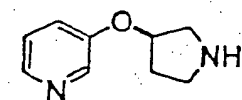
Referenzbeispiel 3



3-(3-(S)-Pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0040] Durch das Verfahren nach Beispiel 2, wobei das entsprechende 3-(R)-Hydroxypyrrolidin anstelle von 3-Hydroxypyrrolidin eingesetzt wurde, wurde 3-(3-(S)-Pyrrolidinyloxy)pyridin als ein klares Öl hergestellt: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,43-7,34 (2H, m), 5,00 (1H, m), 3,12-2,87 (4H, m), 2,20-1,92 (2H, m); Massenspektrum (ESI) m/z 165,6 (M+H⁺).

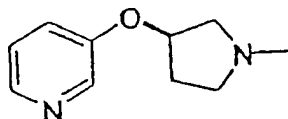
Referenzbeispiel 4



3-(3-(R)-Pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0041] Durch das Verfahren nach Beispiel 2, wobei das entsprechende 3-(S)-Hydroxypyrrolidin anstelle von 3-Hydroxypyrrolidin eingesetzt wurde, wurde 3-(3-(R)-Pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,43-7,34 (2H, m), 5,00 (1H, m), 3,13-2,89 (4H, m), 2,20-1,95 (2H, m); Massenspektrum (ESI) m/z 165,6 (M+H⁺).

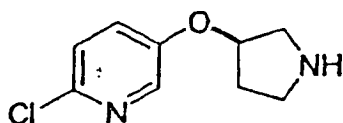
Referenzbeispiel 5



3-(1-Methyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0042] 164 mg (1 mmol) 3-(3-(R)-Pyrrolidinyloxy)-pyridin wurden 300 mg (10 mmol) Paraformaldehyd, 314 mg (5 mmol) NaCNBH₃ und 5 ml trockenes THF bei Raumtemperatur zugesetzt. Der Suspension wurden 2 ml Trifluoressigsäure tropfenweise zugesetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur über Nacht rühren gelassen. Am nächsten Tag wurde der Suspension langsam eine Mischung, die 20 ml 4N NaOH und Eischips enthielt, zugesetzt. Die Mischung wurde dann mit Ethylacetat (2 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (15 : 1, CHCl₃ MeOH) gereinigt, um 9 mg (5 %) eines klaren Öls zu gewinnen: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,12 (1H, m), 7,38 (2H, m), 4,99 (1H, m), 2,94-2,80 (3H, m), 2,52-1,93 (3H, m), 2,40 (3H, s); Massenspektrum (ESI) m/z 179,4 (M+H⁺).

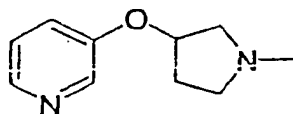
Referenzbeispiel 6



2-Chlor-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0043] Durch das Verfahren nach Beispiel 2, wobei das entsprechende 3-(S)-Hydroxypyrrolidin anstelle von 3-Hydroxypyrrolidin und 2-Chlor-5-hydroxypyridin anstelle von 3-Hydroxypyridin eingesetzt wurden, wurde 2-Chlor-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (1H, s), 7,50 (1H, dd, $J = 2,3, 8,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,28 (1H, s), 3,63-3,31 (4H, m), 2,34 (2H, m).

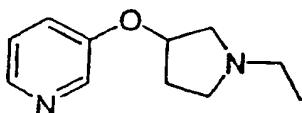
Referenzbeispiel 7



3-(1-Methyl-3-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0044] 629 mg (2,4 mmol) PPh_3 in 13 ml trockenem THF bei -20°C wurden 378 μl (2,4 mmol) DEAD tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurde eine Lösung, die 220 μl (2,0 mmol) 1-Methyl-3-hydroxypyrrolidin und 2 ml trockenes THF enthielt, tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde erneut 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurden der Lösung 190 mg (2,0 mmol) 3-Hydroxypyridin sofort zugesetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht rühren gelassen. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (9 : 1, CHCl_3 : MeOH) gereinigt, um 260 mg (72,9 %) eines klaren Öls zu gewinnen: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,22-7,13 (2H, m), 4,85 (1H, m), 2,89-2,76 (3H, m), 2,48-1,95 (3H, m), 2,40 (3H, s); Massenspektrum (ESI) m/z 179,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

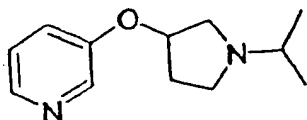
Referenzbeispiel 8



3-(1-Ethyl-3-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0045] Durch das Verfahren nach Beispiel 7, wobei das entsprechende N-Ethyl-3-hydroxypyrrolidin anstelle von N-Methyl-3-hydroxypyrrolidin eingesetzt wurde, wurde 3-(1-Ethyl-3-Pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,22-7,13 (2H, m), 4,87 (1H, m), 2,85 (3H, m), 2,58-1,95 (5H, m), 1,14 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); Massenspektrum (ESI) m/z 193,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

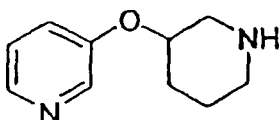
Referenzbeispiel 9



3-(1-Isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0046] Durch das Verfahren nach Beispiel 7, wobei das entsprechende N-Isopropyl-3-hydroxypyrrolidin anstelle von N-Methyl-3-hydroxypyrrolidin eingesetzt wurde, wurde 3-(1-Isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein hellgelbes Öl erzeugt: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J = 4,3, 1,1$ Hz), 7,23-7,13 (2H, m), 4,87 (1H, m), 3,08-1,97 (7H, m), 1,16 (3H, d, $J = 3,4$ Hz), 1,14 (3H, d, $J = 3,4$ Hz); Massenspektrum (ESI) m/z 207,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenzbeispiel 10



3-(3-Piperidinyloxy)-pyridin

Schritt (a): 1-t-Butoxycarbonyl-3-hydroxypiperidin

[0047] 1,38 g (10 mmol) 3-Hydroxypiperidin wurden 50 ml einer Lösung, die 25 ml H₂O und 25 ml Dioxan enthielt, 2,62 g (12 mmol) di-t-Butyldicarbonat und 2,1 ml (12 mmol) DIEA bei Eisbadtemperatur zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur 5 Stunden rühren gelassen. Nach 5 Stunden wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Dem Rückstand wurden 100 ml H₂O und 100 ml Ethylacetat zugesetzt. Nach Abheben der wässrigen Schicht wurde die organische Schicht mit H₂O (2 × 50 ml) gewaschen und unter reduziertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (1 : 1, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 1,97 g (98,0 %) eines weißen Feststoffs zu gewinnen: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3,86-3,50 (3H, m), 2,98-2,81 (2H, m), 1,92-1,73 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,36 (2H, m).

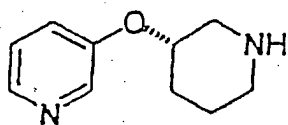
Schritt (b): 3-(1-t-Butoxycarbonyl-3-piperidinyloxy)-pyridin

[0048] 629 mg (2,4 mmol) PPh₃ in 13 ml trockenem THF bei -20°C wurden 378 µl (2,4 mmol) DEAD tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurde eine Lösung, die 402 mg (2,0 mmol) 1-t-Butoxycarbonyl-3-hydroxypiperidin und 2 ml trockenes THF enthielt, tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde erneut 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurden der Lösung 190 mg (2,0 mmol) 3-Hydroxypyridin sofort zugesetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht rühren gelassen. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (1 : 1, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 130 g des Produkts, das etwas Triphenylphosphinoxid enthielt, zu gewinnen.

Step (c): 3-(3-Piperidinyloxy)-pyridin

[0049] 130 mg 3-(1-t-Butoxycarbonyl-3-piperidinyloxy)-pyridin wurden 10 ml einer Lösung, die 5 ml TFA und 5 ml CH₂Cl₂ enthielt, bei Eisbadtemperatur zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 50 min bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach 50 min wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (9 : 1 : 0,05, CHOC₂H₅ : MeOH : konz. NH₄OH) gereinigt, um 83 mg (quantitative Ausbeute) eines klaren Öls zu gewinnen: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,13 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,49-7,34 (2H, m), 4,52 (1H, m), 3,20-2,80 (4H, m), 2,05-1,55 (4H, m); Massenspektrum (ESI) m/z 179,6 (M+H⁺).

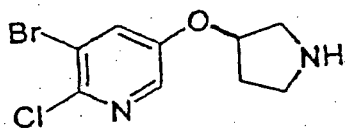
Referenzbeispiel 11



3-(3-(S)-Piperidinyloxy)-pyridin

[0050] Durch das Verfahren nach Beispiel 10, wobei das entsprechende 3-(R)-Hydroxypiperidin anstelle von 3-Hydroxypiperidin eingesetzt wurde, wurde 3-(3-(S)-Piperidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,13 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,49-7,34 (2H, m), 4,52 (1H, m), 3,20-2,80 (4H, m), 2,05-1,55 (4H, m); Massenspektrum (ESI) m/z 179,6 (M+H⁺).

Referenzbeispiel 12



2-Chlor-3-brom-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

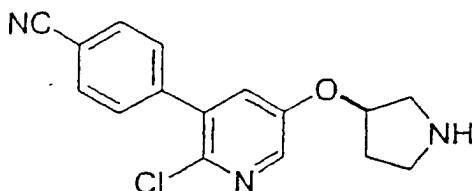
Schritt (a): 2-Chlor-3-brom-5-(1-t-butoxycarbonyl 3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0051] 3,15 g (12 mmol) PPh_3 in 100 ml trockenem THF bei -20°C wurden 1,89 ml (12 mmol) DEAD tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurde eine Lösung, die 1,87 g (10 mmol) 1-t-Butoxycarbonyl-3-(R)-hydroxypyrrolidin in 20 ml trockenem THF enthielt, tropfenweise zugesetzt. Die Lösung wurde erneut 10 min bei -20°C rühren gelassen. Nach 10 min wurden der Lösung 2,08 g (10 mmol) 2-Chlor-3-brom-5-hydroxypyridin sofort zugesetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht rühren gelassen. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (3 : 1, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 3,65 g (65 %) eines schaumigen Rückstands zu gewinnen: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,09 (1H, s), 3,66-3,32 (4H, m), 2,18 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Schritt (b): 2-Chlor-3-brom-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridine

[0052] Durch das Verfahren nach Beispiel 2c, wobei das entsprechende 2-Chlor-3-brom-5-(1-t-butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin eingesetzt wurde, wurde 2-Chlor-3-brom-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 5,09 (1H, s), 3,63-3,31 (4H, m), 2,34 (2H, m).

Beispiel 13



2-Chlor-3-(4-cyano)phenyl-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

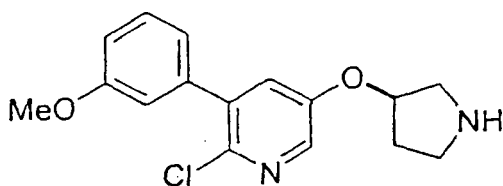
Schritt (a): 2-Chlor-3-(4-cyano)phenyl-5-(1-t-butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0053] 567 mg (1,5 mmol) 2-Chlor-3-brom-5-(1-t-butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin und 330 mg (2,25 mmol) 4-Cyanophenylboronsäure wurden 6 ml Toluol, 6 ml absolutes Ethanol, 1,25 ml [1 M] Na_2CO_3 , 63 mg (1,5 mmol) LiCl und 29 mg (0,025 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ unter N_2 bei Raumtemperatur zugesetzt. Die Suspension wurde langsam auf 80°C erhitzt und über Nacht bei 80°C rühren gelassen. Am nächsten Tag wurden die Überstände gesammelt und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie (5 : 2, Hexan : Ethylacetat) gereinigt, um 500 mg (83 %) eines schaumigen Rückstands zu gewinnen.

Schritt (b): 2-Chlor-3-(4-cyano)phenyl-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0054] Durch das Verfahren nach Beispiel 2c, wobei 490 mg (1,23 mmol) des entsprechenden 2-Chlor-3-(4-cyano)phenyl-5-(1-t-butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridins eingesetzt wurden, wurden 340 mg (75 %) 2-Chlor-3-(4-cyano)-phenyl-5-(3 (R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ -8,11 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 5,07 (1H, s), 3,34-2,91 (4H, m), 2,19-2,04 (2H, m).

Beispiel 14

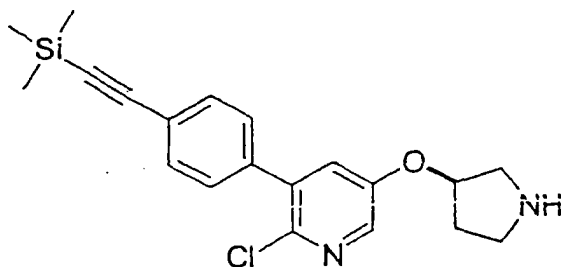


2-Chlor-3-(3-methoxy)phenyl-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0055] Durch das Verfahren nach Beispiel 13, wobei 570 mg (1,41 mmol) des entsprechenden 2-Chlor-3-(3-methoxy)phenyl-5-(1-t-Butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridins eingesetzt wurden, wurden 380 mg (72 %) 2-Chlor-3-(3-methoxy)phenyl-5-(3 (R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: $^1\text{H NMR}$

(300 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,38 (2H, m), 7,01 (3H, m), 5,06 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,16-2,90 (4H, m), 2,21-2,03 (2H, m).

Beispiel 15



2-Chlor-3-(4-trimethylsilylethynyl)phenyl-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

Schritt (a): 2-Chlor-3-(4-trimethylsilylethynyl)phenyl-5-(1-t-butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0056] 1,68 g (4,4 mmol) 2-Chlor-3-brom-5-(1-t-butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin in 45 ml trockenem THF wurden 4,5 ml Et₃N, 1,26 ml (8,9 mmol) Trimethylsilylacetylen, 257 mg (0,2 mmol) Pd (PPh₃)₄ und 42 mg (0,2 mmol) CuI bei Raumtemperatur zugesetzt. Die Suspension wurde langsam auf 70°C erhitzt und 4 Stunden bei 70°C rühren gelassen. Nach 4 Stunden wurde die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt und 3 Tage bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach 3 Tagen wurde das Rohprodukt konzentriert und durch Blitzchromatographie (6 : 1, Hexan Ethylacetat) gereinigt, um 1,3 g (74 %) eines gelben Öls zu gewinnen: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 5,07 (1H, s), 3,65-3,35 (4H, m), 2,16-2,00 (2H, m), 1,46 (9H, s), 0,26 (9H, s).

Schritt (b): 2-Chlor-3-(4-trimethylsilylethynyl)phenyl-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin

[0057] Durch das Verfahren nach Beispiel 2c, wobei 650 mg (1,66 mmol) des entsprechenden 2-Chlor-3-(4-trimethylsilylethynyl)phenyl-5-(1-t-butoxycarbonyl-3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridins eingesetzt wurden, wurden 380 mg (63 %) 2-Chlor-3-(4-trimethylsilylethynyl)phenyl-5-(3-(R)-pyrrolidinyloxy)-pyridin als ein klares Öl erzeugt: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,9 Hz), 5,09 (1H, s), 3,34-3,11 (4H, m), 2,19-2,10 (2H, m), 0,26 (9H, s).

Biologische Protokolle

Beispiel 1

α₄β₂ nikotinischer Acetylcholinrezeptor (α₄β₂ nAChR)

In vitro-Protokoll zur Bestimmung der Bindungsstärke von α₄β₂ nAChR-bindenden Liganden

[0058] Eine Bindung von ³H-Cytisin an neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren wurde erreicht, indem rohe Präparationen synaptischer Membranen aus dem cerebralen Cortex, Striatum und Hippocampus von Ratten verwendet wurden. Entweder frische oder gefrorene Membranen wurden in ungefähr 50 Volumen 10 mM HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure, pH 7,4) homogenisiert und bei 42.000 × g zentrifugiert. Die P₂-Fraktion wurde in ungefähr 40 Volumen 10 mM HEPES resuspendiert und bei 42.000 × g zentrifugiert. Dieser Schritt wurde wiederholt, und die P₂-Fraktion wurde in 25 Volumen (z. B. 1 g vom Original in 25 ml) eines Mediums, das Na⁺-HEPES-Puffer (10 mM, pH 7,4), 5 mM MgCl₂, 0,01 % pulverisiertes Rinderserumalbumin (BSA) und 100 mM NaCl enthielt, resuspendiert. Um die Bindungsreaktion auszulösen, wurden die Testverbindung (100 µl), Na-HEPES gepuffertes Inkubationsmedium (400 µl), ³H-Cytisin (250 µl) und die Suspension biologischer Membranen (250 µl) gemischt, und dann wurden die Proben bei 23°C 40 min inkubiert. Die Bindungsreaktion wurde durch Filtration unter Verwendung eines Zellernters von Brandell beendet, und die Menge an gebundenem ³H-Cytisin wurde für jede Probe unter Verwendung eines Wallac LKB 1205 Betaplate Flüssigkeitsszintillationszähler quantifiziert. Alle Testverbindungen wurden in einer Konzentration von 10 µM vierfach bestimmt. Die unspezifische Bindung wurde unter Verwendung von 10 µM (+)-Epibatidin bestimmt, um die Gesamtbindung von ³H-Cytisin an den α₄β₂ nAChR zu blockieren. Die Aktivität jeder Testverbindung wurde wie folgt berechnet:

Nach Korrektur anhand der unspezifischen Bindung wurde die Hemmung der spezifischen Bindung (Gesamt-

bindung – unspezifische Bindung) in % berechnet. Jede aktive Verbindung wurde weiter bei 5 Konzentrationen getestet, um eine Dosis-Wirkungs-Kurve zu erhalten. Die IC_{50} -wWerte wurden unter Verwendung des Programms Prism (GraphPad Software) zur nichtlinearen Regressionsanalyse bestimmt.

Beispiel 2

α_7 nikotinischer Acetylcholinrezeptor (α_7 nAChR)

In vitro-Protokoll zur Bestimmung der Bindungsstärke von α_7 nAChR-bindenden Liganden

[0059] Die Bindung von 3H -MLA (Methylcaconitin) an neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren wurde erreicht, indem rohe Präparationen synaptischer Membranen aus dem cerebralen Cortex, Striatum und Hippocampus von Ratten verwendet wurden. Entweder frische oder gefrorene Membranen wurden in ungefähr 50 Volumen 10 mM HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure, pH 7,4) homogenisiert und bei $42.000 \times g$ zentrifugiert. Die P_2 -Fraktion wurde in ungefähr 40 Volumen 10 mM HEPES resuspendiert und bei $42.000 \times g$ zentrifugiert. Dieser Schritt wurde wiederholt, und die P_2 -Fraktion wurde in 25 Volumen (z. B. 1 g vom Original in 25 ml) eines Mediums, das Na^+ -HEPES-Puffer (10 mM, pH 7,4), 5 mM $MgCl_2$, 0,01 % pulverisiertes Rinderserumalbumin (BSA) und 100 mM NaCl enthält, resuspendiert. Um die Bindungsreaktion auszulösen, wurden die Testverbindung (100 μ l), Na-HEPES gepuffertes Inkubationsmedium (400 μ l), 3H -MLA (250 μ l) und die Suspension biologischer Membranen (250 μ l) gemischt, und dann wurden die Proben bei $23^\circ C$ 40 min inkubiert. Die Bindungsreaktion wurde durch Filtration unter Verwendung eines Zellernters von Brandell beendet, und die Menge an gebundenem 3H -MLA wurde für jede Probe unter Verwendung eines Wallac LKB 1205 Betaplate Flüssigkeitsszintillationszähler quantifiziert. Alle Testverbindungen wurden in einer Konzentration von 10 μ M vierfach bestimmt. Die unspezifische Bindung wurde unter Verwendung von 10 μ M MLA bestimmt, um die Gesamtbindung von 3H -MLA an den α_7 nAChR zu blockieren. Die Aktivität jeder 1Testverbindung wurde wie folgt berechnet:

Nach Korrektur anhand der unspezifischen Bindung wurde die Hemmung der spezifischen Bindung (Gesamtbindung – unspezifische Bindung) in % berechnet. Jede aktive Verbindung wurde weiter bei 5 Konzentrationen getestet, um eine Dosis-Wirkungs-Kurve zu erhalten. Die IC_{50} -wWerte wurden unter Verwendung des Programms Prism (GraphPad Software) zur nichtlinearen Regressionsanalyse bestimmt.

Biologische Daten

[0060] Tabelle 2 stellt die Testergebnisse aus den biologischen Protokollen für die Verbindungen der Beispiele 1 bis 15 dar, die durch die spezifischen Syntheseverfahren verfügbar gemacht wurden.

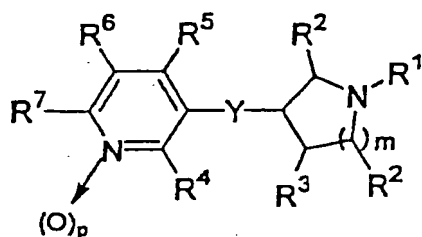
Tabelle 2

Bsp. Nr.	$\alpha_4\beta_2$ (nM)	α_7 Inhibition bei 10 μ M
1	46 ^a	21
2	209	-15
3	449	5
4	45	11
5	544	20
6	466	20
7	92	22
8	71 ^a	18
9	30 ^a	19
10	204	19
11	673	86
12	94	11
13	22	26
14	58	33
15	25	22

^a % Inhibition bei 10 μ M

Patentansprüche

1. Verbindung mit der allgemeinen Formel:



wobei

m ausgewählt ist aus 0, 1 oder 2;

p ausgewählt ist aus 0 oder 1;

Y ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, S, S(O) und S(O)₂;

R¹ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H-, HO-, O-, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-alkyl-, -C(O)C₁₋₆-Alkyl-, -C(O)Phenyl-, -C(O)C₁₋₆-Alkylphenyl-, -C(O)OC₁₋₆-Alkyl-, -C(O)OPhenyl-, -C(O)NHC₁₋₆-Alkyl-, -C(O)N(C₁₋₆-Alkyl)₂ und -C(O)NHPhenyl; wobei R¹ wahlweise an einem Kohlenstoffatom mit ein bis drei Substituenten R^a substituiert ist; wobei R^a unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Hydroxyc₁₋₄-Alkyl-, Carbomethoxy-, Acetoxy-, Nitro-, Cl-, Br- und F-; R² unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H-, C₁₋₆-Alkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-; wobei Heteroaryl- eine monozyklische aromatische Kohlenwasserstoff-Gruppe mit fünf bis sechs Ringatomen ist, mit mindestens einem Kohlenstoffatom, das den Anknüpfungspunkt darstellt, mit einem bis drei Kohlenstoffatomen, die im Fall von sechs Ringatomen durch N ersetzt sind, mit einem Kohlenstoffatom, das im Fall von fünf Ringatomen durch O, S oder N ersetzt ist, und wahlweise mit bis zu drei zusätzlichen Kohlenstoffatomen, die durch N ersetzt sind;

R³ ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus H-, C₁₋₆-Alkyl-, Cl-, Br- und F-; unter der Voraussetzung, daß, falls

m 0 ist, R³ nicht Cl, Br oder F ist; und

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Radikalen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

a) Phenylradikalen

b) bicyklischen Radikalen; wobei das Radikal unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Naphthyl, Biphenyl, Chinolin, Indolizin, Indol, Isoindol, Indolin, Benzofuran, Indazol, Benzimidazol, Purin, Chinolizin, Cinnolin, Quinoxalin, Phthalazin und Quinazolin;

c) heterozyklischen Radikalen; wobei das Radikal unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Furyl, Thienyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Indolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Chinolinyl und Isochinolinyl;

d) Aryl- und Heteroaryl-Radikalen; wobei das Radikal unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus jeder der Gruppen a) bis c); wobei das Radikal substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Haloalkyl, C₁₋₆Alkoxy, C₁₋₆AlkoxyC₁₋₆Alkyl, C₁₋₆AlkoxyC₁₋₆Alkoxy, C₁₋₆Thioalkyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Nitro und C₁₋₆Alkylamino, wobei jedes endständige Kohlenstoffatom ersetzt sein kann durch eine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carboxyl und C₂₋₆Alkoxycarbonyl; und

e) einem Halogenatom: -Br, -Cl, -F oder -I;

vorausgesetzt, daß mindestens einer der Reste R⁴, R⁵, R⁶ oder R⁷ ein Radikal ist, ausgewählt aus den oben bezeichneten Gruppen a) bis d);

und pharmazeutisch akzeptablen Salzen und Estern davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein selektiver Modulator des nikotinischen Acetylcholinrezeptors ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein Antagonist des nikotinischen Acetylcholinrezeptors ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein Agonist des nikotinischen Acetylcholinrezeptors ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Butyl, t-Pentyl, n-Pentyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methyl-1-butyl-3-yl, 4-Dimethylaminobenzoyl, 2-Hydroxymethylbenzoyl, Acetyl, t-Butyloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, 4-Methoxyphenoxycarbonyl, 4-Carbomethoxyphenoxycarbonyl, 4-Methylphenoxycarbonyl, 2,6-Dimethylphenoxycarbonyl, 1-Acetoxy-1-methylethoxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Butyl, t-Pentyl, n-Pentyl, Phenyl, Thienyl und Pyridyl.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cl, Br, F, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Butyl, t-Pentyl und n-Pentyl.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R³ Wasserstoff ist.

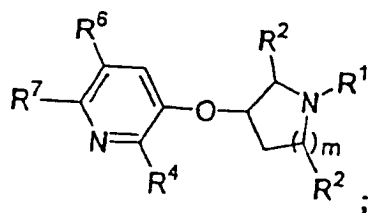
9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyrrol, Pyridin, Oxazol, Thiazol, Oxazin, Thiadiazol, Furan, Thiophen, Pyrazol, Imidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Triazol, Triazin und Tetrazol.

10. Verbindung nach Anspruch 1, wobei das genannte pharmazeutisch akzeptable Salz ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Bromwasserstoff-, Jodwasserstoff-, Chlorwasserstoff-, Perchlor-, Schwefel-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Benzoe-, Mandel-, Methansulfon-, Hydroethansulfon-, Benzolsulfon-, Oxal-, Pamo-, 2-Naphthalinsulfon-, p-Toluolsulfon-, Cyclohexansulfam- und Saccharsäure.

11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei der pharmazeutisch akzeptable Ester ein Ester ist, bei dem -CO-OH ersetzt ist durch p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 2,4,6-Trimethylbenzyloxycarbonyl, 9-Anthryloxycarbonyl, CH₃SCH₂COO-, Tetrahydrofur-2-yloxycarbonyl, Tetrahydropyran-2-yloxycarbonyl, Fur-2-uloxycarbonyl, Benzoylmethoxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Pyridylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromethoxycarbonyl, t-Butyloxycarbonyl, t-Amyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, Triphenylmethoxycarbonyl, Adamantylloxycarbonyl, 2-Benzyloxyphenyloxycarbonyl, 4-Methylthiophenyloxycarbonyl

oder Tetrahydropyran-2-yloxy-carbonyl.

12. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung folgende allgemeine Formel aufweist:



wobei die Reste R^1 bis R^7 und m gleichzeitig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

Verb.	m	R^1	R^2	R^4	R^6	R^7
43 ^b	1	H	H	H	Ph	H
44 ^b	1	H	H	H	(4-CN)Ph	H
45 ^b	1	H	H	H	(3-OMe)Ph	H
48 ^b	1	H	H	H	(3-CN)Ph	H
50 ^b	1	H	H	H	(3-Cl)Ph	H
51 ^b	1	H	H	H	(4-F)Ph	H
52 ^b	1	H	H	H	(3-Me)Ph	H
53 ^b	1	H	H	H	(4-SMe)Ph	H
54 ^b	1	H	H	H	(3-F)Ph	H
55 ^b	1	H	H	H	(3-Cl-4-F)Ph	H
56 ^b	1	H	H	H	4-Pyr	H
57 ^b	1	H	H	H	Ph	Cl
58 ^b	1	H	H	H	(4-CN)Ph	Cl
59 ^b	1	H	H	H	(3-OMe)Ph	Cl
62 ^b	1	H	H	H	(3-CN)Ph	Cl
64 ^b	1	H	H	H	(3-Cl)Ph	Cl

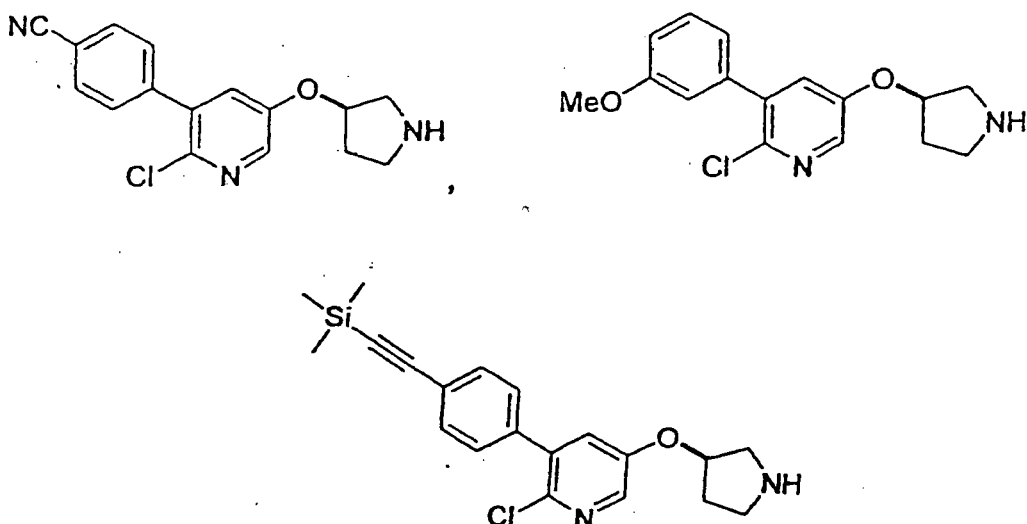
65 ^b	1	H	H	H	(4-F)Ph	Cl
66 ^b	1	H	H	H	(3-Me)Ph	Cl
67 ^b	1	H	H	H	(4-SMe)Ph	Cl
68 ^b	1	H	H	H	(3-F)Ph	Cl
69 ^b	1	H	H	H	(3-Cl-4-F)Ph	Cl
70 ^b	1	H	H	H	4-Pyr	Cl

^aRacemat

^b(R)-Isomer

^c(S)-Isomer

13. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



14. Pharmazeutische Verbindung, die einen biologisch akzeptablen Träger oder ein biologisch akzeptables Verdünnungsmittel und eine wirksame Menge einer Verbindung, definiert wie in einem der Ansprüche 1 bis 13, umfaßt.

15. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 13 definiert, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie in Anspruch 14 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung zum Behandeln eines Leidens oder einer Erkrankung, deren Pathogenese durch Modulation des nikotinischen Acetylcholinrezeptors reguliert werden kann.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei das Leiden oder die Erkrankung akuter oder chronischer Schmerz ist und die Verbindung oder Zusammensetzung verwendet wird, um eine Analgesie herbeizuführen; oder Morbus Alzheimer, Gedächtnisverlust, Demenz oder ein Verlust der motorischen Funktion ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen