Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE No. 05-1152

TÍTULO AMIDAS DE ACIDOS 2-HETEROARILCARBOXILICOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/439; A61P 25/00

71. **SOLICITANTE** BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO Leverkusen, República Federal de Alemania

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 433.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 07/01/2005

SS QF

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001152 00000000 Folios: 489 ión
Fecha (AMD): 2005-01-07 17:06:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG** sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: D-51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen, República Federal de Alemania	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número: _____
3 **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número: 438.019 T.P. 31.929

4 **INVENTOR (ES) (72)**

1. **Joachim LUITHLE**
Kastanienallee 29a,
42489 Wülfrath,
República Federal de Alemania

2. **Frank-Gerhard BÖSS**
12 The Glen, London Road,
Berkshire SL5 7DF,
Reino Unido

3. **Christina ERB**
Uhlandstr. 4,
65830 Kriftel,
República Federal de Alemania

4. **Frank-Thorsten HAFNER**
Nützenberger Str. 206,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5. **Katrin SCHNIZLER**
Odenwaldstr. 21,
63517 Rodenbach
República Federal de Alemania

6. **Timo FLESSNER**
Egenstr. 64,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

7. **Marja VAN KAMPEN**
Flehenstr. 200,
40223 Düsseldorf,
República Federal de Alemania

8. **Franz-Josef VAN DER STAAY**
Saturnus Weg 10,
8251 BB Dronten,
República Federal de Alemania

2

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05735 Fecha: 02 de junio de 2003

Publicación Interancional No. WO 03/104227 A1 Fecha: 18 de diciembre de 2003

(6) **Título (54)**

AMIDAS DE ÁCIDOS 2-HETEROARILCARBOXÍLICOS

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 453/02, A61K 31/439, A61P 25/00

(8) **Prioridad** SI ☒ NO ☐

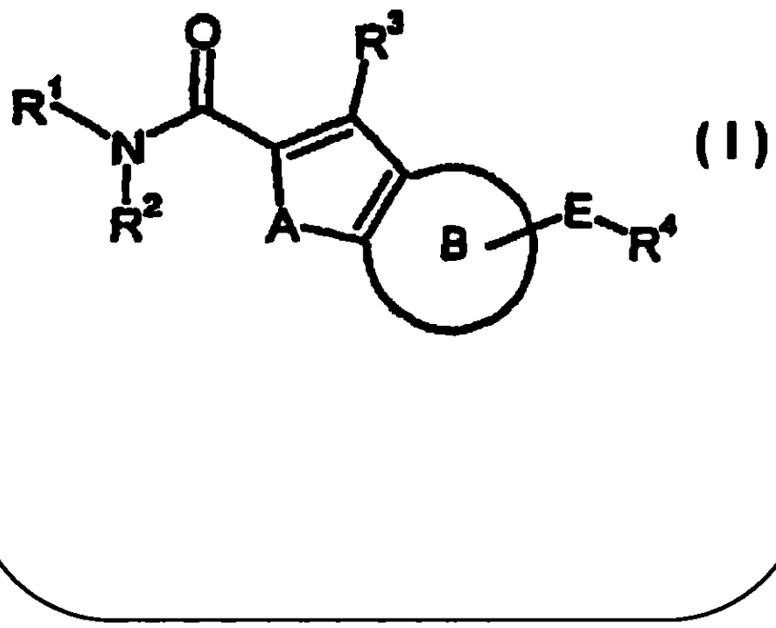
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	10 de junio de 2002	10225536.9
DE	06 de diciembre de 2002	10257078.7
DE	10 de diciembre de 2002	10257537.1
DE	13 de febrero de 2003	10305922.9

(9) **Comprobante de pago No.:** 05 – 101 **Fecha:** 03 de enero de 2005

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud po:
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ **Declaraciones.** De acuerdo con las Reglas 4.19 ítem ii y 51bis.1, párrafo a ítem ii, del PCT, sobre la autorización de la compañía solicitante para solicitar y recibir una patente, como empleador de los inventores de la misma.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☒ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ **Otros:** Traducción de las declaraciones contenidas en la solicitud PCT, con relación a la autorización del solicitante a solicitar y obtener una patente como empleador de los inventores.
  Forma PCT/IB/306 que notifica el cambio de solicitante de la compañía Bayer Aktiengesellschaft a Bayer HealthCare AG.

11 **FIGURA CARACTERISTICA:** 3



(I)

12 Solicito la concesión de la patente, **NOMBRE:** EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

CO

Nil-Apostille

4

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of
51368 Leverkusen, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su tercero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney to the above named attorneys at law so that they may obtain the

26 ENE 2005

PABLO BENOEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS

Le A 35 361-CO

...ncia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos ...s para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o ..., ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden ...istrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los ...nales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes ...ntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y ...iseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ *mandamus*, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and *suits* instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.February 2004

en/in Leverkusen

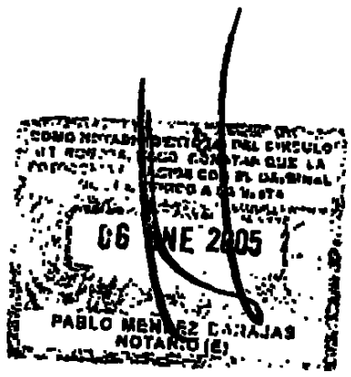
por/by _____

_____

Firma / Signature

pp. Dr. Wolfgang Ehrenstein

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)



RTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

Iscrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____

auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____
_____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
_____,
que la dirección de dicha compañía es _____
_____
_____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

_____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
_____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of ___
_____
of the company _____
_____,
a company currently existing and organized under the laws of ___
_____
_____,
that the address is _____
_____
_____,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____

On _____

_____
El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

ENE 2005

PABLO [illegible] ARAJAS
NOTARIO

.....
.....

© CAVELIER ABOGADOS

7

N . Section 259 of the d cument register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Wolfgang Ehrenstein

of the following business address:

Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Wolfgang Ehrenstein involved in this Certification is active and exists as legal entity.

Notary Public

DIRK HEIDERHOFF
NOTAR IN LEVERKUSEN

COMO NOTARIO SEXTO(6) DEL CIRCULO DE COGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ES TENIDO A LA VISTA

06 ENE 2005

PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO

URNr. 259/2004

Ich beglaubige die vor mir vollzogene Unterschrift von

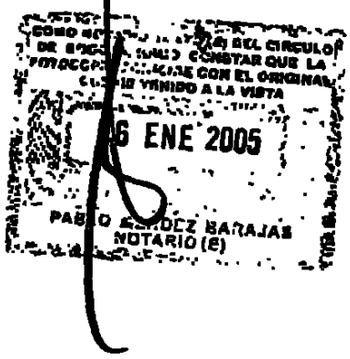
Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 11. Februar 2004

Notar



Kostenberechnung
Bü 141, 104 KostO.
Wert: [illegible]
G [illegible] EUR 19,-
Geb. 5 /50 EUR 13,-
Umsatzsteuer [illegible] EUR 5,22
Zus. EUR 38,22
gez.: Heiderhoff, Notar

06 ENE 2005
PABLO [illegible]
[illegible]

Präsident des Landgerichts Köln

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

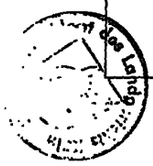
   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dirk Heiderhoff
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 657/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Celebe



URNr. 300/2004

Ich beglaubige die vor mir vollzogene Unterschrift von

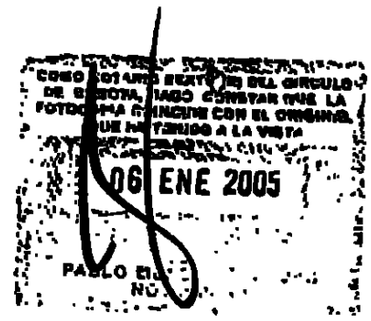
Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

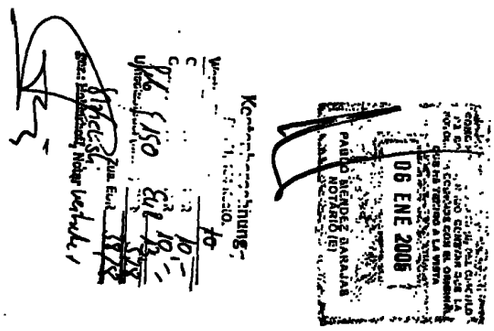
- ausgewiesen durch den Reisepass -.

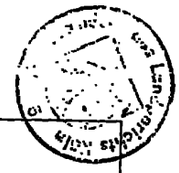
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 18. Februar 2004

Notarvertreter
(Klaus Striewski)







APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notarassessor Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter des Notars

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

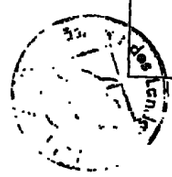
5. in Köln 6. am 04.03.2004

7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 658/04

9. Stempel 10. Unterschrift

Callebe



10

N . Secti n 300 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Frank Burkert

of the following business address:

Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Frank Burkert involved in this Certification is active and exists as legal entity.

Deputy Notary Public

DIRK HEIDERHOFF NOTAR IN LEVERKUSEN

COMO NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 ENE 2005

PABLO MENDEZ BANAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCIÓN OFICIAL 077/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **BAYER HEALTHCARE**, EMPRESA DOMICILIADA EN **51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA**, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. DADO Y FIRMADO HOY 11 DE FEBRERO DE 2004 EN LEVERKUSEN. FIRMADO: DR. WOLFGANG EHRENSTEIN

SECCIÓN 259 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Wolfgang Ehrenstein con la siguiente dirección:

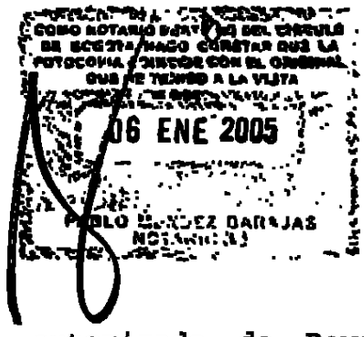
BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA



quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Wolfgan Ehrenstein quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

SECCIÓN 300 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Frank Burket con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Frank Burkert quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

A continuación aparecen dos apostillas numeradas respectivamente como 658/04 y 657/04 y fechadas el 04.03.2004.

COLO- 14033-841-001-6

ECN//ID-005458/WPCL002G

Bogotá, 19 de marzo de 2004.

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 ENE 2005

PABLO MENDEZ GARAJAS
NOTARIO (E)

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
[illegible]
Res. 541 Febrero de 19[illegible]

MINISTERIO DE
RELACIONES EXT[illegible]

215540

Eduardo Calado

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
[illegible] DEL TEXTO

[illegible] 1:01

[illegible]CIONES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 24 MAR 2004

COMO NOTARIO [illegible] DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 ENE 2005
PABLO MENDEZ [illegible]JAS
NOTARIO [illegible]

TRADUCCION OFICIAL No. 10091

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 11 de febrero 2004 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Wolfgang Ehrenstein y Dr. Frank Burkert. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores.

Certificación en inglés de la firma del Dr. Ehrenstein por el notario de Leverkusen, Dirk Heiderhoff.

Fdo.: firma ilegible - Sello redondo en tinta:

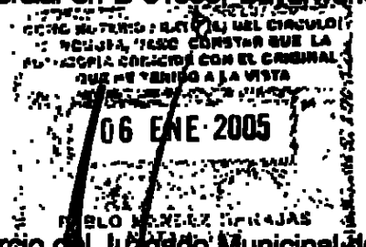
Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

Protocolo notarial 259/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en D-51368 Bayerwerk, Alemania,

- a quien conozco en persona -.



Certifico, por haber tenido la vista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

14

Leverkusen, 11 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible, Notario

(Hilo y oblea notarial)

Costas
Art. 141, 154 KostO
Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	EUROS 5,28
Total	EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

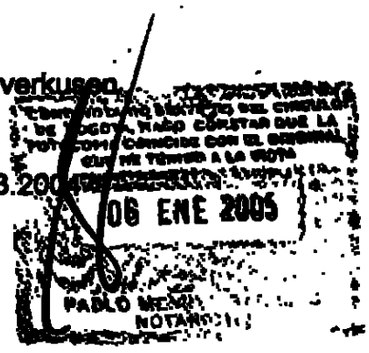
APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia 6. El 04.03.2004



7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia
8. bajo el No 657/04
9. Sello 10. Firma
El Presidente del Fdo.: firma ilegible
Tribunal Regional de Colonia Caliebe

LUZ ARRIAGA DE HERRER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

21545
Luz Amaya
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1:02

YES

06 ENE 2005

15

Protocolo notarial 300/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

2. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- quien se identificó con su pasaporte -.

Certifico, por haber tenido la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 18 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible,
Notario suplente
(Klaus Striewski)

(Hilo y oblea notarial)

Costas
Art. 141, 154 KostO
Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	EUROS 5,28
Total	EUROS 38,28

Fdo.: firma ilegible
Striewski, notario suplente

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 ENE 2005
PABLO MENDEZ BA...
NOTARIO

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

16

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario suplente oficial del notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia 6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 658/04

9. Sello 10. Firma

El Presidente del Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia Caliebe

ES TRADUCCIÓN FIEL COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

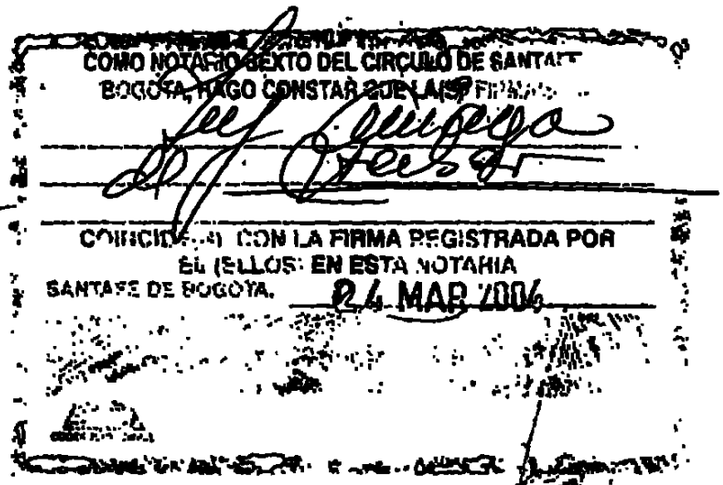
Bogotá, 17 de marzo 2003.

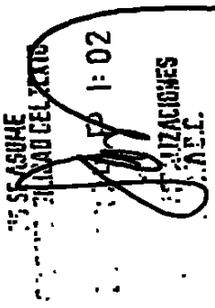
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

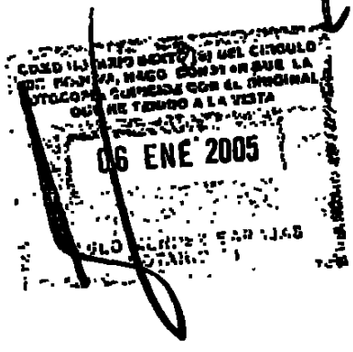
C. 3445

06 ENE 2005

NOTARIO (E)







COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 24 MAR 2006

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
21554-6
(Vº Amigo)
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 ENE 2005

PCT/EP03/05735

PATENT COOPERATION TREATY

Ausl.-Gr.
A. Reuter

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
Germany

Bayer AG
Bayer Business Services
Law and Patents
09. Dez. 2003
EINGANG

Date of mailing (day/month/year)	
28 November 2003 (28.11.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
LeA 36131-WO	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP03/05735	02 June 2003 (02.06.03)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 51368 Leverkusen Germany	DE	DE
	Telephone No.: 0214/30 71166	
	Facsimile No.: 0214 30 53482	
	Teleprinter No.:	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany	DE	DE
	Telephone No.: 0214/30 71166	
	Facsimile No.: 0214 30 53482	
	Teleprinter No.:	

3. Further observations, if necessary:
Please note that the change also applies to the common representative and note the new address for correspondence as indicated in the addressee box above.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Telephone No. (41-22) 338 9895

Form PCT/IB/306 (March 1994)

005991982

BOLO IA032341009 9

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/104227 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 453/02, A61K 31/439, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05735

(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juni 2003 (02.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 25 536.9	10. Juni 2002 (10.06.2002)	DE
102 57 078.7	6. Dezember 2002 (06.12.2002)	DE
102 57 537.1	10. Dezember 2002 (10.12.2002)	DE
103 05 922.9	13. Februar 2003 (13.02.2003)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: LUITHLE, Joachim [DE/DE]; Kastanienallee 29a, 42489 Wülfrath (DE). BÖSS, Frank-Gerhard [DE/DE]; Auf dem Scheidt 29f, 42115 Wuppertal (DE). ERB, Christina [DE/DE]; Uhlandstr. 4, Krifel 65830 (DE). HAFNER, Frank-Thorsten [DE/DE]; Nützenberger Str. 206, 42115 Wuppertal (DE). SCHNITZLER, Katrin [DE/DE]; Odenwaldstr. 21, 63517 Rodenbach (DE). FLESSNER, Timo [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113 Wuppertal (DE). VAN KAMPEN, Marja [DE/DE]; Ahnenweg 2, 40219 Düsseldorf (DE). VAN DER STAAY, Franz-Josef [DE/DE]; Matthias-Claudius-Weg 15a, 53797 Lohmar (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

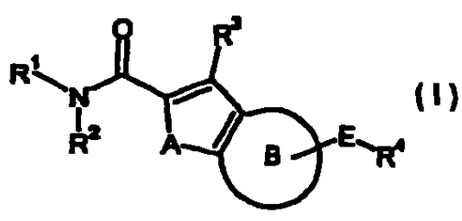
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

LeD 36131

(54) Title: 2-HETEROARYL CARBOXAMIDES

(54) Bezeichnung: 2-HETEROARYLCARBONSÄUREAMIDE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the novel 2-heteroaryl carboxamides according to formula (I), wherein R^1 represents 1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl, which is optionally replaced via the nitrogen atom by a group selected from the family C_1-C_4 alkyl, benzyl and oxy, A represents oxygen or sulfur, the ring B represents benzo or pyrido that are optionally replaced by the groups from the family of halogen, cyano, formyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, amino, C_1-C_6 alkyl and C_1-C_6 alkoxy, E represents C=C, aryl and heteroaryl, wherein aryl and heteroaryl may be replaced by groups from the family of halogen, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, amino, C_1-C_6 alkoxy and C_1-C_6 alkyl, and to the solvents, salts or solvents of salts of said compounds. The invention also relates to the use of said compounds in the production of drugs for the treatment and/or the prophylaxis of diseases and for improving perception, power of concentration, learning power and/or retentiveness of memory.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung. (I): in welcher R^1 1-Aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl, welches gegebenenfalls über das Stickstoffatom mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, Benzyl und Oxy substituiert ist, A Sauerstoff oder Schwefel, der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind, E C=C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkyl substituiert sein können, bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

WO 03/104227 A1

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

2-Heteroarylcarbonsäureamide

Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi et al., *Neuropharmacol.* 1995, *34*, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von α1-9- und β1-4,γ,δ,ε-Untereinheiten) oder identisch (α7-9) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee et al., *Annu. Rev. Physiol.* 1995, *57*, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte, wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur, vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani et al., *Biol. Psychiatry* 2001, *49*, 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des alpha7-Subtyps (α7-nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, *13*, 596-604). Der α7-nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide et al., *Mol. Neurobiol.* 1999, *20*, 1-16).

Bestimmte *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-heteroarylcarbonsäureamide zur Behandlung von u.a. Psychosen sind in der DE-A 37 24 059 beschrieben.

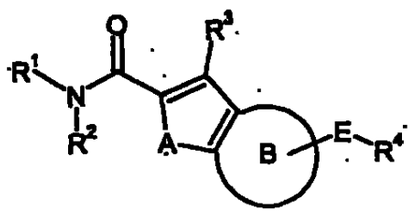
N-(Aza-bicycloalkyl)-heteroarylcarbonsäureamide, insbesondere *N*-(1-Aza-bicyclo-[2.2.2]oct-4-yl)-benzothiophen-3-carbonsäureamide, werden in der WO 93/15073 bzw. in der EP-A 485 962 als Zwischenstufen für die Synthese von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen offenbart.

Aus der US 4,605,652 und der EP-A 372 335 sind beispielsweise *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid und seine gedächtnisverbessernde Wirkung bekannt.

In JP-A 14 030 084 werden 1-Azabicycloalkane zur Behandlung von u. a. Demenz, Attention Deficit Hyperactivity Disorder und Lern- und Gedächtnisstörungen beschrieben.

Aus WO 02/44176, WO 02/085901, WO 01/60821, EP-A 1 231 212 und EP-A 1 219 622 sind weitere α7-nicotinische Acetylcholinrezeptor-Agonisten zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl, welches gegebenenfalls über das Stickstoffatom mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, Benzyl und Oxy substituiert ist,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_6-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylaminocarbonyl, Pyrrolyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Hydroxy, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei

C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Amino, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_6-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,

C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkoxy oder C_1-C_6-Alkylamino,

C_1-C_6-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkoxy, und Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sein können,

A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind,

und

E C=C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkyl substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Arginin, Lysin, Dimethylaminoethanol, Diethylamin, Triethylamin,

Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Diese Enantiomer- und Diastereomer-Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkoxy stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylrest. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, n-Propylamino, Di-n-propylamino, Isopropylamino, Diisopropylamino, tert.-Butylamino, Di-tert.-butylamino, n-Pentylamino, Di-n-pentylamino, n-Hexylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino, n-Hexyl-i-pentylamino.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkylcarbonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkylaminocarboxyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminocarboxylrest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylrest. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylaminocarboxyl, Dimethylaminocarboxyl, Ethylaminocarboxyl, Diethylaminocarboxyl, n-Propylaminocarboxyl, Di-n-propylaminocarboxyl, Isopropylaminocarboxyl, Diisopropylaminocarboxyl, tert.-Butylaminocarboxyl, Di-tert.-butylaminocarboxyl, n-Pentylaminocarboxyl, Di-n-pentylaminocarboxyl, n-Hexylaminocarboxyl, Di-n-hexylaminocarboxyl, Ethylmethylaminocarboxyl, Isopropylmethylaminocarboxyl, n-Butylethylaminocarboxyl, n-Hexyl-i-pentylaminocarboxyl.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminocarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylrest. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Di-n-propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, Diisopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, Di-tert.-butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, Di-n-pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, Di-n-hexylaminocarbonyl, Ethylmethylaminocarbonyl, Isopropylmethylaminocarbonyl, n-Butylethylaminocarbonyl, n-Hexyl-i-pentylaminocarbonyl.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminocarbonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylrest. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylaminocarbonylamino, Dimethylamino-

carbonylamino, Ethylaminocarbonylamino, Diethylaminocarbonylamino, n-Propylaminocarbonylamino, Di-n-propylaminocarbonylamino, Isopropylaminocarbonylamino, Diisopropylaminocarbonylamino, tert.-Butylaminocarbonylamino, Di-tert.-butylaminocarbonylamino, n-Pentylaminocarbonylamino, Di-n-pentylaminocarbonylamino, n-Hexylaminocarbonylamino, Di-n-hexylaminocarbonylamino, Ethylmethylaminocarbonylamino, Isopropylmethylaminocarbonylamino, n-Butylethylaminocarbonylamino, n-Hexyl-i-pentylaminocarbonylamino.

C_1-C_6-Alkylcarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.. Nicht-limitierende Beispiele umfassen: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, tert.-Butylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl.

C_1-C_4-Alkylsulfonylamino stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 4, bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methansulfonylamino, Ethansulfonylamino, n-Propansulfonylamino, Isopropansulfonylamino, tert.-Butansulfonylamino.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkoxycarbonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino, tert.-Butoxycarbonylamino, n-Pentoxycarbonylamino und n-Hexoxycarbonylamino.

C_3-C_6-Cycloalkylaminocarbonyl steht für einen 3- bis 6-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Cycloalkylaminocarbonylrest. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropylaminocarbonyl, Cyclobutylaminocarbonyl, Cyclopentylaminocarbonyl, Cyclohexylaminocarbonyl, Cycloheptylaminocarbonyl und Cyclooctylaminocarbonyl.

C_3-C_8- und C_5-C_6-Cycloalkylcarbonylamino steht für einen 3- bis 8-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Cycloalkylcarbonylamino-Rest. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropylcarbonylamino, Cyclobutylcarbonylamino, Cyclopentylcarbonylamino, Cyclohexylcarbonylamino, Cycloheptylcarbonylamino und Cyclooctylcarbonylamino.

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Hetero-Ringgliedern aus der Reihe N, O, S, SO, SO_2. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen 5- bis 8-gliedrige monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Hetero-Ringatomen aus der Reihe O, N und S wie Tetrahydrofuran-2-yl, Piperazinyl, N-Methylpiperazinyl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Perhydroazepinyl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Heterocyclylcarbonylamino steht für eine Carbonylaminogruppe, die mit einem mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aro-

matischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Hetero-Ringgliedern aus der Reihe N, O, S, SO, SO_2 verknüpft ist. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Carbonylaminogruppen verknüpft mit 5- bis 8-gliedrigen monocyclischen gesättigten Heterocyclylresten mit bis zu zwei Hetero-Ringatomen aus der Reihe O, N und S wie Tetrahydrofuran-2-ylcarbonylamino, Piperazinylcarbonylamino, N-Methylpiperazinylcarbonylamino, Pyrrolidin-2-ylcarbonylamino, Pyrrolidin-3-ylcarbonylamino, Pyrrolinylcarbonylamino, Piperidinylcarbonylamino, Morpholinylcarbonylamino und Perhydroazepinylcarbonylamino.

Heteroarylcarbonylamino steht für eine Carbonylaminogruppe, die mit einem mono- oder bicyclischen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom an die Carbonylaminogruppe gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen: Thienylcarbonylamino, Furylcarbonylamino, Pyrrolylcarbonylamino, Thiazolylcarbonylamino, Isoxazolylcarbonylamino, Oxadiazolylcarbonylamino, Oxazolylcarbonylamino, Imidazolylcarbonylamino, Tetrazolylcarbonylamino, Pyridylcarbonylamino, Pyrimidinylcarbonylamino, Pyridazinylcarbonylamino, Indolylcarbonylamino, Indazolylcarbonylamino, Benzofuranylcarbonylamino, Benzothiophenylcarbonylamino, Chinolinylcarbonylamino, Isochinolinylcarbonylamino.

Heterocyclylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, die mit einem mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Hetero-Ringgliedern aus der Reihe N, O, S, SO, SO_2 verknüpft ist. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Carbonylgruppen verknüpft mit 5- bis 8-gliedrigen monocyclischen gesättigten Heterocyclylresten mit bis zu zwei Hetero-Ringatomen aus der Reihe O, N und S wie Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, Piperazinylcarbonyl, N-

Methylpiperazinylcarbonyl, Pyrrolidin-2-ylcarbonyl, Pyrrolidin-3-ylcarbonyl, Pyrrolinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Morpholinylcarbonyl und Perhydroazepinylcarbonyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 10 Kohlenstoff-Ringatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkylthio stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nichts anderes angegeben ist, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo-[2.2.2]oct-3-yl bedeutet und R^2, R^3, R^4, A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 Wasserstoff oder Methyl bedeutet und R^1, R^3, R^4, A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 Wasserstoff bedeutet und R^1, R^3, R^4, A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 Wasserstoff oder Methyl bedeutet und R^1, R^2, R^4, A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 Wasserstoff bedeutet und R^1, R^2, R^4, A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder 6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet und R^1, R^2, R^3, A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher A ein Schwefelatom bedeutet und R^1, R^2, R^3, R^4, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher A ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1, R^2, R^3, R^4, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring B Benzo bedeutet, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Tri-

fluormethyl, Trifluormethoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert ist, und R^1, R^2, R^3, R^4, A und E die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher E Phenylen bedeutet, das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert ist, und R^1, R^2, R^3, R^4, A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher
in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder C_1-C_4-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_1-C_4-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, C_1-C_4-Alkylthio, C_1-C_4-Alkylcarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylaminocarbonyl, Pyrrolyl, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Hydroxy, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Amino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,

C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy oder C_1-C_4-Alkylamino,
C_1-C_4-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy, und
Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sein können,

A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sind,

und

E C≡C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher
in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 Wasserstoff,

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_1-C_4-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_4-Alkylcarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonylamino, C_3-C_6-Cycloalkyl-

aminocarbonyl, Pyrrolyl, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Hydroxy, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Amino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,

C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy oder C_1-C_4-Alkylamino,

C_1-C_4-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy, und Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sein können,

A Sauerstoff,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sind,

und

E C≡C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_6-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonylamino, Pyrrolyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Amino, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_6-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,
C_1-C_6-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkoxy, und Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sein können,

A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind,

und

E C≡C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkyl substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel(I), in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_6-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest Hydroxy substituiert ist,

A Sauerstoff oder Schwefel,

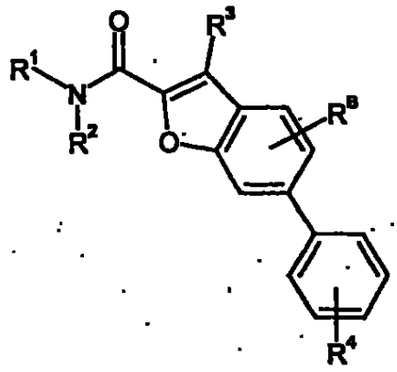
der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind,

und

E C=C, Arylen oder Heteroarylen, wobei Arylen und Heteroarylen durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



(Ia),

in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Hydroxyrest substituiert ist,

und

R^B Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia), in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

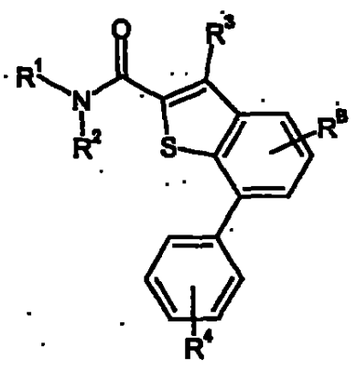
R^2 und R^3 Wasserstoff,

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder 6-gliedriges Heterocyclyl und

R^B Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C_1-C_4-Alkyl

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



(Ib),

in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Hydroxyrest substituiert ist, und

R^B Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ib), in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

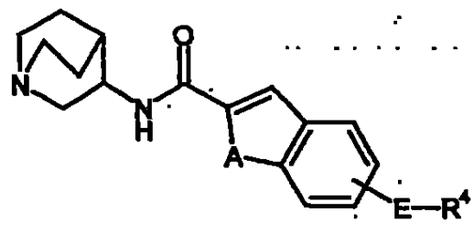
R^2 und R^3 Wasserstoff,

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder 6-gliedriges Heterocyclyl und

R^B Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C_1-C_4-Alkyl

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel

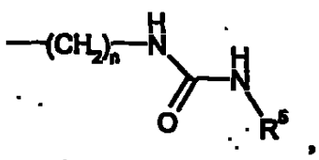


(Ic),

in welcher

E Phenylen,

R^4 C_1-C_6-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



wobei

R^5 C_1-C_6-Alkyl,

n null, 1, 2, 3 oder 4,

oder

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

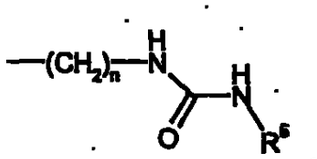
A Schwefel oder Sauerstoff,

bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

Bevorzugt betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

E Phenylen,

R^4 C_1-C_4-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C_3-C_6-Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



wobei

R^5 C_1-C_4-Alkyl,

n null, 1 oder 2,

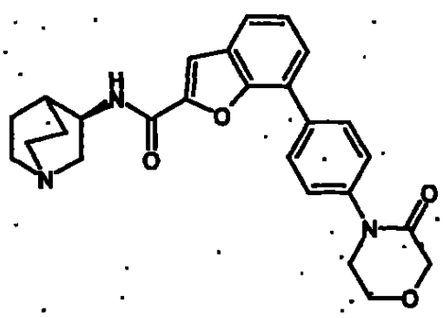
oder

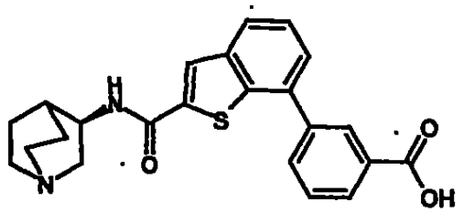
5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

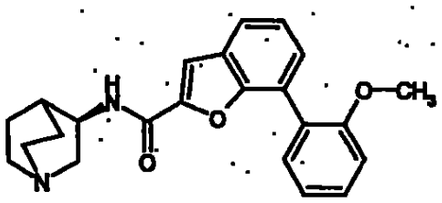
A Schwefel oder Sauerstoff,

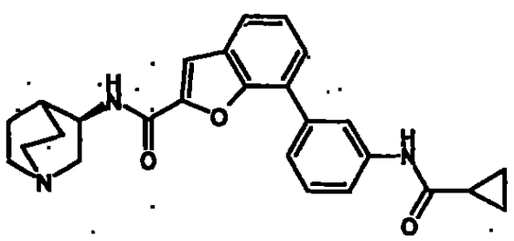
bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

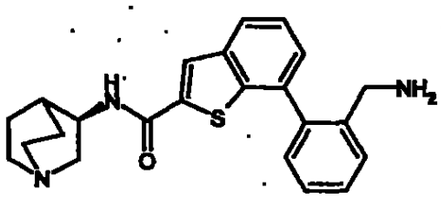
Besonders bevorzugt betrifft die Erfindung Verbindungen der folgenden Formeln

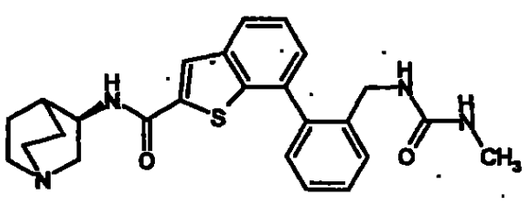


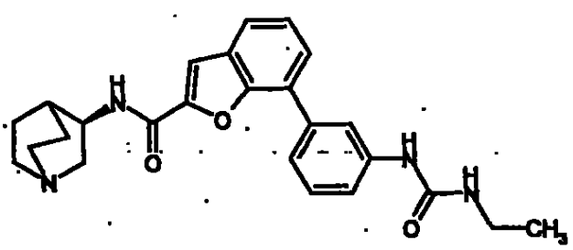












sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel

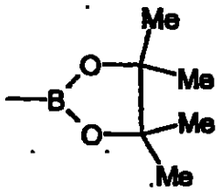
X^1-E-R^4 (II),

in welcher

R^4 die oben genannten Bedeutungen hat und

oder

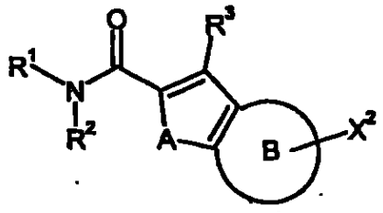
X^1 im Falle, dass E Arylen oder Heteroarylen bedeutet, für $-B(OH)_2$ oder



steht,

und im Falle, dass E -C≡C- bedeutet, für Wasserstoff steht,

mit einer Verbindung der Formel



(III),

in welcher

R^1, R^2, R^3, A und der Ring B die oben genannten Bedeutungen besitzen und

X^2 für Triflat oder Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, steht,

und gegebenenfalls

[A] die resultierenden Verbindungen (I) mit entsprechenden Alkylierungsreagentien am Chinuklidinstickstoffatom alkyliert, oder

[B] die resultierenden Verbindungen (I) mit geeigneten Oxidationsmitteln am Chinuklidinstickstoffatom oxidiert,

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen (II) und (III) findet im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Kupfer(I)iodid statt.

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder cyclische Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid und 1,2-Dimethoxyethan.

Als Übergangsmetallkatalysatoren werden bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-verbindungen, insbesondere Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), verwendet.

Als Basen werden Alkalihydroxide oder -salze wie Kaliumacetat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gegebenenfalls in Form ihrer wässrigen Lösungen, bevorzugt.

Verfahrensschritte [A] und [B] können in inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen von -30 bis 50 °C und bei Normaldruck durchgeführt werden.

Als Basen für Verfahrensschritt [A] können Alkalihydride wie Kalium- oder Natriumhydird, Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat eingesetzt werden.

Als Alkylierungsreagentien für Verfahrensschritt [A] können Alkylhalogenide wie Methyliodid oder Benzylhalogenide wie Benzylbromid eingesetzt werden.

Als Oxidationmittel für Verfahrensschritt [B] eignet sich besonders Wasserstoffperoxid oder Metachlorperbenzoesäure.

Die übergangsmetallkatalysierten Reaktionen können analog literaturbekannten Verfahren durchgeführt werden, z. B. Umsetzung mit Alkinen: vgl. N. Krause et al., *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 8551; mit Ketonen, Aromaten und Alkenen: vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, *15*, 178ff; Miyaura et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, *111*, 314; J. K. Stille, *Angew. Chem.* 1986, *98*, 504 und mit substituierten Aminen: vgl. S. L. Buchwald et al., *J. Organomet. Chem.* 1999, *576*, 125ff. (siehe auch J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, New York, 1995).

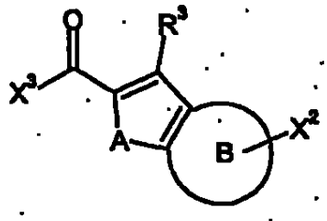
Die Verbindungen (II) sind bekannt oder lassen sich analog bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen (III) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel

$$R^1R^2NH \qquad (IV),$$

in welcher R^1 und R^2 die oben genannten Bedeutungen besitzen,

mit einer Verbindung der Formel



(V),

in welcher

R^3, X^2, A und der Ring B die oben genannten Bedeutungen besitzen und

X^3 für Hydroxy oder Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen (IV) und (V) erfolgt, falls X^3 für Halogen steht, im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroaromaten wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton oder 2-Butanon, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Carbonsäurenitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt sind Dioxan, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate und -hydrogencarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natriumhydrogen-

carbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin, und andere Basen wie DBU.

Die Umsetzung erfolgt, falls X^3 für Hydroxy steht, im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 50°C bei Normaldruck.

Der Begriff "inerte Lösungsmittel" umfasst beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroaromaten wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Carbonsäurenitrile wie Acetonitril und Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

Kondensationsmittel im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N,'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N*'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid); Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol; 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat; Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin; weiterhin Propanphosphonsäureanhydrid, Isobutylchloroformat, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetra-

fluoroborat (TPTU), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), und deren Mischungen.

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, das Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnukleophils wie beispielsweise 1-Hydroxybenztriazol (HOBt) zu verwenden.

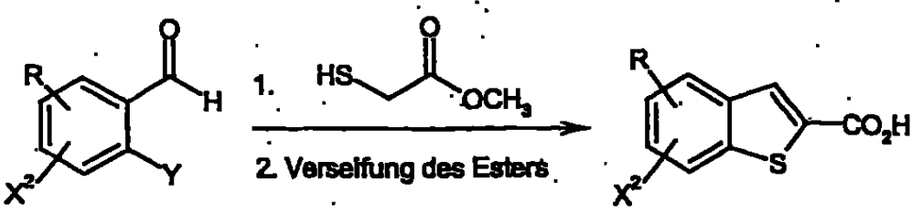
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate und -hydrogencarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, organische Basen wie Alkylamine z.B. Triethylamin, oder *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4- Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Besonders bevorzugt ist die Kombination von *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid.

Die Verbindungen (IV) und (V) sind bekannt oder lassen sich analog bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996).

So können beispielsweise substituierte Benzothiophen-2-carbonsäuren aus entsprechend substituierten 2-Halogenbenzaldehyden durch Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester (siehe z.B. A. J. Bridges et al., *Tetrahedron Lett.* 1992, *33*, 7499) und anschließender Verseifung des Esters erhalten werden:

Syntheseschema 1:

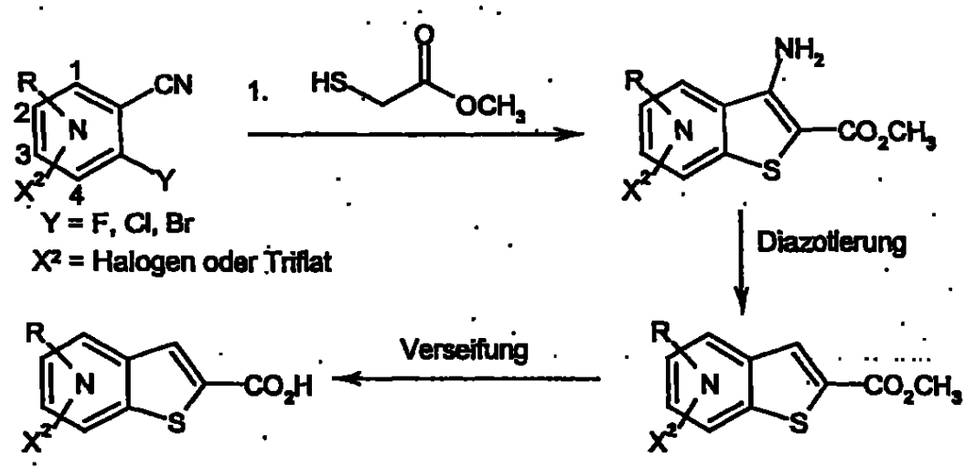


Y = F, Cl, Br

X² = Halogen oder Triflat

Zur Synthese der entsprechenden Pyrido-Derivate ist ausgehend von 2-Halogenbenzonitrilen eine Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester zu den 3-Aminobenzothiophen-2-carbonsäureestern möglich:

Syntheseschema 2:



Y = F, Cl, Br

X² = Halogen oder Triflat

Das in den Ring gezeichnete Stickstoffatom kann an einer der Positionen 1 bis 4 im Aromaten eine CH-Gruppe ersetzen.

Die Aminofunktion kann durch Diazotierung entfernt werden. Schließlich kann der Ester zur Zielverbindung verseift werden.

Substituierte Benzofuran-2-carbonsäuren sind z. B. gemäß D. Bogdal et al., *Tetrahedron* 2000, *56*, 8769 zugänglich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Sie wirken als Agonisten am α7-nAChR und zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als α7-nAChR-Agonisten eignen sie sich besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung, insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei „Mild cognitive impairment", Alters-assoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Alters-assoziierte Gedächtnisverluste, vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia"), post-traumatisches Schädel-Hirn- Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose auftreten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994) eingesetzt werden, ins-

besondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. **Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für α7-nAChR durch Inhibition von [^{3}H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen**

Der [^{3}H]-Methyllycaconitine-Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. in *Neuropharmacol.* 1999, *38*, 679-690 beschriebenen Methode.

Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v, 0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0,01 % (w/v) NaN_3, pH 7.4, 4°C) bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und die Suspension wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Das so erhaltene Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

Das P2-Pellet wird zweimal in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl, 1 mM $MgCl_2$, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, pH 7.4) suspendiert und die Suspension wird zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

Der Rückstand wird in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250µl (Membranproteinmenge 0.1 - 0.5 mg) in Gegenwart von 1-5 nM [^{3}H]-Methyllycaconitin 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz für 2.5 h bei 21°C inkubiert. Anschließend wird in Gegenwart von 1 µM α-Bungarotoxin oder 100 µM Nicotin oder 10 µM MLA (Methyllycaconitin) inkubiert.

Die Inkubation wird durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na_2HPO_4, 5 mM KH_2PO_4, 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethylenimin (PEI) eingelegt waren, beendet. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität wird durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC_{50}-Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [^{3}H]Methyllycaconitin wurde die Dissoziationskonstante K_i der Testsubstanz nach der Gleichung $K_i = IC_{50} / (1+L/K_D)$ bestimmt.

Anstelle von [^{3}H]-Methyllycaconitin können auch andere α7-nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [^{125}I]-α-Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	K_i-Wert (nM)
3	60
4	24
17	17
19	20
20	1.6
73	<1
75	<0.1
76	3.3
90	14
102	62
108	17
116	17
130	26
149	97
150	35
151	88
154	3
163	14
175	8.3
186	120

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

Der Test ist bei Blokland et al., *NeuroReport* 1998, *9*, 4205-4208; A. Ennaceur et al., *Behav. Brain Res.* 1988, *31*, 47-59; A. Ennaceur et al., *Psychopharmacology* 1992, *109*, 321-330; und Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, *337*, 125-136 beschrieben.

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspektieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung kann dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher im ersten Durchgang gesehene Objekt wiedererkennt. Sie wird dann das neue unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspektiert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die Zeit gemessen, die das adulte Tier das juvenile Tier investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das juvenile Tier herausgenommen und das adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das adulte Testtier mit Testsubstanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Behandlung kann das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst werden. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trials 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäße Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Formulierung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation kann in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös, erfolgen. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

DAD	Dioden-Array-Detektor
DBU	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4-*N,N*-Dimethylaminopyridin
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	*N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H_2O
HPLC	Hochdruck- / Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PBS	phosphate buffered saline (Phosphat-gepufferte Kochsalz-Lösung)
$PdCl_2(dppf)$	Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)chlorid
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Dichlor-bis-(triphenylphosphin)-palladium
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0)
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	*O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan

HPLC- und LC-MS-Methoden:

Methode 1 (HPLC):

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5 mL $HClO_4$ / L H_2O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temperatur: 30°C; Detektion: UV 210 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0 min 5% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 1.0 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS):

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 mL/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 mL/min → 4.5 min 0.75 mL/min → 5.5 min 1.25 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters 2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 95% A → 1.8 min 25% A → 1.9 min 10% A → 3.2 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS):

Flow-injection, Instrument: Micromass Platform LCZ + Quattro LCZ; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 30% A → 1.0 min 30% A; Fluss: 0.2 - 0.3 mL/min; HPLC: Instrument HP 1100; UV-Detektion: DAD.

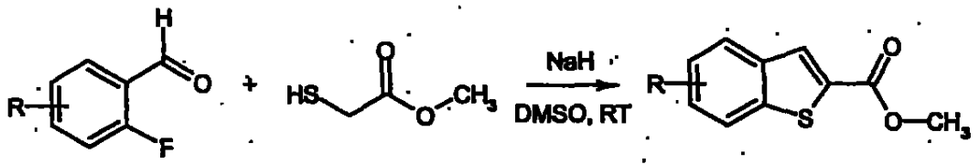
Methode 7 (HPLC):

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 mL $HClO_4$ / L H_2O, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 9 min 90% B; Fluss: 0.75 mL/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A

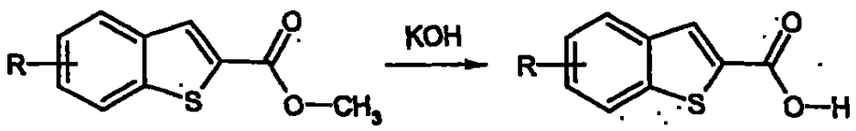
Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylestern:



Unter einer Argonatmosphäre werden 1.5 Äquivalente Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) in absolutem DMSO (0.60-1.26 M Suspension) vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden langsam 1.1 Äquivalente Mercaptoessigsäuremethylester zur Reaktionsmischung hinzugetropft, und man lässt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (ca. 15 min) bei Raumtemperatur rühren. 1.0 Äquivalente des entsprechenden Benzaldehyds werden in absolutem DMSO gelöst (1.60-3.36 M Lösung) und bei Raumtemperatur zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Beendigung der Reaktion (ca. 5-10 min) gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet und roh weiter umgesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B

Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren:



Der entsprechende 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (0.28-0.47 M Lösung) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung bei Raumtempe-

ratur über Nacht rühren. Im Vakuum wird das THF entfernt und die wässrige Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

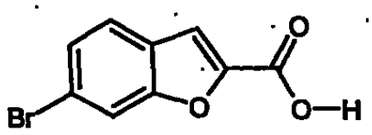
Allgemeine Arbeitsvorschrift C

Amidknüpfung zwischen 3-Chinuklidinamin und 2-Benzothiophen- bzw. 2-Benzofurancarbonsäuren:

1.0 eq. des entsprechenden enantiomeren 3-Chinuklidinamin-Hydrochlorids werden zusammen mit 1 eq. der Carbonsäure und 1.2 eq. HATU bei 0°C in DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 1.2 eq. *N,N*-Diisopropylethylamin wird das Gemisch bei RT gerührt. Nach 30 min. werden weitere 2.4 eq. *N,N*-Diisopropylethylamin zugegeben und über Nacht bei RT nachgerührt.

Beispiel 1A

6-Brom-1-benzofuran-2-carbonsäure



8.0 g (39.8 mmol) 4-Brom-2-hydroxybenzaldehyd und 1.47 g (3.98 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid werden zusammen mit 22 g (159.19 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 9.07 g (83.57 mmol) Chloressigsäuremethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. 100 mL THF und eine Lösung von 13.4 g (238.8 mmol) Kaliumhydroxid in 50 mL Wasser werden zugegeben und die Mischung wird anschließend über Nacht bei RT gerührt. Das THF wird unter reduziertem Druck entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wird mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Zur Feinreinigung wird über Kieselgel 60

(Merck, Darmstadt; Eluent: Toluol, Toluol-Essigsäure 50:1, Toluol-Essigsäure-Essigsäuremethylester 35:1:5) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 3.8 g (40 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

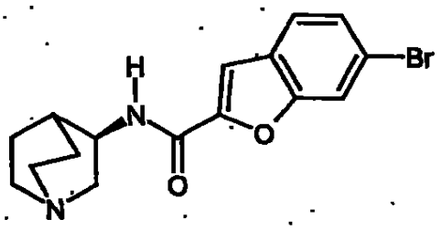
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.91 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 258 $(M+NH_4)^+$.

Beispiel 2A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



3.8 g (15.77 mmol) 6-Brombenzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 1A), 3.14 g (15.77 mmol) *(R)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 7.19 g (18.92 mmol) HATU, 7.34 g (56.76 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 50 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird sukzessive mit Methanol, Dichlormethan und erneut mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 90:10 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 5.14 g (85 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Für die Analytik wird eine kleine Menge mittels 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan in das Hydrochlorid überführt.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.55 (br. s, 1H), 9.22 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 3H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

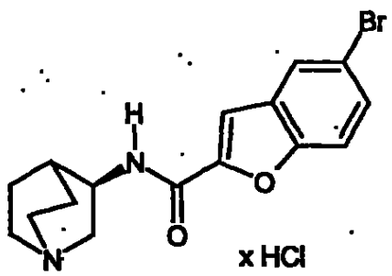
MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.49 min.

MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$.

Beispiel 3A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



240 mg (0.98 mmol) 5-Brombenzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *(R)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 450 mg (1.18 mmol) HATU, 460 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Abschließend wird das Produkt mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 202 mg (53% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.38 (br. s, 1H), 8.88 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.20 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H).

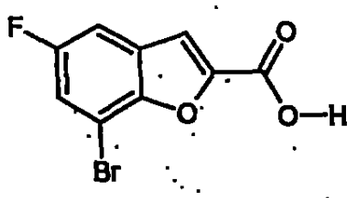
MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$ (freie Base).

LC-MS (Methode 3): R_t = 2.71 min.

MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 4A

7-Brom-5-fluor-1-benzofuran-2-carbonsäure



1.0 g (5.24 mmol) 2-Brom-4-fluorphenol werden in 4.0 mL Trifluoressigsäure vorgelegt. Es werden portionsweise innerhalb von 20 min. 1.47 g (10.47 mmol) Hexamethylentetramin zugegeben. Anschließend wird 28 h unter Rückfluss gekocht. Bei RT werden 6 mL Wasser und 3 mL 50%-ige Schwefelsäure zugegeben. Nach 2 h wird zweimal mit insgesamt 60 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit 1 N Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt (ohne weitere Reinigung) und 0.19 g (0.52 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid werden zusammen mit 2.9 g (20.96 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 1.19 g (11.0 mmol) Chloressigsäuremethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Es werden 18 mL THF und eine Lösung von 1.76 g (31.44 mmol) Kaliumhydroxid in 18 mL Wasser zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Es wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Toluol-Essigsäure 40:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hoch-

vakuum entfernt. Es werden 257 mg (19 % d.Th. über beide Stufen) der Titelverbindung isoliert.

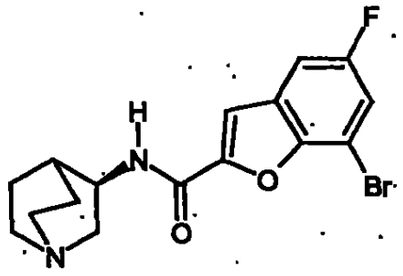
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.60 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 276 $(M+NH_4)^+$.

Beispiel 5A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



143 mg (0.55 mmol) 5-Fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 4A), 100 mg (0.50 mmol) *(R)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 229.14 mg (0.6 mmol) HATU, 234 mg (1.81 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. DMF wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in 1 N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit Wasser, erneut mit Methanol, mit Dichlormethan und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 181 mg (98 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.59 (d, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H).

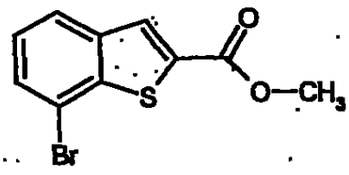
MS (ESIpos): m/z = 367 $(M+H)^+$.

LC-MS (Methode 3): R_t = 2.92 min.

MS (ESIpos): m/z = 367 $(M+H)^+$.

Beispiel 6A

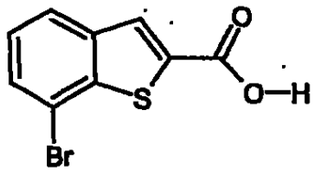
7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 27.8 g (137.1 mmol) 3-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 8.2 g (205.7 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) und 16.0 g (150.9 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 20.57 g eines Gemisches aus der Titelverbindung und der korrespondierenden Säure (ca. 1:1) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A erhalten.

Beispiel 7A

7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure



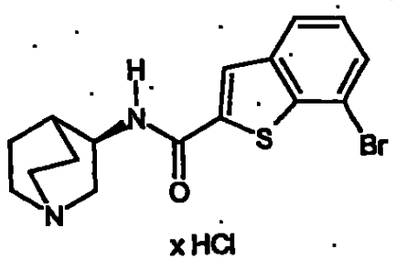
Ausgehend von 10.0 g (36.9 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 8.99 g (91.0 % d.Th.) des gewünschten Produkts nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.76 (br. s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.4 min.

Beispiel 8A

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



903.8 mg (3.52 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure (Beispiel 7A), 700 mg (3.52 mmol) *(R)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 1604.0 mg (4.22 mmol) HATU, 1635.7 mg (12.66 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 7.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan und 1 N Salzsäure gelöst, anschließend eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1087 mg (77 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

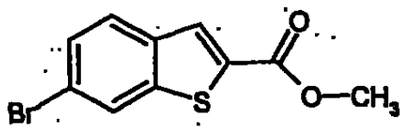
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.01 (br. s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.80-3.10 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 365 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 9A

6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 6.54 g (32.2 mmol) 4-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 1.93 g (48.3 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) und 3.76 g (35.5 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A 4.06 g (46 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

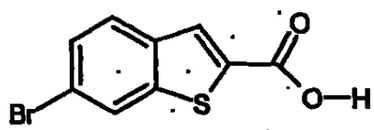
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 5.3 min.

MS (ESIpos): m/z = 270 (M^+).

Beispiel 10A

6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure



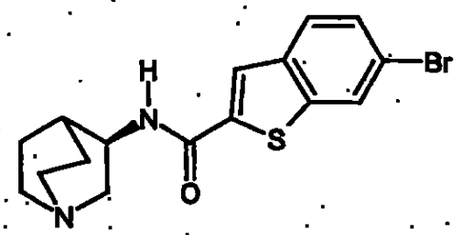
Ausgehend von 4.0 g (14.8 mmol) 6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (aus Beispiel 9A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B 3.55 g (94 % d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.48 (br. s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

Beispiel 11A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

900.0 mg (3.50 mmol) 4-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure (Beispiel 10A), 697.0 mg (3.50 mmol) *(R)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 1597.1 mg (4.20 mmol) HATU, 1628.7 mg (12.60 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 8.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan und 1 N Salzsäure gelöst und die Lösung wird anschließend eingeengt. Umkristallisation aus Methanol/Ethanol (1:10) ergibt 594 mg (42 % d.Th.) der Titelverbindung in Form gelb-brauner Kristalle.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.81 (br. s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.51-2.93 (m, 6H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 1H).

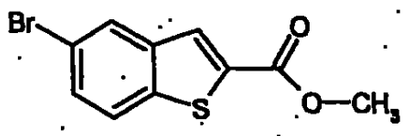
HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 364 (M^+) (freie Base).

44

Beispiel 12A

5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 2.99 g (14.7 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 0.88 g (22.1 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.72 g (16.2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A 2.76 g (69.1 % d.Th) der Titelverbindung erhalten.

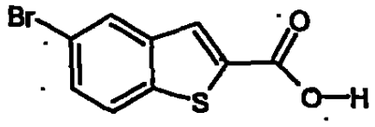
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.29 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 5.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 270 (M^+).

Beispiel 13A

5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure



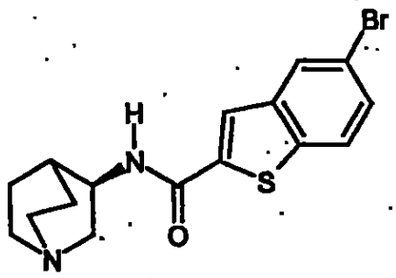
Ausgehend von 2.7 g (9.96 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (aus Beispiel 12A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B 2.41 g (94 % d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.67 (br. s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

Beispiel 14A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

133.7 mg (0.52 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure (Beispiel 13A), 155.4 mg (0.78 mmol) *(R)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol) HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in Acetonitril gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 175 mg (84 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

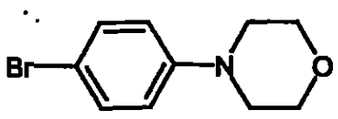
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.44 (br. s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.30-8.10 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 1H), 3.42-3.05 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 365 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 15A

4-(4-Bromphenyl)morpholin



Zu einer Lösung von 20 g (122.5 mmol) N-Phenylmorpholin in 170 mL Essigsäure wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 6.94 mL (134.8 mmol) Brom in 25 mL Essigsäure über einen Zeitraum von 40 min. langsam zugetropft. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 750 mL Wasser eingerührt und mit 45%-iger Natronlauge auf pH 11 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 18.6 g (62.9 % d.Th.) der Titelverbindung.

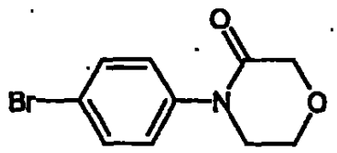
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.37 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.08 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 242 $(M+H)^+$.

Beispiel 16A

4-(4-Bromphenyl)-3-morpholinon

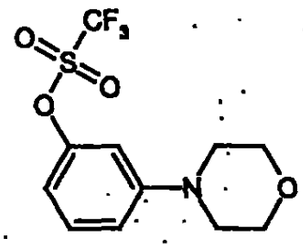


Zu einer Lösung von 500 mg (2.07 mmol) 4-(4-Bromphenyl)morpholin (Beispiel 15A) in 10 mL Dichlormethan werden 1.41 g (6.20 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 0.98 g (6.20 mmol) Kaliumpermanganat gegeben. Nach 5 h unter Rückfluss wird der Kolbeninhalt im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Das eingeengte Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 217 mg (35.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.9 min, m/z = 255 (M^+).

Beispiel 17A

3-(4-Morpholinyl)phenyl-trifluormethansulfonat



Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 1.54 g (8.6 mmol) 3-(4-Morpholinyl)-phenol und 3.59 mL (25.8 mmol) Triethylamin in 10 mL Dichlormethan werden 2.18 mL (12.9 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugetropft. Es wird 30 min. bei -10°C und anschließend 30 min. bei 0°C nachgerührt. Es wird sukzessive mit 10%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 2.41 g (90.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

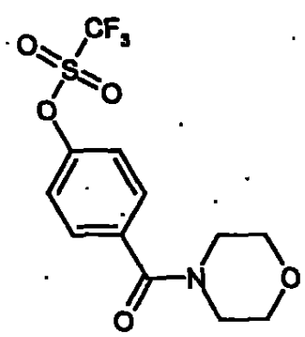
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.18 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 312 $(M+H)^+$.

Beispiel 18A

4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl-trifluormethansulfonat



Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 1.0 g (4.83 mmol) 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenol und 2.02 mL (14.48 mmol) Triethylamin in 20 mL Dichlormethan werden 1.23 mL (7.24 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugetropft. Es wird 30 min. bei -10°C und anschließend 30 min. bei 0°C nachgerührt. Es wird sukzessive mit 10%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.71 g (94.6 % d.Th.) der Titelverbindung.

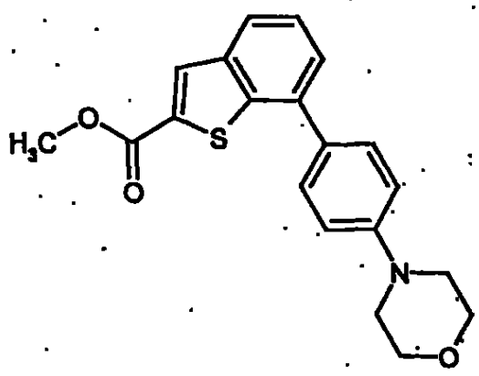
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 3.86-3.34 (m, 8H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 357 $(M+NH_4)^+$.

Beispiel 19A

7-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



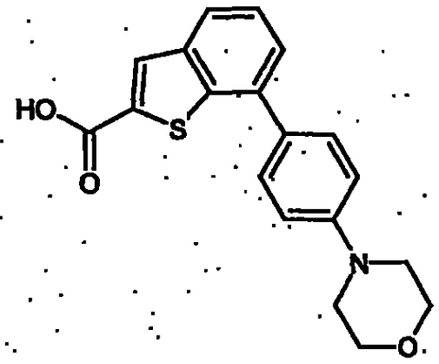
Zu einer Lösung von 619.1 mg (2.28 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 6A) und 520 mg (2.51 mmol) 4-(4-Morpholinyl)phenylboronsäure in 10 mL DMF werden sukzessive 3.42 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung sowie 83.5 mg (0.11 mmol) $PdCl_2$(dppf) zugegeben. Es wird 16 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Das eingeengte Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 146.7 mg (16.4 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.6 min.

MS (ESIpos): m/z = 354 $(M+H)^+$.

Beispiel 20A

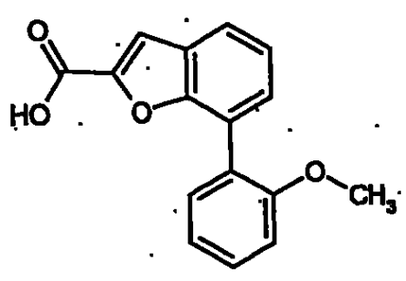
7-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carbonsäure



Eine Lösung von 330 mg (0.77 mmol) 7-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 19A) in 6 mL einer 1:1-Mischung aus Methanol und 2 N Kalilauge wird 2 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und anschließend mit konz. Salzsäure angesäuert. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 292 mg Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

Beispiel 21A

7-(2-Methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carbonsäure



5.0 g (20.7 mmol) 7-Brom-1-benzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 29A) und 3.78 g (24.9 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure werden in 50 mL DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 31.1 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 1.2 g (1.04 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ wird auf 90°C erhitzt. Nach 18 h wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird zwischen 1 N Salzsäure und Essigsäureethylester verteilt und dreimal mit je 200 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 100:10:1) aufgereinigt. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 2.97 g (53.2 % d.Th.) der Titelverbindung.

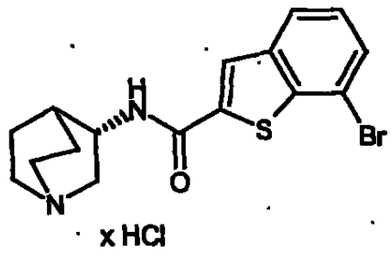
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.46 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.75 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 286 $(M+NH_4)^+$.

Beispiel 22A

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

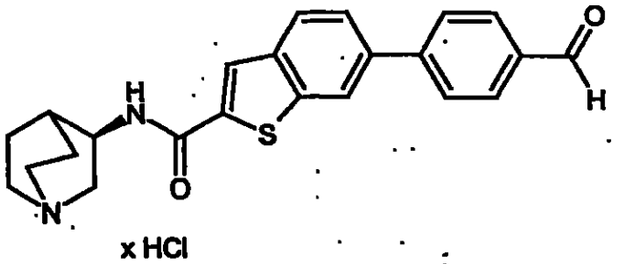
Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.0 g (15.6 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure (Beispiel 7A) und 3.10 g (15.6 mmol) *(S)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid in 50 mL DMF werden 3.58 g (18.7 mmol) EDC, 2.52 g (18.7 mmol) HOBt und 7.8 mL (56 mmol) Triethylamin zugegeben. Bei Raumtemperatur wird 18 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%-iger Natriumhydrogen-

carbonat-Lösung abgebrochen. Der nach der Zugabe von Essigsäureethylester entstehende Niederschlag wird abfiltriert. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4.70 g (68 % d.Th.) der Titelverbindung.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 8A) überein.

Beispiel 23A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-formylphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

200 mg (0.50 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11A) und 74.6 mg (0.50 mmol) 4-Formylphenylboronsäure werden in 2 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.75 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 20.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2(dppf)$ wird auf 80°C erhitzt. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 163.8 mg (75.0 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.09 (s, 1H), 10.07 (br. s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15-7.97 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.45-3.12 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.76 (m, 1H).

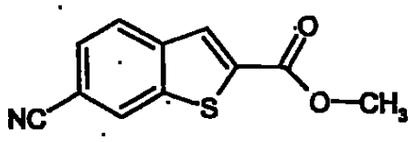
HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

48

MS (ESIpos): m/z = 391 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 24A

6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



4.08 g (23.2 mmol) 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd, 2.46 g (23.2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und 6.46 mL (46.4 mmol) Triethylamin werden in 12.3 mL DMSO für 2.5 h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 400 mL Eiswasser gegeben. Nach der Addition von 4 mL Essigsäure wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 4.19 g (83.2 % d.Th.) der Titelverbindung.

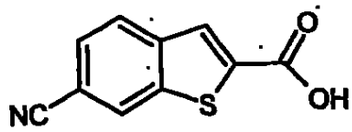
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.4 min.

MS (ESIpos): m/z = 218 $(M+H)^+$.

Beispiel 25A

6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäure



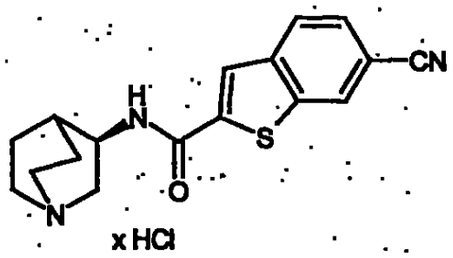
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B werden ausgehend von 0.6 g (2.76 mmol) 6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 24A) 0.49 g (61.6 % d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 222 $(M+H)^+$

Beispiel 26A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



320.8 mg (1.1 mmol) 6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäure (Beispiel 25A), 200 mg (1.0 mmol) *(R)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 458.3 mg (1.21 mmol) HATU, 467.3 mg (3.62 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 4.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst, anschließend eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 222.1 mg (64 % d.Th.) der Titelverbindung.

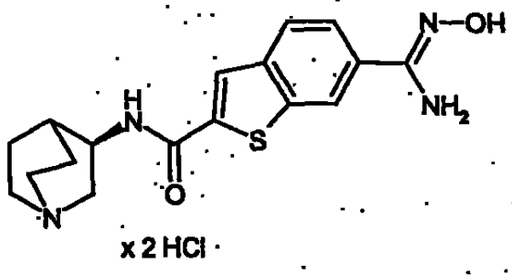
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.76-3.05 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.6 min.

MS (ESIpos): m/z = 312 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 27A

6-[(Z)-Amino(hydroxyimino)methyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

800 mg (2.0 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 26A), 278.1 mg (4.0 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 829.5 mg (6.0 mmol) Kaliumcarbonat werden in 8 mL eines 8:1-Gemisches aus Wasser und Ethanol für 3 h auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/-Methanol/25%-ige Ammoniaklösung 100:20:4). Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeengt, mit Methanol und 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt, anschließend erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 447.3 mg (53.6 % d.Th.) der Titelverbindung.

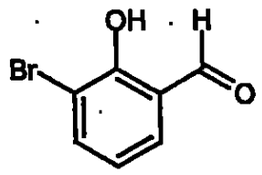
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.15 (m, 1H), 10.22 (m, 1H), 9.36 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.93-3.10 (m, 6H), 2.32-2.05 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 2.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 28A

3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd



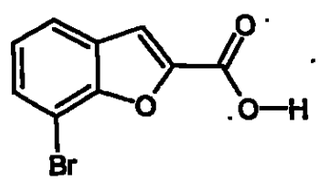
20.0 g (115.6 mmol) 2-Bromphenol werden in 500 mL trockenem Acetonitril vorgelegt. Es werden 16.84 g (176.87 mmol) trockenes Magnesiumchlorid, 23.4 g Paraformaldehyd-Granulat und 41.9 mL (300.6 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluss erhitzt, dann auf 0°C gekühlt und mit 300 mL 2 N Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 200 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Es werden 24 g (64 % d.Th., Gehalt 62 % nach HPLC) der Titelverbindung isoliert, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.25$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 202$ $(M+H)^+$.

Beispiel 29A

7-Brom-1-benzofuran-2-carbonsäure



13.5 g (40.3 mmol) 3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (Beispiel 28A, Gehalt 62 %) werden zusammen mit 9.18 g (84.62 mmol) Chloressigsäuremethylester, 1.49 g (4.03 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 22.28 g (161.18 mmol) Kalium-

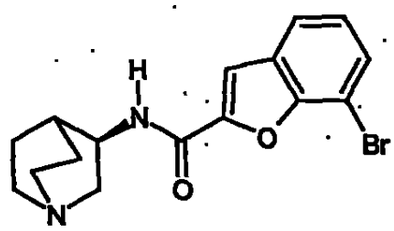
carbonat für 6 h auf 130°C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT werden 100 mL Wasser und 100 mL THF sowie 13.57 g (241.77 mmol) Kaliumhydroxid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in 400 mL Wasser aufgenommen und viermal mit insgesamt 400 mL Diethylether gewaschen. Unter Eiskühlung wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 0 gestellt und fünfmal mit insgesamt 700 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum von Lösungsmittelresten vollständig befreit und mit 80 mL Diethylether verrührt. Das Produkt wird abfiltriert und mit wenig eiskaltem Diethylether nachgewaschen. Es werden 4.8 g (47 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.5 (br. s, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (t, 1H).

MS (DCI / NH_3): m/z = 258 $(M+NH_4)^+$.

Beispiel 30A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



5.20 g (21.57 mmol) 7-Brombenzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 29A), 4.3 g (21.57 mmol) (*R*)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 9.84 g (25.89 mmol) HATU, 13.53 mL (74.68 mmol) *N*,*N*-Diisopropylethylamin und 21 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt in 100 mL Essigsäureethylester aufgenommen und 15-mal mit insgesamt 1.5 L 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird

über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Solvens befreit. Es werden 5.2 g (69 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.48 (d, 1H), 7.85-7.65 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.35 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.79 min.

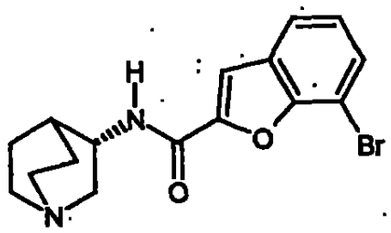
MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$

$[\alpha]^{20}_D$ = 26.9° (c = 0.50, Methanol).

In einigen Ausführungsbeispielen wird das entsprechende Hydrochlorid eingesetzt, welches durch Versetzen der Titelverbindung mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure und anschließendes Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhalten wird.

Beispiel 31A

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



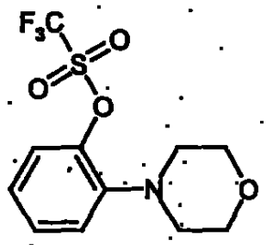
4.0 g (16.59 mmol) 7-Brombenzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 29A), 3.3 g (16.59 mmol) *(S)*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 7.57 g (19.91 mmol) HATU, 10.41 mL (59.74 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 21 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt in 100 mL Essigsäureethylester aufgenommen und 15-mal mit insgesamt 1.5 L 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Solvens befreit. Es werden 5.0 g (85 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Beispiel 30A überein.

$[\alpha]^{20}_D$ = -28.0° (c = 0.1, Methanol).

Beispiel 32A

2-(4-Morpholinyl)phenyl-trifluormethansulfonat



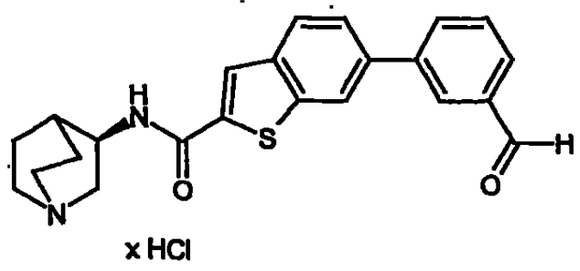
Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 2 g (10.9 mmol) 2-(4-Morpholinyl)phenol und 4.57 mL (32.8 mmol) Triethylamin in 15 mL Dichlormethan werden 2.78 mL (16.4 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugetropft. Es wird 30 min. bei -10°C und anschließend 30 min. bei 0°C nachgerührt. Es wird sukzessive mit 10%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3.48 g (87.6 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 312 $(M+H)^+$.

Beispiel 33A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-formylphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

200 mg (0.50 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11A) und 74.6 mg (0.50 mmol) 3-Formylphenylboronsäure werden in 1 mL DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 0.75 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 20.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 80°C erhitzt. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 92.4 mg (39.5 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.11 min.

MS (ESIpos): m/z = 391 $(M+H)^+$ (freie Base).

Ausführungsbeispiele:

Allgemeine Arbeitsvorschrift D:

1.5 eq. Bis(pinacolato)dibor, 3.25 eq. trockenes Kaliumacetat, 1.3 eq. des substituierten Halogenaromaten oder des substituierten Aryltrifluormethansulfonats werden in DMF (ca. 1 mL/mmol Halogenaromat bzw. Aryltrifluormethansulfonat) gelöst. Es wird für 15 Minuten Argon durch das Reaktionsgemisch geleitet, anschließend mit 0.05 eq. $PdCl_2$(dppf) versetzt und für 2 h auf 90°C erhitzt. Anschließend werden 1.0 eq. des entsprechenden Brom-substituierten *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-benzothiophen-2-carboxamids oder *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-benzofuran-2-carboxamids, 5 eq. wässrige 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 0.05 eq. $PdCl_2$(dppf) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6-12 h auf 90°C erhitzt. Die Aufreinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das erhaltene Produkt (freie Base) wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift E:

Zu einer 2 N Lösung eines Amins (0.23 mmol) in DMF wird eine Lösung aus 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75), 103 mg (0.27 mmol) HATU und 52.5 mg (0.41 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 0.5 mL DMF zugetropft. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 0.1 mL Wasser versetzt, filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, mit 2 mL 1 N Salzsäure versetzt, im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

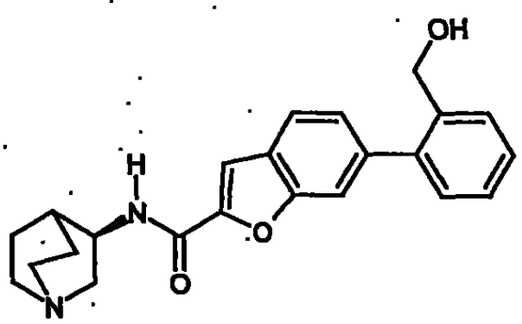
Allgemeine Arbeitsvorschrift F:

Zu einer Lösung aus 50 mg (0.12 mmol) *N*-((3R)-Chinuclidin-3-yl)-[7-(3-aminophenyl)benzo[b]thiophen-2-yl]carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 21) in 0.5 mL DMF werden 0.24 mmol Säurechlorid und 84 µL (0.60 mmol) Triethylamin hinzu-

gefügt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 0.5 mL 1 N Natronlauge und 15 mL Essigsäureethylester versetzt und filtriert. Die eingeengte organische Phase wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, mit 1 N Salzsäure versetzt, im Vakuum erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Beispiel 1

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 149 mg (63 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71-7.28 (m, 8H), 6.77 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

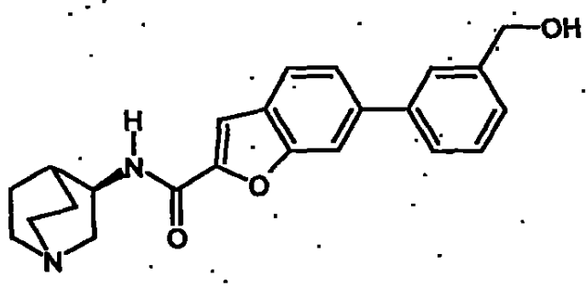
HPLC (Methode 1): R_t = 3.6 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.49 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 2

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 3-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 127 mg (54 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.86 (d, 1H), 7.72-7.28 (m, 7H), 6.77 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

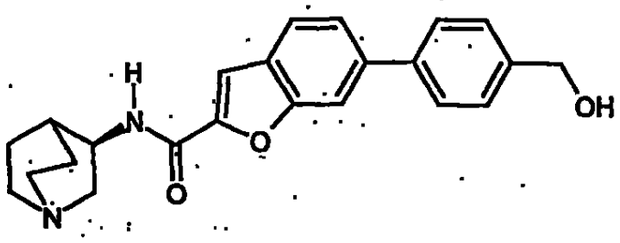
HPLC (Methode 1): R_t = 3.5 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.50 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 3

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 55 mg (23 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.83 (d, 1H), 7.69-7.28 (m, 7H), 6.77 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

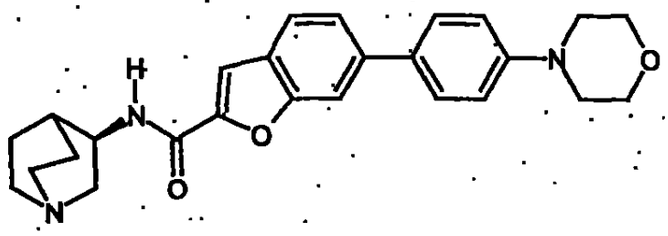
HPLC (Methode 1): R_t = 3.5 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.46 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 4

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(4-morpholinyl)-phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 180 mg (0.86 mmol) 4-(4-Morpholinyl)-phenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 79 mg (32 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84-7.29 (m, 7H), 6.99 (d, 1H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

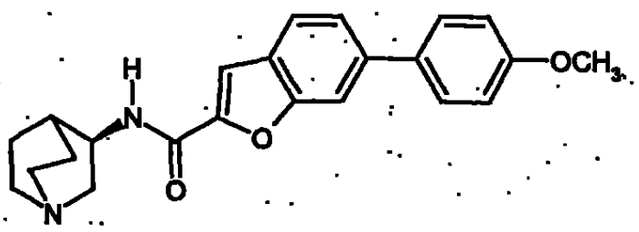
HPLC (Methode 1): R_t = 3.5 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.74 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$.

Beispiel 5

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(methoxy)-phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 160 mg (68 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84-7.75 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 5H), 6.99 (m, 2H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

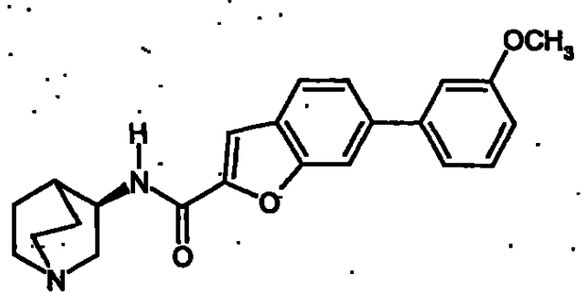
HPLC (Methode 1): R_t = 4.0 min.

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 6

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(methoxy)-phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Ein Gemisch aus 130 mg (0.86 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 151 mg (64 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.90-7.80 (m, 1H), 7.72-7.08 (m, 5H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

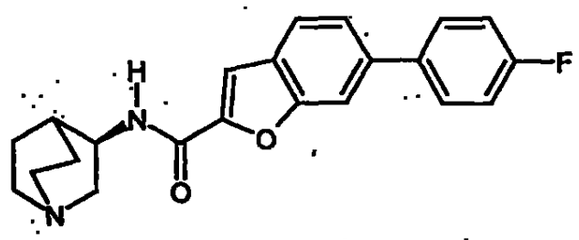
HPLC (Methode 1): R_t = 4.0 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.87 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 7

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-fluorphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 120 mg (0.86 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 155 mg (68 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.99 (s, 1H), 7.64-7.46 (m, 5H), 7.22-7.07 (m, 2H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

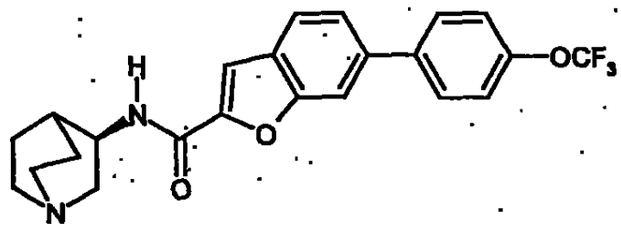
HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.92 min.

MS (ESIpos): m/z = 365 $(M+H)^+$.

Beispiel 8

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-trifluormethoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 180 mg (0.86 mmol) 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 155 mg (68 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.82 (s, 1H), 7.72-7.45 (m, 5H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

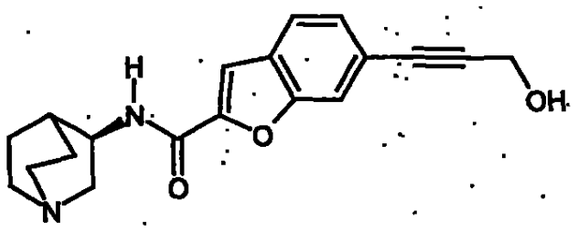
HPLC (Methode 1): R_t = 4.4 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.22 min.

MS (ESIpos): m/z = 431 $(M+H)^+$.

Beispiel 9

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-hydroxy-1-propinyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 289 mg (5.15 mmol) Propargylalkohol, 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 2A), 1.6 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid, 15 mg (0.02 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, 61 mg (0.86 mmol) Pyrrolidin und 1 mL THF wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wird mit 10 mL 1 N Natronlauge versetzt und dreimal mit insgesamt 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan-Triethylamin 100:1, dann Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:1:1 bis Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:10:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 40 mg (27 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

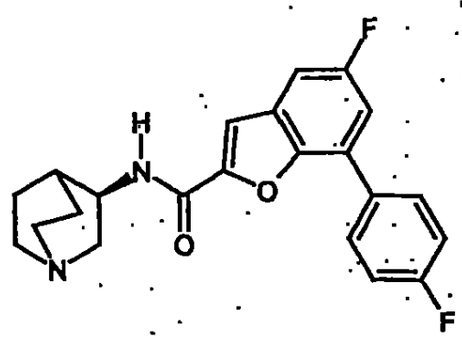
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.3$ min.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.6$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 325$ $(M+H)^+$.

Beispiel 10

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-(4-fluorphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Ein Gemisch aus 40 mg (0.29 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 70 mg (0.19 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 5A), 0.57 mL (0.57 mmol) 1 N Natronlauge, 14 mg (0.02 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mit 1 N Natronlauge versetzt und dreimal mit insgesamt 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit Wasser, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan, wieder mit Methanol, mit THF und schließlich nochmals mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Feinreinigung wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan-Triethylamin 100:1, dann Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:1:1 bis Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:10:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste

im Hochvakuum entfernt. Es werden 51 mg (70 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.99-7.90 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H).

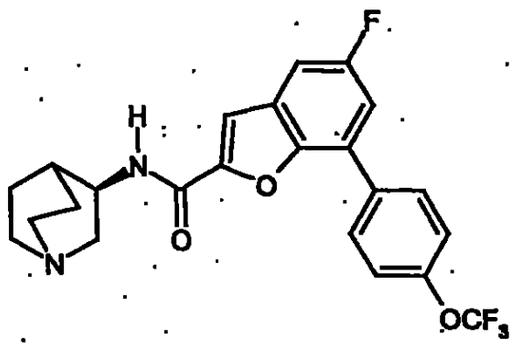
HPLC (Methode 1): R_t = 4.3 min.

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.08 min.

MS (ESIpos): m/z = 383 $(M+H)^+$.

Beispiel 11

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-(4-trifluormethoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Ein Gemisch aus 40 mg (0.29 mmol) 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure, 70 mg (0.19 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 5A), 0.57 mL (0.57 mmol) 1 N Natronlauge, 14 mg (0.02 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mit 1 N Natronlauge versetzt und dreimal mit insgesamt 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit

saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit Wasser, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan, wieder mit Methanol, mit THF und schließlich nochmals mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Feinreinigung wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt; Eluent: Dichlormethan-Triethylamin 100:1, dann Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:1:1 bis Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:10:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 52 mg (61 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.08-8.00 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-741 (m, 4H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H).

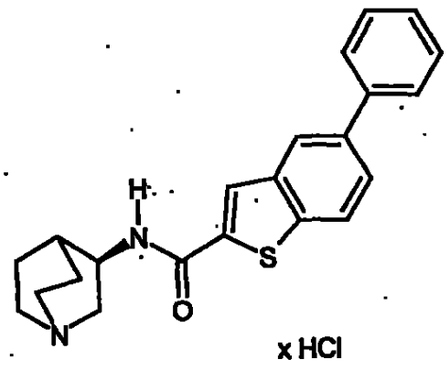
HPLC (Methode 1): R_t = 4.6 min.

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.37 min.

MS (ESIpos): m/z = 449 $(M+H)^+$.

Beispiel 12

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-phenyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



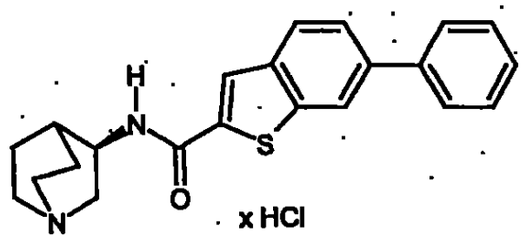
Zu einer Mischung aus 40 mg (0.10 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 14A) und 12.1 mg (0.10 mmol) Phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.15 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.1 mg (0.005 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie Trocknung im Hochvakuum erhält man 7.3 mg (18 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 363 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 13

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-phenyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 40 mg (0.10 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11A) und 12.1 mg (0.10 mmol) Phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.15 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.1 mg (0.005 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie Trocknung im Hochvakuum erhält man 14.5 mg (37 % d.Th.) der Titelverbindung.

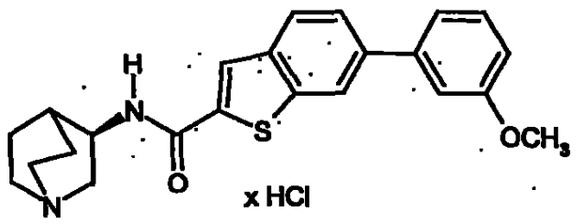
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.91 (m, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.58-7.37 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 3.78-3.03 (m, 6H), 2.28-2.05 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 363 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 14

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 40 mg (0.10 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11A) und 15.1 mg (0.10 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.3 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.1 mg (0.005 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie Trocknung im Hochvakuum erhält man 25.5 mg (57 % d.Th.) der Titelverbindung.

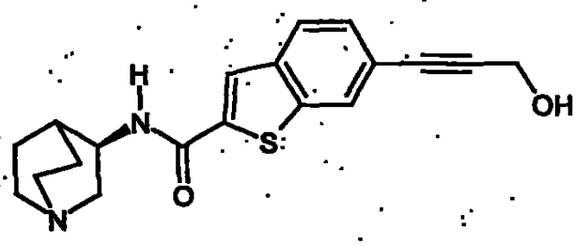
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.70 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79-3.12 (m, 6H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.99-1.68 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 15

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-hydroxy-1-propinyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid



120 mg (0.30 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11A), 10.5 mg (0.01 mmol) $PdCl_2(PPh_3)_2$ und 4.6 mg (0.02 mmol) Kupfer(I)iodid werden in 1.5 mL Triethylamin/DMF (2:1) unter Argon gelöst und für 1 h bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 25.1 mg (0.45 mmol) Propargylalkohol wird für weitere 16 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC gereinigt, eingeengt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12 mg (11 % d.Th.) der Titelverbindung.

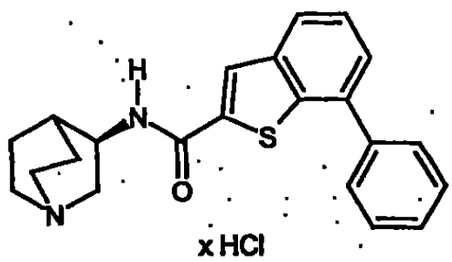
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.16-2.77 (m, 5H), 1.99 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.4 min.

MS (ESIpos): m/z = 341 $(M+H)^+$.

Beispiel 16

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-phenyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

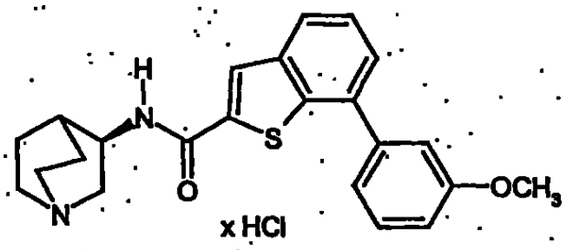
Zu einer Mischung aus 56 mg (0.14 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 18.7 mg (0.15 mmol) Phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.14 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 5.7 mg (0.007 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt. Nach 3 h bei dieser Temperatur werden weitere 5.7 mg (0.007 mmol) $PdCl_2$(dppf) hinzugefügt und es wird für weitere 12 h bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie Trocknung im Hochvakuum erhält man 10.6 mg (18 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 363 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 17

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



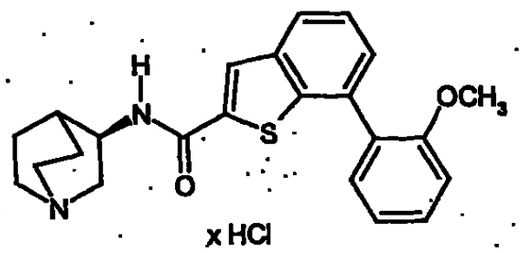
Zu einer Mischung aus 49 mg (0.10 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 15.8 mg (0.10 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.16 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.2 mg (0.005 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, dann über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie Trocknung im Hochvakuum erhält man 8.0 mg (18 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 18

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 60 mg (0.15 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 22.7 mg (0.15 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.22 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.007 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das

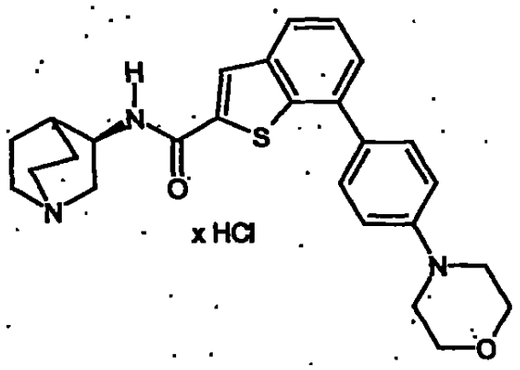
Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, dann über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie Trocknung im Hochvakuum erhält man 12.8 mg (18 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 19

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 60 mg (0.15 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 30.9 mg (0.15 mmol) 4-(4-Morpholinyl)-phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.22 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.007 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt. Nach 4.5 h werden nochmals 6.1 mg (0.007 mmol) $PdCl_2$(dppf) hinzugefügt. Nach weiteren 12 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels präparativer HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 20.6 mg (25 % d.Th.) der Titelverbindung.

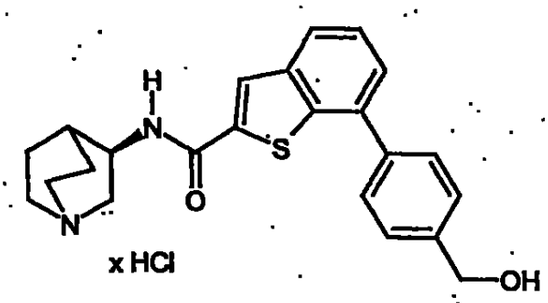
^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.21 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.49 (m, 1H), 3.43-3.17 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.3 min.

MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 20

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



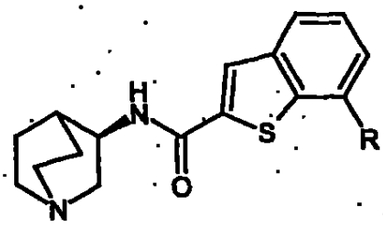
60 mg (0.15 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 22.7 mg (0.15 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure werden in 1 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.22 mL 2 M wässriger Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.01 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 80°C erhitzt. Nach 14 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels präparativer HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 9 mg (9 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

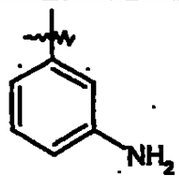
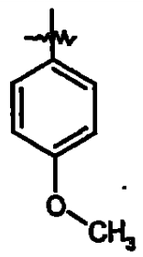
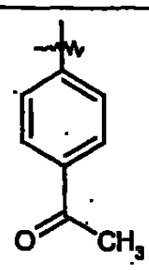
MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$ (freie Base).

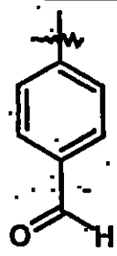
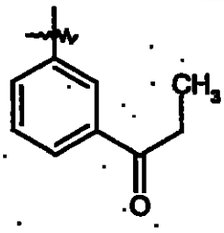
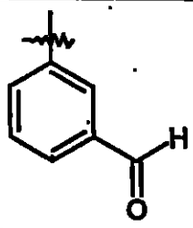
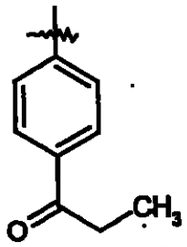
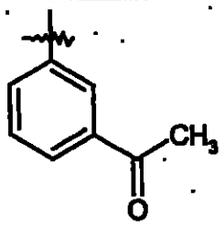
Auf analoge Weise werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen erhalten:

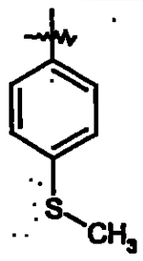
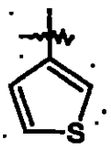
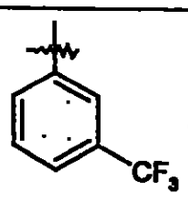
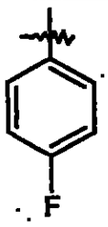
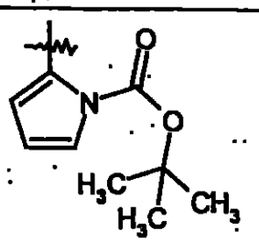
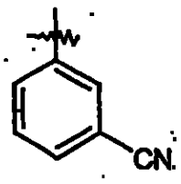
Tabelle 2:

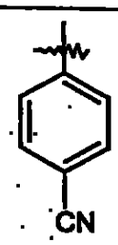
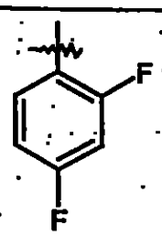
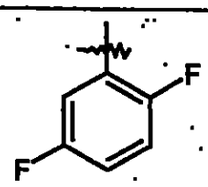
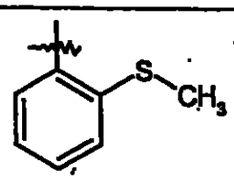
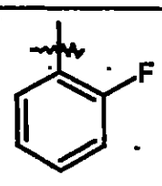
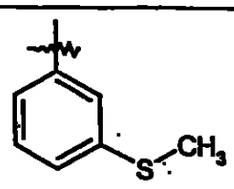
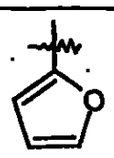


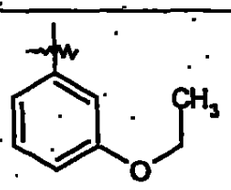
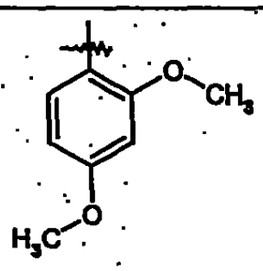
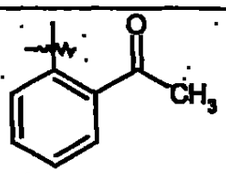
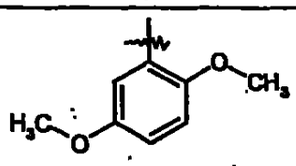
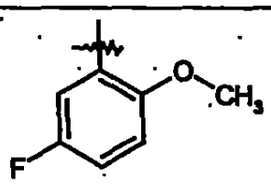
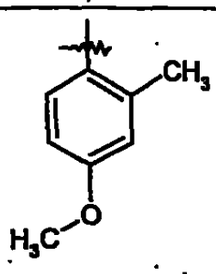
x HCl

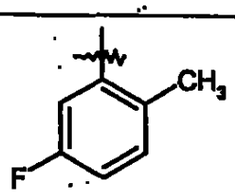
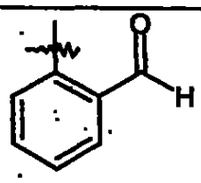
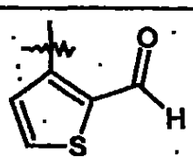
Beispiel-Nr.	R	R_t [min.] (Methode 5)	MS (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (freie Base)
21		1.27	378
22		1.51	393
23		1.46	405

Beispiel-Nr.	R	R_t [min.] (Methode 5)	MS (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (freie Base)
24		1.44	391
25		1.51	420
26		1.45	391
27		1.53	420
28		1.46	405

Beispiel-Nr.	R	R_t [min.] (Methode 5)	MS (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (freie Base)
29		1.59	410
30		1.48	369
31		1.61	431
32		1.52	381
33		1.6	453
34		1.48	388

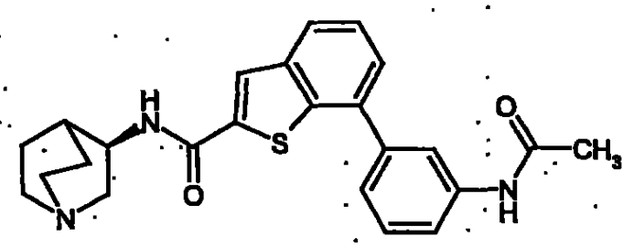
Beispiel-Nr.	R	R_t [min.] (Methode 5)	MS (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (freie Base)
35		1.45	388
36		1.53	399
37		1.52	399
38		1.54	410
39		1.51	381
40		1.6	410
41		1.43	353

Beispiel-Nr.	R	R_t [min.] (Methode 5)	MS (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (freie Base)
42		1.58	408
43		1.52	424
44		1.42	405
45		1.48	424
46		1.53	411
47		1.56	408

Beispiel-Nr.	R	R_t [min.] (Methode 5)	MS (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (freie Base)
48		1.58	395
49		1.43	391
50		1.38	397

Beispiel 51

7-[3-(Acetylamino)phenyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Mischung aus 200 mg (0.50 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 89.1 mg (0.50 mmol) 3-(Acetamido)phenylboronsäure in 2 mL DMF werden 0.75 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 20.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 17 h auf 80°C erhitzt. Es werden weitere 89.1 mg (0.50

mmol) 3-(Acetamido)phenylboronsäure, 1.5 mL 1 N Natronlauge sowie 81.3 mg (0.1 mmol) $PdCl_2$(dppf) zugegeben und weitere 18 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wird via Flash-Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 100:10:2) weiter aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in einem 5:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure aufgenommen und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvaknum erhält man 243.2 mg (86.6 % d.Th.) der Titelverbindung.

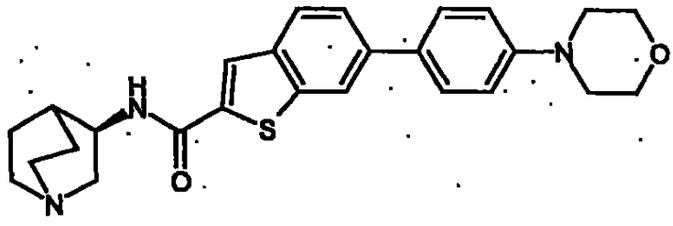
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.16 (s, 1H), 10.10 (br. s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.45-3.13 (m, 5H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 52

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

100 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11A) und 51.5 mg (0.25 mmol) 4-Morpholinophenylboronsäure werden in 1 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.37 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 10.2 mg (0.01 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 80°C erhitzt. Nach 16 h werden weitere 51.5 mg (0.25 mmol) 4-Morpholinophenylboronsäure, 0.37 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung sowie 10.2 mg (0.01 mmol)

$PdCl_2(dppf)$ zugegeben. Es wird für weitere 4 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 83 mg (69 % d.Th.) der Titelverbindung.

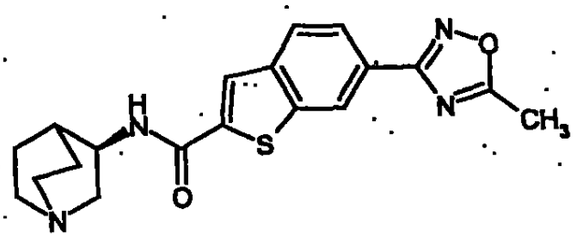
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.20 (br. s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.73-3.07 (m, 10H), 2.22 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 53

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

154 mg (0.37 mmol) 6-[Amino(hydroxyimino)methyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]-oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 27A) werden in 2 mL DMF und 0.75 mL THF gelöst. Man versetzt mit 250 mg 4 Å Molekularsieb und rührt 30 min. bei Raumtemperatur. Nach der Zugabe von 44.4 mg (1.11 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) wird 20 min. auf 60°C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird eine Lösung von 90 µL (1.11 mmol) Essigsäuremethylester in 1 mL THF zum Reaktionsgemisch gegeben, dann wird für 14 h auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 29.6 mg (0.74 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) und 0.88 mL (11.1 mmol) Essigsäuremethylester in 1 mL THF wird für weitere 24 h auf 70°C erhitzt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 41.9 mg (23.6 % d.Th.) der Titelverbindung.

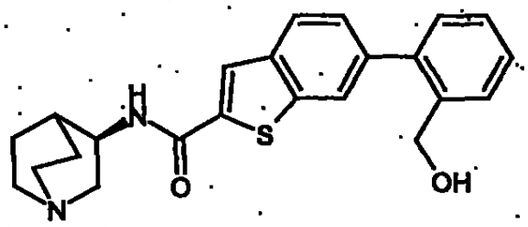
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.15 (br. s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.75-3.13 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 369 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 54

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

100 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 11A) und 37.8 mg (0.25 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure werden in 1 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.37 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 10.2 mg (0.01 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 80°C erhitzt. Nach 14 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und durch zweimalige Trennung via präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 27 mg (24.4 % d.Th.) der Titelverbindung.

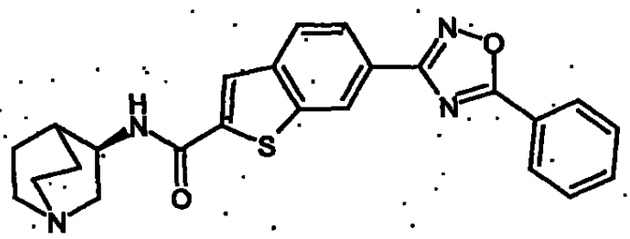
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.10 (br. s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.54-7.36 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.55-3.12 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 55

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

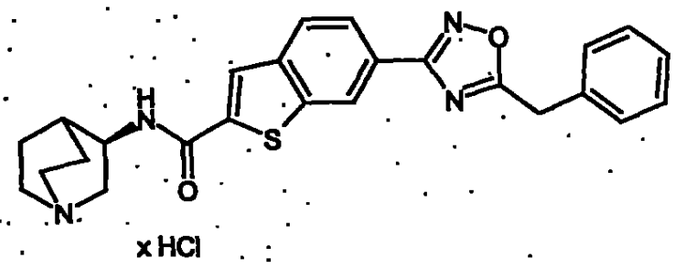
110 mg (0.26 mmol) 6-[Amino(hydroxyimino)methyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]-oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 27A) werden in 2 mL DMF und 0.75 mL THF gelöst. Man versetzt mit 250 mg 4 Å Molekularsieb und rührt 30 min. bei Raumtemperatur. Nach der Addition von 31.2 mg (0.79 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) wird 20 min. auf 60°C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Eine Lösung von 100 µL (0.79 mmol) Benzoesäuremethylester in 1 mL THF wird zum Reaktionsgemisch gegeben, und es wird für 14 h auf 80°C erhitzt. Es werden weitere 20.8 mg (0.52 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) und 0.99 mL (7.91 mmol) Benzoesäuremethylester in 1 mL THF zugegeben und für weitere 24 h auf 70°C erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 45.7 mg (32 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 431 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 56

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-benzyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

110 mg (0.26 mmol) 6-[Amino(hydroxyimino)methyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]-oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 27A) werden in 2 mL DMF und 0.75 mL THF gelöst. Man versetzt mit 250 mg 4 Å Molekularsieb und rührt 30 min. bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 31.2 mg (0.79 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) wird 20 min. auf 60°C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wird eine Lösung von 110 µL (0.79 mmol) Phenylessigsäuremethylester in 1 mL THF zugegeben und für 14 h auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 20.8 mg (0.52 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) und 1.14 mL (7.91 mmol) Phenylessigsäuremethylester in 1 mL THF wird für weitere 24 h auf 70°C erhitzt. Die Reaktion wird durch Addition von Wasser abgebrochen. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 4.1 mg (3 % d.Th.) der Titelverbindung.

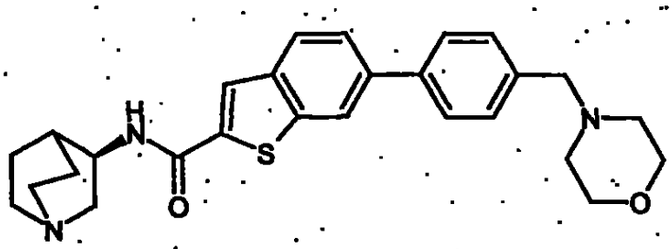
^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.63 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 4.47 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.52-3.20 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.4 min.

MS (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 57

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

Zu einer Lösung von 80 mg (0.19 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-formylphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 23 A) in 1.5 mL einer 6:1-Mischung aus Methanol und Essigsäure werden sukzessive 330 mg (3.75 mmol) Morpholin und 40 mg (0.56 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Nach 2 h bei Raumtemperatur und 6 h bei 80°C wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 87.7 mg (88 % d.Th.) der Titelverbindung.

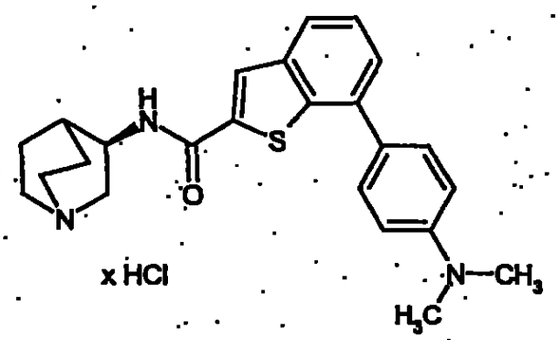
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.26 (br. s, 1H), 10.29 (br. s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.05-3.03 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 462 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 58

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 100 mg (0.22 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 36.8 mg (0.22 mmol) 4-(Dimethylamino)phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.33 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 9.1 mg (0.01 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h auf 80°C erhitzt. Es werden weitere 36.8 mg (0.22 mmol) 4-(Dimethylamino)phenylboronsäure, 36.5 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) sowie 0.67 mL 1 N Natronlauge zugegeben und weitere 3 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in einem 5:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure aufgenommen und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 50.6 mg (47 % d.Th.) der Titelverbindung.

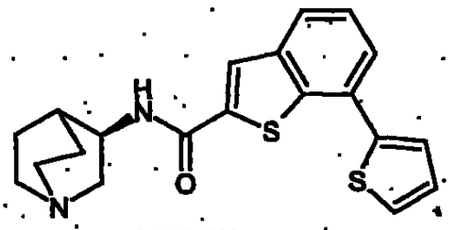
^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.26 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.45-3.16 (m, 10H), 2.37 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.6 min.

MS (ESIpos): m/z = 406 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 59

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-thienyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Formiat



x HCOOH

100 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 31.9 mg (0.25 mmol) 2-Thiophenboronsäure werden in 1.5 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.37 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 9.11 mg (0.01 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 85°C erhitzt. Nach 14 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 10% A → 95% A). Die Produktfraktionen werden eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 30 mg (28 % d.Th.) der Titelverbindung.

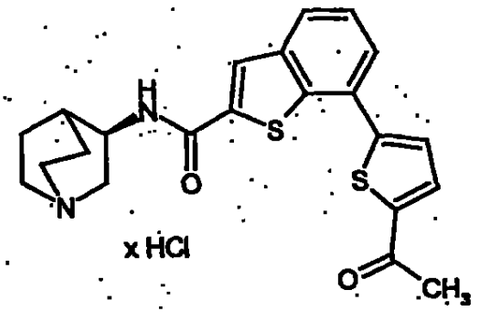
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.80 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 5H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.52 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 369 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 60

7-(5-Acetyl-2-thienyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



100 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 42.3 mg (0.25 mmol) 5-Acetyl-2-thienylboronsäure werden in 1.5 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.37 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 9.11 mg (0.01 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 85°C erhitzt. Nach 14 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in einem 5:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure aufgenommen, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 52 mg (46 % d.Th.) der Titelverbindung.

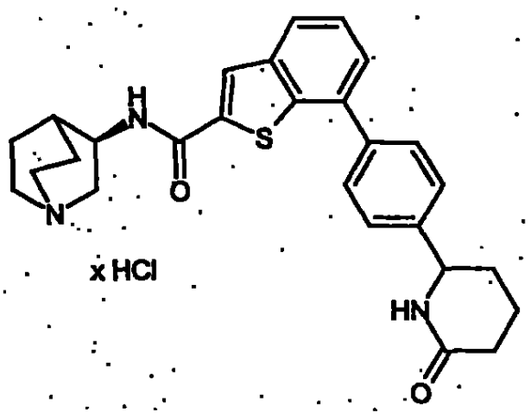
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.25 (br. s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.73-3.13 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 411 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 61

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(6-oxo-2-piperidinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



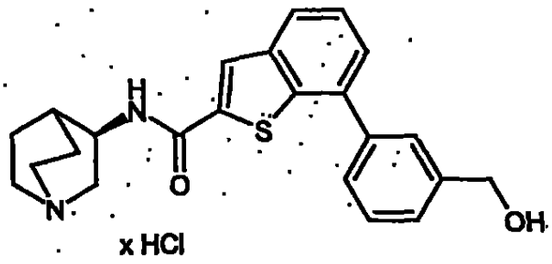
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 123.4 mg (0.49 mmol) 6-(4-Bromphenyl)-2-piperidinon, 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 146.6 mg (1.49 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 7.3 mg (4 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 460 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 62

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

200 mg (0.45 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 74.6 mg (0.49 mmol) 3-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure werden in 3 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.67 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 18.2 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 80°C erhitzt. Nach 14 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und durch Trennung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 40 mg (19% d.Th.) der Titelverbindung.

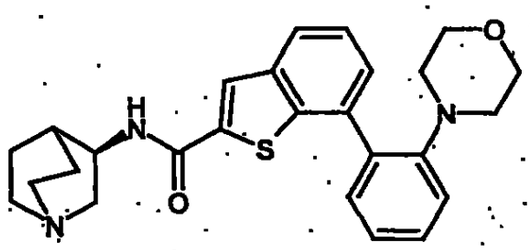
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.47 (br. s, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 63

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 100 mg (0.41 mmol) 4-(2-Bromphenyl)morpholin, 121.0 mg (0.48 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 101.3 mg (1.03 mmol) Kaliumacetat, 11.6 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 127.6 mg (0.32 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.79 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 11.6 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 38.9 mg (48 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

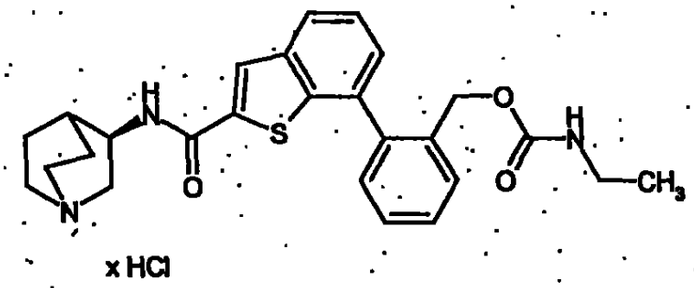
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.20 (br. s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48-3.10 (m, 9H), 2.69 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.73 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.3 min.

MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 64

2-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzyl ethylcarbamat-Hydrochlorid



x HCl

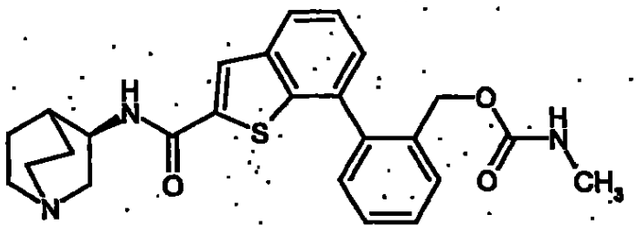
Zu einer Suspension von 50 mg (0.12 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 131) in 1 mL einer 5:1-Mischung aus THF und DMF werden 32.5 µL (0.23 mmol) Triethylamin und 16.6 mg (0.23 mmol) Ethylisocyanat gegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur werden weitere 16.6 mg (0.23 mmol) Ethylisocyanat sowie eine katalytische Menge 4-*N*,*N*-Dimethylaminopyridin hinzugefügt. Es wird weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 28 mg (47 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 464 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 65

2-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzyl methylcarbamat-Hydrochlorid



x HCl

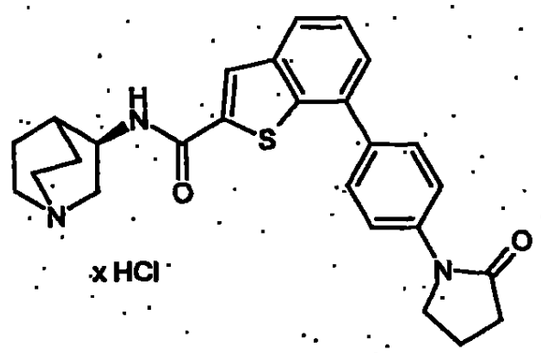
Zu einer Suspension von 50 mg (0.12 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 131) in 1 mL einer 5:1-Mischung aus THF und DMF werden 32.5 µL (0.23 mmol) Triethylamin und 13.3 mg (0.23 mmol) Methylisocyanat gegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur werden weitere 16.6 mg (0.23 mmol) Methylisocyanat sowie eine katalytische Menge 4-*N*,*N*-Dimethylaminopyridin hinzugefügt. Es wird weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 18 mg (30 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.18 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.63-7.42 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.57 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 1H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.7 min., m/z = 464 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 66

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 116.5 mg (0.49 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-2-pyrrolidinon, 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 71 mg (39 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

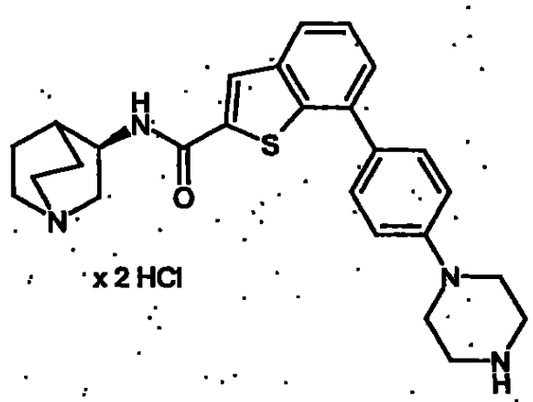
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.42-3.26 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.24 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.0 min.

MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 67

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(1-piperazinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 165.6 mg (0.49 mmol) 4-(4-Bromphenyl)-1-piperazincarbonsäure-tert.-butylester, 142.2 mg (0.56 mmol) Bis-(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Die durch präparative HPLC gereinigte Verbindung wird in 3 mL Methanol gelöst, mit 3 mL 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Der Kolbeninhalt wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand zweimal mit Toluol azeotrop abdestilliert. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 54 mg (28 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

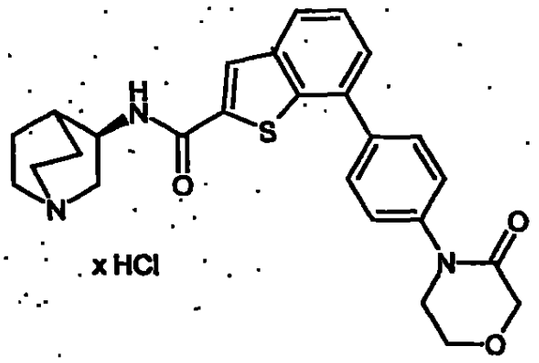
^{1}H-NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.75-3.13 (m, 13H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.7 min.

MS (ESIpos): m/z = 447 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 68

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 120 mg (0.39 mmol) 4-(4-Bromphenyl)-3-morpholinon, 115.3 mg (0.45 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 96.6 mg (0.98 mmol) Kaliumacetat, 11.1 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 121.6 mg (0.30 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.76 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 11.1 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 24 mg (16 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

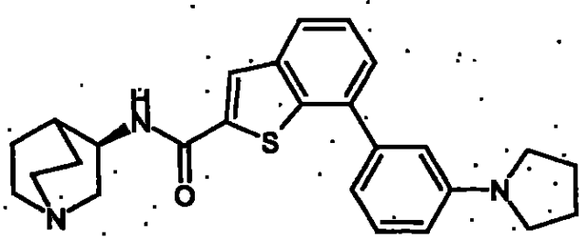
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41-3.26 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 462 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 69

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 109.8 mg (0.49 mmol) 1-(3-Bromphenyl)pyrrolidin, 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150.0 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 88.4 mg (51 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

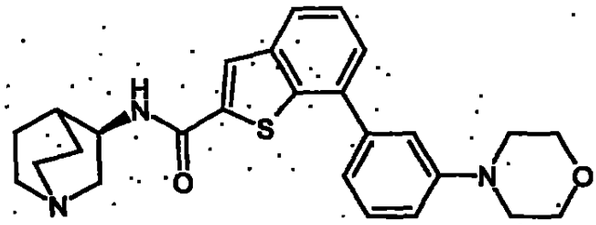
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.28 (br. s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.80-3.10 (m, 10H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.95 (m, 6H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 70

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 151.1 mg (0.49 mmol) 3-(4-Morpholinyl)phenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel 17A), 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150.0 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 125.3 mg (68 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

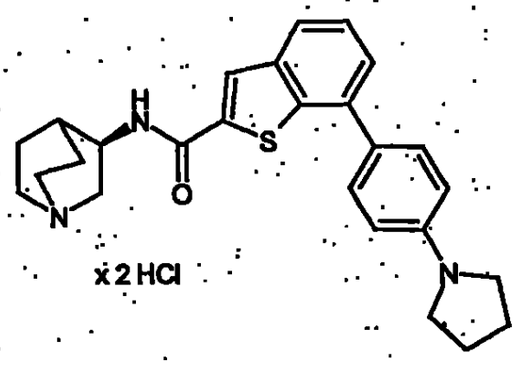
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.26 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 71

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 109.8 mg (0.49 mmol) 1-(4-Bromphenyl)pyrrolidin, 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150.0 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2.5 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 24.8 mg (13 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

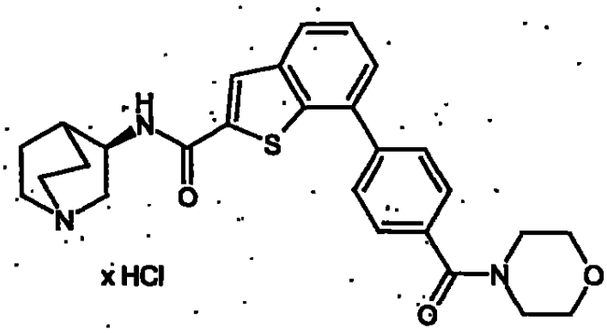
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 5H), 3.51 (m, 1H), 3.45-3.18 (m, 4H), 2.42-2.23 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 72

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 164.7 mg (0.49 mmol) 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel 18A), 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150.0 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2.5 mL DMF umgesetzt. Im Anschluss an eine erste Reinigung mittels präparativer HPLC wird eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 90:9:1) durchgeführt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 24.8 mg (13 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

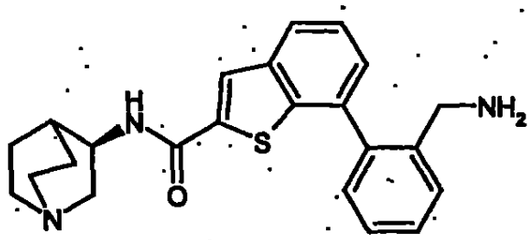
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.90-3.26 (m, 14H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 73

7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

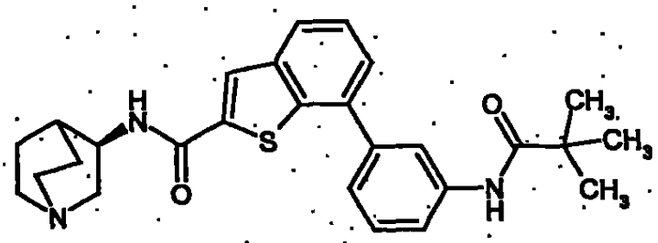
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 534.2 mg (1.87 mmol) tert.-Butyl-2-brombenzylcarbamat, 474.1 mg (1.87 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 397.0 mg (4.04 mmol) Kaliumacetat, 45.5 mg (0.06 mmol) $PdCl_2$(dppf), 500 mg (1.24 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 3.11 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 45.5 mg (0.06 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 6.0 mL DMF umgesetzt. Im Anschluss an die Reinigung mittels präparativer HPLC werden die vereinigten Produktfraktionen eingeengt, in Methanol aufgenommen, mit 1 N Salzsäure versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum werden 121 mg (20 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.6 min.

MS (ESIpos): m/z = 392 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 74

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 143.5 mg (0.56 mmol) *N*-(3-Bromphenyl)-2,2-dimethylpropanamid, 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150.0 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2.0 mL DMF umgesetzt. Im Anschluss an eine erste Reinigung mittels präparativer HPLC wird eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 90:9:1) durchgeführt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 32.4 mg (17 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

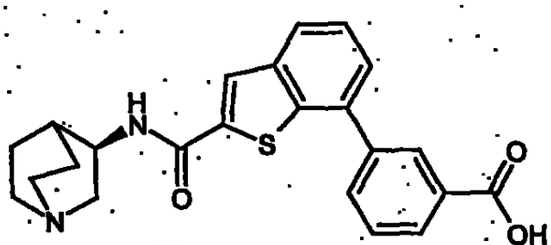
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.16 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.3 min.

MS (ESIpos): m/z = 462 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 75

3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid



x HCl

200 mg (0.50 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 82.6 mg (0.50 mmol) 3-Carboxyphenylboronsäure werden in 1.5 mL DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 0.78 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 20.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 60°C erhitzt. Nach 18 h werden weitere 20.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) zugegeben und für weitere 18 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 103 mg (45 % d.Th.) der Titelverbindung.

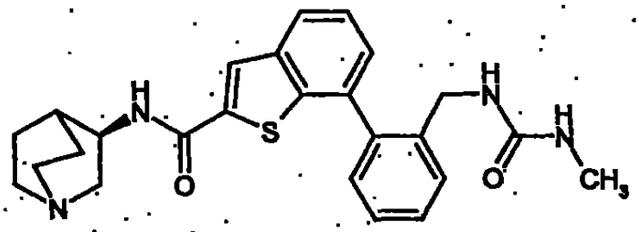
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.28 (br. s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.08-7.95 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.85-3.12 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 407 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 76

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-({[(methylamino)carbonyl]amino}-methyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Suspension von 85 mg (0.18 mmol) 7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 73) in 1 mL einer 5:1-Mischung aus THF und DMF werden 51.0 µL (0.37 mmol) Triethylamin und 43.5 µL (0.73 mmol) Methylisocyanat gegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 65.5 mg (74 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.43-7.29 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 1H).

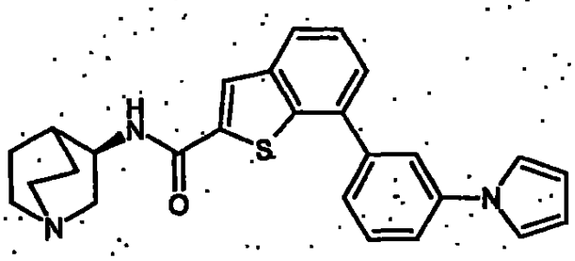
HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 77

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 124.4 mg (0.56 mmol) 1-(3-Bromphenyl)-1H-pyrrol, 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150.0 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2.0 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 86.9 mg (48 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

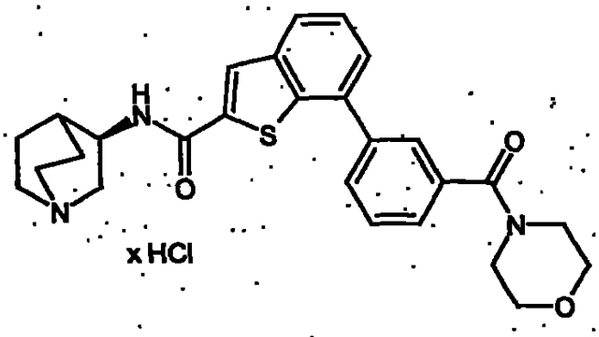
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.92 (br. s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.57 (m, 5H), 7.49 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.57-3.13 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 428 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 78

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Lösung von 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75) und 19.7 µL (0.23 mmol) Morpholin in 0.5 mL DMF werden bei 0°C 103 mg (0.27 mmol) HATU und 70.8 µL (0.41 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Bei Raumtemperatur wird 18 h gerührt. Nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC werden die Produktfraktionen eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 43 mg (74 % d.Th.) der Titelverbindung.

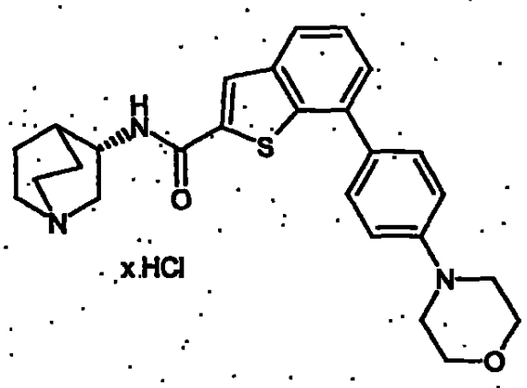
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.66 (br. s, 1H), 9.33 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.87-7.45 (m, 6H), 4.34 (m, 1H), 3.87-3.06 (m, 14H), 2.18 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 79

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

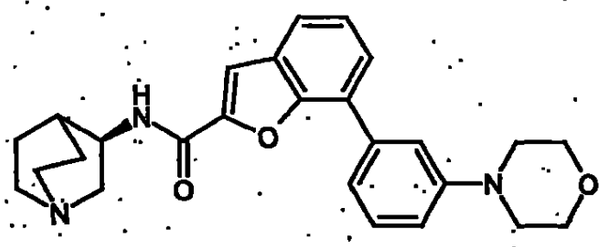


Zu einer Mischung aus 144.3 mg (0.72 mmol) *S*-3-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid und 300 mg (0.72 mmol) 7-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carbonsäure (Beispiel 20A) in 3 mL DMF werden bei 0°C 330.7 mg (0.87 mmol) HATU und 112.4 mg (0.87 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Nach 30 min. bei 0°C werden weitere 224.8 mg (1.74 mol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt und 19 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit etwas Wasser und Acetonitril versetzt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 158 mg (45 % d.Th.) der Titelverbindung.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 19) überein.

Beispiel 80

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 151.1 mg (0.49 mmol) 3-(4-Morpholinyl)phenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel 17A), 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 144 mg (0.37 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 32 mg (18 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

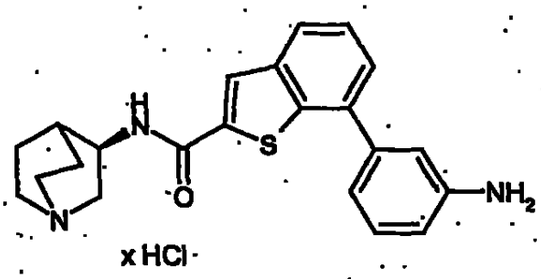
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.27 (br. s, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.44-3.10 (m, 9H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 81

7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



200 mg (0.50 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 68.2 mg (0.50 mmol) 3-Aminophenylboronsäure werden in 1.5 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.78 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 20.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird 18 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und durch Trennung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 201 mg (98 % d.Th.) der Titelverbindung.

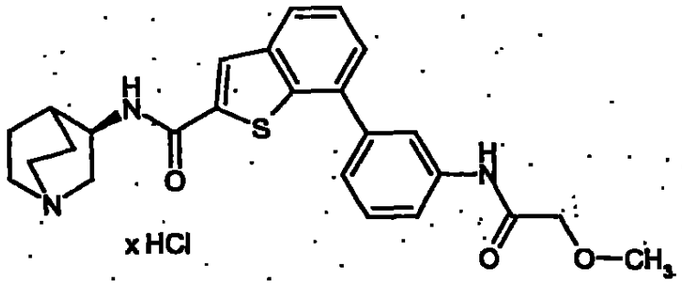
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.63 (br. s, 1H), 9.33 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76-7.58 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.73 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 378 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 82

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zur einer Lösung von 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo-[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 81) und 18.5 µL (0.24 mmol) Methoxyessigsäure in 0.5 mL DMF werden bei 0°C 96.4 mg (0.25 mmol) HATU und 71.5 µL (0.41 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Bei Raumtemperatur wird 3 h nachgerührt. Nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC werden die Produktfraktionen eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 7 mg (11 % d.Th.) der Titelverbindung.

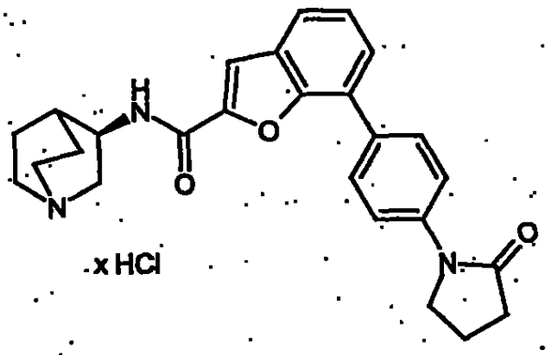
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.13 (br. s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.56-3.12 (m, 8H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.0 min.

MS (ESIpos): m/z = 450 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 83

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 161.9 mg (0.67 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-2-pyrrolidinon, 197.5 mg (0.78 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 165.4 mg (1.69 mmol) Kaliumacetat, 19.0 mg (0.03 mmol) $PdCl_2$(dppf), 200 mg (0.52 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A), 1.30 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 19.0 mg (0.03 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2.5 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 166.6 mg (65 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

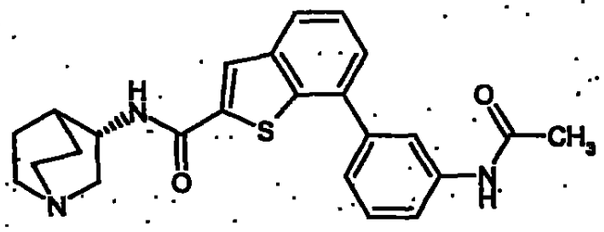
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.06 (br. s, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.00-3.75 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.49-3.10 (m, 5H), 2.55 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.0 min.

MS (ESIpos): m/z = 430.5 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 84

7-[3-(Acetylamino)phenyl]-*N*-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



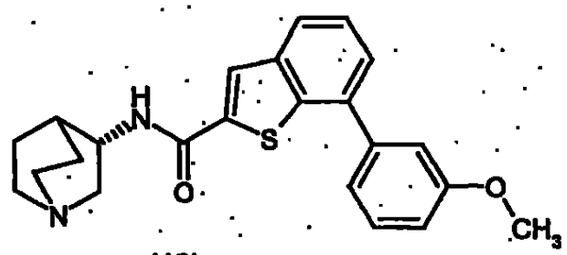
x HCl

Zu einer Mischung aus 200 mg (0.45 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 22A) und 80.2 mg (0.45 mmol) 3-(Acetamido)phenylboronsäure in 2 mL DMF werden 0.67 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 18.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 17 h auf 80°C erhitzt. Es werden weitere 40.1 mg (0.22 mmol) 3-(Acetamido)phenylboronsäure, 1.34 mL 1 N Natronlauge sowie 73.2 mg (0.09 mmol) $PdCl_2$(dppf) zugegeben und weitere 18 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in einem 5:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure aufgenommen und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 124.5 mg (59 % d.Th.) der Titelverbindung.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 51) überein.

Beispiel 85

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

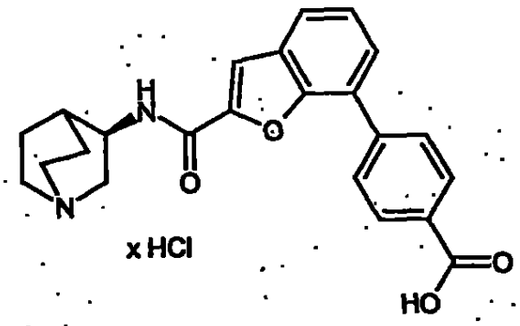
Zu einer Mischung aus 200 mg (0.45 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 22A) und 68.1 mg (0.45 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure in 2 mL DMF werden 0.67 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 18.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 17 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockne eingeengt. Im Anschluss an eine Aufreinigung mittels präparativer HPLC wird eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 90:9:1) durchgeführt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in einem 5:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure aufgenommen und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 97.7 mg (48 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.25 (br. s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.49-3.10 (m, 5H), 2.20 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 17) überein.

Beispiel 86

4-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid



150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 71.3 mg (0.43 mmol) 4-Carboxyphenylboronsäure werden in 1.5 mL DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 0.64 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 17.5 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird 18 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert, das Filtrat eingeengt und zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester gewaschen und anschließend eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Das Rohprodukt wird mit Acetonitril verrührt. Nach Absaugen des Niederschlags sowie Trocknen im Hochvakuum erhält man 37 mg (20 % d.Th.) der Titelverbindung.

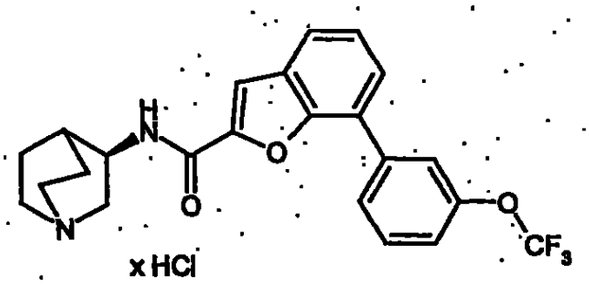
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.37 (br. s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.08 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.77-3.32 (m, 3H), 3.32 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 391 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 87

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

200 mg (0.52 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 106.8 mg (0.52 mmol) 3-(Trifluormethoxy)-phenylboronsäure werden in 2.0 mL DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 0.78 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 21.2 mg (0.03 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird 17 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 48.8 mg (20 % d.Th.) der Titelverbindung.

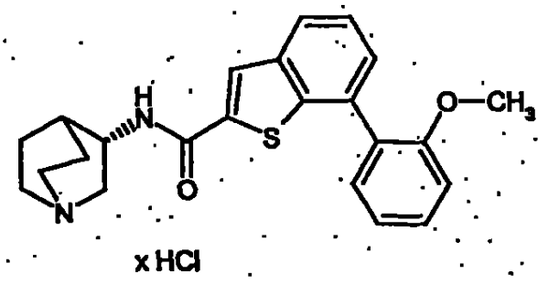
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.18 (br. s, 1H), 9.00 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 431 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 88

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

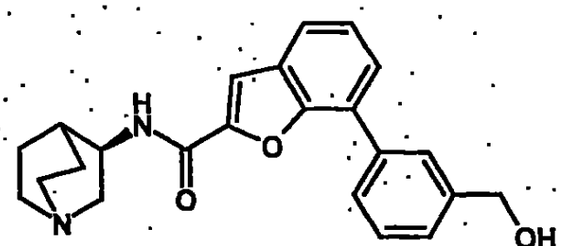
Zu einer Mischung aus 200 mg (0.45 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 22A) und 68.1 mg (0.45 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure in 2 mL DMF werden 0.67 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 18.3 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 17 h auf 70°C erhitzt, nach dem Abkühlen über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in einem 5:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure aufgenommen und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 112 mg (58 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.38 (br. s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.73 (m, 1H).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 18) überein.

Beispiel 89

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 65.3 mg (0.43 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-phenylboronsäure werden in 1.5 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.64 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 17.5 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird 18 h auf 60°C erhitzt. Es werden weitere 17.5 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) hinzugefügt und weitere 18 h bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert. Im Anschluss an eine erste Aufreinigung mittels präparativer HPLC wird eine Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 90:9:1) durchgeführt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 45 mg (24 % d.Th.) der Titelverbindung.

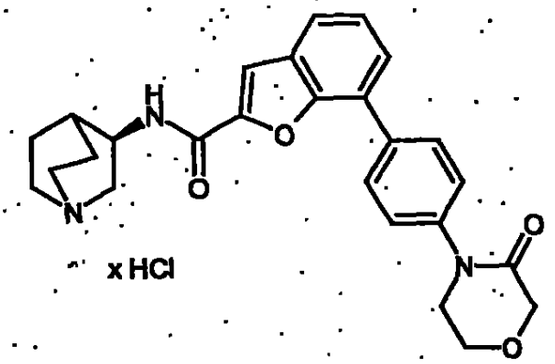
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.98 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.87-3.26 (m, 6H), 2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 90

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 205.4 mg (0.70 mmol) 4-(4-Bromphenyl)-3-morpholinon (Beispiel 16A), 204.4 mg (0.81 mmol) Bis(pinacolato)-dibor, 171.2 mg (1.74 mmol) Kaliumacetat, 19.6 mg (0.03 mmol) $PdCl_2$(dppf), 207 mg (0.54 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A), 1.34 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 19.6 mg (0.03 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 233 mg (85 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

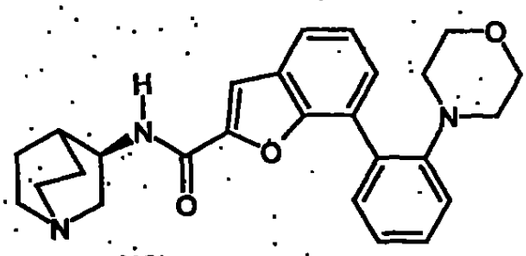
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.32 (br. s, 1H), 9.07 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 91

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 225 mg (0.93 mmol) 2-(4-Morpholinyl)phenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel 32A), 272 mg (1.07 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 228 mg (2.33 mmol) Kaliumacetat, 26 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf), 250 mg (0.72 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A), 1.8 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 26 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 82 mg (24 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

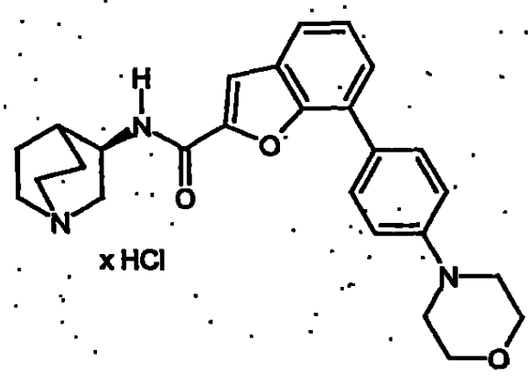
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.76 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.83-3.04 (m, 6H), 3.55 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 92

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 500 mg (0.143 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 105 mg (0.14 mmol) $PdCl_2(dppf)$ in 5 mL DMF werden 444 mg (2.15 mmol) 4-(4-Morpholinyl)-phenylboronsäure und 4.3 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 100°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 393 mg (59 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

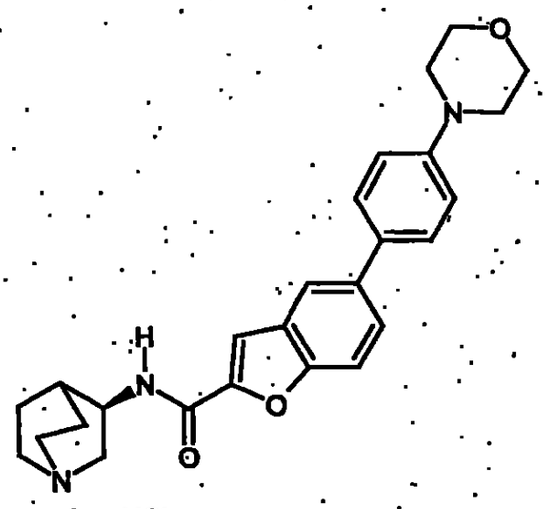
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.45 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75-7.55 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.75-3.00 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 2.30-2.02 (m, 2H), 2.00-1.62 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.79 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 93

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Mischung aus 250 mg (0.72 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 52 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 3 mL DMF werden 177 mg (0.86 mmol) 4-(4-Morpholinyl)phenylboronsäure und 2.15 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 90°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in Acetonitril/Wasser gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 23 mg (7% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

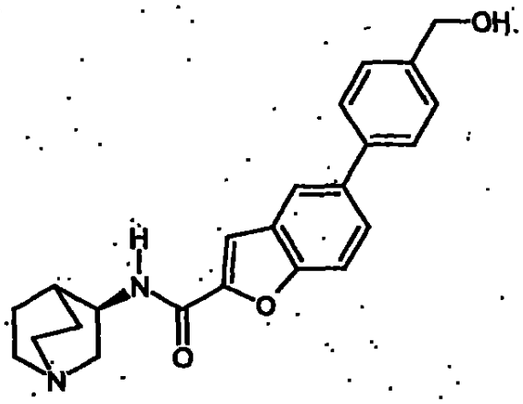
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.40 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.20-7.10 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.75-3.30 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 2.30-2.02 (m, 2H), 2.00-1.62 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.52 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 94

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Zu einer Mischung aus 170 mg (0.49 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 35 mg (0.05 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF werden 110 mg (0.73 mmol) 4-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure und 1.46 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Zugabe einer Mischung aus 1 N Natronlauge und Essigsäureethylester zum Rückstand wird die wässrige Phase nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit 1 N Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit DMF, erneut mit Methanol, mit Dichlormethan, erneut mit Methanol, mit Wasser und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 148 mg (80 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

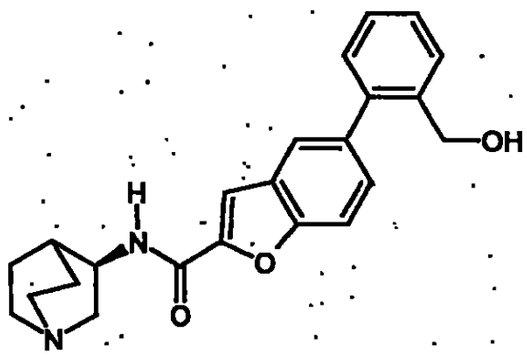
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (s, 1H), 7.70-7.35 (m, 7H), 6.77 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.65 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 95

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Zu einer Mischung aus 170 mg (0.49 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 35 mg (0.05 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF werden 110 mg (0.73 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure und 1.46 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Zugabe einer Mischung aus 1 N Natronlauge und Essigsäureethylester zum Rückstand wird die wässrige Phase nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit 1 N Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit DMF, erneut mit Methanol, mit Dichlormethan, erneut mit

Methanol, mit Wasser und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 140 mg (76 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

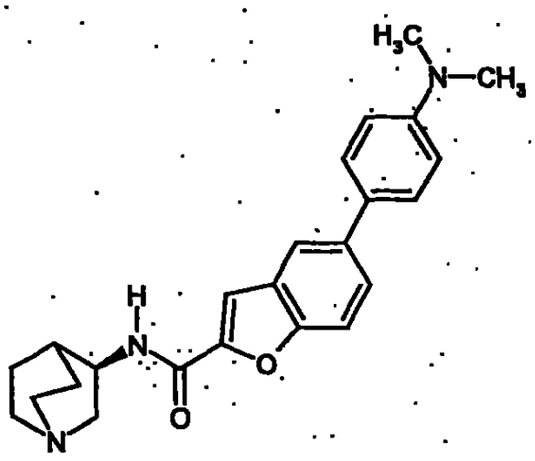
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.70-7.25 (m, 8H), 6.75 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.76 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 96

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[4-(dimethylamino)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Zu einer Mischung aus 170 mg (0.49 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 35 mg (0.05 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF werden 120 mg (0.73 mmol) 4-(Dimethylamino)phenylboronsäure und 1.46 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Zugabe einer Mischung aus 1 N Natronlauge und Essigsäureethylester zum Rückstand wird die wässrige Phase nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden je zweimal mit 1 N Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit DMF, erneut mit Methanol, mit Dichlormethan, erneut mit Methanol, mit Wasser und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 138 mg (73 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

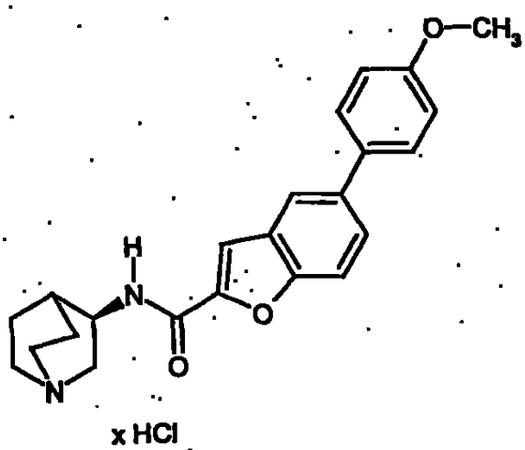
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (d, 1H) 7.70-7.39 (m, 4H), 6.88-6.75 (m, 3H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 3.00 (s, 6H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.36 min.

MS (ESIpos): m/z = 390 $(M+H)^+$.

Beispiel 97

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[4-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 250 mg (0.72 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 52 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 3 mL DMF werden 130 mg (0.86 mmol) 4-(Methoxy)phenylboronsäure und 2.15 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 90°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Die Produktfraktionen werden mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 127 mg (39 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

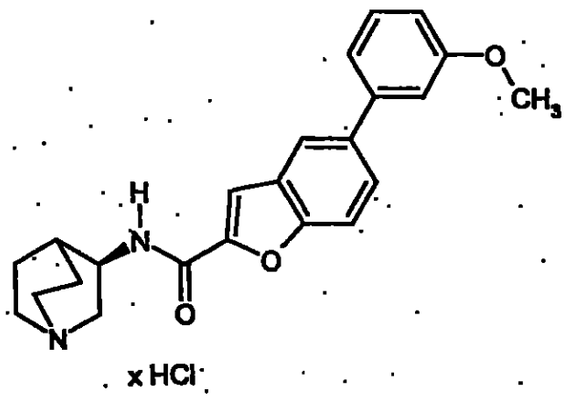
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.90 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.75-3.00 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 2.30-2.02 (m, 2H), 2.00-1.62 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.15 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 98

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 250 mg (0.72 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 52 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf)

in 3 mL DMF werden 130 mg (0.86 mmol) 3-(Methoxy)phenylboronsäure und 2.15 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 90°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Die Produktfraktionen werden mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 208 mg (63 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

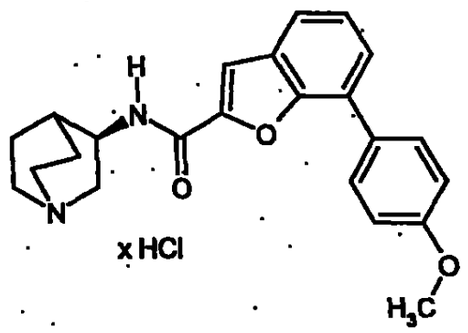
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.0 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.42-7.18 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.00 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 2.30-2.02 (m, 2H), 2.00-1.62 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.19 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 99

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 300 mg (0.86 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 63 mg (0.09 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 4 mL DMF werden 130 mg (0.86 mmol) 4-(Methoxy)phenylboronsäure und 2.58 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das

Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Die Produktfraktionen werden mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 165 mg (47 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

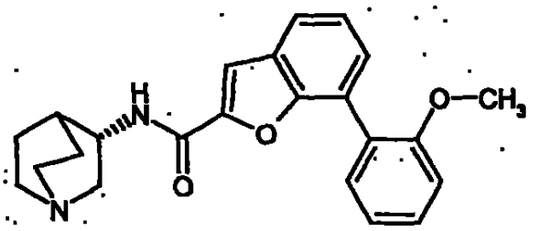
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.4 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.18 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 100

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



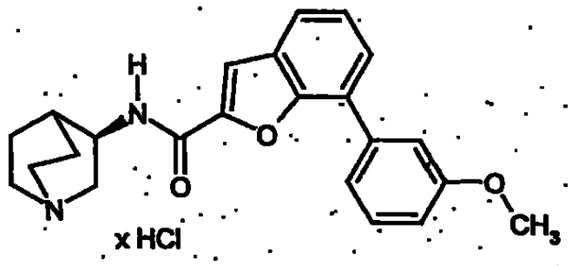
x HCl

Zu einer Mischung aus 890 mg (4.47 mmol) *S*-3-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid und 1000 mg (3.73 mmol) 7-(2-Methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 21A) in 10 mL DMF werden bei 0°C 3.4 g (8.95 mmol) HATU und 2.34 mL (13.42 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit 5 mL 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 209 mg (13.6 % d.Th.) der Titelverbindung.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 102) überein.

Beispiel 101

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 31 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF werden 98 mg (0.64 mmol) 3-(Methoxy)phenylboronsäure und 1.29 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 90°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand aus wenig Isopropanol umkristallisiert. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 159 mg (85 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

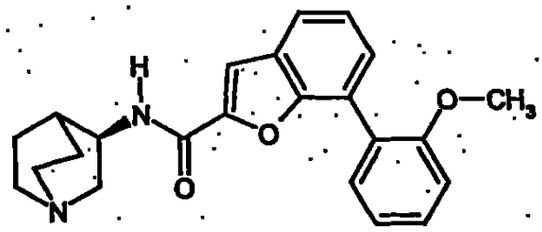
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.05 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.21 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 102

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Methode a):

Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 31 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF werden 98 mg (0,64 mmol) 2-(Methoxy)phenylboronsäure und 1.29 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die weitere Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand aus wenig Isopropanol umkristallisiert. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 100 mg (62 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.08 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.53-7.33 (m, 3H), 7.25-7.00 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.25 (m; 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.16 min.

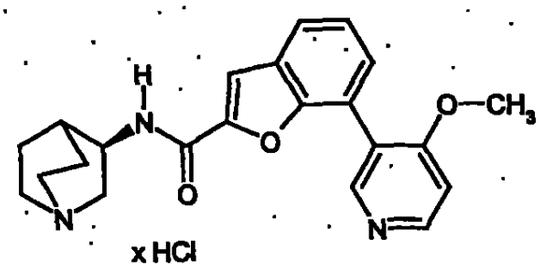
MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$ (freie Base).

Methode b):

Zu einer Lösung von 2.92 g (10.9 mmol) 7-(2-Methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carbonsäure (Beispiel 21A) und 2.17 g (10.9 mmol) *(R)*-3-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid in 35 mL DMF werden bei 0°C 2.51 g (13.1 mmol) EDC, 1.77 g (13.1 mmol) HOBt und 5.47 mL (39.2 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden weitere 434 mg (2.2 mmol) *(R)*-3-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid sowie 418 mg (2.2 mmol) EDC zugegeben. Nach 2 h bei 55°C wird die Reaktionslösung eingeengt und der Rückstand zwischen je 200 mL Essigsäureethylester und 2 N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird 15-mal mit je 100 mL 2 N Natronlauge gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 250 mL Essigsäureethylester rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, der Rückstand mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Nach Umkristallisation des Rückstands aus 10 mL eines 10:1-Gemisches aus Isopropanol und Ethanol werden 2.73 g (60.5 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 103

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(methoxy)-3-pyridinyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 100 mg (0.29 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 21 mg (0.03 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2 mL DMF werden 98 mg (0.64 mmol) 4-Methoxy-3-pyridinylboronsäure und 0.86 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über

Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Die Produktfraktionen werden mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 58 mg (49 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

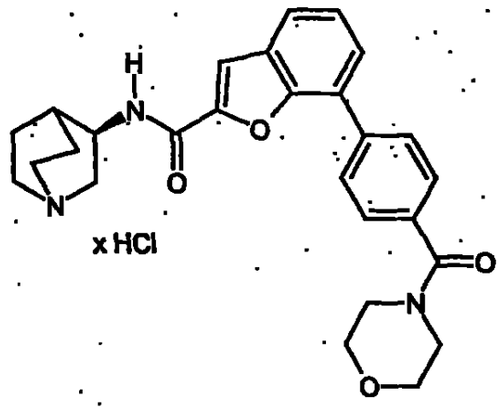
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.55 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.65-3.15 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.35 min.

MS (ESIpos): m/z = 378 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 104

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 631 mg (1.43 mmol) 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel 18A), 545 mg (2.15 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 456 mg (4.65 mmol) Kaliumacetat, 52 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf), 500 mg (1.43 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A), 3.6 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und

weitere 52 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 8 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 455 mg (61 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

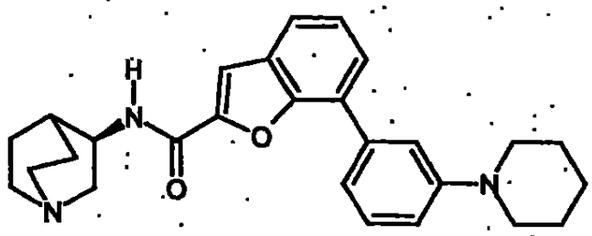
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.45 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.02-7.92 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75-3.35 (m, 11H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.79 min.

MS (ESIpos): m/z = 460 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 105

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(1-piperidinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

Zu einer Mischung aus 300 mg (0.86 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 63 mg (0.09 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 4 mL DMF werden 311 mg (1.29 mmol) 3-(1-Piperidinyl)phenylboronsäure und 3.44 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 164 mg (41 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

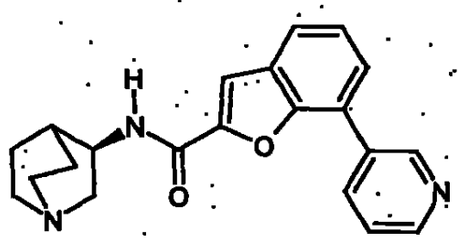
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.55 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.95-7.63 (m, 7H), 7.45 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13-3.40 (m, 7H), 3.35-3.10 (m, 3H), 2.15-1.50 (m, 11H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.72 min.

MS (ESIpos): m/z = 430 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 106

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-pyridinyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

Zu einer Mischung aus 100 mg (0.86 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 63 mg (0.09 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 4 mL DMF werden 70 mg (0.57 mmol) 3-Pyridinboronsäure und 0.86 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 49 mg (45 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

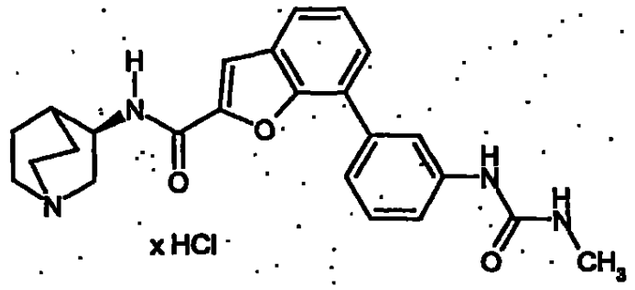
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.55 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94-8.80 (m, 2H), 8.07-7.80 (m, 4H), 7.55 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.65-3.15 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.27 min.

MS (ESIpos): m/z = 348 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 107

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(methylamino)carbonyl]amino}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



63 mg (0.18 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 40 mg (0.70 mmol) Methylisocyanat und 0.12 mL (0.88 mmol) Triethylamin werden in 3 mL THF/DMF (1:1) über Nacht auf 40°C erhitzt. Es werden weitere 40 mg (0.70 mmol) Methylisocyanat und eine katalytische Menge DMAP zugegeben und über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 18 mg (23 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

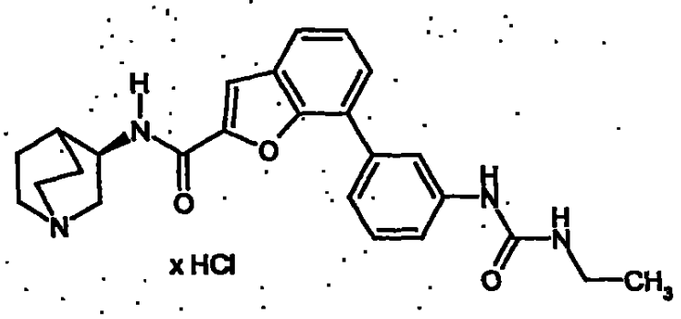
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.60-3.15 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.89 min.

MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 108

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(ethylamino)carbonyl]amino}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



63 mg (0.18 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 50 mg (0.70 mmol) Ethylisocyanat und 0.12 mL (0.88 mmol) Triethylamin werden in 3 mL THF/DMF (1:1) über Nacht auf 40°C erhitzt. Es werden weitere 50 mg (0.70 mmol) Ethylisocyanat und eine katalytische Menge DMAP zugegeben und über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 15 mg (18 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

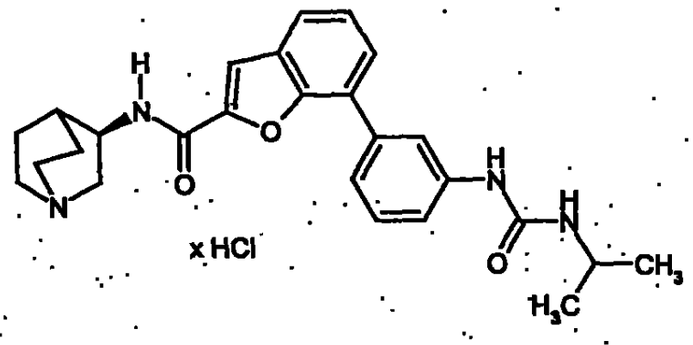
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.80 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.60-3.15 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.05 (t, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.01 min.

MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 109

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-({[(1-Methylethyl)amino]carbonyl}-amino)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



50 mg (0.14 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 47 mg (0.55 mmol) Isopropylisocyanat und 0.12 mL (0.88 mmol) Triethylamin werden in 3 mL THF/DMF (1:1) über Nacht auf 40°C erhitzt. Es werden weitere 47 mg (0.55 mmol) Isopropylisocyanat und eine katalytische Menge DMAP zugegeben und über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 13 mg (18 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

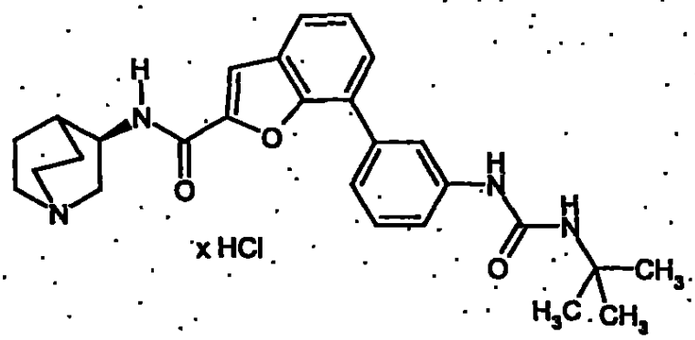
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.80 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.50-3.05 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.10 (d, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.12 min.

MS (ESIpos): m/z = 447 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 110

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-({[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl}-amino)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



63 mg (0.14 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 69 mg (0.70 mmol) tert.-Butylisocyanat und 0.12 mL (0.88 mmol) Triethylamin werden in 3 mL THF/DMF (1:1) über Nacht auf 40°C erhitzt. Es werden weitere 69 mg (0.70 mmol) tert.-Butylisocyanat und eine katalytische Menge DMAP zugegeben und über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 8 mg (9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

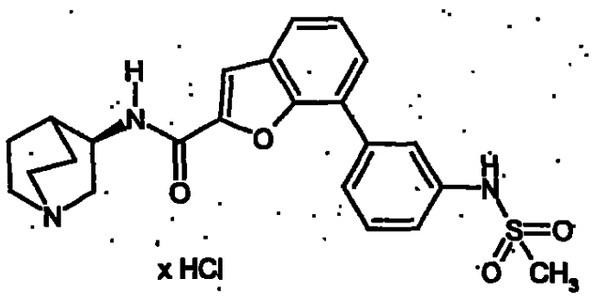
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.70 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.10 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.50-3.05 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.27 min.

MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 111

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



73 mg (0.20 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 69 mg (0.61 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.14 mL (1.01 mmol) Triethylamin werden in 3 mL THF/DMF (1:1) über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 16 mg (14 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

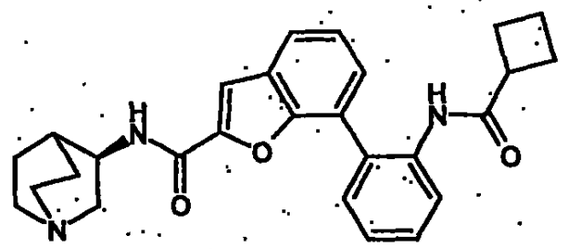
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.15 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.45-3.05 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.97 min.

MS (ESIpos): m/z = 440 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 112

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{2-[(cyclobutylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

60 mg (0.15 mmol) 7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 132), 26 mg (0.22 mmol) Cyclobutancarbonsäurechlorid und 0.06 mL (0.44 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF/DMF (1:1) über Nacht bei RT geschüttelt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 39 mg (56 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

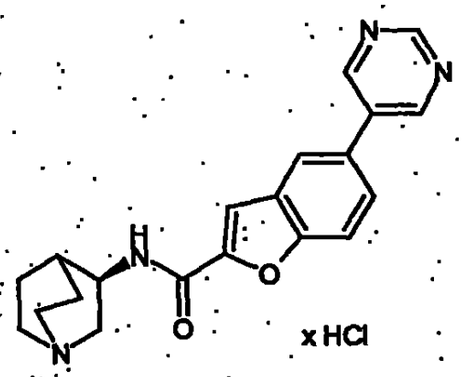
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.55-7.30 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.45-3.05 (m, 5H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.55 (m, 9H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.95 min.

MS (ESIpos): m/z = 444 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 113

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-pyrimidinyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 250 mg (0.72 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 52 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 3 mL DMF werden 177 mg (0.86 mmol) 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin und 2.15 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 90°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Umkristallisieren des Rückstands aus Isopropanol und Trocknen im Hochvakuum werden 28 mg (10 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

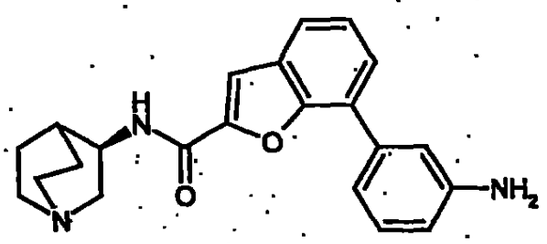
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.30 (s, 1H), 9.22-9.13 (m, 4H), 8.24 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 4.39 (m, 1H), 3.68-3.48 (m, 1H), 3.45-3.13 (m, 5H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.26 min.

MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 114

7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Methode a):

Zu einer Mischung aus 978 mg (2.80 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 205 mg (0.28 mmol) $PdCl_2(dppf)$ in 15 mL DMF werden 622 mg (1.68 mmol) 3-Aminophenylboronsäure-Hemisulfat und 11.2 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Rohprodukt wird über Kieselgur filtriert, mit DMF nachgewaschen und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit 200 mL 1 N Natronlauge und 200 mL Essigsäureethylester versetzt. Nach Trennen der Phasen wird die organische Phase noch zweimal mit je 100 mL 1 N Natronlauge und anschließend noch einmal mit 100 mL einer gesättigten Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat erfolgt die Reinigung des Rohproduktes durch präparative HPLC. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer können 875 mg (73 % d.Th.) der Titelverbindung durch zweimaliges Versetzen mit Dichlormethan und Wiedereinengen in Form eines weissen Schaumes erhalten werden.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.48 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.48-3.26 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.46 min.

MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$.

Methode b):

Zu einer Mischung aus 660 mg (1.89 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 138 mg (0.19 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 8 mL DMF werden 419 mg (1.13 mmol) Bis[3-(dihydroxyboranyl)-benzolaminium]sulfat und 7.56 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Die weitere Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Lösungsmittel wird aus den Produktfraktionen unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 485 mg (71 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

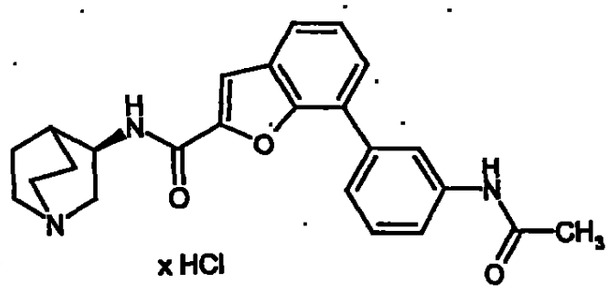
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.48 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 4.20 (br. s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.50 min.

MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$.

Beispiel 115

7-[3-(Acetylamino)phenyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



75 mg (0.16 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 18 µL (0.24 mmol) Acetylchlorid und 68

µL (0.49 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 51 mg (72 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

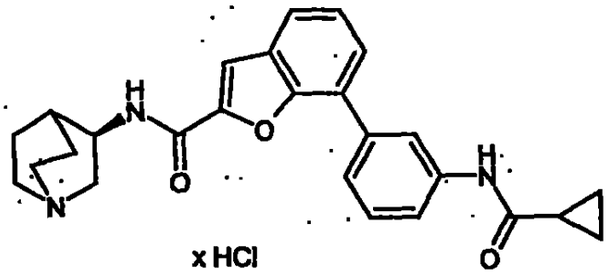
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.37 (s, 1H), 10.30 (br. s, 1H), 8.67-8.59 (m, 2H), 7.82-7.68 (m, 3H), 7.58-7.41 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.78-3.15 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.04 min.

MS (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 116

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



75 mg (0.21 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 28 µL (0.31 mmol) Cyclopropylcarbonsäurechlorid und 87 µL (0.62 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF über Nacht bei RT gerührt. Nach Versetzen mit Wasser wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach

Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 55 mg (57 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

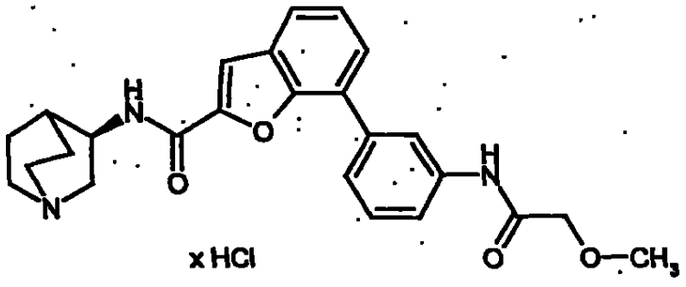
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.53 (s, 1H), 10.08 (br. s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.50-3.15 (m, 5H), 2.27 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.07 min.

MS (ESIpos): m/z = 430 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 117

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(methoxy)acetyl]amino}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



75 mg (0.21 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 21 µL (0.31 mmol) Methoxyessigsäurechlorid und 87 µL (0.62 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF über Nacht bei RT gerührt. Nach Versetzen mit Wasser wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 56 mg (55 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.17 (br. s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.63-8.55 (m, 2H), 7.82-7.68 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.10 (s,

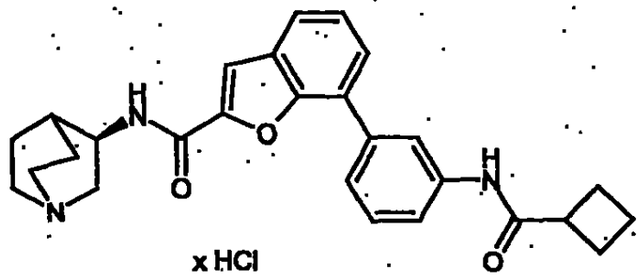
2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.49-3.14 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.07 min.

MS (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 118

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclobutylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

75 mg (0.21 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114), 37 mg (0.31 mmol) Cyclobutancarbonsäurechlorid und 87 µL (0.62 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF über Nacht bei RT gerührt. Nach Versetzen mit Wasser wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 57 mg (57 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

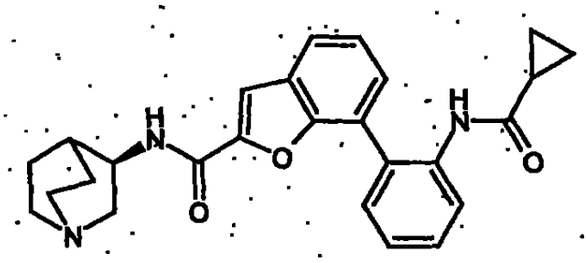
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.14 (br. s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.57-7.41 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.45-3.13 (m, 5H), 2.30-1.67 (m, 12H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.22 min.

MS (ESIpos): m/z = 444 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 119

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

60 mg (0.15 mmol) 7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 132), 20 µL (0.31 mmol) Cyclopropylcarbonsäurechlorid und 87 µL (0.62 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF/DMF (1:1) über Nacht bei RT gerührt. Nach Versetzen mit Wasser wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 27 mg (40 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

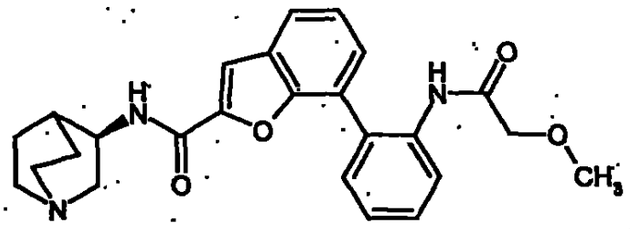
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.07 (br. s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54-7.31 (m, 6H), 4.30 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.37-3.03 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.31-1.15 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.85 min.

MS (ESIpos): m/z = 430 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 120

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-{[(methoxy)acetyl]amino}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

60 mg (0.15 mmol) 7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 132), 20 µL (0.22 mmol) Methoxyessigsäurechlorid und 61 µL (0.44 mmol) Triethylamin werden in 2 mL THF/DMF (1:1) über Nacht bei RT gerührt. Nach Versetzen mit Wasser wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 29 mg (40 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

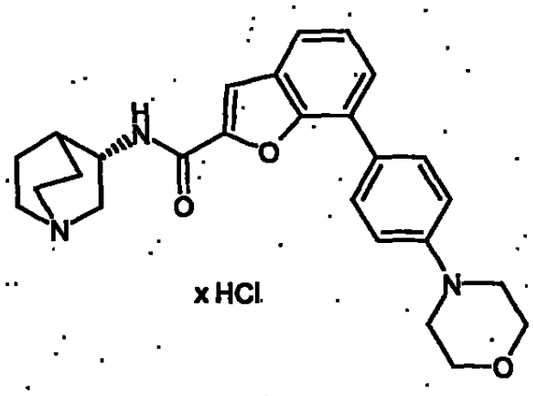
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.15 (br. s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.88-7.73 (m, 3H), 7.52-7.34 (m, 5H), 4.33 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.44-3.14 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.84 min.

MS (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 121

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 31A) und 35 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 4 mL DMF werden 107 mg (0.52 mmol) 4-Morpholinophenylboronsäure und 1.72 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Rohprodukt wird über Kieselgur filtriert, mit DMF nachgewaschen und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Zur Abtrennung letzter Katalysatorreste wird nochmals über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 84 mg (42 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

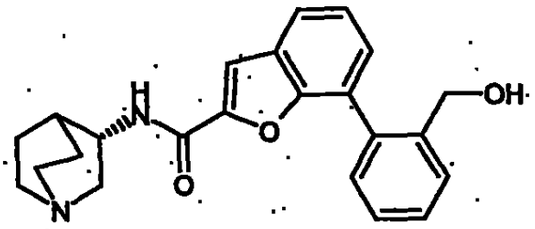
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.48 (br. s, 1H), 9.05 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.48-3.12 (m, 9H), 2.22 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.82 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$.

Beispiel 122

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 31A) und 35 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 3 mL DMF werden 78 mg (0.52 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure und 1.72 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Rohprodukt wird über Kieselgur filtriert, mit DMF nachgewaschen und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Zur Abtrennung letzter Katalysatorreste wird nochmals über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und Trocknen im Hochvakuum werden 81 mg (46 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

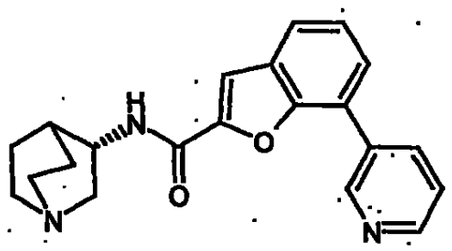
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.12 (br. s, 1H), 8.94 (d, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.53-7.32 (m, 5H), 4.33-4.22 (m, 3H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.48-3.12 (m, 5H), 2.19 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.87 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 123

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-pyridinyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 31A) und 35 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 4 mL DMF werden 63 mg (0.57 mmol) 3-Pyridinboronsäure und 1.72 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Zur Abtrennung letzter Katalysatorreste wird nochmals über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 76 mg (42 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

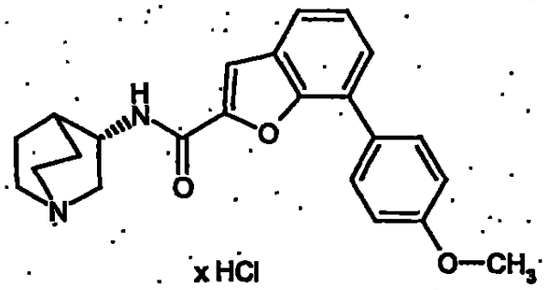
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.49 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.94-8.80 (m, 2H), 8.07-7.80 (m, 4H), 7.55 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.65-3.15 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.30 min.

MS (ESIpos): m/z = 348 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 124

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

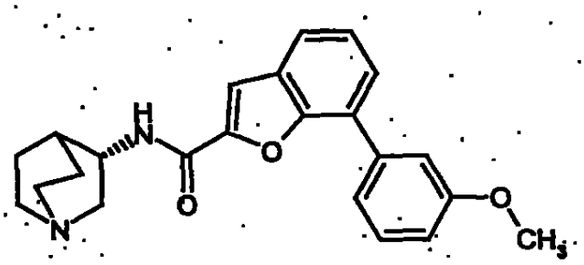


Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 31A) und 35 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 4 mL DMF werden 78 mg (0.52 mmol) 4-(Methoxy)phenylboronsäure und 1.72 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Zur Abtrennung letzter Katalysatorreste wird nochmals über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Die Produktfraktionen werden mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 27 mg (15 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 99) überein.

Beispiel 125

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



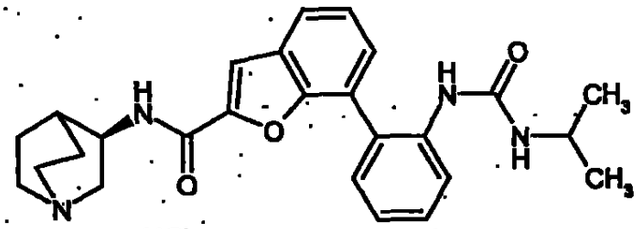
x HCl

Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 31A) und 35 mg (0.04 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 3 mL DMF werden 78 mg (0.52 mmol) 3-(Methoxy)phenylboronsäure und 1.72 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Zur Abtrennung letzter Katalysatorreste wird nochmals über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 23 mg (13 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 101) überein.

Beispiel 126

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-({[(1-methylethyl)amino]carbonyl}-amino)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

75 mg (0.16 mmol) 7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 132), 65 µL (0.66 mmol) Isopropylisocyanat und 114 µL (0.82 mmol) Triethylamin werden in 3 mL THF/DMF (1:1) 48 h auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 21 mg (26 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

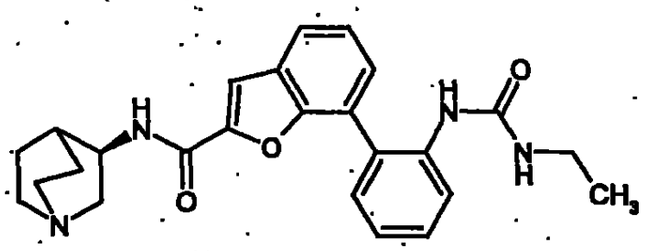
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.09 (br. s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.22 (br. s, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.39-3.13 (m, 5H), 2.22 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 1H), 0.96 (d, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.92 min.

MS (ESIpos): m/z = 447 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 127

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-{[(ethylamino)carbonyl]amino}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

75 mg (0.16 mmol) 7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 132), 50 µL (0.66 mmol) Ethylisocyanat und 110 µL (0.82 mmol) Triethylamin werden zusammen mit einer katalytischen Menge an DMAP in 3 mL THF/DMF (1:1) 48 h auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 10 mg (12 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

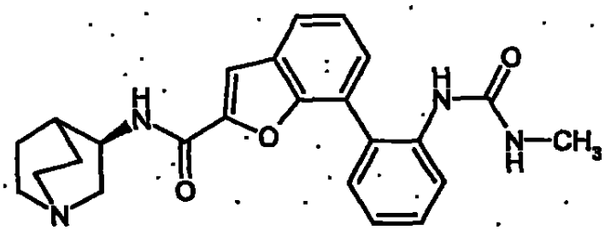
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.41 (br. s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.96-7.78 (m, 3H), 7.59-7.11 (m, 4H), 4.30 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 1H), 3.40-3.13 (m, 5H), 2.99 (q, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 1H), 0.92 (t, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.86 min.

MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 128

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-{[(methylamino)carbonyl]amino}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

75 mg (0.16 mmol) 7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 132), 37 mg (0.66 mmol) Methylisocyanat und 110 µL (0.82 mmol) Triethylamin werden zusammen mit einer katalytischen Menge an DMAP in 3 mL THF/DMF (1:1) über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 29 mg (35 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

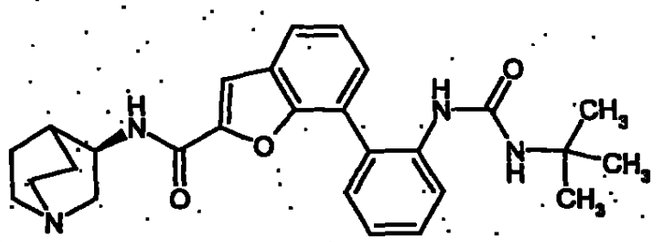
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.22 (br. s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.51-7.28 (m, 5H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.21 (br. s, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.38-3.13 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.72 min.

MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 129

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-({[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl}-amino)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

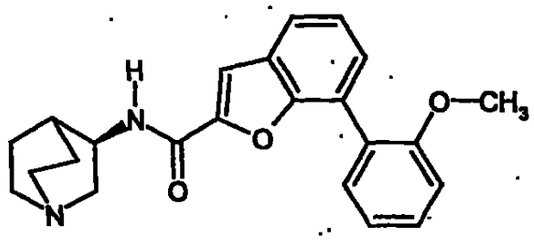
75 mg (0.16 mmol) 7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 132), 65 mg (0.66 mmol) (1,1-Dimethylethyl)-isocyanat und 110 µL (0.82 mmol) Triethylamin werden zusammen mit einer katalytischen Menge an DMAP in 3 mL THF/DMF (1:1) über Nacht auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 10 mg (12 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.06 min.

MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 130

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



600 mg (1.45 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(methoxy)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 102) werden in 15 mL Essigsäureethylester gelöst und dreimal mit 1 N Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 534 mg (97.6% d.Th.) der Titelverbindung.

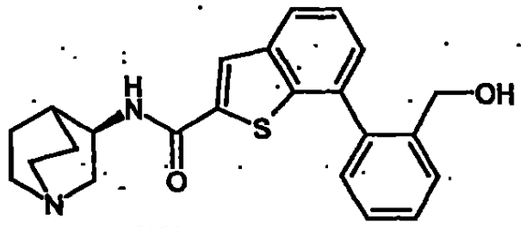
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.34 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.69 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.32 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$.

Beispiel 131

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

200 mg (0.45 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 8A) und 67.9 mg (0.45 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure werden in 2 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.67 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 18.2 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) wird auf 80°C erhitzt. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und durch Trennung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 148 mg (72 % d.Th.) der Titelverbindung.

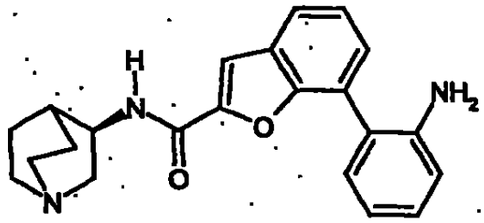
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.30 (br. s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.53-3.20 (m, 5H), 2.29 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).

HPLC (Methode I): R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 132

7-(2-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Zu einer Mischung aus 1.0 g (2.86 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 30A) und 234 mg (0.29 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 15 mL DMF werden 752 mg (3.44 mmol) 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylamin und 11.45 mL 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 95°C erhitzt und dann über Kieselgur filtriert. Anschließend wird das Solvens unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in 100 mL Essigsäureethylester und 100 mL 1 N Natronlauge aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit 1 N Natronlauge und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionenaustauscher (Dowex® WX2-200) etwa 30 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionenaustauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit DMF gewaschen. Es wird nacheinander mit Methanol, Dichlormethan,

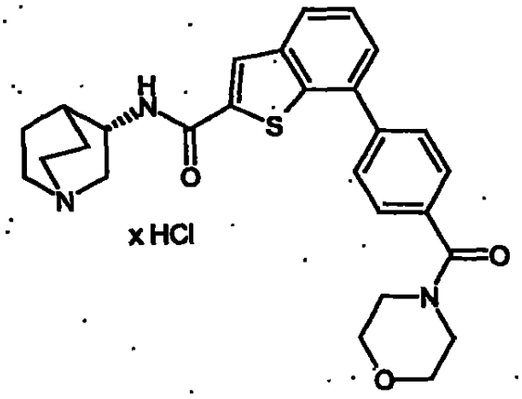
Methanol, Wasser, Methanol, Dichlormethan, Methanol, THF und abschließend nochmals mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 601 mg (48 % d.Th.) der Titelverbindung in ausreichender Reinheit für die weiteren Umsetzungen erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.51 min.

MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$.

Beispiel 133

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

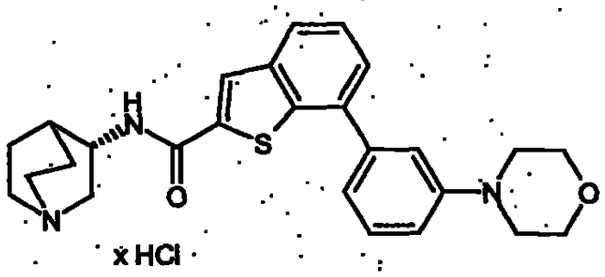


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 244.0 mg (0.65 mmol) 4-(4-Morpholinylcarbonyl)phenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel 18A), 189.6 mg (0.75 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 158.8 mg (1.62 mmol) Kaliumacetat, 18.2 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 200.0 mg (0.50 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 22A), 1.24 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 18.2 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2.5 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 76.8 mg (30.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 72) überein.

Beispiel 134

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

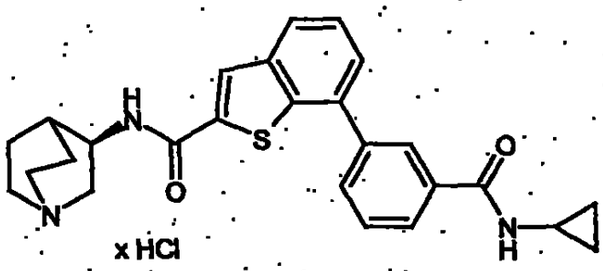


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 143.3 mg (0.49 mmol) 3-(4-Morpholinyl)phenyl-trifluormethansulfonat (Beispiel 17A), 142.2 mg (0.56 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 119.1 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat, 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0.37 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 22A), 0.93 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 13.7 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 2.0 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 67 mg (37.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 70) überein.

Beispiel 135

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclopropylamino)carbonyl]phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75) und 12.9 mg (0.23 mmol) Cyclopropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 17.6 mg (31.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

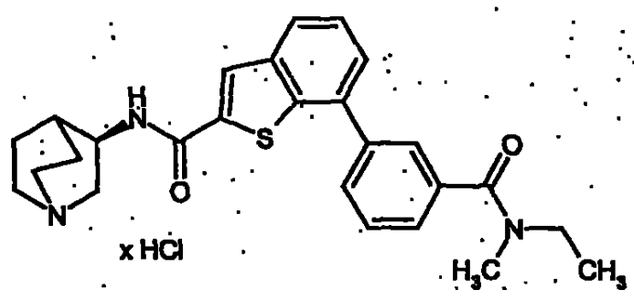
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.95 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.36 min.; m/z = 445 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 136

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[ethyl(methyl)amino]carbonyl}phenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75) und 13.3 mg (0.23 mmol) Ethylmethylamin miteinander umgesetzt. Es werden 20.1 mg (36.8 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

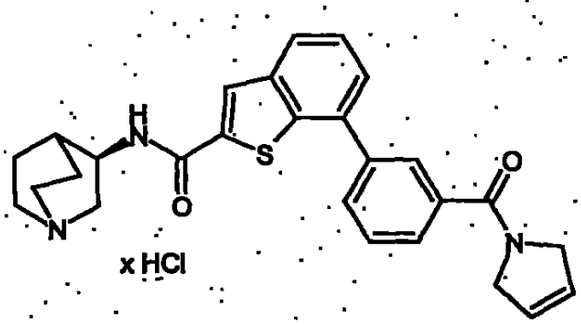
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 6H), 3.10 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.23 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.00 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.40 min.; m/z = 447 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 137

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-ylcarbonyl)-phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



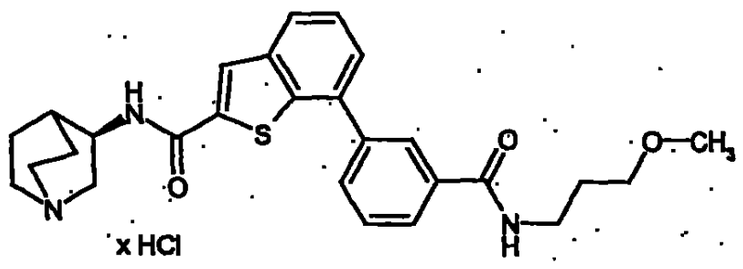
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75) und 15.6 mg (0.23 mmol) 3-Pyrrolin miteinander umgesetzt. Es werden 20 mg (35.9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.00 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.40 min.; m/z = 457 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 138

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(3-methoxypropyl)amino]carbonyl}-phenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-

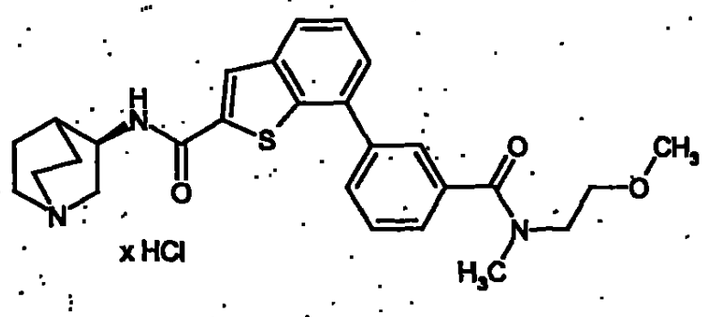
Hydrochlorid (Beispiel 75) und 20.1 mg (0.23 mmol) 3-Methoxypropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 29.2 mg (49.8 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.94 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.37 min.; m/z = 477 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 139

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-carbonyl}phenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



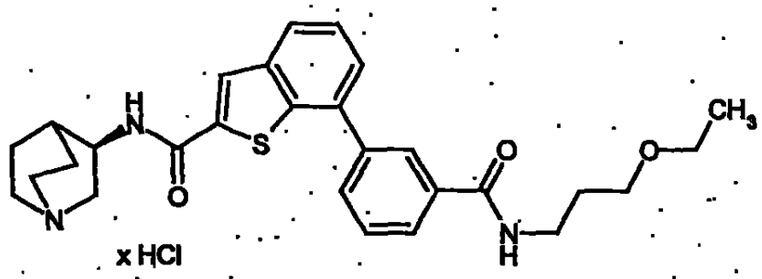
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75) und 20.1 mg (0.23 mmol) (2-Methoxyethyl)methylamin miteinander umgesetzt. Es werden 20.5 mg (31.8 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.93 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.35 min.; m/z = 477 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 140

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(3-ethoxypropyl)amino]carbonyl}-phenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75) und 20.1 mg (0.23 mmol) 3-Ethoxypropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 23.4 mg (37.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

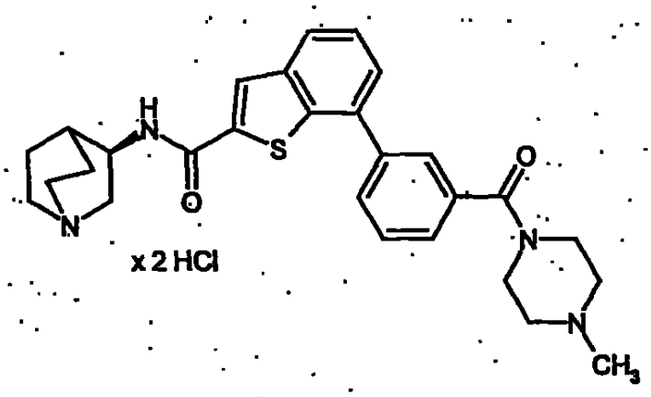
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.53-3.25 (m, 9H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.17 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.07 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.46 min.; m/z = 491 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 141

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.11 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 75) und 22.6 mg (0.23 mmol) *N*-Methylpiperazin miteinander umgesetzt. Es werden 4.2 mg (6.6 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

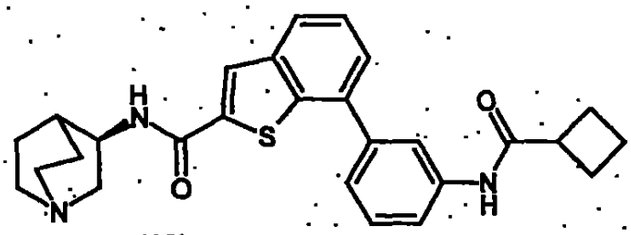
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.23 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.88 (m, 2H); 7.69 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.46-3.25 (m, 12H), 2.97 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.62 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.94 min.; m/z = 488 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 142

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclobutylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

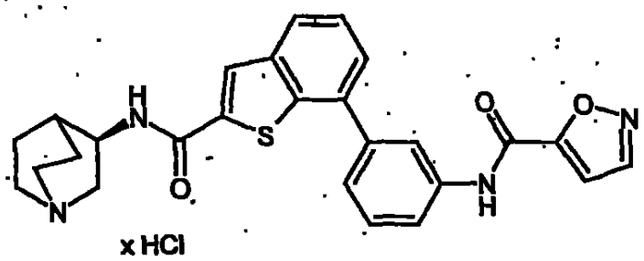
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 21) und 28.6 mg (0.24 mmol) Cyclobutancarbonsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 38 mg (61.3 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.22 min.

MS (ESIpos): m/z = 460 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 143

N-[3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-benzothien-7-yl)-phenyl]-5-isoxazolcarboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydro-

chlorid (Beispiel 21) und 31.8 mg (0.24 mmol) Isoxazol-5-carbonsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 44.4 mg (72.6 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

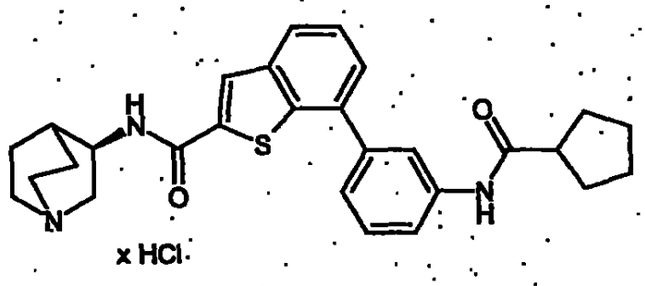
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.58 (d, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.12 min.

MS (ESIpos): m/z = 473 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 144

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclopentylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 21) und 32 mg (0.24 mmol) Cyclopentylcarbonsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 30.5 mg (52.8 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

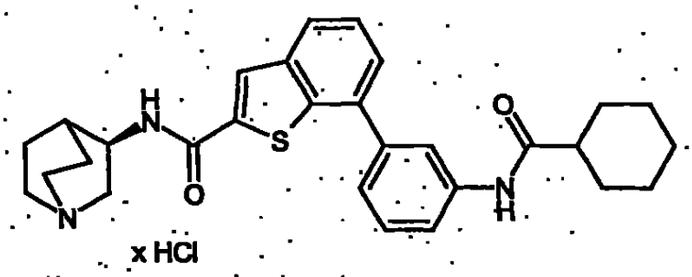
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.66 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.40 min.

MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 145

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

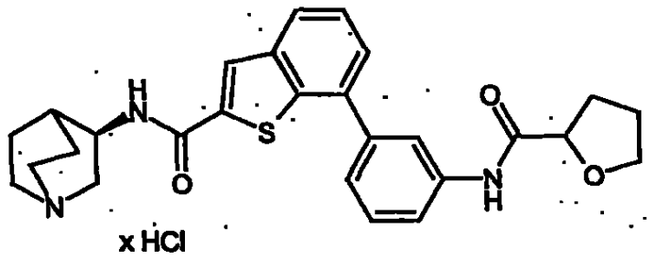
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 21) und 35.4 mg (0.24 mmol) Cyclohexylcarbonsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 9.8 mg (16.2 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.51 min.

MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 146

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(tetrahydro-2-furanylcarbonyl)amino]-phenyl}-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 21) und 32.5 mg (0.24 mmol) Tetrahydrofuran-2-carbonsäure-

chlorid miteinander umgesetzt. Es werden 40.9 mg (68.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

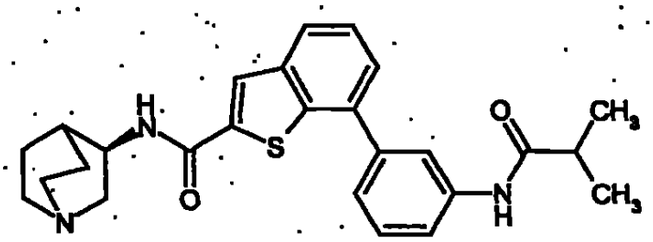
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.99 min.

MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 147

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(isobutyrylamino)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 21) und 25.7 mg (0.24 mmol) Isobuttersäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 35.1 mg (64.9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

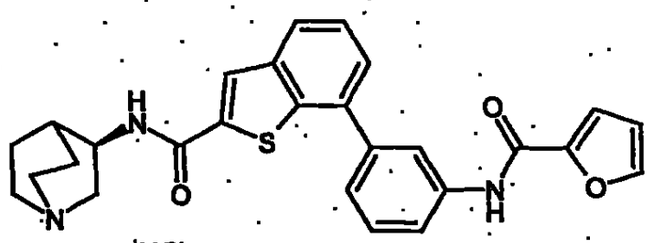
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.57-7.40 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.21 (d, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.19 min.

MS (ESIpos): m/z = 448 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 148

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(2-furoylamino)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.12 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 21) und 31.5 mg (0.24 mmol) Furan-2-carbonsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 29.1 mg (51.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

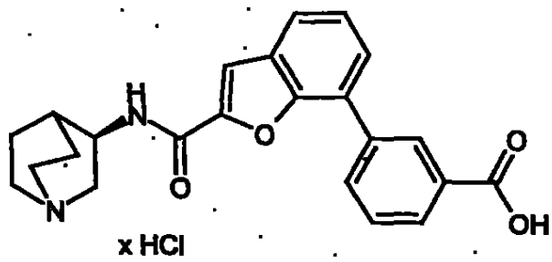
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.17 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.19 min.

MS (ESIpos): m/z = 472 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 149

3-(2-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Mischung aus 1104 mg (2.86 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 475 mg (2.86 mmol) 3-Carboxyphenylboronsäure in 10 mL DMF werden 4.3 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 116.9 mg (0.14 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h auf 90°C erhitzt, dann über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit einem 3:1-Gemisch aus Acetonitril und 1 N Salzsäure, Einengen sowie Trocknen im Hochvakuum erhält man 724 mg (59.2 % d.Th.) der Titelverbindung.

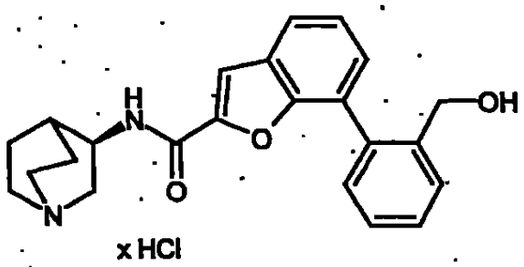
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 8.62 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43-3.27 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.89 min.

MS (ESIpos): m/z = 391 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 150

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Mischung aus 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 65.3 mg (0.43 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure in 1.5 mL DMF werden 0.64 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 17.5 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h auf 90°C erhitzt, dann über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer

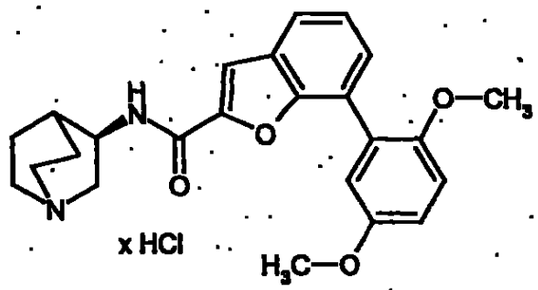
HPLC, anschließendem Versetzen mit einem 3:1-Gemisch aus Acetonitril und 1 N Salzsäure, Einengen sowie Trocknen im Hochvakuum erhält man 13 mg (7.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.87 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 $(M+H)^+$ (freie Base):

Beispiel 151

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



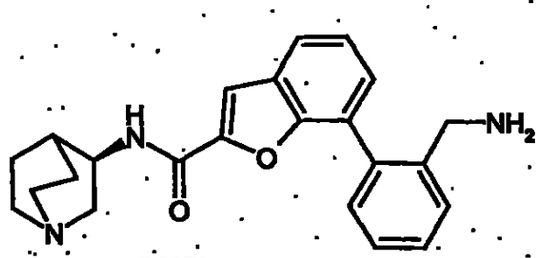
Zu einer Mischung aus 200 mg (0.52 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 94.4 mg (0.52 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylboronsäure in 2 mL DMF werden 0.78 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 21.2 mg (0.03 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 17 h auf 70°C erhitzt, dann über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit einem 3:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure, Einengen sowie Trocknen im Hochvakuum erhält man 75 mg (31.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.15 min.

MS (ESIpos): m/z = 407 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 152

7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 500 mg (1.75 mmol) tert.-Butyl-2-brombenzylcarbamat, 512 mg (2.02 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 428.7 mg (4.37 mmol) Kaliumacetat, 49.2 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf), 518.4 mg (1.34 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A), 3.36 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 49.2 mg (0.07 mmol) $PdCl_2$(dppf) in 5 mL DMF umgesetzt. Das im Hochvakuum getrocknete Rohprodukt wird in 8 mL einer 1:1-Mischung aus Methanol und 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und das erhaltene Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 245.5 mg (44.5 % d.Th.) der Titelverbindung.

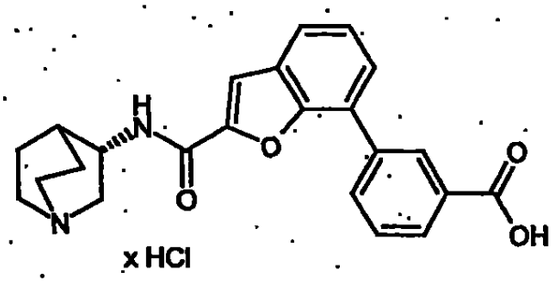
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.48 (br. s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.47 (br. s, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 4.31 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.51-3.10 (m, 5H), 2.18 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 1H).

HPLC (Methode 7): R_t = 3.55 min.

MS (ESIpos): m/z = 376 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 153

3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid



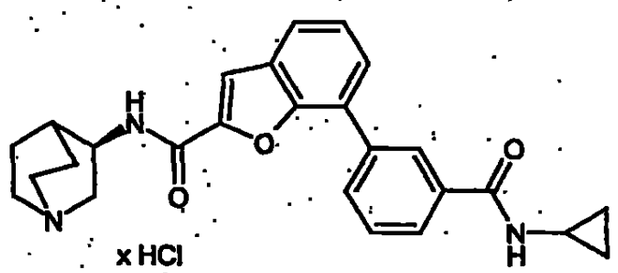
x HCl

Zu einer Mischung aus 1000 mg (2.59 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (freie Base: Beispiel 31A) und 430.2 mg (2.59 mmol) 3-Carboxyphenylboronsäure in 8 mL DMF werden 3.89 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 105.9 mg (0.13 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h auf 70°C erhitzt, dann über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit einem 3:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure, Einengen sowie Trocknen im Hochvakuum erhält man 142.5 mg (12 % d.Th.) sowie weitere 627.9 mg (mit 80% Reinheit) der Titelverbindung.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 149) überein.

Beispiel 154

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclopropylamino)carbonyl]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



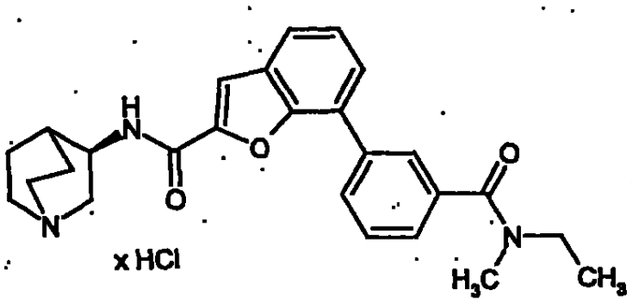
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 13.4 mg (0.23 mmol) Cyclopropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 20 mg (32.2 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.93 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.33 min.; m/z = 429 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 155

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[ethyl(methyl)amino]carbonyl}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-

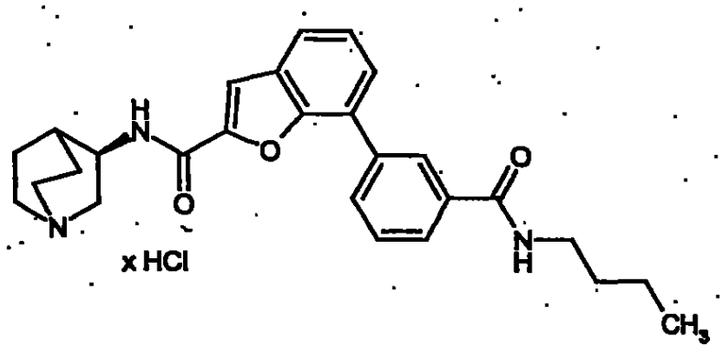
Hydrochlorid (Beispiel 149) und 13.9 mg (0.23 mmol) Methylethylamin miteinander umgesetzt. Es werden 19.8 mg (29.4 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.03 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.38 min.; m/z = 431 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 156

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(butylamino)carbonyl]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



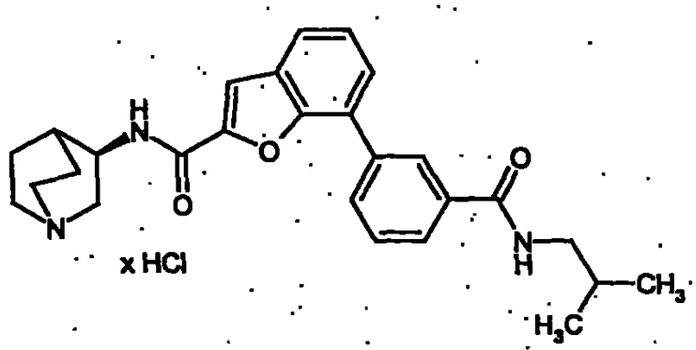
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 17.1 mg (0.23 mmol) *n*-Butylamin miteinander umgesetzt. Es werden 15.2 mg (26.2 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.21 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.49 min.; m/z = 445 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 157

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(isobutylamino)carbonyl]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



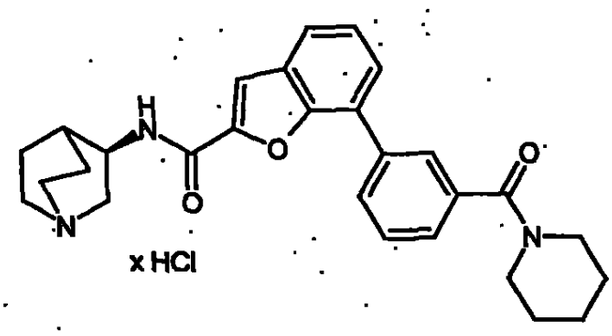
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 17.1 mg (0.23 mmol) *iso*-Butylamin miteinander umgesetzt. Es werden 15.2 mg (26.9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.18 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.49 min.; m/z = 445 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 158

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(1-piperidinylcarbonyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



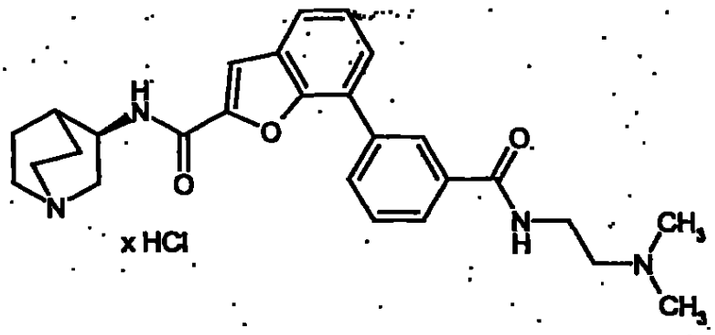
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 20.0 mg (0.23 mmol) Piperidin miteinander umgesetzt. Es werden 16.4 mg (27.6 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.22 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.51 min.; m/z = 457 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 159

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-({[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-carbonyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



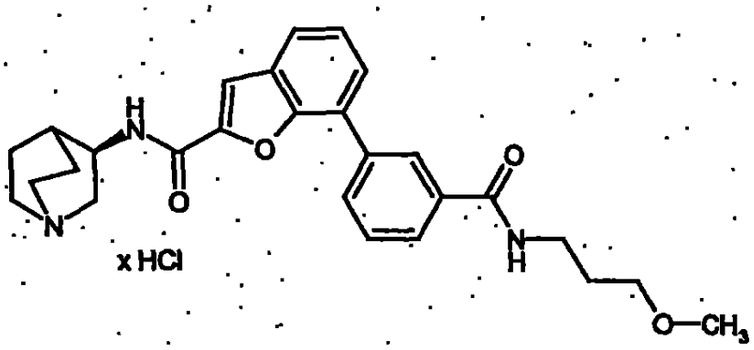
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 20.7 mg (0.23 mmol) *N*-(2-Aminoethyl)-*N*,*N*-dimethylamin miteinander umgesetzt. Es werden 17.4 mg (24.8 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.64 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.93 min.; m/z = 460 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 160

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(3-methoxypropyl)amino]carbonyl}-phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



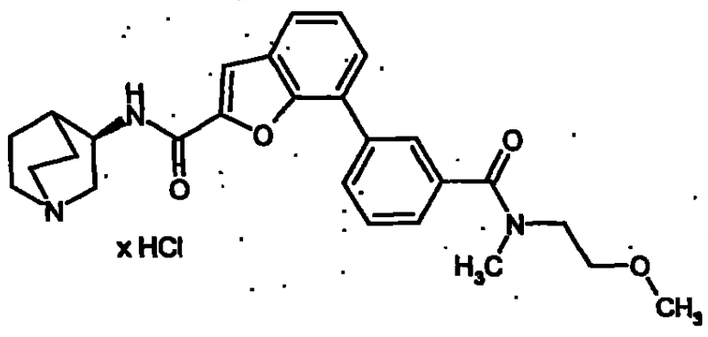
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 20.9 mg (0.23 mmol) 3-Methoxypropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 22.7 mg (36.4 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.93 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.36 min.; m/z = 461 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 161

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-carbonyl}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



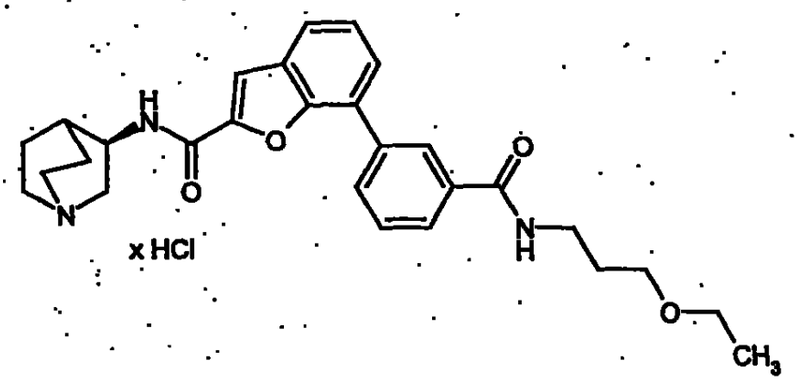
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 20.9 mg (0.23 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-*N*-methylamin miteinander umgesetzt. Es werden 20.4 mg (31.3 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.96 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.34 min.; m/z = 461 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 162

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(3-ethoxypropyl)amino]carbonyl}-phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



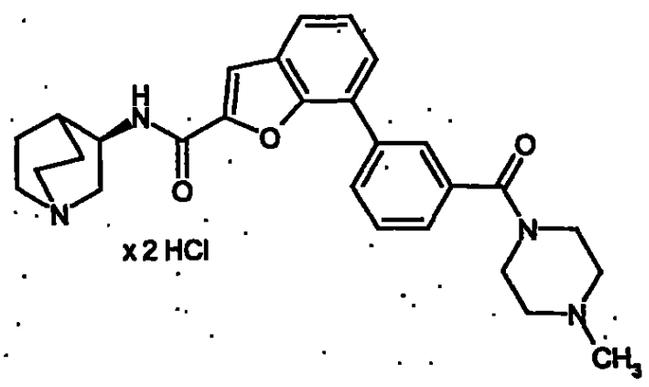
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 24.2 mg (0.23 mmol) 3-Ethoxypropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 17.8 mg (28.9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.06 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.43 min.; m/z = 475 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 163

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid



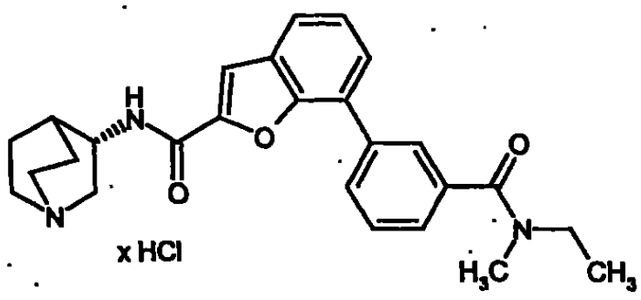
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 149) und 23.5 mg (0.23 mmol) *N*-Methylpiperazin miteinander umgesetzt. Es werden 29.6 mg (41.9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.60 min.

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.91 min.; m/z = 472 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 164

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[ethyl(methyl)amino]carbonyl}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

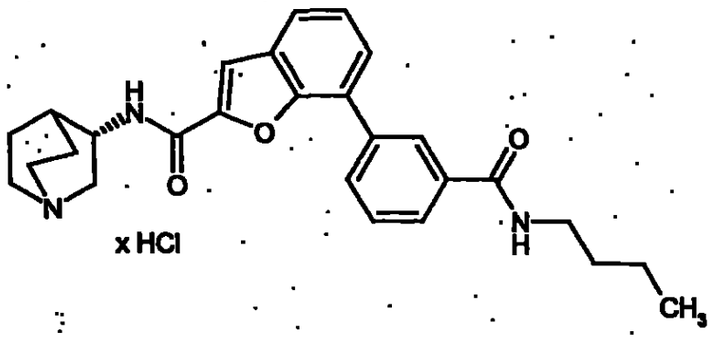


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 13.9 mg (0.23 mmol) Methylethylamin miteinander umgesetzt. Es werden 50.1 mg (91.4 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 155) überein.

Beispiel 165

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(butylamino)carbonyl]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

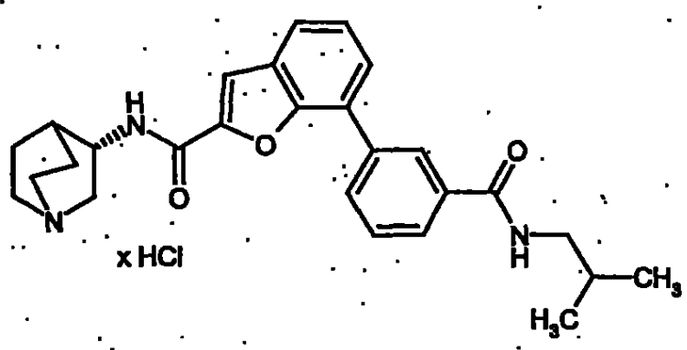


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 17.1 mg (0.23 mmol) *n*-Butylamin miteinander umgesetzt. Es werden 49.4 mg (87.5 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 156) überein.

Beispiel 166

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(isobutylamino)carbonyl]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

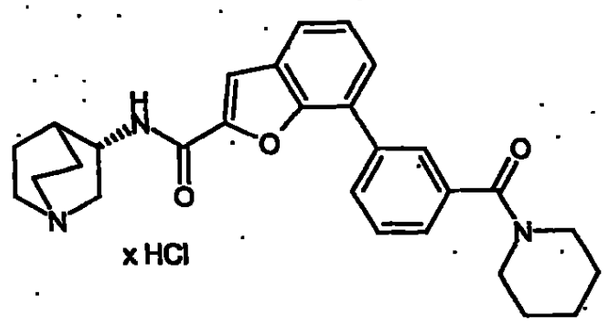


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 17.1 mg (0.23 mmol) *iso*-Butylamin miteinander umgesetzt. Es werden 40.3 mg (71.4 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 157) überein.

Beispiel 167

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(1-piperidinylcarbonyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

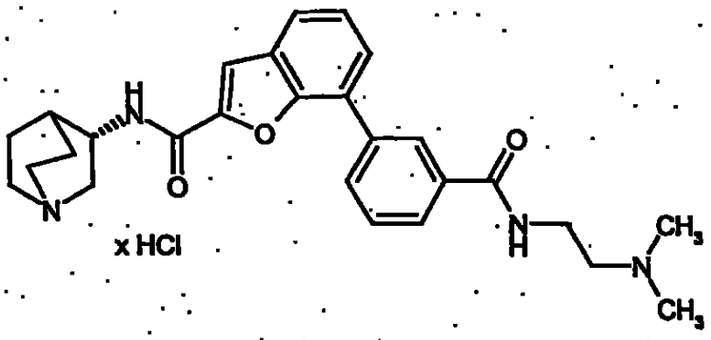


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 20.0 mg (0.23 mmol) Piperidin miteinander umgesetzt. Es werden 29.7 mg (49.9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 158) überein.

Beispiel 168

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-({[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-carbonyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

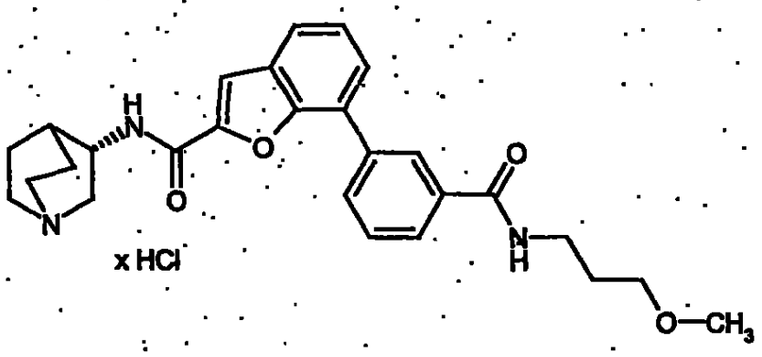


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 20.7 mg (0.23 mmol) *N*-(2-Aminoethyl)-*N*,*N*-dimethylamin miteinander umgesetzt. Es werden 42.5 mg (64.5 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 159) überein.

Beispiel 169

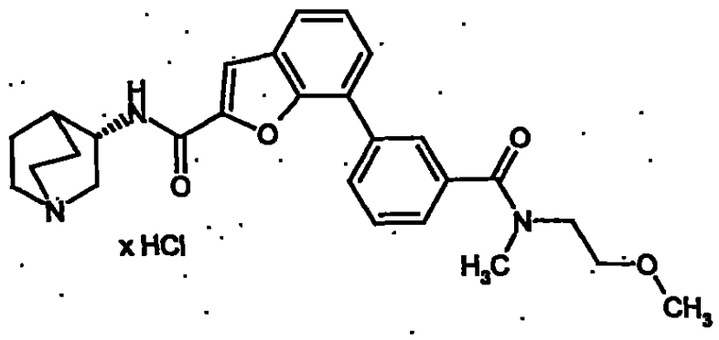
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(3-methoxypropyl)amino]carbonyl}-phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 20.9 mg (0.23 mmol) 3-Methoxypropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 29.8 mg (44.5 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 160) überein.

Beispiel 170

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-carbonyl}phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

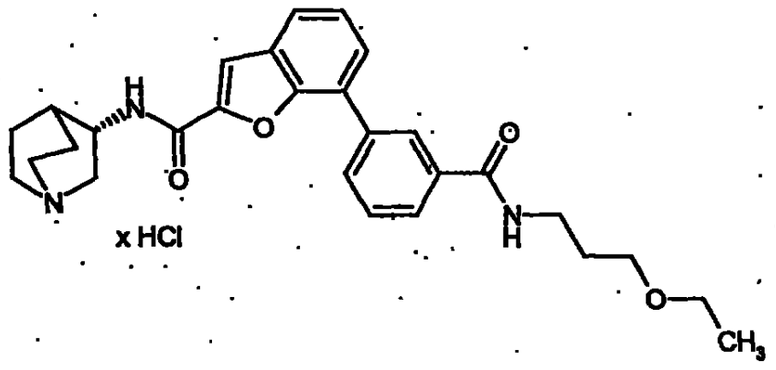


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 20.9 mg (0.23 mmol) *N*-(2-Methoxyethyl)-*N*-methylamin miteinander umgesetzt. Es werden 22.1 mg (35.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 161) überein.

Beispiel 171

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-{[(3-ethoxypropyl)amino]carbonyl}-phenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

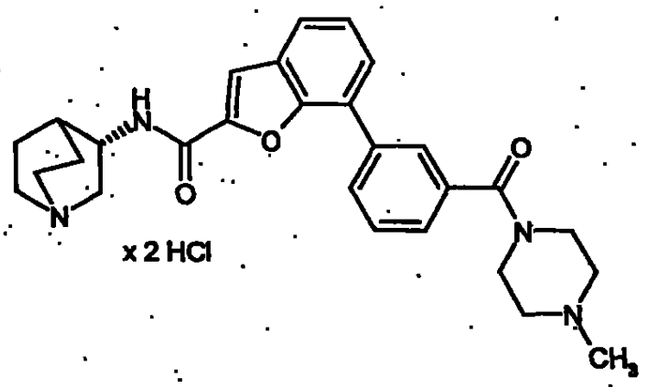


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 24.2 mg (0.23 mmol) 3-Ethoxypropylamin miteinander umgesetzt. Es werden 23.6 mg (36.9 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 162) überein.

Beispiel 172

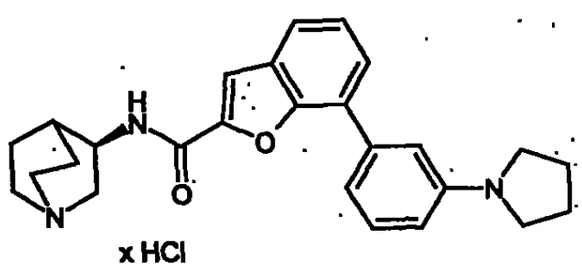
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift E werden 50 mg (0.12 mmol) 3-(2-{[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-amino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-benzoesäure-Hydrochlorid (Beispiel 153) und 23.5 mg (0.23 mmol) *N*-Methylpiperazin miteinander umgesetzt. Es werden 9.2 mg (15.4 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 163) überein.

Beispiel 173

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



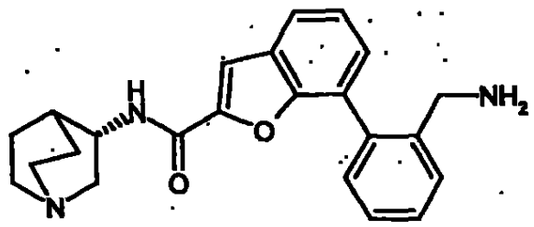
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 114.3 mg (0.51 mmol) 1-(3-Bromphenyl)pyrrolidin, 148.1 mg (0.58 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 124.1 mg (1.26 mmol) Kaliumacetat, 14.2 mg (0.02 mmol) $PdCl_2(dppf)$, 150 mg (0.39 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A), 0.97 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 14.2 mg (0.02 mmol) $PdCl_2(dppf)$ in 2.0 mL DMF umgesetzt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 95.6 mg (54.4 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.85$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 416$ $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 174

7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

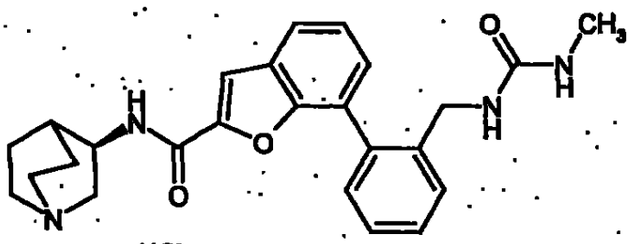
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift D werden 500 mg (1.75 mmol) tert.-Butyl-2-brombenzylcarbamat, 512 mg (2.02 mmol) Bis(pinacolato)dibor, 428.7 mg (4.37 mmol) Kaliumacetat, 49.2 mg (0.07 mmol) $PdCl_2(dppf)$, 518.4 mg (1.34 mmol) *N*-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (freie Base: Beispiel 31A), 3.36 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung und weitere 49.2 mg (0.07 mmol) $PdCl_2(dppf)$ in 5 mL DMF umgesetzt. Das im Hochvakuum getrocknete Rohprodukt wird in 4 ml einer 1:1-Mischung aus Methanol und 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und das erhaltene Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 3:1-

Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 121.6 mg (22.4 % d.Th.) der Titelverbindung.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 152) überein.

Beispiel 175

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-({[(methylamino)carbonyl]amino}-methyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Zu einer Lösung von 100 mg (0.22 mmol) 7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 152) in 1 mL einer 5:1-Mischung aus THF und DMF werden 62.2 µL (0.45 mmol) Triethylamin und 53 µL (0.89 mmol) Methylisocyanat hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 75 mg (66 % d.Th.) der Titelverbindung.

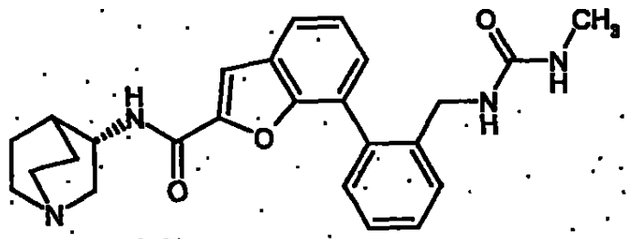
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.78 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.30 (m, 6H), 4.47 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.53-3.25 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.88 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.78 min.

MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 176

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[2-({[(methylamino)carbonyl]amino}-methyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



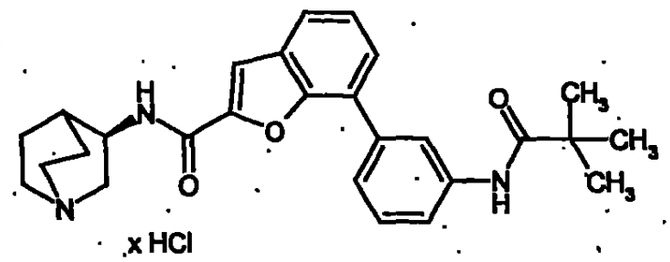
x HCl

Zu einer Lösung von 57.9 mg (0.13 mmol) 7-[2-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 174) in 0.7 mL einer 5:1-Mischung aus THF und DMF werden 36 µL (0.26 mmol) Triethylamin und 29.5 µL (0.52 mmol) Methylisocyanat hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 3:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 49.2 mg (81.2 % d.Th.) der Titelverbindung.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (Beispiel 175) überein.

Beispiel 177

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

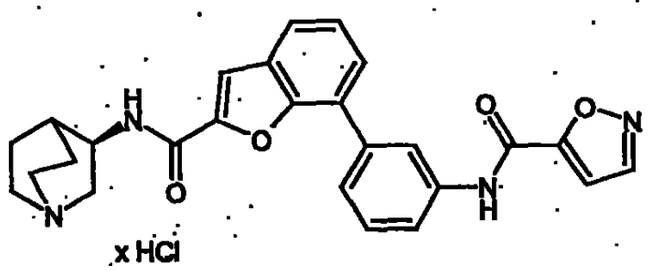
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.14 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114) und 33.4 mg (0.28 mmol) Pivalinsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 15.2 mg (20.7 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.30 min.

MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 178

N-[3-(2-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-benzofuran-7-yl)-phenyl]-5-isoxazolcarboxamid-Hydrochlorid



x HCl

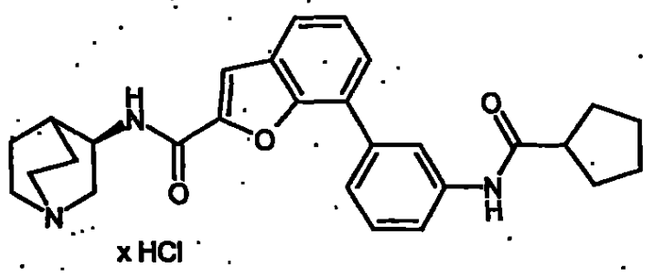
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.14 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114) und 36.4 mg (0.28 mmol) 5-Isoxazolcarbonsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 39.6 mg (53.3 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.18 min.

MS (ESIpos): m/z = 457 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 179

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-{3-[(cyclopentylcarbonyl)amino]phenyl}-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

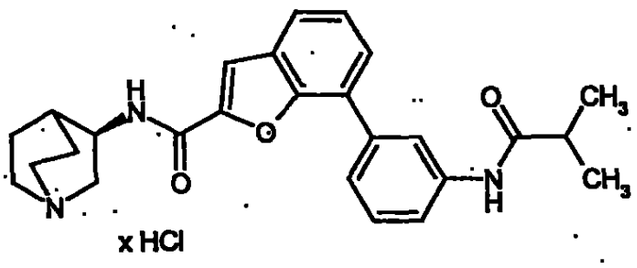
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.14 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114) und 36.7 mg (0.28 mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid miteinander umgesetzt. Es werden 33.2 mg (45.1 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.38 min.

MS (ESIpos): m/z = 458 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 180

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(isobutyrylamino)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.14 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel

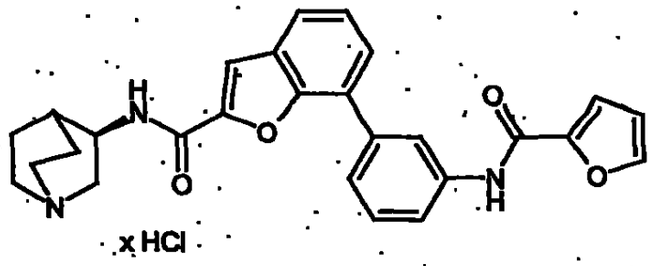
114) und 29.5 mg (0.28 mmol) Isobuttersäurchlorid miteinander umgesetzt. Es werden 12.8 mg (19.5 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.19 min.

MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 181

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[3-(2-furoylamino)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



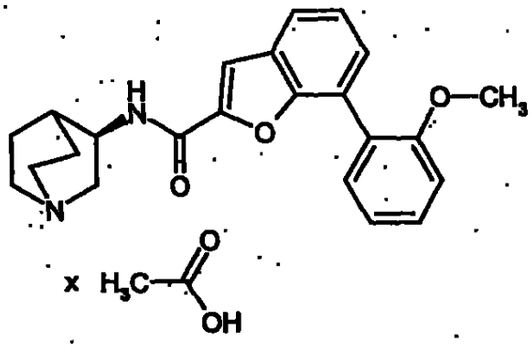
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift F werden 50 mg (0.14 mmol) 7-(3-Aminophenyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 114) und 36.1 mg (0.28 mmol) Furan-2-carbonsäurchlorid miteinander umgesetzt. Es werden 7.4 mg (10.6 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.27 min.

MS (ESIpos): m/z = 456 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 182

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Acetat

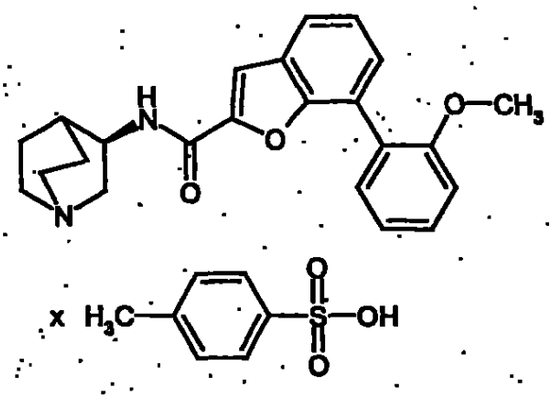


95.9 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 130) werden in 2 mL Methanol gelöst. Nach dem Hinzufügen von 15.3 mg (0.25 mmol) Essigsäure wird das Gemisch eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 114.9 mg (99.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.37 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

Beispiel 183

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Tosylat

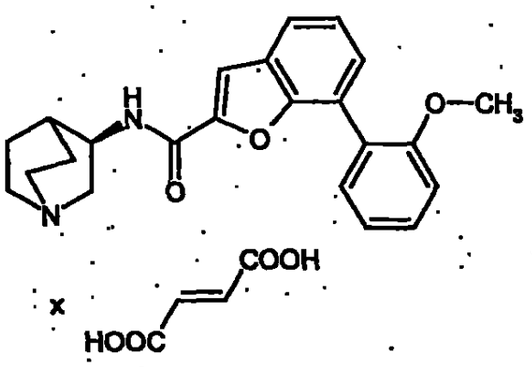


95.9 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 130) werden in 2 mL Methanol gelöst. Nach dem Hinzufügen von 49.2 mg (0.25 mmol) p-Toluolsulfonsäure wird das Gemisch eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 143 mg (99.4 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.34 (br. s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.35 (m, 6H), 7.21 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.33-3.11 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).

Beispiel 184

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Fumarat

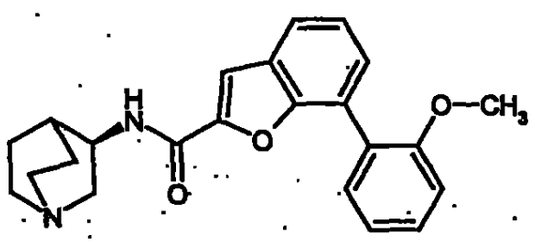


95.9 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 130) werden in 1.5 mL Aceton gelöst. Nach dem Hinzufügen von 29.6 mg (0.25 mmol) Fumarsäure in 1 mL heißem Isopropanol wird das Gemisch 30 min. lang bei 50°C nachgerührt, anschließend eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 124.2 mg (99 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.62 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.06-2.85 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 1H).

Beispiel 185

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Oxalat



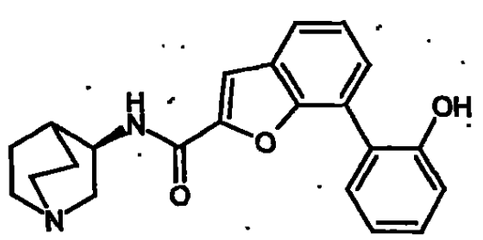
x HOOC—COOH

95.9 mg (0.25 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 130) werden in 1.5 mL Aceton gelöst. Nach dem Hinzufügen von 22.9 mg (0.25 mmol) Oxalsäure in 1 mL heißem Isopropanol wird das Gemisch 30 min. lang bei 50°C nachgerührt, anschließend eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 117.6 mg (99 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.75 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.32-3.08 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.71 (m, 1H).

Beispiel 186

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-hydroxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



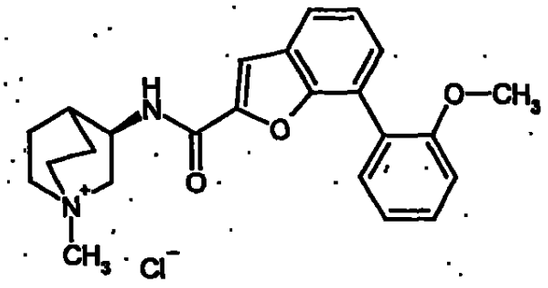
Zu einer auf -20°C gekühlten Suspension von 200 mg (0.48 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 102) in 8 mL Dichlormethan werden 2.42 mL einer 1 M Bortribromid-Lösung in Dichlormethan hinzugetropft. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Diethylether abgebrochen. Es wird 30 min. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und mit 1 N Natronlauge neutral gestellt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 125.9 mg (71.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.84 min.

MS (ESIpos): m/z = 363 $(M+H)^+$.

Beispiel 187

(3R)-3-({[7-(2-Methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-yl]carbonyl}amino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Chlorid



Zu einer auf -20°C gekühlten Lösung von 250 mg (0.61 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 102) in 2.5 mL DMF werden 60.5 mg (1.51 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) hinzugefügt. Nach 30 min. bei Raumtemperatur und erneutem Herunterkühlen auf -20°C werden 33.9 µL (0.54 mmol) Iodmethan addiert. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit 1 N Salzsäure co-

destilliert, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 206 mg (79.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

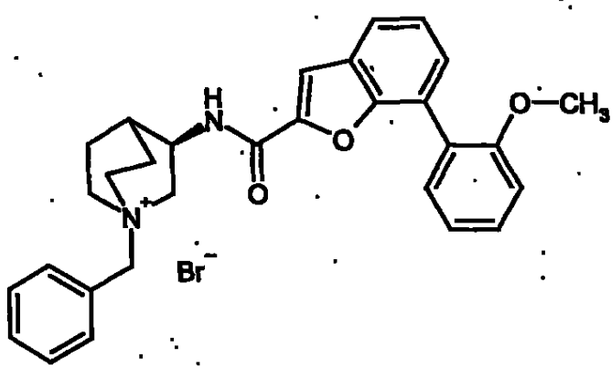
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.23 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.19 min.

MS (ESIpos): m/z = 391 $(M+H)^+$.

Beispiel 188

(3R)-1-Benzyl-3-({[7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-yl]carbonyl}amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Bromid



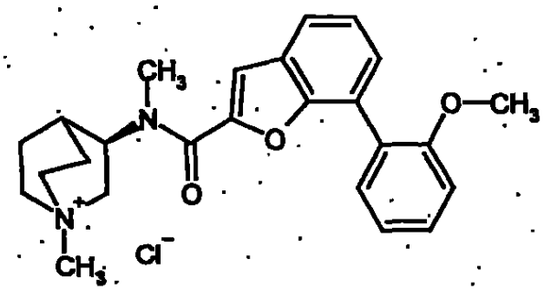
Zu einer Lösung von 500 mg (1.21 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 102) in 12.5 mL DMF werden 288 µL (2.42 mmol) Benzylbromid und 502 mg (3.63 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 20 h bei 50°C wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit 50%-iger Bromwasserstoffsäure versetzt, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Umkristallisation aus Cyclohexan/Aceton ergibt 537 mg (77 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.44 min.

MS (ESIpos): m/z = 467 $(M+H)^+$.

Beispiel 189

(3R)-3-[{[7-(2-Methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-yl]carbonyl}(methyl)amino]-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Chlorid



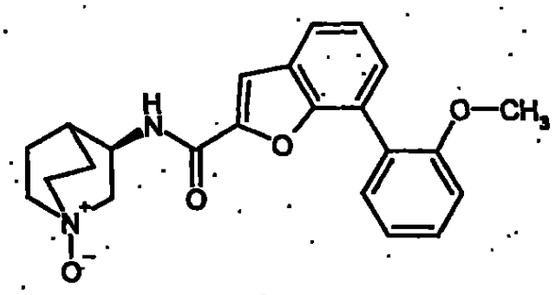
Zu einer auf -20°C gekühlten Lösung von 250 mg (0.61 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 102) in 2.5 mL DMF werden 84.8 mg (2.12 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Mineralöl) hinzugefügt. Nach 30 min. bei Raumtemperatur und erneutem Herunterkühlen auf -20°C werden 94.2 µL (1.51 mmol) Iodmethan addiert. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einem 1:1-Gemisch aus Methanol und 4 M Chlorwasserstoff in Dioxan co-destilliert, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 58 mg (21.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.17 min.

MS (ESIpos): m/z = 405 $(M+H)^+$.

Beispiel 190

7-(2-Methoxyphenyl)-*N*-[(3R)-1-oxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 110 mg (0.29 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo-[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid (Beispiel 130) in 2 mL Methanol werden 35.8 µL (0.35 mmol) 30%-iges Wasserstoffperoxid addiert. Nach 18 h bei Raumtemperatur werden weitere 35.8 µL (0.35 mmol) 30%-iges Wasserstoffperoxid hinzugefügt. Nach weiteren 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 111.5 mg (97.2 % d.Th.) der Titelverbindung.

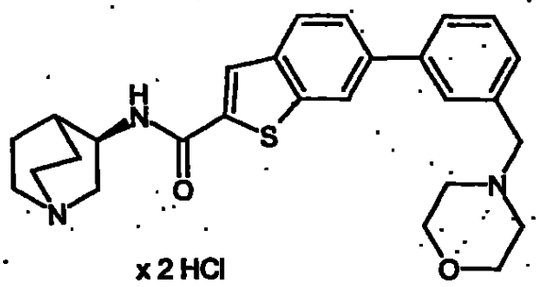
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4): δ = 7.69 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 5H), 2.22 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.99 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.18 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 $(M+H)^+$.

Beispiel 191

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

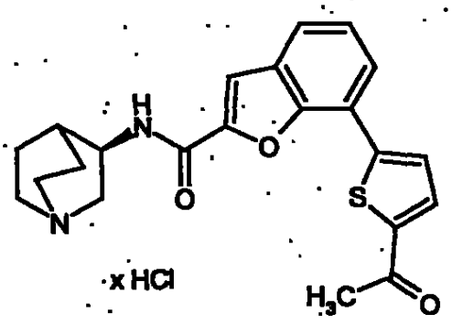
Zu einer Lösung von 80 mg (0.17 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-formylphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 33A) in 1.0 mL einer 6:1-Mischung aus Methanol und Essigsäure werden sukzessive 290 mg (3.32 mmol) Morpholin und 31 mg (0.50 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Nach 18 h bei 80°C wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, mit einer 5:1-Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 47 mg (49.8 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.64 min.

MS (ESIpos): m/z = 462 $(M+H)^+$ (freie Base).

Beispiel 192

7-(5-Acetyl-2-thienyl)-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 150 mg (0.39 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 30A) und 66.1 mg (0.39 mmol) 5-Acetyl-2-thienylboronsäure in 2 mL DMF werden 0.58 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 15.9 mg (0.02 mmol) $PdCl_2$(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h auf 70°C erhitzt, dann über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, anschließendem Versetzen mit einem 1:1-Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure, Einengen sowie Trocknen im Hochvakuum erhält man 83.6 mg (49.9 % d.Th.) der Titelverbindung.

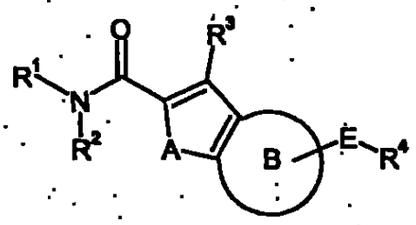
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.29 (br. s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.99 min.

MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$ (freie Base).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl, welches gegebenenfalls über das Stickstoffatom mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, Benzyl und Oxy substituiert ist,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_6-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino, C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylaminocarbonyl, Pyrrolyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Hydroxy, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Amino, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_6-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,

C_1-C_6-Alkylaminocarbonyl gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkoxy oder C_1-C_6-Alkylamino,
C_1-C_6-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkoxy,
und Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sein können,

A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind,

und

E C≡C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkyl substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, der Formel (I), in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder C_1-C_4-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_1-C_4-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, C_1-C_4-Alkylthio, C_1-C_4-Alkylcarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylaminocarbonyl, Pyrrolyl, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Hydroxy, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Amino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,

C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy oder C_1-C_4-Alkylamino,

C_1-C_4-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy,

und Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sein können,

A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sind,

und

B C≡C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, der Formel (I), in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 Wasserstoff,

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_1-C_4-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_4-Alkylcarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonylamino, C_3-C_6-Cycloalkylaminocarbonyl, Pyrrolyl, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, Hydroxy, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Amino, C_1-C_4-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_4-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,
C_1-C_4-Alkylaminocarbonyl gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy oder C_1-C_4-Alkylamino,
C_1-C_4-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_4-Alkoxy, und Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sein können,

A Sauerstoff,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sind,

und

E C=C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, der Formel (I), in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_6-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_1-C_6-Alkylamino, Formyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, C_1-C_6-Alkylthio, C_1-C_6-Alkylcarbonylamino, C_1-C_4-Alkylsulfonylamino, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonylamino, Pyrrolyl, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, Heterocyclylcarbonyl, Phenyl oder Heterocyclyl,

wobei C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, C_1-C_6-Alkylaminocarbonylamino, C_1-C_6-Alkylaminocarboxyl, Heterocyclyl oder Aryl,

C_1-C_6-Alkylcarbonylamino gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkoxy, und

Heterocyclyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert sind,

A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind,

und

E C≡C, Aryl und Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkyl substituiert sind,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel (I) nach Ansprüchen 1 bis 4, in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_6-Alkyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest Hydroxy substituiert ist,

A Sauerstoff oder Schwefel,

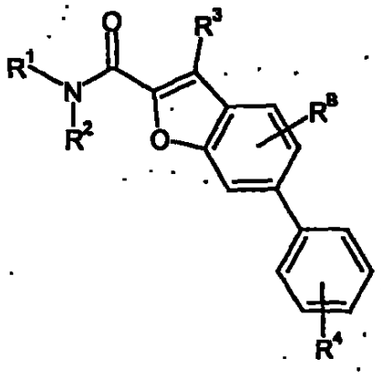
der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind,

und

E C≡C, Arylen oder Heteroarylen, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy substituiert sind,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 5, der Formel



(Ia),

in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

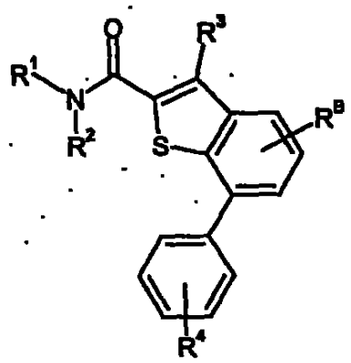
R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Hydroxyrest substituiert ist,

und

R^B Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

7. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 6, der Formel



(Ib),

in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Hydroxyrest substituiert ist, und

R^B Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

8. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 7, wobei

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

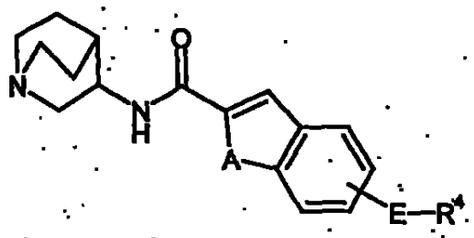
R^2 und R^3 Wasserstoff,

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder 6-gliedriges Heterocyclyl und

R^B Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C_1-C_4-Alkyl

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

9. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8, der Formel

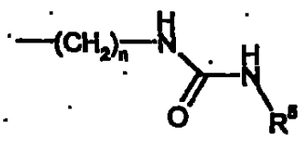


(Ic),

in welcher

E Phenylen,

R^4 C_1-C_6-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonylamino, eine Gruppe der Formel



,

wobei

R^5 C_1-C_6-Alkyl,

n null, 1, 2, 3 oder 4,

oder

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

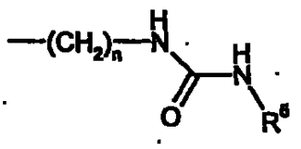
A Schwefel oder Sauerstoff,

bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

10. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 9, der Formel (Ic), in welcher

E Phenylen,

R^4 C_1-C_4-Alkoxy, Aminomethylen, Hydroxycarbonyl, C_3-C_6-Cycloalkyl-carbonylamino, eine Gruppe der Formel



,

wobei

R^5 C_1-C_4-Alkyl,

n null, 1 oder 2,

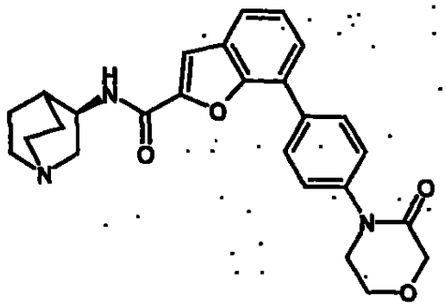
oder

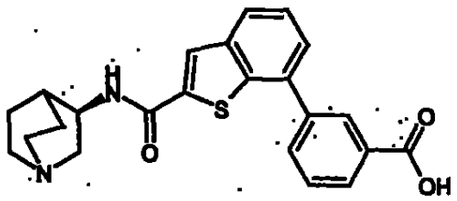
5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist,

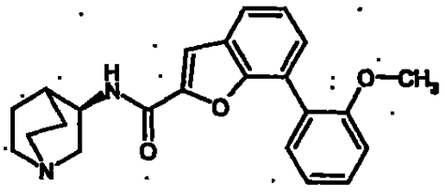
A Schwefel oder Sauerstoff,

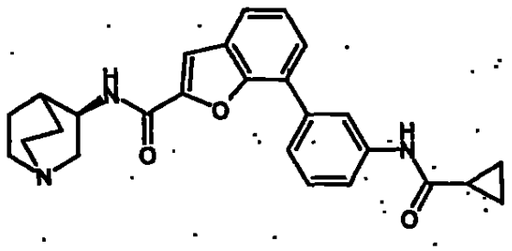
bedeuten, sowie deren Solvate, Salze oder Solvate der Salze.

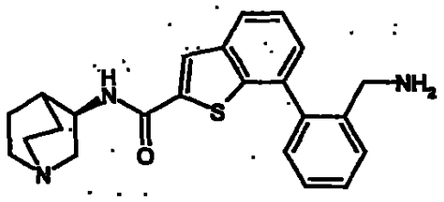
11. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 10, der folgenden Formeln

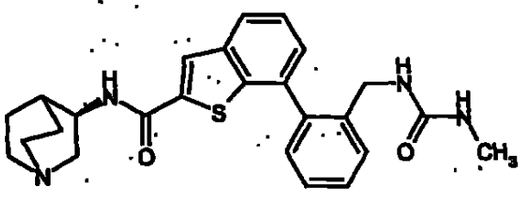


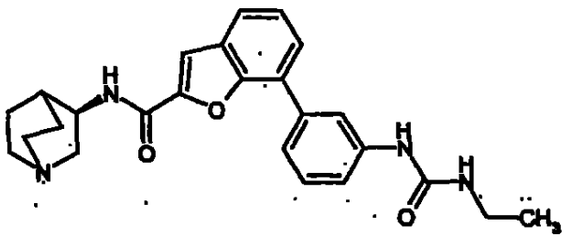












sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

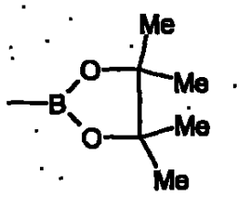
12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wonach man Verbindungen der Formel

$$X^1\text{-}E\text{-}R^4 \quad (II),$$

in welcher

R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und

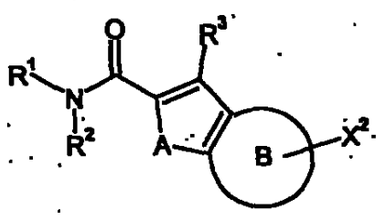
X^1 im Falle, dass E Arylen oder Heteroarylen bedeutet, für $-B(OH)_2$ oder



oder steht,

und im Falle, dass E -C≡C- bedeutet, für Wasserstoff steht,

mit einer Verbindung der Formel



(III),

in welcher

R^1, R^2, R^3, A und der Ring B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und

X^2 für Triflat oder Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, steht,

und gegebenenfalls

[A] die resultierenden Verbindungen (I) mit entsprechenden Alkylierungsreagentien am Chinuklidinstickstoffatom alkyliert, oder

[B] die resultierenden Verbindungen (I) mit geeigneten Oxidationsmitteln am Chinuklidinstickstoffatom oxidiert,

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

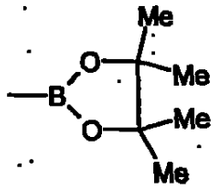
13. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel

$$X^1\text{-}E\text{-}R^4 \quad (II),$$

in welcher

R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und

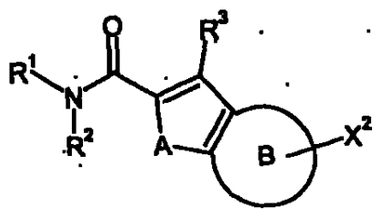
X^1 im Falle, dass E Arylen oder Heteroarylen bedeutet, für $-B(OH)_2$ oder



steht,

und im Falle, dass E -C≡C- bedeutet, für Wasserstoff steht,

mit einer Verbindung der Formel



(III),

in welcher

R^1, R^2, R^3, A und der Ring B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und

X^2 für Triflat oder Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, steht,

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

16. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Mittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

17. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

18. Arzneimittel nach Anspruch 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

135
136

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 03 055878 A (BOESS FRANK-GERHARD ;WIESE WELF BURKHARD (DE); ERB CHRISTINA (DE);) 10 July 2003 (2003-07-10) the whole document	1-18
P,A	WO 03 029252 A (GROPPI VINCENT E JR ;JACOBSEN ERIC JON (US); WALKER DANIEL PATRICK) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document	1-18
P,A	WO 02 100857 A (GROPPI VINCENT E JR ;UPJOHN CO (US); WISHKA DONN G (US); REITZ STE) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 October 2003	31/10/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055878 A	10-07-2003	DE 10164139 A1	10-07-2003
		WO 03055878 A1	10-07-2003
WO 03029252 A	10-04-2003	WO 03029252 A1	10-04-2003
		US 2003153595 A1	14-08-2003
		US 2003176702 A1	18-09-2003
WO 02100857 A	19-12-2002	WO 02100857 A1	19-12-2002
		US 2003045540 A1	06-03-2003

137
1336

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

(Rationalisierter Bericht gemäß Beschluß des Präsidenten des EPA veröffentlicht im ABl 11/2001)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
LeA 36131-WO CR		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP03/05735	02/06/2003	10/06/2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK		
C07D453/02		
Anmelder		
BAYER HEALTHCARE AG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
18/12/2003	12/01/2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) P20478 (Oct 2002)

I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d.h. als neu, als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und als gewerblich anwendbar anzusehen ist.

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

138 139

Referencia del expediente del agente o solicitante LE A 36131-WO CR	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05735	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*) 02 de junio de 2003	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 10 de junio de 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 453/02		
Solicitante **BAYER HEALTHCARE AG et al.**		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de __2__ hojas, incluyendo la portada

   ☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este Informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I	☒	Fundamentos del Informe
II	☐	Prioridad
III	☐	No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
IV	☐	Carencia de unidad de la invención
V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos de la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 18 de diciembre de 2003	Fecha de terminación de este reporte 12 de enero de 2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49 89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49 89) 2399-4465	Funcionario Autorizado TZSCHOPPE D A Teléfono No. (+49 89) 2399 2828

Formato PCT/IPEA/409 (portada) P20478 (Octubre 2002)

139140

I. Base del informe

La base de este informe son los documentos de la solicitud en la versión presentada originalmente.

V. Declaración motivada según la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

En vista de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se establece, que la invención, como se define en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el articulo 33(1) del PCT, es decir, que se reconoce como novedosa, que se fundamenta en un nivel inventivo y que tiene aplicabilidad industrial.

140 141

PCT-ANTRAG

LeA 36131-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 19.05.2003 10:30:19 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	

0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LeA 36131-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	2-HETEROARYLCARBONSÄUREAMIDE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214/30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LUITHLE, Joachim
III-1-5	Anschrift:	Kastanienallee 29a D-42489 Wülfrath Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

141, 142

PCT-ANTRAG

LeA 33131-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 19.05.2003 10:30:19 AM

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	~~BÖß, Frank-Gerhard~~
III-2-5	Anschrift:	~~Auf dem Scheidt 29f~~ ~~D-42115 Wuppertal~~ Deutschland BÖß, Frank- Gerhard 12 The Glen, London Road Berkshire SL5 7DF
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	~~DE~~ GB
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ERB, Christina
III-3-5	Anschrift:	Uhlandstr. 4 D-Kriftel 65830 Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HAFNER, Frank-Thorsten
III-4-5	Anschrift:	Nützenberger Str. 206 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHNIZLER, Katrin
III-5-5	Anschrift:	Odenwaldstr. 21 D-63517 Rodenbach Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FLEßNER, Timo
III-6-5	Anschrift:	Egenstr. 64 D-42113 Wuppertal Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	VAN KAMPEN, Marja
III-7-5	Anschrift:	~~Ahnenweg 2~~ ~~D-40219 Düsseldorf~~ Fleherstr. 200 40223 Düsseldorf Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	VAN DER STAAY, Franz-Josef
III-8-5	Anschrift:	~~Matthias-Claudius-Weg 15a~~ ~~D-53797 Lohmar~~ Saturnus Weg 10 8251 BB Dronten Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214/30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind.)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE

VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	10 Juni 2002 (10.06.2002)
VI-1-2	Nummer	10225536.9
VI-1-3	Staat	DE
VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-2-1	Anmeldedatum	06 Dezember 2002 (06.12.2002)
VI-2-2	Nummer	10257078.7
VI-2-3	Staat	DE
VI-3	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-3-1	Anmeldedatum	10 Dezember 2002 (10.12.2002)
VI-3-2	Nummer	10257537.1
VI-3-3	Staat	DE
VI-4	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-4-1	Anmeldedatum	13 Februar 2003 (13.02.2003)
VI-4-2	Nummer	10305922.9
VI-4-3	Staat	DE
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)

	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-	

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, LUITHLE, Joachim
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, BÖß, Frank-Gerhard
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ERB, Christina
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, HAFNER, Frank-Thorsten
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SCHNIZLER, Katrin
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, FLEßNER, Timo
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, VAN KAMPEN, Marja
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, VAN DER STAAY, Franz-Josef
VIII-2-1 (ix)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

146 147

PCT-ANTRAG

LeA 36131-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 19.05.2003 10:30:19 AM

IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	7	-
IX-2	Beschreibung	218	-
IX-3	Ansprüche	15	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	241	
	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht		-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1, VI-2, VI-3, VI-4	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	ppa. Petrovicki i. V.	
X-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

ppa.Dr.Wolfgang Petrovicki,i.V.Dr.Frank Burkert

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	

1/1

VIII-2-1	**Declaración: Autorización para solicitar y obtener una patente Declaración con relación a la autorización del solicitante, de solicitar y obtener en el momento de la fecha de solicitud internacional una patente (reglas 4.17 ítem ii y 51bis. 1 párrafo a ítem ii), para el caso, que una declaración de acuerdo con la regla 4.17 ítem iv no sea pertinente: Nombre:**	con relación a esta solicitud internacional BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta en poder de lo citado a continuacion, autorizado para solicitar y obtener una patente:
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, LUITHLE, Joachim
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, BÖβ, Frank-Gerhard
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, ERB, Christina
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, HAFNER, Frank-Thorsten
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, SCHNIZLER, Katrin
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, FLEβNER, Timo
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, VAN KAMPEN, Marja
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, VAN DER STAAY, Franz-Josef
VIII-2-1 (ix)	**Esta declaración se emite en vista de:**	todos los estados designados (a excepción de los Estados Unidos de América)

BOLO 14083 841 0099

Amidas de ácidos 2-heteroarilcarboxílicos

La invención se refiere a nuevas amidas de ácidos 2-heteroarilcarboxílicos, a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) forman una gran familia de canales de iones que se activan mediante el mensajero endógeno acetilcolina (Galzi *et al.*, Neuropharmacol. 1995, 34, 563-582). Un nAChR funcional está compuesto por cinco subunidades, que pueden ser distintas (determinadas combinaciones de α1-9 y β-1-4, γ, δ, ε) o idénticas (α7-9). Esto conduce a la formación de una pluralidad de subtipos que muestran una distinta distribución en la musculatura, el sistema nervioso y otros órganos (McGhee *et al.*, Annu. Rev. Physiol., 1995, 57, 521-546). La activación de los nAChR conduce a un influjo de cationes en la célula y a la estimulación de células nerviosas o musculares. La activación selectiva de subtipos individuales de nAChR limita esta estimulación a los tipos de células que poseen los correspondientes subtipos, y puede evitar así efectos secundarios indeseados, como por ejemplo la estimulación de nAChR en la musculatura. Los experimentos clínicos con nicotina y experimentos en distintos modelos animales refieren un papel de los receptores nicotínicos centrales de acetilcolina en procesos de aprendizaje y memoria (por ejemplo Rezvani *et al.*, Biol.. Psychiatry, 2001, 49, 258-267). Los receptores nicotínicos de acetilcolina

del subtipo alfa-7 (nAChR α7) tienen una concentración especialmente alta en regiones cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria, como el hipocampo y la corteza cerebral (Séguéla *et al.*, J. Neurosci., 1993, 13, 596-604). El nAChR α7 posee una permeabilidad especialmente alta para los iones de calcio, eleva la neurotransmisión glutamatérgica, influye sobre el crecimiento de neuritas y modula de este modo la plasticidad neuronal (Broide *et al.*, Mol. Neurobiol., 1999, 20, 1-16).

Se describen determinadas amidas de ácidos *N*-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)heteroarilcarboxílicos para el tratamiento de, entre otros, psicosis en el documento DE-A 3724059.

Se dan a conocer amidas de ácidos *N*-(azabicicloalquil)heteroaril-carboxílicos, especialmente amidas del ácido *N*-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-4-il)benzotiofen-3-carboxílico en los documentos WO 93/15073 o EP-A 485962 como precursores para la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos.

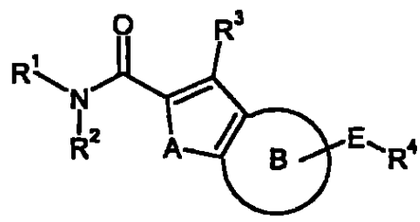
Es conocida por los documentos US 4.605.652 y EP-A 372.335 por ejemplo la amida del ácido *N*-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)tiofen-2-carboxílico y su actividad mejoradora de la memoria.

En el documento JP-A 14030084 se describen 1-azabicicloalcanos para el tratamiento de, entre otros, demencia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y trastornos del aprendizaje y la memoria.

150,151

De los documentos WO 02/44176, WO 02/085901, WO 01/60821, EP-A 1231212 y EP-A 1219622 son conocidos otros agonistas de receptor nicotínico α7 de acetilcolina para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



(I)

en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo, que está eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un resto seleccionado del grupo de alquilo C_1-C_4, bencilo y oxi,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^3 significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-tio, alquil C_1-C_6-carbonilamino, alquil C_1-C_6-aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_8-carbonilamino, cicloalquil C_3-C_6-

151, 152

aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C_1-C_6-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclilo,

en los que

el alquilo C_1-C_6 puede estar eventualmente sustituido con hidroxi, ciano amino, alquil C_1-C_6-aminocarbonilamino, alquil C_1-C_6-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,

el alquil C_1-C_6-aminocarbonilo puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 o alquil C_1-C_6-amino, y

el alquil C_1-C_6-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, y

el heterociclilo puede estar eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido que están eventualmente sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

y

E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar el arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6,

152153

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Como solvatos, se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvato en los que la coordinación se realiza con agua.

Como sales se prefieren en el marco de la invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos (I) pueden ser sales de adición de ácido de los compuestos con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Como sales pueden citarse también sin embargo sales con bases convencionales, como por ejemplos sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas como por ejemplo monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina,

arginina, lisina, dimetilaminoetanol, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

Los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereoisómeros). La invención se refiere por ello tanto a los enantiómeros o diastereoisómeros como a las respectivas mezclas. Estas mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros pueden separarse de forma conocida en los componentes individuales estereoisoméricos.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen en general el siguiente significado:

Alcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_4 representan un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_4 representan un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alquil C_1-C_6-amino y alquil C_1-C_4-amino representan un resto mono- o

dialquilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono por resto alquilo. Los ejemplos no limitantes abarcan metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, n-propilamino, di-n-propilamino, isopropilamino, diisopropilamino, *terc*-butilamino, di-*terc*-butilamino, n-pentilamino, di-n-pentilamino, n-hexilamino, di-n-hexilamino, etilmetilamino, isopropilmetilamino, n-butiletilamino, n-hexil-isopentilamino.

Alquil C_1-C_8-carbonilamino y alquil C_1-C_4-carbonilamino representan un resto alquilcarbonilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, *terc*-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino y n-hexilcarbonilamino.

Alquil C_1-C_8-aminocarboxilo y alquil C_1-C_4-aminocarboxilo representan un resto mono- o dialquilaminocarboxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo. Los ejemplos no limitantes abarcan metilaminocarboxilo, dimetilaminocarboxilo, etilaminocarboxilo, dietilaminocarboxilo, n-propilaminocarboxilo, di-n-propilaminocarboxilo, isopropilaminocarboxilo, diisopropilaminocarboxilo, *terc*-butilaminocarboxilo, di-*terc*-butilaminocarboxilo, n-pentilaminocarboxilo, di-n-pentilaminocarboxilo, n-hexilaminocarboxilo, di-n-hexilaminocarboxilo, etilmetilaminocarboxilo, isopropilmetilaminocarboxilo, n-butiletilaminocarboxilo, n-hexil-isopentilaminocarboxilo.

156
155

Alquil C_1-C_8-aminocarbonilo y alquil C_1-C_4-aminocarbonilo representan un resto mono- o dialquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo. Los ejemplos no limitantes abarcan metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, di-n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, diisopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, di-*terc*-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, di-n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, di-n-hexilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, isopropilmetilaminocarbonilo, n-butiletilaminocarbonilo, n-hexil-isopentilaminocarbonilo.

Alquil C_1-C_8-aminocarbonilamino y alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino representan un resto mono- o dialquilaminocarbonilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo. Los ejemplos no limitantes abarcan metilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, etilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilamino, n-propilaminocarbonilamino, di-n-propilamino-carbonilamino, isopropilaminocarbonilamino, diisopropilaminocarbonilamino, *terc*-butilaminocarbonilamino, di-*terc*-butilaminocarbonilamino, n-pentilaminocarbonilamino, di-n-pentilaminocarbonilamino, n-hexilaminocarbonilamino, di-n-hexilaminocarbonilamino, etilmetilaminocarbonilamino, isopropilmetilamino-carbonilamino, n-butiletilaminocarbonilamino, n-hexil-isopentilamino-

carbonilamino.

Alquil C_1-C_6-carbonilo representa un resto alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan: acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

Alquil C_1-C_4-sulfonilamino representa un resto alquilsulfonilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo y preferiblemente se citan: metanosulfonilamino, etanosulfonilamino, n-propanosulfonilamino, isopropanosulfonilamino, *terc*-butanosulfonilamino.

Alcoxi C_1-C_6-carbonilo y alcoxi C_1-C_4-carbonilo representan un resto alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 y de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Alcoxi C_1-C_6-carbonilamino y alcoxi C_1-C_4-carbonilamino representan un resto alcoxicarbonilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, y de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, n-pentoxicarbonilamino y n-hexoxicarbonilamino.

Cicloalquil C_3-C_8-aminocarbonilo representa un resto cicloalquilaminocarbonilo de 3 a 6 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros. Los ejemplos no limitantes abarcan ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo, cicloheptilaminocarbonilo y ciclooctilaminocarbonilo.

Cicloalquil C_3-C_8-carbonilamino y cicloalquil C_5-C_8-carbonilamino representan un resto cicloalquilcarbonilamino de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros. Los ejemplos no limitantes abarcan ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, cicloheptilcarbonilamino y ciclooctilcarbonilamino.

Heterociclilo representa un resto no aromático mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, generalmente de 4 a 10, preferiblemente 5 a 8 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2 heteromiembros de anillo del grupo de ,N, O, S, SO, SO_2. Los restos heterocíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos no limitantes abarcan restos heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo del grupo de O, N y S, como tetrahidrofuran-2-ilo, piperazinilo, *N*-metilpiperazinilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo y perhidroazepinilo.

Heteroarilo representa un resto aromático mono- o bicíclico de 5 a 10 átomos de anillo y hasta 5 heteroátomos del grupo de O, S y/o N. Se prefieren

759
158

heteroarilos de 5 a 6 miembros con hasta 4 heteroátomos. El resto heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes abarcan: tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Heterociclilcarbonilamino representa un grupo carbonilo que está unido con un resto no aromático mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, generalmente de 4 a 10, preferiblemente de 5 a 8 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2 heteromiembros de anillo del grupo de N, O, S, SO, SO_2. Los restos heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos no limitantes abarcan grupos carbonilo unidos a restos heterocíclicos saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo del grupo de O, N y S, como tetrahidrofuran-2-ilcarbonilamino, piperazinilcarbonilamino, *N*-metilpiperazinilcarbonilamino, pirrolidin-2-ilcarbonilamino, pirrolidin-3-ilcarbonilamino, pirrolinilcarbonilamino, piperidinilcarbonilamino, morfolinilcarbonilamino y perhidroazepinilcarbonilamino.

Heteroarilcarbonilamino represente un grupo carbonilamino que está unido con un resto aromático mono- o biclclico de 5 a 10 áotmos de anillo y hasta 5 heteroátomos del grupo de S, O y/o N. Se prefieren heteroarilos de 5 a 6 miembros con hasta 4 heteroáotmos. El resto heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o heteroátomo al grupo carbonilamino. Los ejemplos no limitantes abarcan: tienilcarbonilamino, furilcarbonilamino,

pirrolilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino, isoxazolilcarbonilamino, oxadiazolilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, tetrazolilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, pirimidinilcarbonilamino, piridazinilcarbonilamino, indolilcarbonilamino, indazolilcarbonilamino, benzofuranilcarbonilamino, benzotiofenilcarbonilamino, quinolinilcarbonilamino, isoquinolinilcarbonilamino.

Heterociclilcarbonilo representa un grupo carbonilo que está unido con un resto no aromático mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico generalmente de 4 a 10, preferiblemente de 5 a 8 átomos de anillo, y hasta 3, preferiblemente hasta 2 heteromiembros de anillo del grupo de N, O, S, SO, SO_2. Los restos heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos no limitantes abarcan: grupos carbonilo unidos con restos heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo del grupo de O, N y S, como tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, *N*-metilpiperazinilcarbonilo, pirrolidin-2-ilcarbonilo, pirrolidin-3-ilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo y perhidroazepinilcarbonilo.

Arilo representa un resto carbocíclico aromático mono- a tricíclico generalmente de 6 a 10 átomos de anillo de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan fenilo y naftilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo, de forma especialmente preferida flúor y cloro.

161
160

Alquil C_1-C_6-tio y alquil C_1-C_4-tio representan un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes abarcan metilito, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, *terc*-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

Cuando los restos en los compuestos según la invención están eventualmente sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces de forma igual o distinta, a menos que se indique otra cosa.

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo y R^2, R^3, R^4, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que R^2 significa hidrógeno o metilo y R^1, R^3, R^4, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que R^2 significa hidrógeno, y R^1, R^3, R^4, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que R^3 significa hidrógeno o metilo, y R^1, R^2, R^4, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que R^3 significa hidrógeno, y R^1, R^2, R^4, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclilo de 6 miembros, y R^1, R^2, R^3, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que A significa un átomo de azufre, y R^1, R^2, R^3, R^4, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que A significa un átomo de oxígeno y R^1, R^2, R^3, R^4, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente los compuestos de fórmula (I) en la que el anillo B significa benzo, que está sustituido eventualmente con 1 a 3 restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C_1-C_4, y R^1, R^2, R^3, R^4, A y E poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que E significa fenileno, que está eventualmente sustituido con restos del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_6, y R^1, R^2, R^3, R^4, A y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o alquilo C_1-C_4,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-tio, alquil C_1-C_4-carbonilamino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo, alquil C_1-

C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_8-carbonilamino, cicloalquil C_3-C_8-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclilo,

en los que el alquilo C_1-C_4 puede estar eventualmente sustituido con hidroxi, ciano, amino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino, alquil C_1-C_4-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,

el alquil C_1-C_4-aminocarbonilo puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino,

el alquil C_1-C_4-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4, y el heterociclilo puede estar eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y C_1-C_4,

y

E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 y R^3 significan hidrógeno,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-tio, alquil C_1-C_4-carbonilamino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_6-carbonilamino, cicloalquil C_3-C_6-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclilo,

en los que el alquilo C_1-C_4 puede estar eventualmente sustituido con

hidroxi, ciano, amino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino, alquil C_1-C_4-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,

el alquil C_1-C_4-aminocarbonilo puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino,

el alquil C_1-C_4-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4, y el heterociclilo puede estar

166
465

eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno,

el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C_1-C_4,

y

E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^3 significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo,

166 167

trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-tio, alquil C_1-C_6-carbonilamino, alquil C_1-C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_6-carbonilamino, pirrolilo, alquil C_1-C_6-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, fenilo o heterociclilo,

en los que el alquilo C_1-C_6 puede estar eventualmente sustituido con hidroxi, amino, alquil C_1-C_6-aminocarbonilamino, alquil C_1-C_6-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,

el alquil C_1-C_6-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, y el heterociclilo puede estar eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

y

E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^3 significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o heterociclilo, estando el alquilo eventualmente sustituido con un resto hidroxi,

A significa oxígeno o azufre,

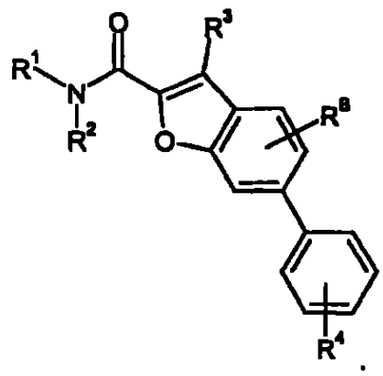
el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

y

E significa C≡C, arileno o heteroarileno, pudiendo estar arileno y heteroarileno sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula



(Ia)

en la que

R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 y R^3 significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o heterociclilo, estando el alquilo eventualmente sustituido con un resto hidroxi,

y

R^8 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro,

amino, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente muy especialmente preferidos compuestos de fórmula (Ia) en la que

R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

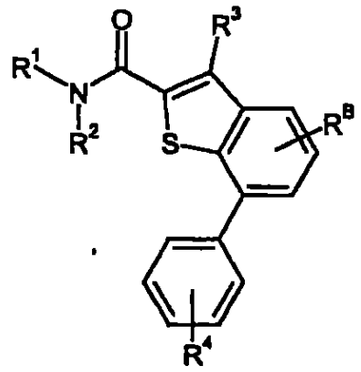
R^2 y R^3 significan hidrógeno,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclilo de 6 miembros y

R^B significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C_1-C_4

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula



(Ib)

en la que

R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 y R^3 significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o heterociclilo, estando el alquilo eventualmente sustituido con un resto hidroxi, y

R^B significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula (Ib) en la que

R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

172
177

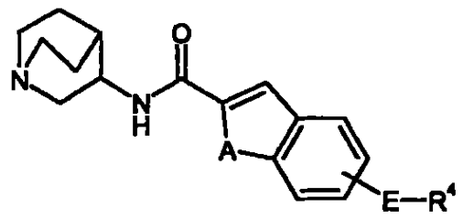
R^2 y R^3 significan hidrógeno,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclilo de 6 miembros y

R^8 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C_1-C_4,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula



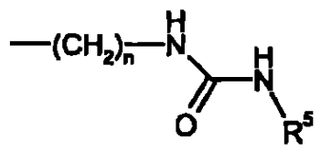
(Ic)

en la que

E significa fenileno,

R^4 significa alcoxi C_1-C_6, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C_3-C_8-carbonilamino, un grupo de fórmula

173
172



en la que

R^5 significa alquilo C_1-C_6,

n significa cero, 1, 2, 3 ó 4,

o

heterociclilo de 5 a 6 miembros que está eventualmente sustituido con oxo,

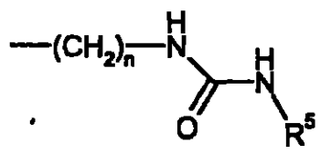
A significa azufre u oxígeno,

así como sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

E significa fenileno,

R^4 significa alcoxi C_1-C_4, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C_3-C_6-carbonilamino, un grupo de fórmula



en la que

R^5 significa alquilo C_1-C_4,

n significa cero, 1 ó 2,

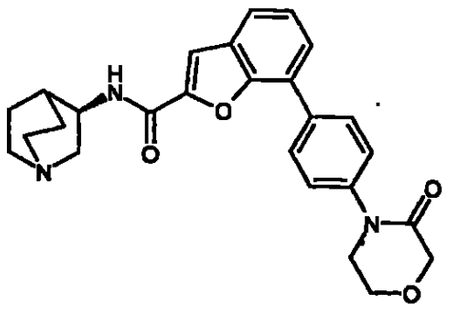
o

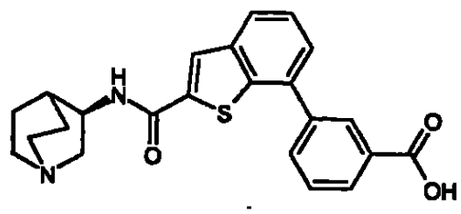
heterociclilo de 5 a 6 miembros que está eventualmente sustituido con oxo,

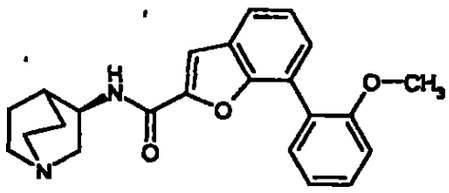
A significa azufre u oxígeno,

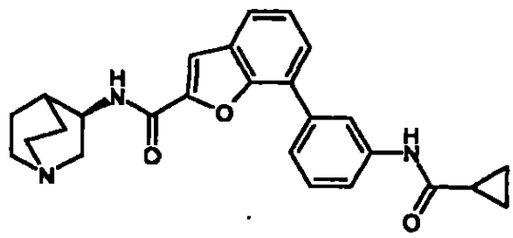
así como sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

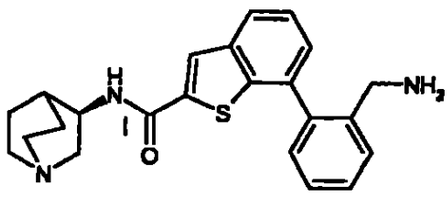
De forma especialmente preferida, la invención se refiere a compuestos de las siguientes fórmulas

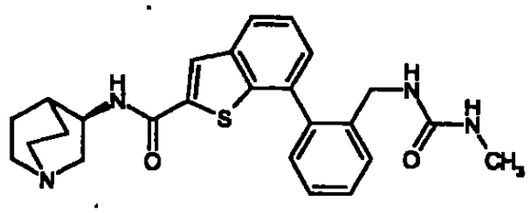


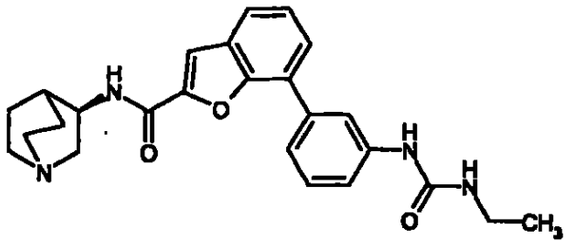












así como a los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los ámbitos de preferencia anteriormente citados.

176
175

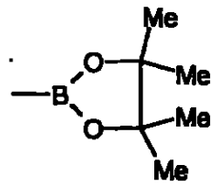
La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos según la invención, según el cual se hacen reaccionar compuestos de fórmula

$$X^1\text{-}E\text{-}R^4 \qquad (II),$$

en la que

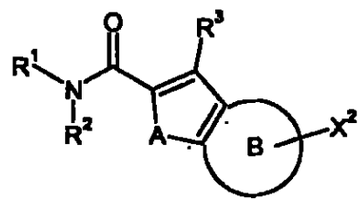
R^4 tiene el significado dado anteriormente y/o

X^1 en el caso de que E signifique arileno o heteroarileno, representa $-B(OH)_2$ o



y el en caso de que E represente -C≡C-, representa hidrógeno,

con un compuesto de fórmula



(III)

en la que

177
176

R^1, R^2, R^3, A y el anillo B poseen los significados citados anteriormente y

X^2 representa triflato o halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo,

y

[A] los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar con los correspondientes reactivos de alquilación en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina, o

[B] los compuestos (I) resultantes se oxiden con agentes de oxidación adecuados en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina,

y los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar eventualmente con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) hasta sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

La reacción de los compuestos (II) y (III) tiene lugar en general en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición, en presencia de una base y eventualmente en presencia de yoduro de cobre (I).

Preferiblemente, el procedimiento según la invención se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 70°C a 110°C a presión normal.

Son disolventes inertes por ejemplo éteres como dioxano,

tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos como benceno, xileno o tolueno; compuestos nitroaromáticos como nitrobenceno; amidas de ácido carboxílico eventualmente *N*-alquiladas como dimetilformamida, dimetilacetamida; alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido o lactamas cíclicas como *N*-metilpirrolidona. Se prefieren disolventes del grupo de dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y 1,2-dimetoxietano.

Como catalizadores de metal de transición se prefieren emplear compuestos de paladio (0) o paladio (II), especialmente cloruro de bis(difenilfosfanoferrocenil)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Como bases se prefieren hidróxidos o sales alcalinos como acetato de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio, eventualmente en forma de sus soluciones acuosas.

Las etapas de procedimiento [A] y [B] pueden llevarse a cabo en disolvente inerte y a temperaturas de -30 a 50°C y a presión normal.

Como bases para la etapa de procedimiento [A] pueden utilizarse hidruros alcalinos como hidruro de potasio o sodio, hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio o potasio o carbonatos alcalino como carbonato de sodio o potasio.

Como reactivos de alquilación para la etapa de procedimiento [A]

pueden utilizarse halogenuros de alquilo como yoduro de metilo o halogenuros de bencilo como bromuro de bencilo.

Como agente de oxidación para la etapa de procedimiento [B] son adecuados especialmente peróxido de hidrógeno o ácido metacloroperbenzoico.

Las reacciones catalizadas por metales de transición pueden llevarse a cabo de forma análoga a la conocida en la bibliografía, por ejemplo reacción con alquinos: véase N. Krause *et al.*, J. Org. Chem., **1998**, 63; con cetonas, compuestos aromáticos y alquenos; véase por ejemplo A. Suzuki, Acc. Chem. Res., **1982**, 15, 178 y siguientes; Miyaura, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., **1989**, 111, 314; J.K. Stille, Angew. Chem., **1986**, 98, 504 y con aminas sustituidas, véase S.L. Buchwald *et al.*, J. Organomet. Chem., **1999**, 576, 125 y siguientes (véase también J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts", Wiley, Nueva York, 1995).

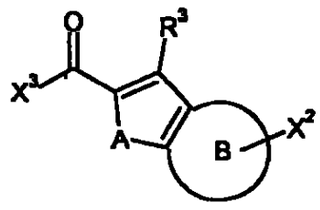
Los compuestos (II) son conocidos o pueden sintetizarse análogamente a procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes.

Los compuestos (III) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula

$$R^1R^2NH \qquad (IV),$$

en la que R^1 y R^2 poseen los significados dados anteriormente,

con un compuesto de fórmula



(V)

en la que

R^3, X^2, A y el anillo B poseen los significados citados anteriormente, y

X^3 representa hidroxi o halógeno, preferiblemente bromo o cloro.

La reacción de los compuestos (IV) y (V) se realiza, en el caso de que X^3 represente halógeno, en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 50°C a presión normal.

Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno; éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter; hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo; compuestos nitroaromáticos como nitrometano; ésteres de ácido carboxílico como acetato de etilo; cetonas como

acetona o 2-butanona; amidas de ácido carboxílico eventualmente *N*-alquiladas como dimetilformamida o dimetilacetamida; alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido; ácidos nitrilocarboxílicos como acetonitrilo o compuestos heteroaromáticos como piridina. Se prefieren dioxano, dimetilformamida o cloruro de metileno.

Son bases por ejemplo hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio o potasio; carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos como carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio o potasio; o amiduros como diisopropilamiduro de litio; alquilaminas como trietilamina o diisopropiletilamina, preferiblemente diisopropiletilamina o trietilamina, y otras bases como DBU.

La reacción se realiza, en el caso de que X^3 represente hidroxi, en general en disolventes inertes, en presencia de agentes de condensación, eventualmente en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 20 a 50°C a presión normal.

El concepto "disolvente inerte" abarca por ejemplo hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno; éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter; hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo; compuestos nitroaromáticos como nitrometano; ésteres de ácido carboxílico como acetato de etilo; cetonas como acetona; amidas de ácido carboxílico eventualmente *N*-alquiladas como

dimetilformamida o dimetilacetamida; alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido; ácidos nitrilocarboxílicos como acetonitrilo y compuestos heteroaromáticos como piridina. Se prefieren tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno.

Son agentes de condensación en el sentido de la invención por ejemplo carbodiimidas como por ejemplo *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno (PS-carbodiimida); compuestos carbonílicos como carbonildiimidazol; compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio; compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; además anhídrido del ácido propanofosfónico, cloroformiato de isobutilo, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitri(dimetilamino)-fosfonio, hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y sus mezclas.

Eventualmente, puede ser ventajoso emplear el agente de condensación en presencia de un nucleófilo auxiliar como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

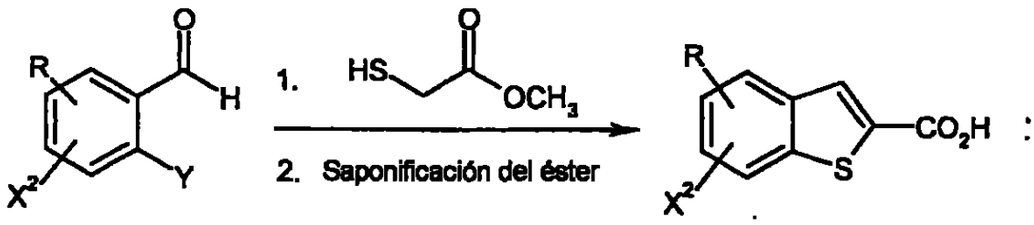
Son bases por ejemplo carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos, como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, bases orgánicas como alquilaminas, por ejemplo trietilamina o *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

Se prefieren especialmente la combinación de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina en dimetilformamida o de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y diisopropiletilamina en dimetilformamida.

Los compuestos (IV) y (V) son conocidos o pueden sintetizarse análogamente a procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes (véase por ejemplo "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Katrizki *et al.*, Ed. Elsevier, 1996).

Así, pueden obtenerse por ejemplo ácidos benzotiofeno-2-carboxílicos sustituidos a partir de los correspondientes 2-halogenobenzaldehídos sustituidos mediante reacción con éster metílico del ácido mercaptoacético (véase por ejemplo A.J. Bridges *et al.*, Tetrahedron Lett., **1992**, 33, 7499) y la posterior saponificación del éster.

Esquema de síntesis 1:

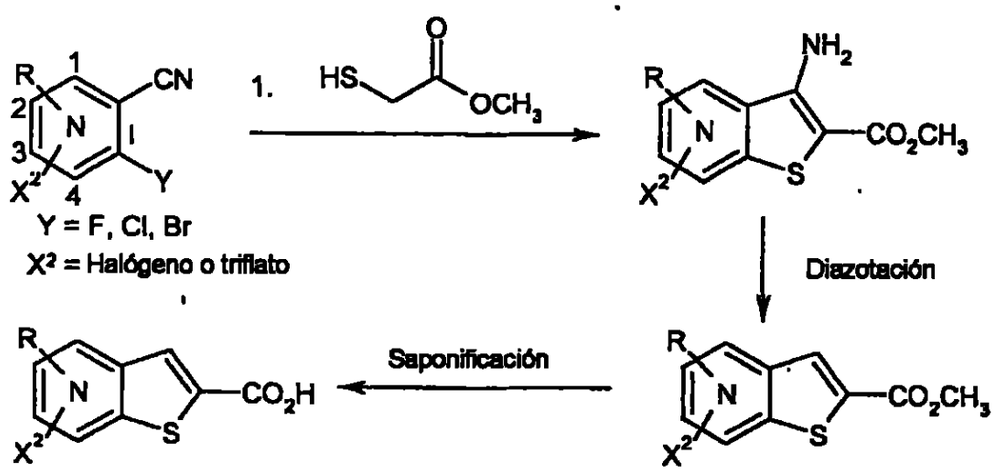


Y = F, Cl, Br

X² = halógeno o triflato

Para la síntesis de los correspondientes derivados de pirido es posible una reacción a partir de 2-halogenobenzonitrilos con éster metílico del ácido mercaptoacético hasta los ésteres 3-aminobenzotiofeno-2-carboxílicos:

Esquema de síntesis 2:



Y = F, Cl, Br

X² = Halógeno o triflato

El átomo de nitrógeno mostrado en el anillo puede sustituirse en cualquiera de las posiciones 1 a 4 en el compuesto aromático por un grupo CH.

La función amino puede separarse mediante diazotación. Finalmente, el éster puede saponificarse al compuesto diana.

Los ácidos benzofurano-2-carboxílicos sustituidos son asequibles, por ejemplo, según D. Bogdal *et al.*, Tetrahedron, 2000, 56, 8769.

Los compuestos según la invención son adecuados para uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en hombres y animales.

Actúan como agonistas de nAChR α7 y muestran un espectro de actividad farmacológica valioso no predecible.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse a causa de sus propiedades farmacológicas solos o en combinación con otros principios activos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cognitivos, especialmente de la enfermedad de Alzheimer. A causa de su actividad selectiva como agonistas de nAChR α7, son especialmente adecuados para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria, especialmente después de trastornos cognitivos, como aparecen por ejemplo en la "lesión cognitiva moderada", trastornos del aprendizaje y la memoria asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece tras apoplejías ("demencia post-apoplejía"), traumatismo craneoencefálico postraumático, trastornos generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, trastorno de déficit de atención con

hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, demencia con corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal, incluyendo síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jakob, demencia por VIH, esquizofrenia, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros principios activos para la profilaxis y el tratamiento de dolores agudos y/o crónicos (para una clasificación véase "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2ª ed., Meskey y Begduk, Ed., IASP-Press, Seattle, 1994), especialmente para el tratamiento de dolores inducidos por cáncer y dolores neuropáticos crónicos, como por ejemplo en neuropatía diabética, neuralgia postherpética, lesión nerviosa periférica, dolor central (por ejemplo como consecuencia de isquema cerebral) y neuralgia trigeminal, y otros dolores crónicos, como por ejemplo lumbago, dolor de espalda (dolor de la parte baja de la espalda) o dolores reumáticos. Además, estos principios activos son adecuados también para terapia de dolores agudos primarios de cualquier origen y de los estados de dolor secundarios resultantes de ellos, así como para la terapia de estados de dolor cronificados anteriormente agudos. Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros principios activos para el tratamiento de esquizofrenia.

La actividad *in vitro* de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

1. Determinación de la afinidad de las sustancias de ensayo por nAChR α7 mediante la inhibición de la unión de licaconitina de metilo [^{3}H] a membranas cerebrales de rata

El ensayo de unión de licaconitina de metilo [^{3}H] es una modificación de los procedimientos descritos por Davies *et al.* en Neuropharmacol., 1999, 38, 679-690.

Se homogeneiza tejido cerebral de rata (hipocampo o cerebro total) en tampón de homogeneización (10% p/v, sacarosa 0,32 M, EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,1 mM (PMSF), NaN_3 al 0,01% (p/v), pH 7,4, 4ºC) a 600 rpm en un homogeneizador de vidrio. Se centrifuga el homogeneizado (1000 x g, 4ºC, 10 min) y se retira el sobrenadante. Se suspende el sedimento de nuevo (20ºC, p/v) y se centrifuga la suspensión (1.000 x g, 4ºC, 10 min). Se combinan ambos sobrenadantes y se centrifugan (15.000 x g, 4ºC, 30 min.). El sedimento así obtenido se designa como fracción P2.

Se suspende dos veces el sedimento P2 en tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, $MgCl_2$ 1 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, pH 7,4) y se centrifuga la suspensión (15.000 x g, 4ºC, 30 min.).

Se resuspende el residuo en tampón de unión y se incuba en un

volumen de 250 µl (cantidad de proteína de membrana 0,1-0,5 mg) en presencia de licaconitina de metilo [^{3}H] 1-5 nM, BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1% (p/p) y distintas concentraciones de sustancia de ensayo durante 2,5 horas a 21ºC. A continuación, se incuba en presencia de α-bungarotoxina 1 µM o nicotina 100 µM o MLA (metilicaconitina) 10 µM.

La incubación se termina mediante la adición de 4 ml de PBS (Na_2HPO_4 20 mM, KH_2PO_4 5 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4, 4ºC) y filtración a través de filtros de fibra de vidrio de tipo A/E (Gelman Sciences) que se habían dejado reposar antes 3 horas en polietilenimina (PEI) al 0,3% (v/v). El filtro se lava dos veces con 4 ml de PBS (4ºC) y se determina la radiactividad unida por medidas de centelleo. Todos los ensayos se llevan a cabo como determinaciones por triplicado. A partir del valor de CI_{50} de los compuestos (concentración de la sustancia de ensayo que reduce un 50% el ligando unido al receptor), la constante de disociación K_D y la concentración L de licaconitina de metilo [^{3}H], se determinó la constante de disociación K_i de la sustancia de ensayo según la ecuación $K_i = CI_{50} / (1+L/K_D)$.

En lugar de licaconitina de metilo [^{3}H], pueden utilizarse también otros radioligandos selectivos de nAChR α7 como por ejemplo [^{125}I]-α-bungarotoxina o radioligandos no selectivos de nAChR junto con inhibidores de otros nAChR.

Los datos de actividad *in vitro* representativos para los compuestos según la invención se reproducen en la tabla A.

Tabla A

Nº ejemplo	Valor de K_i (nM)
3	60
4	24
17	17
19	20
20	1,6
73	< 1
75	< 0,1
76	3,3
90	14
102	62
108	17
116	17
130	26
149	97
150	35
151	88
154	3
163	14
175	8,3
186	120

La idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento

de trastornos cognitivos puede mostrarse en los siguientes modelos animales:

2. Ensayo de reconocimiento de objetos

El ensayo de reconocimiento de objetos es un ensayo de memoria. Mide la capacidad de ratas (y ratones) de diferenciar entre objetos conocidos y desconocidos.

El ensayo se describe en Blokland *et al.*, NeuroReport, **1998**, 9, 4205-4208; A. Ennaceur *et al.*, Behav. Brain Res., **1998**, 31, 47-59; A. Ennaceur, *et al.*, Pyschopharmacology, **1992**, 109, 321-330 y Prickaerts *et al.*, Eur. J. Pharmacol., **1997**, 337, 126-135.

En un primer ciclo, se confronta una rata en un recinto de observación grande por lo demás vacío con dos objetos idénticos. La rata investiga ampliamente ambos objetos, es decir, olfatea y toca. En un segundo ciclo, después de un tiempo de espera de 24 horas, la rata se dispone de nuevo en el recinto de observación. Ahora se ha sustituido uno de los objetos conocidos por un nuevo objeto desconocido. Cuando la rata reconoce el objeto conocido, investiga ante todo el objeto desconocido. Después de 24 horas sin embargo, una rata ha olvidado normalmente cuál objeto ha investigado ya en el primer ciclo, y por tanto inspecciona igualmente ambos objetos. La administración de una sustancia con actividad mejoradora del aprendizaje y la memoria puede conducir por tanto a que una rata reconozca un objeto observado ya en el primer ciclo 24 horas antes. Entonces, investiga el nuevo objeto desconocido

190 191

más detalladamente que el ya conocido. Esta capacidad de memoria se expresa como un índice de discriminación. Un índice de discriminación de cero significa que la rata investiga ambos objetos, el viejo y el nuevo, el mismo tiempo; es decir, no ha reconocido el objeto viejo y reacciona ante ambos objetos como si fueran nuevos. Un índice de discriminación mayor de cero significa que la rata inspecciona el nuevo objeto durante más tiempo que el viejo; es decir, la rata ha reconocido el objeto viejo.

3. Ensayo de reconocimiento social:

El ensayo de reconocimiento social es un ensayo para probar la actividad mejoradora del aprendizaje y la memoria de sustancias de ensayo.

Se disponen ratas adultas, que se crían en grupos, durante 30 minutos antes del inicio del ensayo individualmente en jaulas de ensayo. Cuatro minutos antes del inicio del ensayo, se lleva el animal de ensayo a una jaula de observación. Después de ese tiempo de adaptación, se dispone un animal joven con el animal de ensayo y se mide durante 2 minutos el tiempo que tarda el animal adulto en investigar el animal joven (prueba 1). Se miden todos los comportamientos claramente dirigidos al animal joven, es decir, inspección ano-genital, seguimiento así como aseo de la piel en los que el animal mayor está a una distancia de como máximo 1 cm del animal joven. Después, se retira el animal joven y se deja el adulto en su jaula de ensayo (a las 24 horas de retención, el animal se devuelve a su jaula madriguera). Antes o después del primer ensayo, se trata el animal de ensayo adulto con sustancia de ensayo.

191 192

Según el punto temporal del tratamiento, puede influirse en el aprendizaje o en la memoria de la información sobre el animal joven mediante la sustancia. Después de un intervalo de tiempo fijado (retención), se repite el ensayo (prueba 2). Cuanta mayor sea la diferencia entre los tiempos de investigación reseñados en las pruebas 1 y 2, mejor recuerda el animal adulto al animal joven.

Los compuestos según la invención son adecuados para uso como medicamento para hombres y animales.

Pertenecen también a la presente invención preparados farmacéuticos que contienen, además de coadyuvantes y vehículos inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, uno o más compuestos según la invención, o constituidos por uno o más compuestos según la invención, así como procedimientos para la preparación de estos preparados.

Los compuestos según la invención deben estar presentes en estos preparados a una concentración de 0,1 a 99,5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 95% en peso de la mezcla total.

Además de los compuestos según la invención, los preparados farmacéuticos pueden contener también otros principios activos farmacéuticos.

Los preparados farmacéuticos citados anteriormente pueden prepararse de forma convencional según procedimientos conocidos.

192 193

Los nuevos principios activos pueden transformarse de forma conocida en formulaciones convencionales, como comprimidos, grageas, píldoras, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, utilizando vehículos o disolventes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. A este respecto, el compuesto activo terapéutico debe estar presente a una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la formulación, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación dado.

Las formulaciones se preparan por ejemplo mediante dilución del principio activo con disolventes y/o vehículos, eventualmente utilizando emulsionantes y/o agentes de dispersión, pudiéndose emplear eventualmente en el caso de uso de agua como diluyente, disolventes orgánicos como coadyuvantes.

La administración puede realizarse de forma convencional, preferiblemente oral, transdérmica o parenteral, especialmente perlingual o intravenosa. Pero puede realizarse también mediante inhalación por la boca o la nariz, por ejemplo con ayuda de un pulverizador, o tópicamente sobre la piel.

En general, ha mostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg en el empleo oral, preferiblemente aproximadamente 0,005 a 3 mg/kg de peso corporal, para alcanzar un resultado activo.

A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades citadas, y por supuesto dependiendo del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, de su tipo de formulación y del punto temporal o intervalo en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores citados anteriormente. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable separar éstas en varias dosis individuales durante el día.

A menos que se indique otra cosa, todos los datos de cantidades se refieren a porcentajes en peso. La relación de disolventes, relación de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen. El dato "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo "10% p/v" significa que 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

Abreviaturas:

DAD	Detector de disposición de diodos
DBU	1,5-Diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno
DCI	Ionización química directa (en EM)
DMAP	4-*N*,*N*-Dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

	d.t.	del teórico (en el rendimiento)
	EDC	*N'*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida x HCl
	eq.	equivalente
	ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
5	HATU	Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
	HOBt	1-Hidroxi-1*H*-benzotriazol x H_2O
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión/alta resolución
	conc.	Concentrado
10	LC-EM	Cromatografía líquida con espectroscopía de masas acoplada
	EM	Espectroscopía de masas
	RMN	Espectroscopía de resonancia nuclear
	PBS	Solución salina tamponada con fosfato
15	$PdCl_2(dppf)$	Cloruro de bis(difenilfosfanoferrocenil)paladio (II)
	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio
	$Pd(PPh_3)_4$	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	Ph	Fenilo
	TA	Temperatura ambiente
20	T_R	Tiempo de retención (en HPLC)
	TBTU	Tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
	THF	Tetrahidrofurano
	TRIS	Tris(hidroximetil)aminometano

25

Procedimientos de HPLC y LC-EM

Procedimiento 1 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente: A= 5 ml de $HClO_4$/l de H_2O, eluyente B= acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 6,5 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30°C; detección: UV 210 nm.

Procedimiento 2 (LC-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Symmetry C 18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0 min 5% de B → 4,5 min 90% de B → 5,5 min 90% de B; estufa: 50°C; flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (LC-EM):

Instrumento: Micromass Platform LCZ, HP1100; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0 min 90% de A → 4,0 min 10% de A → 6,0 min 10% de A; estufa: 40°C; flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (LC-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0

196/97

µm; eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0,0 min 5% de B → 2,0 min 40% de B → 4,5 min 90% de B → 5,5 min 90% de B; estufa: 45ºC; flujo: 0,0 min 0,75 ml/min → 4,5 min 0,75 ml/min → 5,5 min 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (LC-EM):

Instrumento de EM: Micromass TOF (LCT); instrumento de HPLC: conexión de dos columnas Waters 2690; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 95% de A → 1,8 min 25% de A → 1,9 min 10% de A → 3,2 min 10% de A; estufa: 40ºC; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (LC-EM):

Inyección en flujo. Instrumento: Micromass Platform LCZ + Quattro LCZ; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0,0 min 30% de A → 1,0 min 30% de A; flujo: 0,2-0,3 ml/min; HPLC: instrumento HP1100; detección UV: DAD.

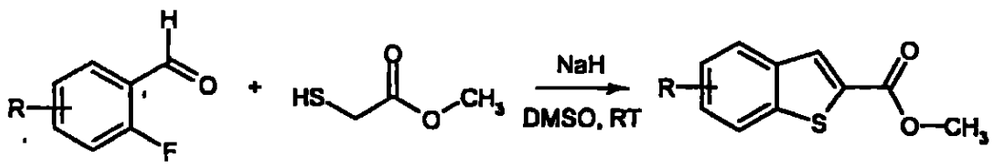
Procedimiento 7 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A= 5 ml de $HClO_4$/l de H_2O, eluyente B= acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B → 0,5 min 2% de B → 4,5 min 90% de B → 9 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30ºC; detección: UV 210 nm.

Compuestos de partida:

Instrucciones generales de trabajo A

Síntesis de ésteres metílicos de ácido 1-benzotiofeno-2-carboxílico

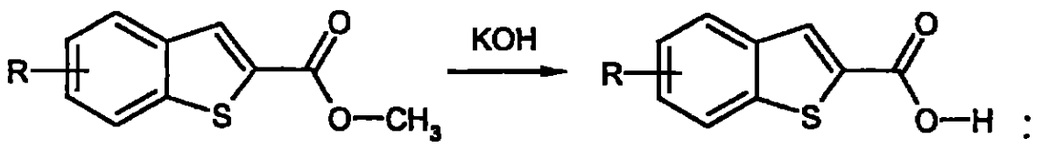


Se disponen 1,5 equivalentes de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina) en DMSO absoluto (suspensión 0,60-1,26 M) en atmósfera de argón. Se añaden gota a gota lentamente a temperatura ambiente 1,1 equivalentes de éster metílico del ácido mercaptoacético a la mezcla de reacción, y se deja agitar hasta la terminación del desprendimiento de hidrógeno (aproximadamente 15 minutos) a temperatura ambiente. Se disuelven 1,0 equivalentes del correspondiente benzaldehído en DMSO absoluto (solución 1,60-3,36 M) y se añade a temperatura ambiente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita hasta la terminación de la reacción (aproximadamente 5-10 min) y a continuación se vierte en agua con hielo. El precipitado resultante se separa por filtración con succión, se seca a vacío a 40°C durante una noche y se hace reaccionar de nuevo en bruto.

Instrucciones generales de trabajo B

Síntesis de ácidos 1-benzotiofeno-2-carboxílicos

198 199



Se hace reaccionar el correspondiente éster metílico del ácido 1-benzotiofeno-2-carboxílico con una mezcla a partes iguales de THF y solución acuosa de hidróxido de potasio 2 N (solución 0,28 M-0,47 M). Se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se separa el THF a vacío y se ajusta a ácida la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 40°C.

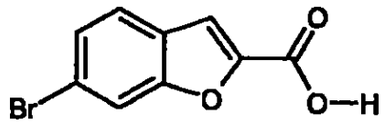
Instrucciones generales de trabajo C

Enlace amida entre 3-quinuclidinamina y ácidos 2-benzotiofeno- o 2-benzofuranocarboxílicos

Se disponen 1,0 eq. del correspondiente enantiómero del clorhidrato de 3-quinuclidinamina junto con 1 eq. del ácido carboxílico y 1,2 eq. de HATU a 0°C en DMF. Después de la adición de 1,2 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina, la mezcla se agita a TA. Después de 30 minutos, se añaden otros 2,4 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita durante una noche a TA.

Ejemplo 1A

Ácido 6-bromo-1-benzofurano-2-carboxílico



Se disponen 8,0 g (39,8 mmol) de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1,47 g (3,98 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio junto con 22 g (159,19 mmol) de carbonato de potasio anhidro. Se añaden 9,07 g (83,57 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a 130ºC y a continuación se enfría mediante un baño de hielo a 0ºC. Se añaden 100 ml de THF y una solución de 13,4 g (238,8 mmol) de hidróxido de potasio en 50 ml de agua, y la mezcla se agita a continuación durante una noche a TA. El THF se separa a presión reducida. La fase acuosa restante se diluye con agua y se ajusta a ácida con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado se filtra y se seca a alto vacío. Para la purificación fina, se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: tolueno, tolueno-ácido acético 50:1, tolueno-ácido acético-acetato de etilo 35:1:5). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 3,8 g (40% d.t.) del compuesto del título.

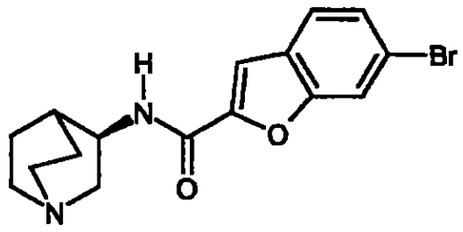
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,91 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min

EM (ESIpos): m/z= 258 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 2A

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 3,8 g (15,77 mmol) de ácido 6-bromobenzofurano-2-carboxílico (ejemplo 1A), 3,14 g (15,77 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 7,19 g (18,92 mmol) de HATU, 7,34 g (56,76 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 50 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. Se suspende en metanol el producto bruto y se agita junto con un intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava sucesivamente con metanol, diclorometano y de nuevo con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 90:10. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 5,14 g (85% d.t.) del compuesto del título. Para análisis, se transforma una pequeña cantidad en el clorhidrato mediante ácido clorhídrico 4 N en dioxano.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,55 (a s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 3H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,45-3,10 (m, 5H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

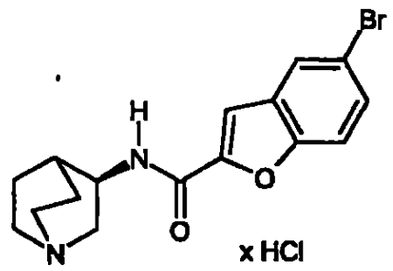
EM (ESIpos): m/z= 349 $(M+H)^+$.

LC-EM (procedimiento 2): T_R= 1,49 min.

EM (ESIpos): m/z= 349 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3A

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 240 mg (0,98 mmol) de ácido 5-bromobenzofurano-2-carboxílico, 200 mg (0,98 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 450 mg (1,18 mmol) de HATU, 460 mg (3,54 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. A continuación, se mezcla el producto con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Se aíslan 202 mg (53% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,38 (s a, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,45-3,10 (m, 5H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 1H).

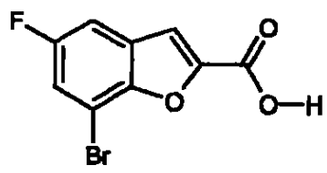
EM (ESIpos): m/z= 349 $(M+H)^+$ (base libre).

LC-EM (procedimiento 3): T_R= 2,71 min.

EM (ESIpos): m/z= 349 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 4A

Ácido 7-bromo-5-fluoro-1-benzofurano-2-carboxílico



Se disponen 1,0 g (5,24 mmol) de 2-bromo-4-fluorofenol en 4,0 ml de ácido trifluoroacético. Se añaden en porciones durante 20 minutos 1,47 g (10,47 mmol) de hexametilentetraamina. A continuación, se calienta a reflujo durante 28 horas. Se añaden a TA 6 ml de agua y 3 ml de ácido sulfúrico al 50%. Después de 2 horas, se extrae dos veces con 60 ml de acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se lavan cuatro veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. El producto bruto (sin purificación adicional) y 0,19 g (0,52 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio se disponen conjuntamente con 2,9 g (20,96 mmol) de carbonato de potasio anhidro. Se añaden 1,19 g (11,0 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético. Se calienta la mezcla de reacción a 130°C durante 4 horas y a continuación se enfría a 0°C mediante un baño de hielo. Se añaden 18 ml de THF y una solución de 1,76 g (31,44 mmol) de hidróxido de potasio en 18 ml de agua. Se agita durante una noche a TA. El disolvente se separa a presión reducida. Se diluye con agua y se ajusta a ácido con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: tolueno-ácido acético 40:1). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 257 mg (19% d.t. en ambas

etapas) del compuesto del título.

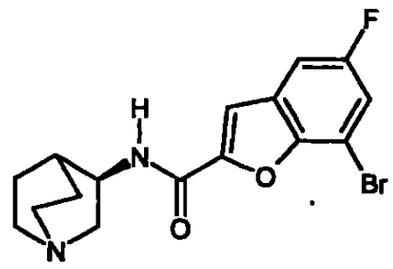
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,60 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 276 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 5A

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 143 mg (0,55 mmol) de ácido 5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxílico (ejemplo 4A), 100 mg (0,50 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 229,14 mg (0,6 mmol) de HATU, 234 mg (1,81 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. Se separa la DMF a presión reducida y se disuelve el producto bruto en lejía de sosa 1 N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida con rotavapor. El producto bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante aproximadamente 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con agua, de nuevo con

metanol, con diclorometano y finalmente otra vez con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 181 mg (98% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,59 (d, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H).

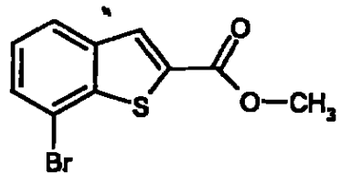
EM (ESIpos): m/z= 367 $(M+H)^+$.

LC-EM (procedimiento 3): T_R= 2,92 min

EM (ESIpos): m/z= 367 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6A

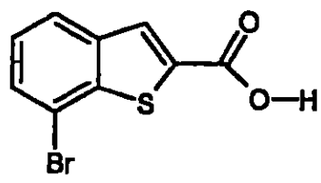
Éster metílico del ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico



A partir de 27,8 g (137,1 mmol) de 3-bromo-2-fluorobenzaldehído, con 8,2 g (205,7 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina) y 16,0 g (150,9 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético, se obtienen 20,57 g de una mezcla del compuesto del título y el correspondiente ácido (aproximadamente 1:1) según las instrucciones generales de trabajo A.

Ejemplo 7A

Ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico



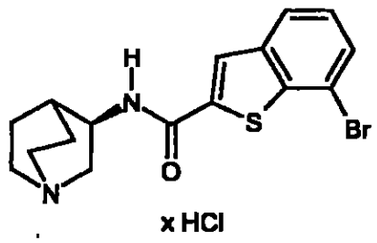
A partir de 10,0 g (36,9 mmol) de éster metílico del ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico se obtienen 8,99 g (91,0% d.t.) del producto deseado según las instrucciones generales de trabajo B.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 13,76 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,4 min.

Ejemplo 8A

Clorhidrato de *N*-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se hacen reaccionar 903,8 mg (3,52 mmol) de ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 7A), 700 mg (3,52 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 1604,0 mg (4,22 mmol) de HATU, 1635,7 mg (12,66 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 7,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y ácido clorhídrico 1 N, a continuación se

concentra y se seca a alto vacío. Se obtienen 1087 mg (77% d.t.) del compuesto del título.

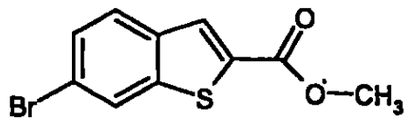
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,01 (s a, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,80-3,10 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,78 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 365 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 9A

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico



A partir de 6,54 g (32,2 mmol) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído, con 1,93 g (48,3 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina) y 3,76 g (35,5 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético, según las instrucciones generales de trabajo A, se obtienen 4,06 g (46% d.t.) del compuesto del título.

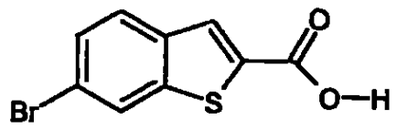
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,42 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 5,3 min.

EM (ESIpos): m/z= 270 (M^+).

Ejemplo 10A

Ácido 6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico



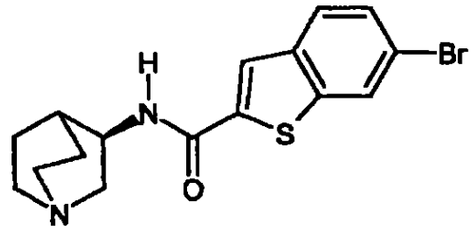
A partir de 4,0 g (14,8 mmol) de éster metílico del ácido 6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (del ejemplo 9A), según las instrucciones generales de trabajo B, se obtienen 3,55 g (94% d.t.) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 13,48 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,5 min.

Ejemplo 11A

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se hacen reaccionar 900,0 mg (3,50 mmol) de ácido 4-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 10A), 697,0 mg (3,50 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 1597,1 mg (4,20 mmol) de HATU, 1628,7 mg (12,60 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 8,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y ácido clorhídrico 1 N y la solución se

concentra a continuación. La cristalización con metanol/etanol (1:10) proporciona 594 mg (42% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales pardo-amarillentos.

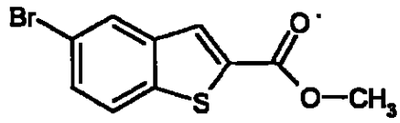
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,81 (s a, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,51-2,93 (m, 6H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 364 (M^+) (base libre).

Ejemplo 12A

Éster metílico del ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico



A partir de 2,99 g (14,7 mmol) de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído, con 0,88 g (22,1 mmol) de hidruro de sodio (al 60%) y 1,72 g (16,2 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético, según las instrucciones generales de trabajo A, se obtienen 2,76 g (69,1% d.t.) del compuesto del título.

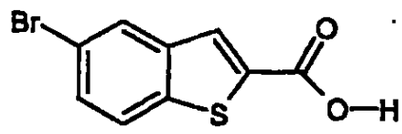
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,29 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 5,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 270 (M^+).

Ejemplo 13A

Ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico



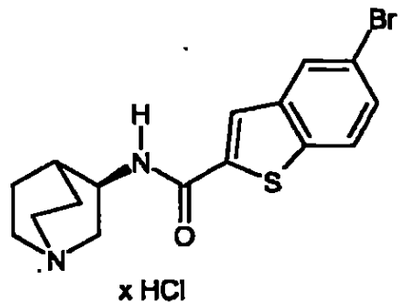
A partir de 2,7 g (9,96 mmol) de éster metílico del ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (del ejemplo 12A), según las instrucciones generales de trabajo B, se obtienen 2,41 g (94% d.t.) del producto deseado.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 13,67 (s a, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,5 min.

Ejemplo 14A

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se hacen reaccionar 133,7 mg (0,52 mmol) de ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 13A), 155,4 mg (0,78 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 296,7 mg (0,78 mmol) de HATU, 369,8 mg (2,86 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 1,5 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en acetonitrilo y se mezcla

con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Finalmente, se separa el disolvente. Se aíslan 175 mg (84% d.t.) del compuesto del título.

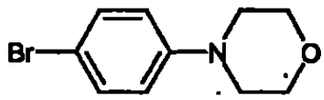
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,44 (s a, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,30-8,10 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,38-4,20 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 1H), 3,42-3,05 (m, 5H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,98-1,62 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 365 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 15A

4-(4-Bromofenil)morfolina



Se añade gota a gota lentamente una solución de 6,94 ml (134,8 mmol) de bromo en 25 ml de ácido acético durante un intervalo de 40 minutos a una solución de 20 g (122,5 mmol) de *N*-fenilmorfolina en 170 ml de ácido acético a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agita la mezcla de reacción en 750 ml de agua y se ajusta con lejía de sosa al 45% a pH 11. El precipitado resultante se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca a alto vacío. Después de la cristalización con etanol, se obtienen 18,6 g (62,9% d.t.) del compuesto del título.

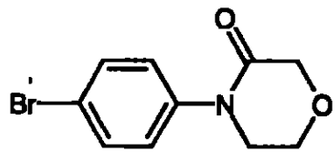
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,37 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,08 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 242 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16A

4-(4-Bromofenil)-3-morfolinona

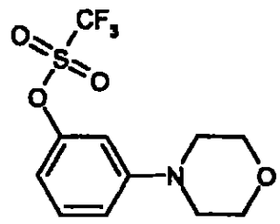


Se añaden 1,41 g (6,20 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio y 0,98 g (6,20 mmol) de permanganato de potasio a una solución de 500 mg (2,07 mmol) de 4-(4-bromofenil)morfolina (ejemplo 15A) en 10 ml de diclorometano. Después de 5 horas a reflujo, se concentra el contenido del matraz a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. El producto concentrado se seca a alto vacío. Se obtienen 217 mg (35,7% d.t.) del compuesto del título.

LC-EM (procedimiento 4): T_R= 2,9 min, m/z= 255 (M^+).

Ejemplo 17A

Trifluorometanosulfonato de 3-(4-morfolinil)fenilo



Se añaden gota a gota lentamente 2,18 ml (12,9 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a una solución enfriada a -10°C de 1,54 g (8,6 mmol) de 3-(4-morfolinil)fenol y 3,59 ml (25,8 mmol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano. Se agita durante 30 minutos a -10°C y a continuación durante

212 213

30 minutos a 0ºC. Se lava sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%, agua y una solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 2,41 g (90,1% d.t.) del compuesto del título.

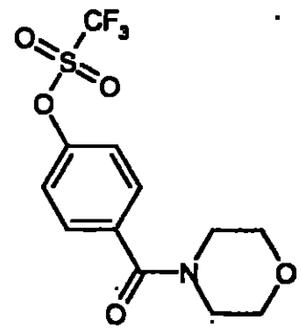
^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,28 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,18 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 312 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18A

Trifluorometanosulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo



Se añaden gota a gota lentamente 1,23 ml (7,24 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a una solución enfriada a -10ºC de 1,0 g (4,83 mmol) de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenol y 2,02 ml (14,48 mmol) de trietilamina en 20 ml de diclorometano. Se agita durante 30 minutos a -10ºC y a continuación durante 30 minutos a 0ºC. Se lava sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%, agua y una solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 1,71 g (94,6% d.t.) del compuesto del título.

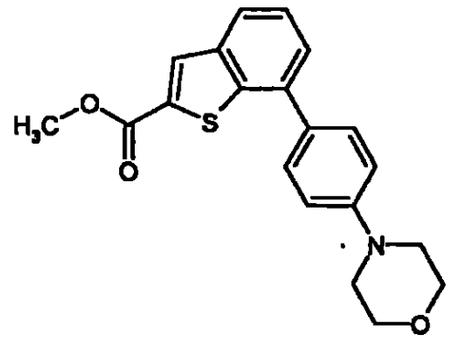
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,82 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 3,86-3,34 (m, 8H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 357 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 19A

Éster metílico del ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico



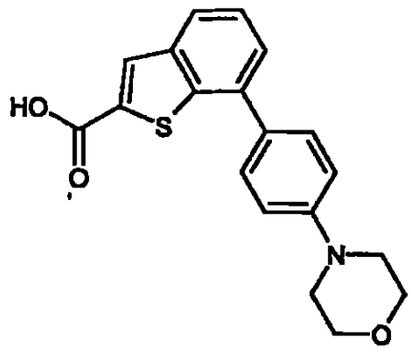
Se añaden sucesivamente 3,42 ml de solución de carbonato de sodio 2 M, así como 83,5 mg (0,11 mmol) de $PdCl_2$(dppf), a una solución de 619,1 mg (2,28 mmol) de éster metílico del ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 6A) y 520 mg (2,51 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico en 10 ml de DMF. Se calienta durante 16 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. El producto concentrado se seca a alto vacío. Se obtienen 146,7 mg (16,4% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,6 min.

EM (ESIpos): m/z= 354 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20A

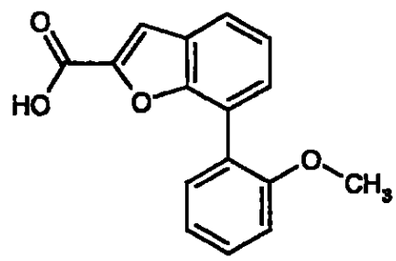
Ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico



Se agita una solución de 330 mg (0,77 mmol) de éster metílico del ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 19A) en 6 ml de una mezcla 1:1 de metanol y lejía de potasa 2 N durante 2 horas a temperatura ambiente y 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se concentra a vacío, se mezcla con agua y a continuación se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se separa por filtración con succión, se lava dos veces con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 292 mg de producto bruto, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

Ejemplo 21A

Ácido 7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxílico



Se disponen 5,0 g (20,7 mmol) de ácido 7-bromo-1-benzofurano-2-

carboxílico (ejemplo 29A) y 3,78 g (24,9 mmol) de ácido 2-metoxifenilbórico en 50 ml de DMF. Después de la adición de 31,1 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 1,2 g (1,04 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$, se calienta a 90°C. Después de 18 horas, se separa por destilación el disolvente. El residuo se reparte entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y se extrae tres veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, fase móvil: diclorometano/metanol/ácido acético 100:10:1). Después de la concentración y el secado a alto vacío, se obtienen 2,97 g (53,2% d.t.) del compuesto del título,

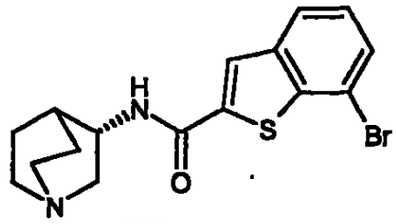
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 13,46 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,75 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 286 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 22A

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

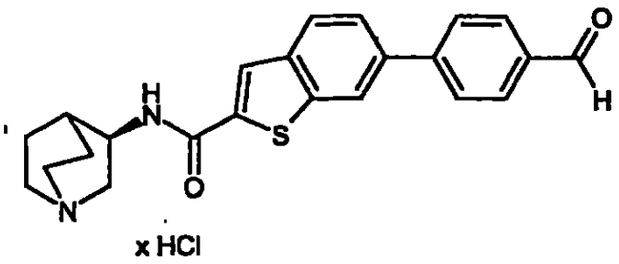
Se añaden 3,58 g (18,7 mmol) de EDC, 2,52 g (18,7 mmol) de HOBt y 7,8 ml (56 mmol) de trietilamina a una solución enfriada a 0°C de 4,0 g (15,6 mmol)

de ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 7A) y 3,10 g (15,6 mmol) de diclorhidrato de (*S*)-3-aminoquinuclidina en 50 ml de DMF. Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detiene mediante la adición de una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%. El precipitado obtenido después de la adición de acetato de etilo se separa por filtración. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se concentran y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 4,70 g (68% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 8A).

Ejemplo 23A

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-formilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 74,6 mg (0,50 mmol) de ácido 4-formilfenilbórico en 2 ml de DMF. Después de la adición de 0,75 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 80°C. Después de 18 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante

HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 163,8 mg (75,0% d.t.) del compuesto del título.

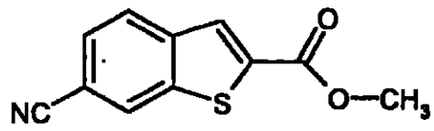
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,09 (s, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15-7,97 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,45-3,12 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 391 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 24A

Éster metílico del ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico



Se calientan en 12,3 ml de DMSO, durante 2,5 horas a 80°C, 4,08 g (23,2 mmol) de 4-ciano-2-nitrobenzaldehído, 2,46 g (23,2 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético y 6,46 ml (46,4 mmol) de trietilamina. La solución de reacción se añade a 400 ml de agua con hielo. Después de la adición de 4 ml de ácido acético, se separa por filtración con succión el precipitado resultante, se lava dos veces con agua y se seca durante una noche a 50°C a vacío. Se obtienen 4,19 g (83,2% d.t.) del compuesto del título.

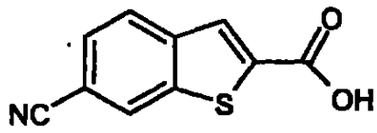
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,73 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,4 min.

EM (ESIpos): m/z= 218 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25A

Ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico



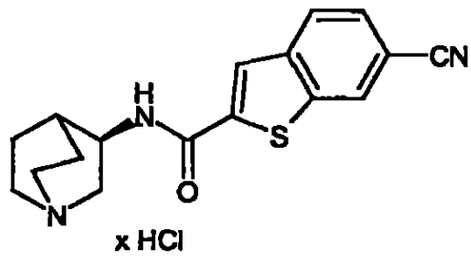
Correspondientemente a las instrucciones generales de trabajo B, se obtienen, a partir de 0,6 g (2,76 mmol) de éster metílico del ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 24A), 0,49 g (61,6% d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 222 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26A

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 320,8 mg (1,1 mmol) de ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 25A), 200 mg (1,0 mmol) de diclorhidrato

de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 458,3 mg (1,21 mmol) de HATU, 467,3 mg (3,62 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 4,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano, a continuación se concentra y se seca a alto vacío. Se obtienen 222,1 mg (64% d.t.) del compuesto del título.

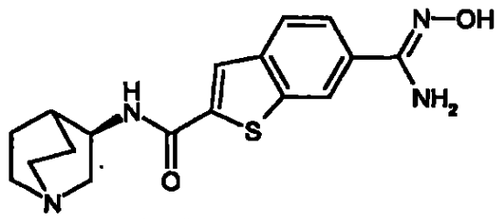
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,80 (m, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,76-3,05 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,6 min.

EM (ESIpos): m/z= 312 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 27A

Diclorhidrato de 6-[(*Z*)-amino(hidroxiimino)metil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x 2 HCl

Se calientan a 80ºC durante 3 horas 800 mg (2,0 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 26A), 278,1 mg (4,0 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 829,5 mg (6,0 mmol) de carbonato de potasio en 8 ml de una mezcla 8:1 de agua y etanol. La mezcla se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil:

diclorometano/metanol/solución de amoniaco al 25%, 100:20:4). Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano, a continuación se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 447,3 mg (53,6% d.t.) del compuesto del título.

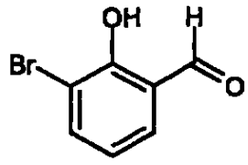
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 11,15 (m, 1H), 10,22 (m, 1H), 9,36 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,93-3,10 (m, 6H), 2,32-2,05 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 2,9 min.

EM (ESIpos)= m/z= 345 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 28A

3-Bromo-2-hidroxibenzaldehído



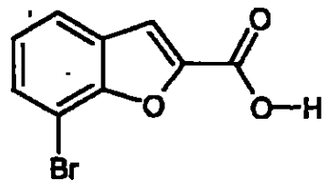
Se disponen 20,0 g (115,6 mmol) de 2-bromofenol en 500 ml de acetonitrilo seco. Se añaden 16,84 g (176,87 mmol) de cloruro de magnesio seco, 23,4 g de paraformaldehído granulado y 41,9 ml (300,6 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a 4 horas a reflujo, después se enfría a 0°C y se mezcla con 300 ml de ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrae tres veces con 200 ml de dietiléter cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a vacío. Se aíslan 24 g (64% d.t., contenido de 62% según HPLC) del compuesto del título, que se hacen reaccionar sin purificación adicional posterior.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,25 min.

EM (ESIpos): m/z= 202 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29A

Ácido 7-bromo-1-benzofurano-2-carboxílico



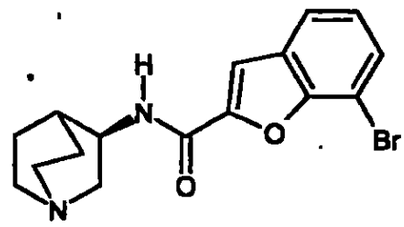
Se calientan a 130ºC durante 6 horas 13,5 g (40,3 mmol) de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (ejemplo 28A, contenido 62%) junto con 9,18 g (84,62 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético, 1,49 g (4,03 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio y 22,28 g (161,18 mmol) de carbonato de potasio. Después de enfriar a TA, se añaden 100 ml de agua y 100 ml de THF, así como 13,57 g (241,77 mmol) de hidróxido de potasio y se agita durante una noche a TA. El disolvente se separa a presión reducida, el residuo se suspende en 400 ml de agua y se lava cuatro veces con 400 ml de dietiléter en total. Se ajusta a pH 0 con ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento con hielo, y se extrae cinco veces con 700 ml de acetato de etilo en total. La fase orgánica se lava con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. El producto bruto se libera completamente de los restos de disolvente a alto vacío y se agita con 80 ml de dietiléter. El producto se separa por filtración y se lava con un poco de dietiléter enfriado con hielo. Se aíslan 4,8 g (47% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 13,5 (s a, 1H), 7,86-7,72 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (t, 1H).

EM (DCI/NH_3): m/z= 258 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 30A

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 5,20 g (21,57 mmol) de ácido 7-bromobenzofurano-2-carboxílico (ejemplo 29A), 4,3 g (21,57 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 9,84 g (25,89 mmol) de HATU, 13,53 ml (74,68 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 21 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en 100 ml de acetato de etilo y se lava 15 veces con 1,5 l de lejía de sosa en total. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se libera de disolvente. Se aíslan 5,2 g (69% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,48 (d, 1H), 7,85-7,65 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,35 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,79 min,

EM (ESIpos): m/z= 349 $(M+H)^+$.

$[\alpha]^{20}_D$= 26,9° (c= 0,50, metanol).

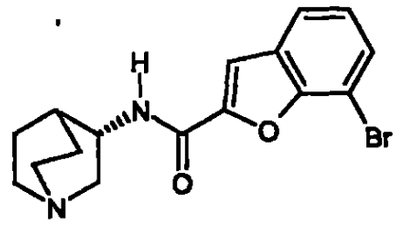
En algunos ejemplos de realización, se utiliza el correspondiente clorhidrato, que se obtiene mediante mezclado del compuesto del título con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y a continuación concentración y

224
223

secado a alto vacío.

Ejemplo 31A

N-[(3*S*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida



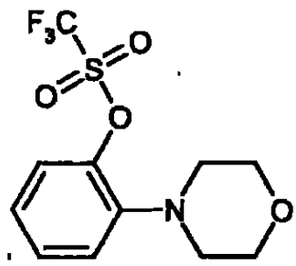
Se hacen reaccionar 4,0 g (16,59 mmol) de ácido 7-bromobenzofurano-2-carboxílico (ejemplo 29A), 3,3 g (16,59 mmol) de diclorhidrato de (*S*)-3-aminoquinuclidina, 7,57 g (19,91 mmol) de HATU, 10,41 ml (59,74 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 21 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en 100 ml de acetato de etilo y se lava 15 veces con 1,5 l de lejía de sosa 1 N en total. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se libera de disolvente. Se aíslan 5,0 g (85% d.t.) del compuesto del título.

Los datos analíticos coinciden con los del ejemplo 30A.

$[\alpha]^{20}_D$= -28,0° (c= 0,1; metanol).

Ejemplo 32A

Trifluorometanosulfonato de 2-(4-morfolinil)fenilo



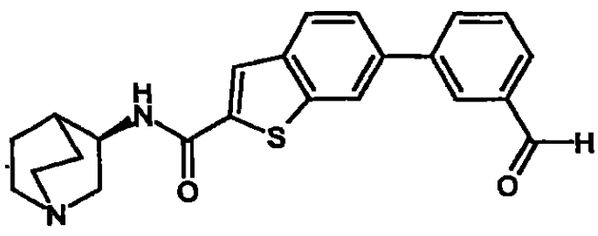
Se añaden gota a gota lentamente 2,78 ml (16,4 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a una solución enfriada a -10ºC de 2 g (10,9 mmol) de 2-(4-morfolinil)fenol y 4,57 ml (32,8 mmol) de trietilamina en 15 ml de diclorometano. Se agita durante 30 minutos a -10ºC y a continuación durante 30 minutos a 0ºC. Se lava sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%, agua y una solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 3,48 g (87,6% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 312 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33A

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-formilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 74,6 mg (0,50 mmol) de ácido formilfenilbórico en 1 ml de DMF. Después de la adición de 0,75 ml de una solución de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2(dppf)$, se calienta a 80°C. Después de 18 h, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentra de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 92,4 mg (39,5% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,11 min.

EM (ESIpos): m/z= 391 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplos de realización:

Instrucciones generales de trabajo D:

Se disuelven 1,5 eq. de bis(pinacolato)diboro, 3,25 eq. de acetato de potasio seco, 1,3 eq. del compuesto halogenoaromático sustituido o del trifluorometanosulfonato de arilo sustituido en DMF (aproximadamente 1 ml/mmol de compuesto halogenoaromático o trifluorometanosulfoanto de arilo). Se burbujea durante 15 minutos argón a través de la mezcla de reacción, a continuación se mezcla con 0,05 eq. de $PdCl_2(dppf)$ y se calienta a 90°C durante 2 horas. A continuación, se añade 1,0 eq. de la correspondiente *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]benzotiofeno-2-carboxamida o *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]benzofurano-2-carboxamida sustituida con bromo, 5 eq.

de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y otros 0,05 eq. de $PdCl_2$(dppf). La mezcla de reacción se calienta durante 6-12 horas a 90°C. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto obtenido (base libre) se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida.

Instrucciones generales de trabajo E:

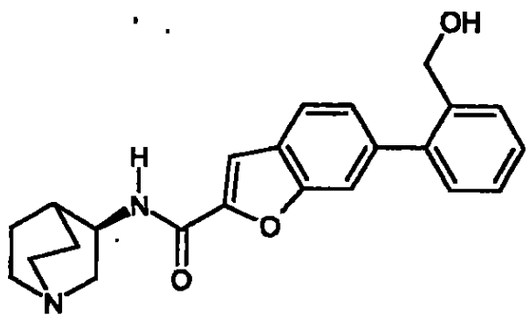
Se añade gota a gota una solución de 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75), 103 mg (0,27 mmol) de HATU y 52,5 mg (0,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 0,5 ml de DMF. Después de 16 h a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con 0,1 ml de agua, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se purifican, se mezclan con 2 ml de ácido clorhídrico 1 N, se concentran a vacío y se secan a alto vacío.

Instrucciones generales de trabajo F:

Se añaden 0,24 mmol de cloruro de ácido y 84 µl (0,60 mmol) de trietilamina a una solución de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de *N*-((3*R*)-quinuclidin-3-il)-[7-(3-aminofenil)benzo[*b*]tiofen-2-il]carboxamida (ejemplo 21) en 0,5 ml de DMF. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con 0,5 ml de lejía de sosa 1 N y 15 ml de acetato de etilo y se filtra. Se purifica la fase orgánica concentrada mediante HPLC preparativa. Se reúnen las fracciones de producto, se mezclan con ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo a vacío y se secan a alto vacío.

Ejemplo 1

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85ºC una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, los últimos restos de disolvente se separan a alto vacío. Se aíslan 149 mg (63% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,71-7,28 (m, 8H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,6 min.

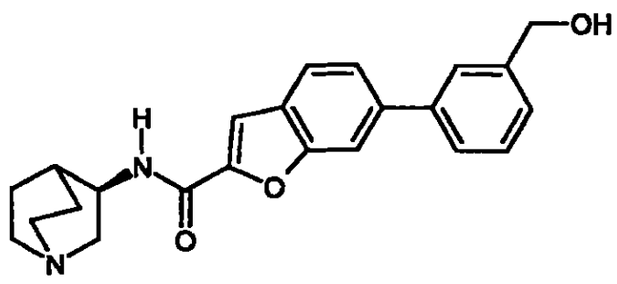
LC-EM (procedimiento 2): T_R= 1,49 min.

228 29

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 172 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 127 mg (54% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,86 (d, 1H), 7,72-7,28 (m, 7H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

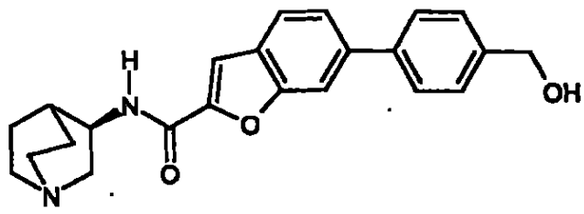
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,5 min.

LC-EM (procedimiento 2): T_R= 1,50 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 55 mg (23% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,83 (d, 1H), 7,69-7,28 (m, 7H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,5 min.

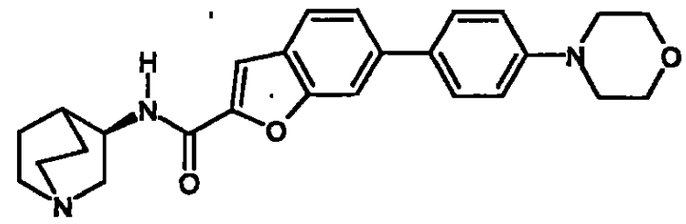
LC-EM (procedimiento 2): T_R= 1,46 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

2/30 231

Ejemplo 4

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 180 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 2 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 79 mg (32% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,84-7,29 (m, 7H), 6,99 (d, 1H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,5 min.

LC-EM (procedimiento 2): T_R= 1,74 min,

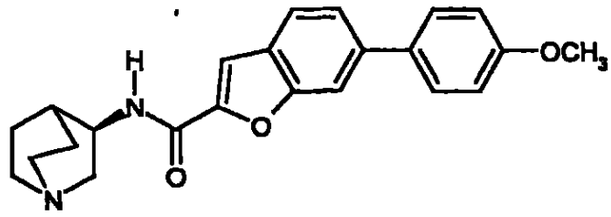
EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$.

232

231

Ejemplo 5

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85ºC una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-metoxifenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 160 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,84-7,75 (m, 1H), 7,62-7,45 (m, 5H), 6,99 (m, 2H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,0 min.

LC-EM (procedimiento 3): T_R= 3,2 min.

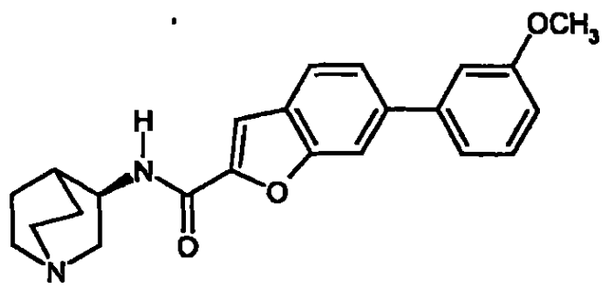
EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

233

252

Ejemplo 6

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 151 mg (64% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,90-7,80 (m, 1H), 7,72-7,08 (m, 5H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

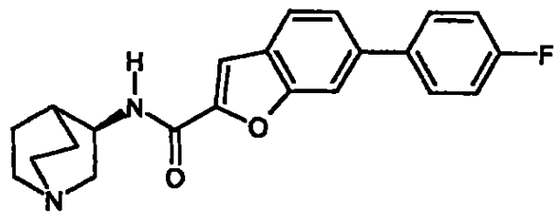
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,0 min.

LC-EM (procedimiento 2): T_R= 1,87 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-fluorofenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 120 mg (0,86 mmol) de ácido 4-fluorofenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 155 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,99 (s, 1H), 7,64-7,46 (m, 5H), 7,22-7,07 (m, 2H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

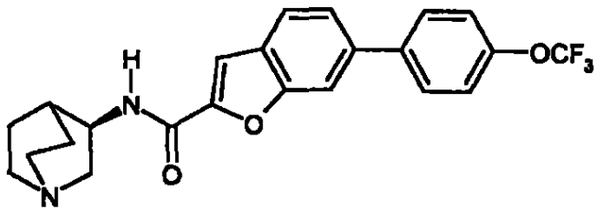
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

LC-EM (procedimiento 2): T_R= 1,92 min.

EM (ESIpos): m/z= 365 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-trifluorometoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 180 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, los últimos restos de disolvente se separan a alto vacío. Se aíslan 155 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,82 (s, 1H), 7,72-7,45 (m, 5H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,4 min.

LC-EM (procedimiento 2): T_R= 2,2 min.

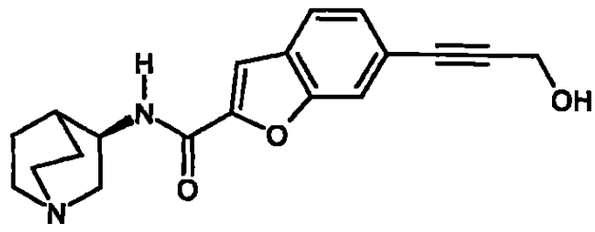
236

235

EM (ESIpos): m/z= 431 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 289 mg (5,15 mmol) de alcohol propargílico, 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,6 mg (0,01 mmol) de yoduro de cobre (I), 15 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 61 mg (0,86 mmol) de pirrolidina y 1 ml de THF. El producto bruto se mezcla con 10 ml de lejía de sosa 1 N y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se separa el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano-trietilamina 100:1, después diclorometano-metanol-trietilamina 100:1:1 hasta diclorometano-metanol-trietilamina 100:10:1). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 40 mg (27% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,3 min.

LC-EM (procedimiento 3): T_R= 2,6 min.

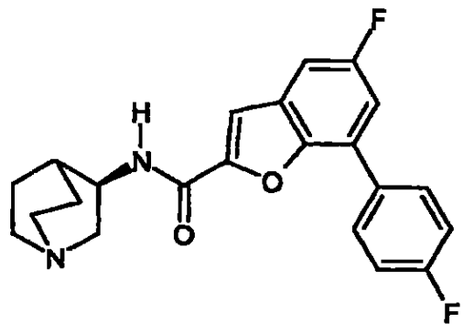
237

236

EM (ESIpos): m/z= 325 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-(4-fluorofenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante una noche a 85°C una mezcla de 40 mg (0,29 mmol) de ácido 4-fluorofenilbórico, 70 mg (0,19 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 5A), 0,57 ml (0,57 mmol) de lejía de sosa 1 N, 14 mg (0,02 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se mezcla con lejía de sosa 1 N y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante aproximadamente 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada una, después con agua, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con THF y finalmente otra vez con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El

237 238

disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Para la purificación fina, se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano-trietilamina 100:1, después diclorometano-metanol-trietilamina: 100:1:1 hasta diclorometano-metanol-trietilamina 100:10:1). El disolvente se separa a presión reducida., Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 51 mg (70% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,99-7,90 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H).

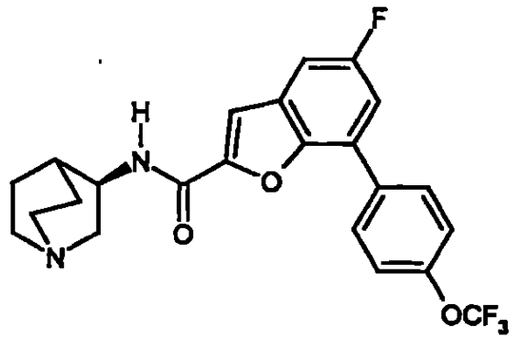
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,3 min.

LC-EM (procedimiento 3): T_R= 3,08 min.

EM (ESIpos): m/z= 383 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-(4-trifluorometoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calienta durante una noche a 85°C una mezcla de 40 mg (0,29 mmol) de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilbórico, 70 mg (0,19 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-

238-239

azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 5A), 0,57 ml (0,57 mmol) de lejía de sosa 1 N, 14 mg (0,02 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se mezcla con lejía de sosa 1 N y se extrae tres veces con 100 ml acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante aproximadamente 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con agua, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con THF y finalmente otra vez con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Para la purificación fina, se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano-trietilamina 100:1, después diclorometano-metanol-trietilamina 100:1:1 hasta diclorometano-metanol-trietilamina 100:10:1). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 52 mg (61% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,08-8,00 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H).

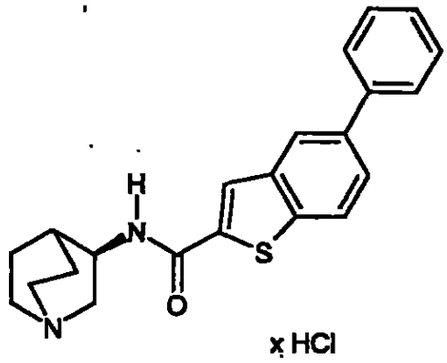
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,6 min.

LC-EM (procedimiento 3): T_R= 3,37 min.

EM (ESIpos): m/z= 449 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se añaden 0,15 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 4,1 mg (0,005 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 40 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 14A) y 12,1 mg (0,10 mmol) de ácido fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80ºC, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, y posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como secado a alto vacío, se obtienen 7,3 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

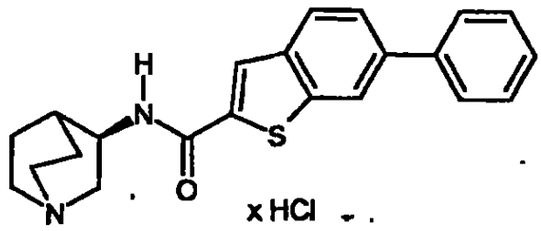
EM (ESIpos): m/z= 363 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 13

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-fenil-1-benzotiofeno-1-

240 241

carboxamida



Se añaden 0,15 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 4,1 mg (0,005 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 40 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 12,1 mg (0,10 mmol) de ácido fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa y el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 14,5 mg (37% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,91 (m, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,58-7,37 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 3,78-3,03 (m, 6H), 2,28-2,05 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,78 (m, 1H).

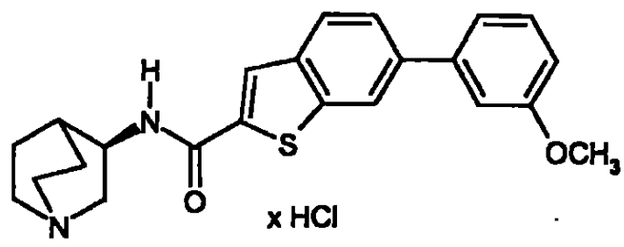
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 363 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 14

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

2AT 242



Se añaden 0,3 ml de solución acuosa 0,2 M de carbonato de sodio y 4,1 mg (0,005 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 40 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 15,1 mg (0,10 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 25,5 mg (57% d.t.) del compuesto del título.

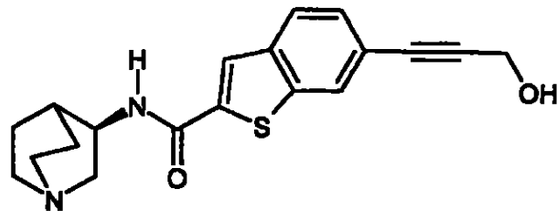
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,70 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79-3,12 (m, 6H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,99-1,68 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 15

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 120 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A), 10,5 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2(PPh_3)_2$ y 4,6 mg (0,02 mmol) de yoduro de cobre (I) en 1,5 ml de trietilamina/DMF (2:1) en atmósfera de argón, y se agita durante 1 hora a 60ºC. Después de la adición de 25,1 mg (0,45 mmol) de alcohol propargílico, se calienta otras 16 horas a 70ºC. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa, se concentra y se seca el producto a alto vacío. Se obtienen 12 mg (11% d.t.) del compuesto del título.

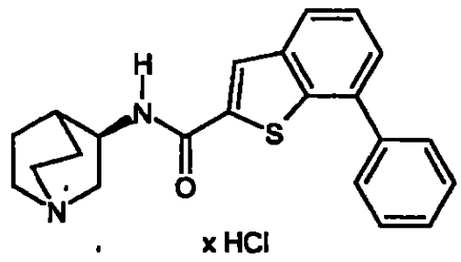
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,73 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (m 1H), 3,32 (m, 1H), 3,16-2,77 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,49 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,4 min.

EM (ESIpos): m/z= 341 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

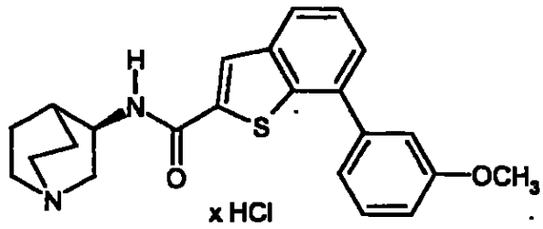
Se añaden 0,14 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 5,7 mg (0,007 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 56 mg (0,14 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 18,7 mg (0,15 mmol) de ácido fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta a 80°C. Después de 3 horas a esta tempratura, se añaden otros 5,7 mg (0,007 mmol) de $PdCl_2$(dppf) y se agita durante otras 12 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 10,6 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/= 363 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 17

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



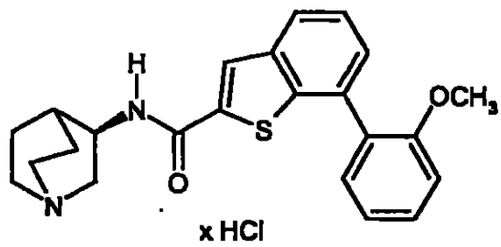
Se añaden 0,16 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 4,2 mg (0,005 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 49 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 15,8 mg (0,10 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 8,0 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 18

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



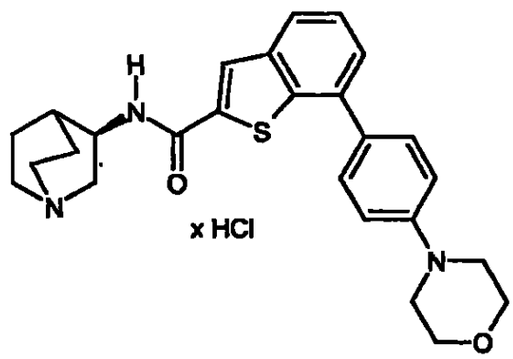
Se añaden 0,22 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 6,1 mg (0,007 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 60 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 22,7 mg (0,15 mmol) de ácido 2-metoxifenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 12,8 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 19

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se añaden 0,22 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 6,1 mg (0,007 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 60 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-

carboxamida (ejemplo 8A) y 30,9 mg (0,15 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico en 1 ml de DMF. Después de 4,5 horas, se añaden otra vez 6,1 mg (0,007 mmol) de $PdCl_2$(dppf). Después de 12 horas adicionales, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. La purificación del producto bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 4 N. Después del secado a alto vacío, se obtienen 20,6 mg (25% d.t.) del compuesto del título.

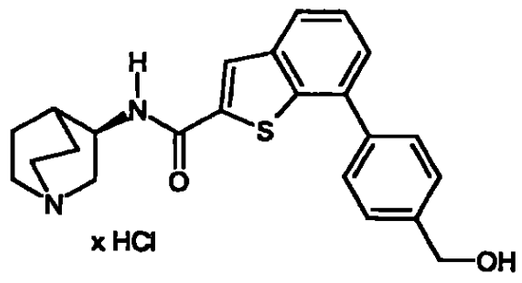
^{1}H-RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ= 8,21 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,13 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,43-3,17 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,3 min.

EM (ESIpos): m/z= 448 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 20

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se disponen 60 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y

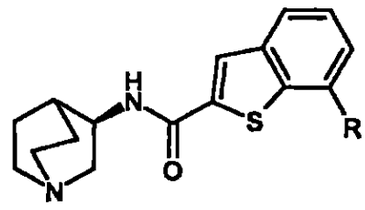
22,7 mg (0,15 mmol) de ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico en 1 ml de DMF. Después de la adición de 0,22 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 6,1 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 80°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. La purificación del producto bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Después del secado a alto vacío, se obtienen 9 mg (9% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

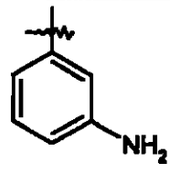
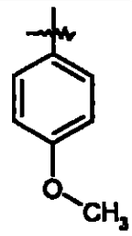
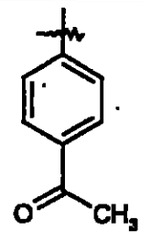
EM (ESIpos): m/z= 393 $(M+H)^+$ (base libre).

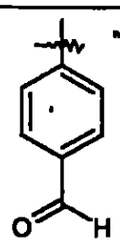
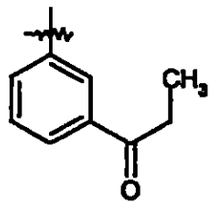
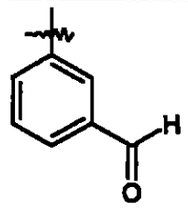
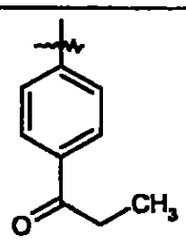
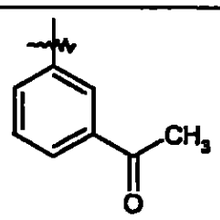
De forma análoga, se obtienen los compuestos citados en la siguiente tabla:

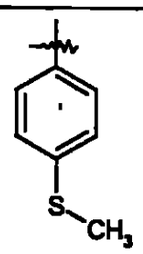
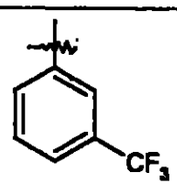
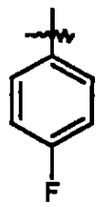
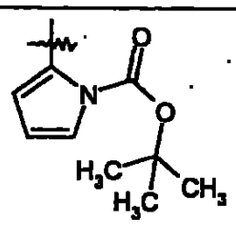
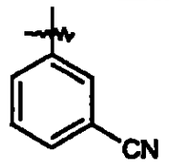
Tabla 2:



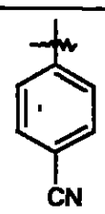
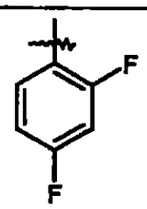
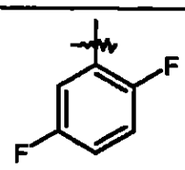
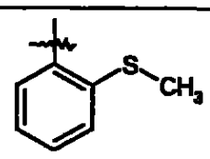
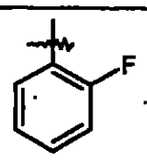
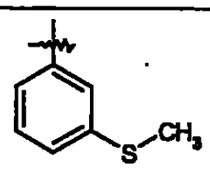
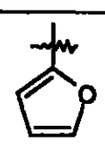
x HCl

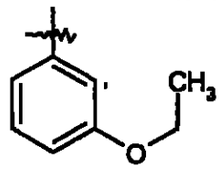
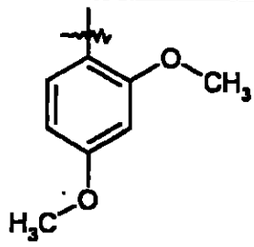
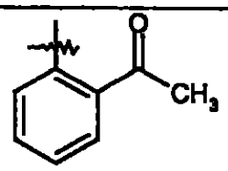
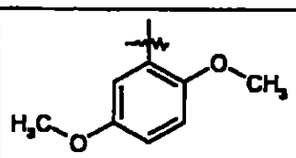
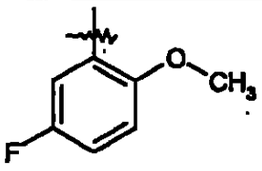
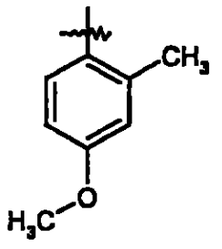
Nº ejemplo	R	R_t [min.] (Proced. 5)	EM (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (base libre)
21		1,27	378
22		1,51	393
23		1,46	405

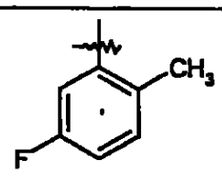
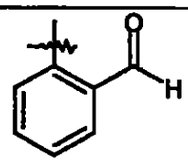
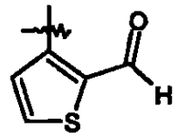
Nº ejemplo	R	R_t [min.] (Proced. 5)	EM (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (base libre)
24		1,44	391
25		1,51	420
26		1,45	391
27		1,53	420
28		1,46	405

Nº ejemplo	R	R_t [min.] (Proced. 5)	EM (ESipos): m/z $[M+H]^+$ (base libre)
29		1,59	410
30		1,48	369
31		1,61	431
32		1,52	381
33		1,6	453
34		1,48	388

251-252

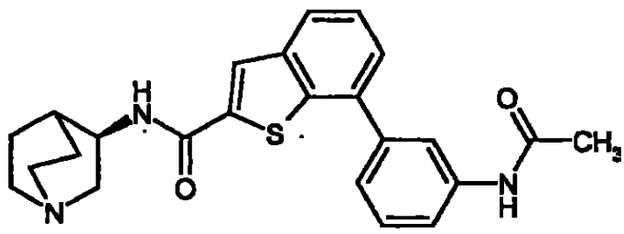
Nº ejemplo	R	R_t [min.] (Proced. 5)	EM (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (base libre)
35		1,45	388
36		1,53	399
37		1,52	399
38		1,54	410
39		1,51	381
40		1,6	410
41		1,43	353

Nº ejemplo	R	R_t [min.] (Proced. 5)	EM (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (base libre)
42		1,58	408
43		1,52	424
44		1,42	405
45		1,48	424
46		1,53	411
47		1,56	408

Nº ejemplo	R	R_t [min.] (Proced. 5)	EM (ESIpos): m/z $[M+H]^+$ (base libre)
48		1,58	395
49		1,43	391
50		1,38	397

Ejemplo 51

Clorhidrato de 7-[3-(acetilamino)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-3-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 0,75 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 89,1 mg (0,50 mmol) de ácido 3-

(acetamido)fenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 80°C. Se añaden otros 89,1 mg (0,50 mmol) de ácido 3-(acetamido)fenilbórico, 1,5 ml de lejía de sosa 1 N, así como 81,3 mg (0,1 mmol) de $PdCl_2$(dppf) y se calienta otras 18 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. El producto bruto obtenido se purifica de nuevo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol/amoniaco 100:10:2). Las fracciones de producto se purifican, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 243,2 mg (86,6% d.t.) del compuesto del título.

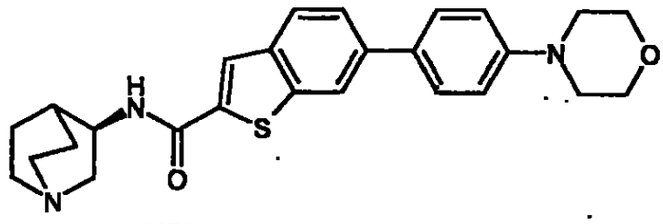
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,16 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,45-3,13 (m, 5H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 420 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 52

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 51,5 mg (0,25 mmol) de ácido 4-morfolinofenilbórico en 1 ml de DMF. Después de la adición de 0,37 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 10,2 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 80°C. Después de 16 horas, se añaden otros 51,5 mg (0,25 mmol) de ácido 4-morfolinofenilbórico, 0,37 ml de solución 2 M de carbonato de sodio, así como 10,2 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2$(dppf). Se calienta durante otras 4 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 83 mg (69% d.t.) del compuesto del título.

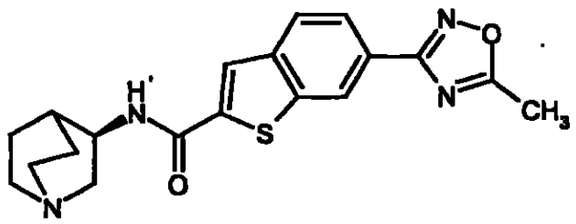
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,20 (s a, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,73-3,07 (m, 10H), 2,22 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 448 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 53

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disuelven 154 mg (0,37 mmol) de diclorhidrato de 6-[amino(hidroxiimino)metil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 27A) en 2 ml de DMF y 0,75 ml de THF. Se mezclan 250 mg de tamices moleculares de 4 Å y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de 44,4 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral), se calienta durante 20 minutos a 60°C y a continuación se enfría a temperatura ambiente. A continuación, se añade una solución de 90 µl (1,11 mmol) de acetato de etilo en 1 ml de THF a la mezcla de reacción, después se calienta durante 14 horas a 80°C. Después de la adición de otros 29,6 mg (0,74 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) y 0,88 ml (11,1 mmol) de acetato de etilo en 1 ml de THF, se calienta durante otras 24 horas a 70°C. La reacción se detiene mediante la adición de agua. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 41,9 mg (23,6% d.t.) del compuesto del título.

257/258

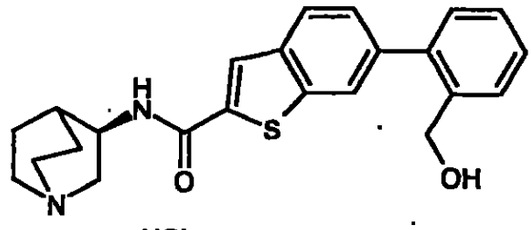
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,15 (s a, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,75-3,13 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 369 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 54

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 37,8 mg (0,25 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico en 1 ml de DMF. Después de la adición de 0,37 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 10,2 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 80°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante separación dos veces mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 27 mg (24,4% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,10 (s a, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,36 (s,

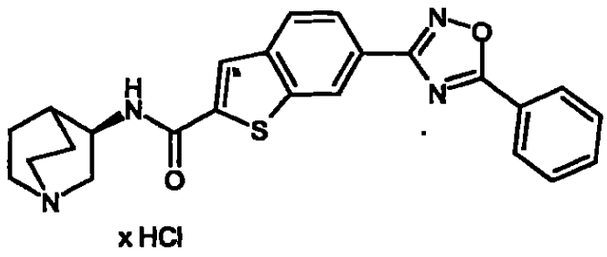
1H), 8,02 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,54-7,36 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,55-3,12 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 55

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disuelven 110 mg (0,26 mmol) de diclorhidrato de 6-[amino(hidroximino)metil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 27A) en 2 ml de DMF y 0,75 ml de THF. Se mezclan con 250 mg de tamices moleculares de 4 Å y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de 31,2 mg (0,79 mmol) de hidruro de sodio (suspensión el 60% en aceite mineral), se calienta durante 20 minutos a 60°C y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se añade una solución de 100 µl (0,79 mmol) de éster metílico del ácido benzoico en 1 ml de THF a la mezcla de reacción, y se calienta durante 14 horas a 80°C. Se añaden otros 20,8 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) y 0,99 ml (7,91 mmol) de éster metílico del ácido benzoico en 1

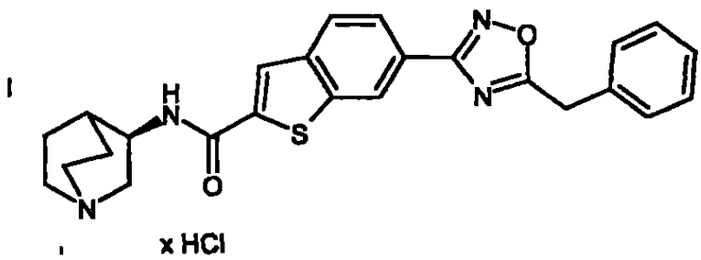
ml de THF, y se calienta durante otras 24 horas a 70°C. La reacción se detiene mediante la adición de agua. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 45,7 mg (32% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 431 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 56

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-bencil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disuelven 110 mg (0,26 mmol) de diclorhidrato de 6-[amino(hidroximino)metil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 27A) en 2 ml de DMF y 0,75 ml de THF. Se mezcla con 250 mg de tamices moleculares de 4 Å y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de 31,2 mg (0,79 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral), se calienta durante 20 minutos a 60°C y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se añade una solución de 110 µl (0,79 mmol) de éster metílico del ácido fenilacético en 1

ml de THF y se calienta durante 14 horas a 80°C. Después de la adición de otros 20,8 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) y 1,14 ml (7,91 mmol) de éster metílico del ácido fenilacético en 1 ml de THF, se calienta otras 24 horas a 70°C. La reacción se detiene mediante la adición de agua. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 4,1 mg (3% d.t.) del compuesto del título.

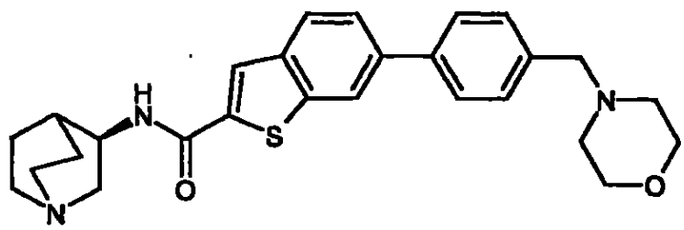
^{1}H-RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ= 8,63 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 4,47 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,97 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,4 min.

EM (ESIpos): m/z=445 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 57

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x 2 HCl

Se añaden sucesivamente 330 mg (3,75 mmol) de morfolina y 40 mg (0,56 mmol) de cianoborohidruro de sodio a una solución de 80 mg (0,19 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-formilfenil)-1-

261262

benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 23A) en 1,5 ml de una mezcla 6:1 de metanol y ácido acético. Después de 2 horas a temperatura ambiente y 6 horas a 80ºC, se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 87,7 mg (88% d.t.) del compuesto del título.

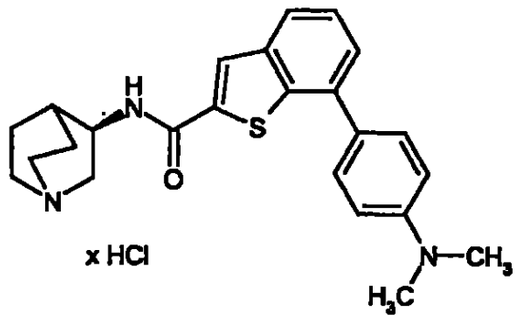
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 11,26 (s a, 1H), 10,29 (s a, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,05-3,03 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 462 $(M+H)^+$ base libre.

Ejemplo 58

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se añaden 0,33 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 9,1 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 100 mg (0,22 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida

(ejemplo 8A) y 36,8 mg (0,22 mmol) de ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 16 h a 80°C. Se añaden otros 36,8 mg (0,22 mmol) de ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico, 36,5 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf), así como 0,67 ml de lejía de sosa 1 N y se calienta otras 3 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 50,6 mg (47% d.t.) del compuesto del título.

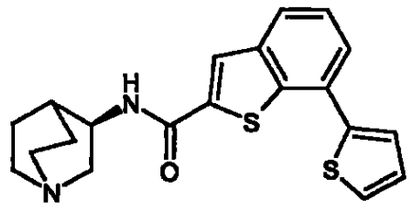
^{1}H-RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ= 8,26 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,45-3,16 (m, 10H), 2,37 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,6 min.

EM (ESIpos): m/z= 406 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 59

Formiato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-tienil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCOOH

Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 31,9 mg (0,25 mmol) de ácido 2-tiofenobórico en 1,5 ml en DMF. Después de la

adición de 0,37 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 9,11 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 85°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa (eluyente A: acetonitrilo, eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 10% de A → 95% de A). Las fracciones de producto se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 30 mg (28% d.t.) del compuesto del título.

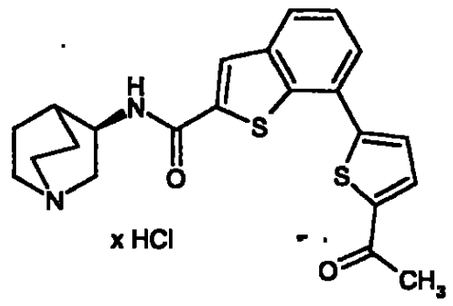
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,80 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,18-2,80 (m, 5H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,52 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 369 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 60

Clorhidrato de 7-(5-acetil-2-tienil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y

42,3 mg (0,25 mmol) de ácido 5-acetil-2-tienilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,37 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 9,11 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 85°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 52 mg (46% d.t.) del compuesto del título.

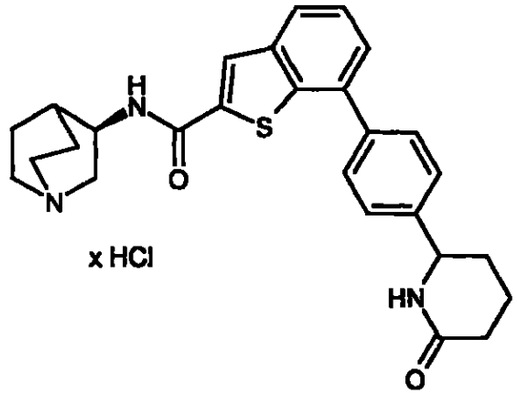
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,25 (s a, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,73-3,13 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 411 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 61

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(6-oxo-2-piperidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



265 266

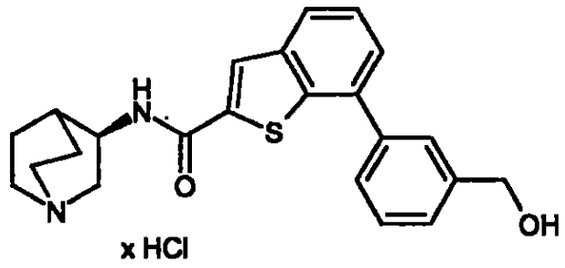
Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 123,4 mg (0,49 mmol) de 6-(4-bromofenil)-2-piperidinona, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 146,6 mg (1,49 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 7,3 mg (4% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 460 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 62

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disponen 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 74,6 mg (0,49 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico en 3 ml de DMF. Después de la adición de 0,67 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 18,2 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 80°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica

mediante separación con HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 40 mg (19% d.t.) del compuesto del título.

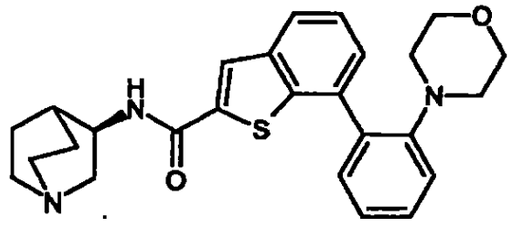
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,47 (s a, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 63

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 100 mg (0,41 mmol) de 4-(2-bromofenil)morfolina, 121,0 mg (0,48 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 101,3 mg (1,03 mmol) de acetato de potasio, 11,6 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 127,6 mg (0,32 mmol), clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,79 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 11,6 mg (0,02 mmol) de

267-268

$PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 38,9 mg (48% d.t.) del compuesto del título.

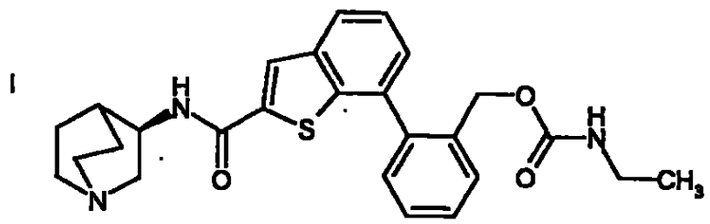
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,20 (s a, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,48-3,10 (m, 9H), 2,69 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,3 min.

EM (ESIpos): m/z= 448 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 64

Clorhidrato de carbamato de 2-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benciletilo



x HCl

Se añaden 32,5 µl (0,23 mmol) de trietilamina y 16,6 mg (0,23 mmol) de isocianato de etilo a una suspensión de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 131) a 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 16,6 mg (0,23 mmol) de isocianato de etilo, así como una cantidad catalítica de 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina. Se agita otras 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante HPLC

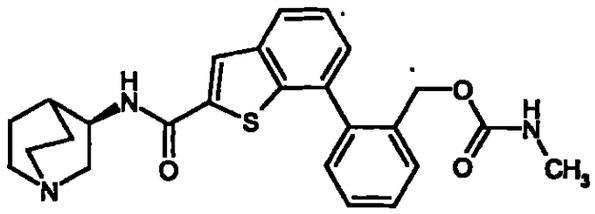
preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 29 mg (47% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 464 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 65

Clorhidrato de carbamato de 2-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]-oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)bencilmetilo



x HCl

Se añaden 32,5 µl (0,23 mmol) de trietilamina y 13,3 mg (0,23 mmol) de isocianato de metilo a una suspensión de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 131) en 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 16,6 mg (0,23 mmol) de isocianato de metilo, así como una cantidad catalítica de 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina. Se agita otras 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 5 N y se concentran de nuevo.

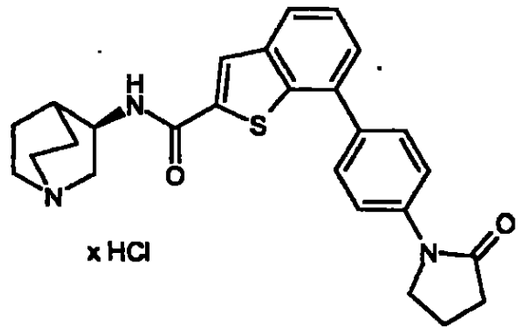
Después del secado a alto vacío, se obtienen 18 mg (30% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,18 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,63-7,42 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 4H), 2,57 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 1H).

LC-EM (procedimiento 4): T_R= 2,7 min, m/z= 464 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 66

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 116,5 mg (0,49 mmol) de 1-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de N-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 71 mg (39% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m,

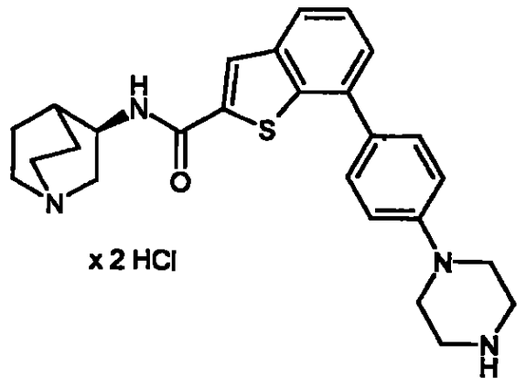
2H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,42-3,26 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,0 min.

EM (ESIpos): m/z= 446 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 67

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(1-piperazinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x 2 HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 165,6 mg (0,49 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-1-piperazinocarboxílico, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. El compuesto purificado mediante HPLC preparativa se disuelve en 3 ml de metanol, se mezcla con 3 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se agita

durante 30 minutos a temperatura ambiente. El contenido del matraz se concentra a vacío y el residuo se destila azeotrópicamente dos veces con tolueno. Después del secado a alto vacío, se obtienen 54 mg (28% d.t.) del compuesto del título.

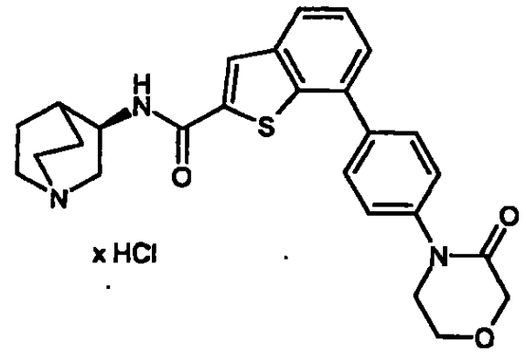
^{1}H-RMN (300 MHz, metanol-d_4): δ= 8,17 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75-3,13 (m, 13H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,7 min.

EM (ESIpos): m/z= 447 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 68

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 120 mg (0,39 mmol) de 4-(4-bromofenil)-3-morfolinona, 115,3 mg (0,45 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 96,6 mg (0,98 mmol) de acetato de potasio, 11,1 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 121,6 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,76 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 11,1 mg (0,02 mmol) de

272 273

$PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 24 mg (16% d.t.) del compuesto del título.

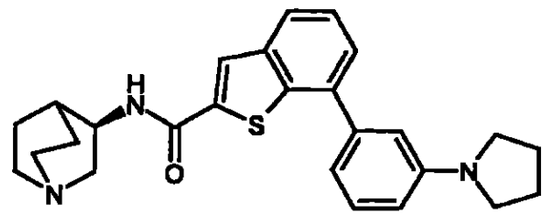
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 4,46 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 462 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 69

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 109,8 mg (0,49 mmol) de 1-(3-bromofenil)pirrolidina, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 88,4 mg (51% d.t.) del compuesto del título.

273 274

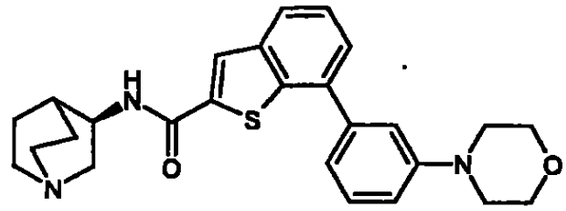
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,28 (s a, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,80-3,10 (m, 10H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,95 (m, 6H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 70

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 151,1 mg (0,49 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-(4-morfolinil)fenilo (ejemplo 17A), 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 125,3 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,26 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,86 (d,

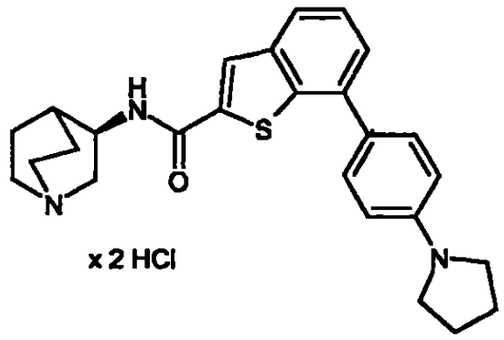
1H), 7,75 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 448 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 71

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x 2 HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 109,8 mg (0,49 mmol) de 1-(4-bromofenil)pirrolidina, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,5 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 24,8 mg (13% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,92-3,76 (m, 5H),

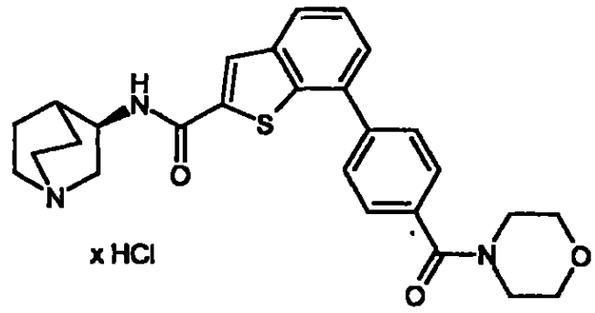
3,51 (m, 1H), 3,45-3,18 (m, 4H), 2,42-2,23 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 72

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 164,7 mg (0,49 mmol) de trifluorometanosulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo (ejemplo 18A), 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,5 ml de DMF. A continación de una primera purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Después del secado a alto vacío, se obtienen 24,8 mg (13% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83 (m,

276 277

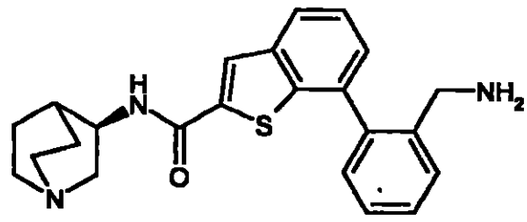
2H), 7,62 (m 2H), 7,55 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,90-3,26 (m, 14H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 476 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 73

Diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x 2 HCl

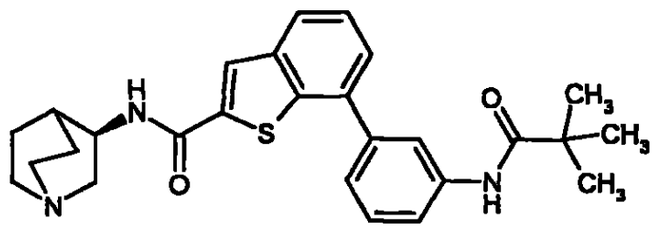
Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 534,2 mg (1,87 mmol) de 2-bromobencilcarbamato de *terc*-butilo, 474,1 mg (1,87 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 397,0 mg (4,04 mmol) de acetato de potasio, 45,5 mg (0,06 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 500 mg (1,24 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabicilco[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 3,11 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 45,5 mg (0,06 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 6,0 ml de DMF. A continuación de la purificación mediante HPLC preparativa, se concentran las fracciones de producto combinadas, se suspenden en metanol, se mezclan con ácido clorhídrico 1 N y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la concentración y el secado a alto vacío, se obtienen 121 mg (20% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,6 min.

EM (ESIpos): m/z= 392 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 74

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 143,5 mg (0,56 mmol) de *N*-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanamida, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboto, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,0 ml de DMF. A continuación de una primera purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Después del secado a alto vacío, se obtienen 32,4 mg (17% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,16 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41-3,27 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,32

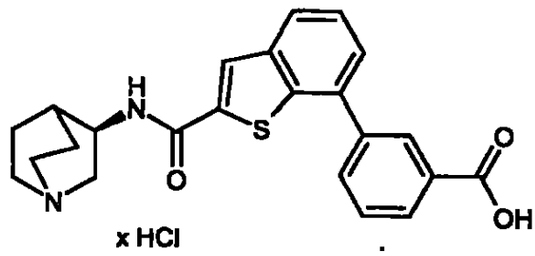
(s, 9H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,3 min.

EM (ESIpos): m/z= 462 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 75

Clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico



x HCl

Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 82,6 mg (0,50 mmol) de ácido 3-carboxifenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,78 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 60°C. Después de 18 horas, se añaden otros 20,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) y se calienta durante otras 18 horas a 90°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 103 mg (45% d.t.) del compuesto del título,

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,28 (s a, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,08-7,95 (m, 3H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 4,33 (m, 1H),

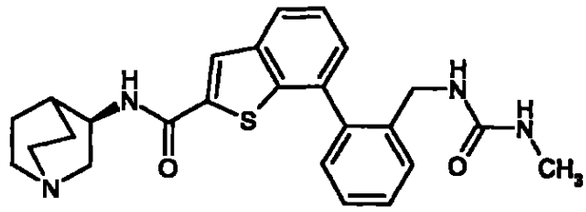
3,85-3,12 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 407 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 76

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(metilamino)carbonil]-amino}metil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 51,0 µl (0,37 mmol) de trietilamina y 43,5 µl (0,73 mmol) de isocianato de metilo a una suspensión de 85 mg (0,18 mmol) de diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 73) en 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a vacío la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 65,5 mg (74% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58-7,44 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 3H), 4,43 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41-3,27 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 1H).

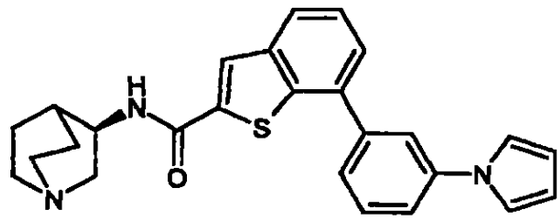
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

LC-EM (procedimiento 4): T_R= 2,5 min.

EM (ESIpos): m/z 448 $(M+H)^+$ (base libre)

Ejemplo 77

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 124,4 mg (0,56 mmol) de 1-(3-bromofenil)-1*H*-pirrol, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,0 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 86,9 mg (48% d.t.) del compuesto del título.

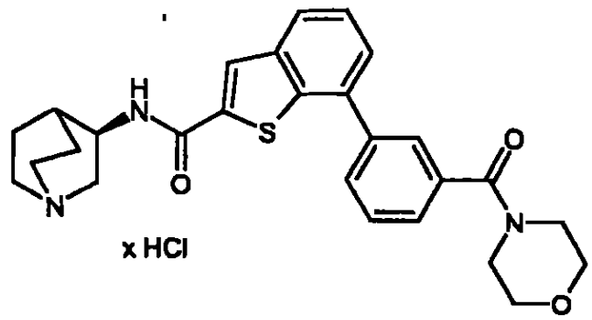
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,92 (s a, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,57 (m, 5H), 7,49 (m, 2H), 6,31 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,57-3,13 (m, 5H), 2,21 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 428 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 78

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se añaden 103 mg (0,27 mmol) de HATU y 70,8 µl (0,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una solución de 50 g (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 19,7 µl (0,23 mmol) de morfolina en 0,5 ml de DMF a 0°C. Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de purificación mediante HPLC preparativa, se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 43 mg (74% d.t.) del compuesto del título.

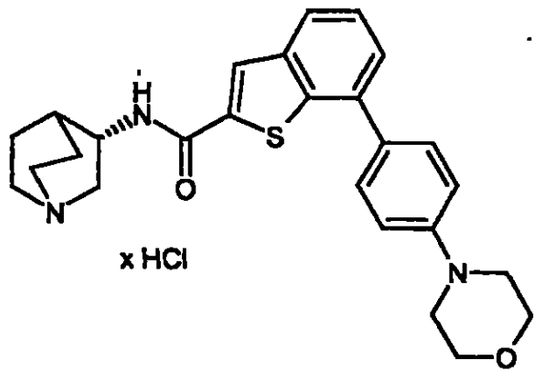
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,66 (s a, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,87-7,45 (m, 6H), 4,34 (m, 1H), 3,87-3,06 (m, 14H), 2,18 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 476 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 79

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

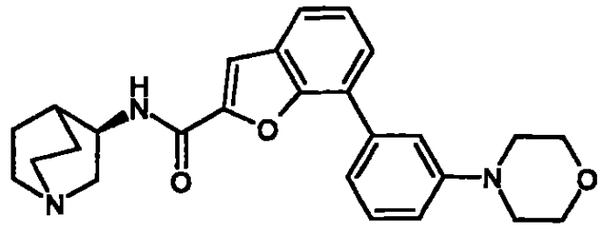


Se añaden 330,7 mg (0,87 mmol) de HATU y 112,4 mg (0,87 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 144,3 mg (0,72 mmol) de diclorhidrato de *S*-3-aminoquinuclidina y 300 mg (0,72 mmol) de ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 20A) en 3 ml de DMF a 0°C. Después de 30 minutos, se añaden a 0°C otros 224,8 mg (1,74 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita durante 19 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con algo de agua y acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se purifican, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 158 mg (45% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 19).

Ejemplo 80

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 151,1 mg (0,49 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-(4-morfolinil)fenilo (ejemplo 17A), 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 144 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-1-carboxamida (ejemplo 30A), 0,93 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 32 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,27 (s a, 1H), 8,96 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,44-3,10 (m, 9H), 2,22 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

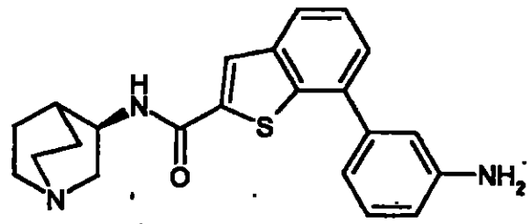
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 81

Clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzo-

tiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 68,2 mg (0,50 mmol) de ácido 3-aminofenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,78 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 20,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta durante 18 horas a 60°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante separación con HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 201 mg (98% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,63 (s a, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76-7,58 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 1H),

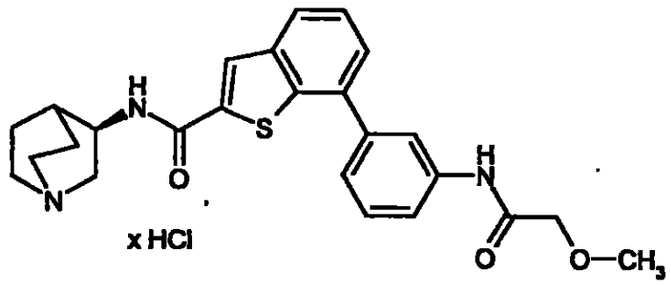
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 378 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 82

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(metoxiacetil)amino]-

fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Se añaden 96,4 mg (0,025 mmol) de HATU y 71,5 µl (0,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una solución de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 81) y 18,5 µl (0,24 mmol) de ácido metoxiacético en 0,5 ml de DMF a 0°C. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de purificación mediante HPLC preparativa, se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 7 mg (11% d.t.) del compuesto del título.

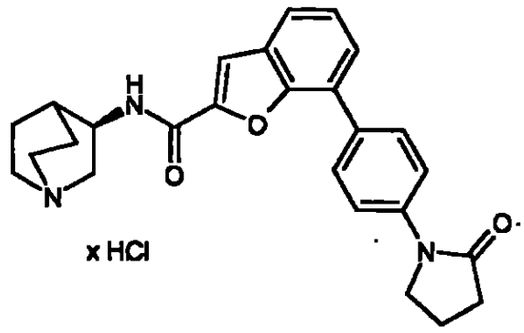
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,13 (s a, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,50 m, 2H), 7,42 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,56-3,12 (m, 8H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,0 min.

EM (ESIpos): m/z= 450 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 83

Clorhidrato de N-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 161,9 mg (0,67 mmol) de 1-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona, 197,5 mg (0,78 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 165,4 mg (1,69 mmol) de acetato de potasio, 19,0 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 200 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 1,30 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 19,0 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,5 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 166,6 mg (65% d.t.) del compuesto del título.

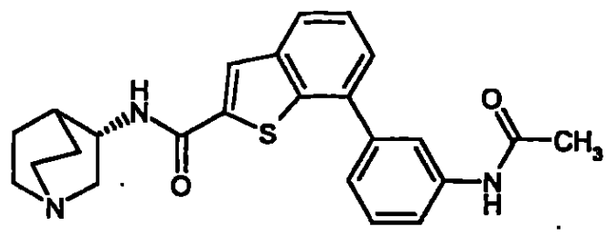
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,06 (s a, 1H), 8,96 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,00-3,75 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,49-3,10 (m, 5H), 2,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,0 min.

EM (ESIpos): m/z= 430,5 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 84

Clorhidrato de 7-[3-(acetilamino)fenil]-*N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

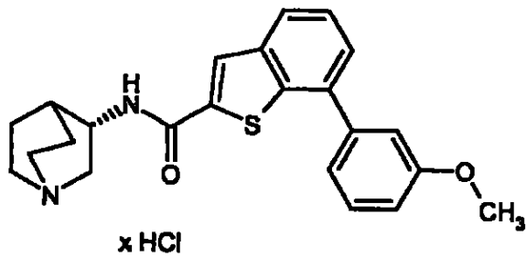
Se añaden 0,67 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 18,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A) y 80,2 mg (0,45 mmol) de ácido 3-(acetamido)fenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 80°C. Se añaden otros 40,1 mg (0,22 mmol) de ácido 3-(acetamido)fenilbórico, 1,34 ml de lejía de sosa 1 N, así como 73,2 mg (0,09 mmol) de $PdCl_2$(dppf), y se calienta otras 18 horas a 70°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 124,5 mg (59% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con el compuesto enantiomérico (ejemplo 51).

Ejemplo 85

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

288-289



x HCl

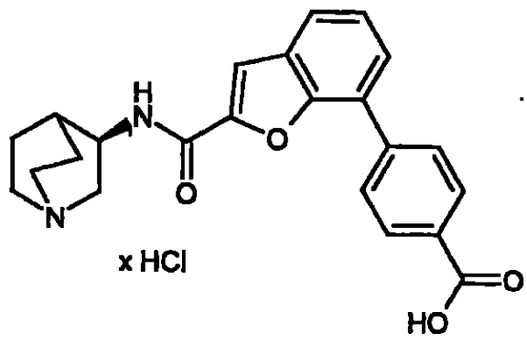
Se añaden 0,67 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 18,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A) y 68,1 mg (0,45 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 80°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. A continuación de una purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 2 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 97,7 mg (48% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,25 (s a, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,49-3,10 (m, 5H), 2,20 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 17).

Ejemplo 86

Clorhidrato del ácido 4-(2-[[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil]-1-benzofuran-7-il)benzoico



Se disponen 150 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 71,3 mg (0,43 mmol) de ácido 4-carboxifenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,64 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 17,5 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta durante 18 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado y se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se lava con acetato de etilo y se concentra a continuación. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. El producto bruto se agita con acetonitrilo. Después de la separación por filtración con succión, así como el secado a alto vacío, se obtienen 37 mg (20% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,37 (s a, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,08 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,77-3,32 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

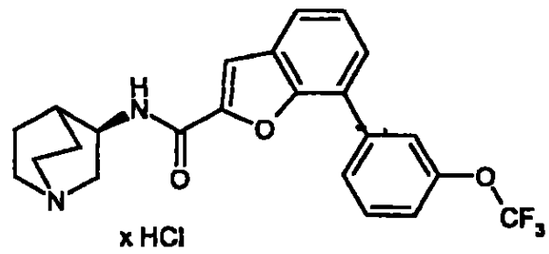
290-291

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 391 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 87

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se disponen 200 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 106,8 mg (0,52 mmol) de ácido 3-(trifluorometoxi)fenilbórico en 2,0 ml de DMF. Después de la adición de 0,78 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 21,2 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta durante 17 horas a 70°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 48,8 mg (20% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,18 (s a, 1H), 9,00 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

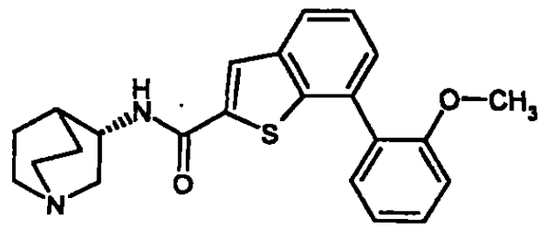
291 292

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 431 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 88

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 0,67 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y 18,3 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A) y 68,1 mg (0,45 mmol) de ácido 2-metoxifenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 70°C, después del enfriamiento se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 112 mg (58% d.t.) del compuesto del título.

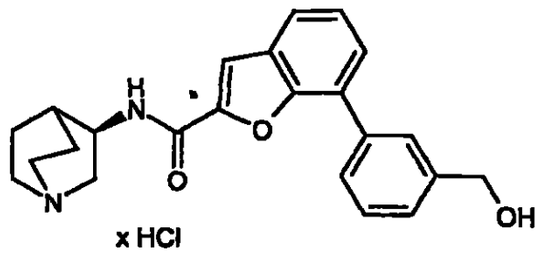
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,38 (s a, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 1H).

293
292

Los datos analíticos restantes coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 18).

Ejemplo 89

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se disponen 150 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 65,3 mg (0,43 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,64 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 17,5 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta durante 18 horas a 60°C. Se añaden otros 17,5 mg de $PdCl_2$(dppf) y se agita otras 18 horas a 90°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas. A continuación de una primera purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 45 mg (24%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,98 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,65 (m,

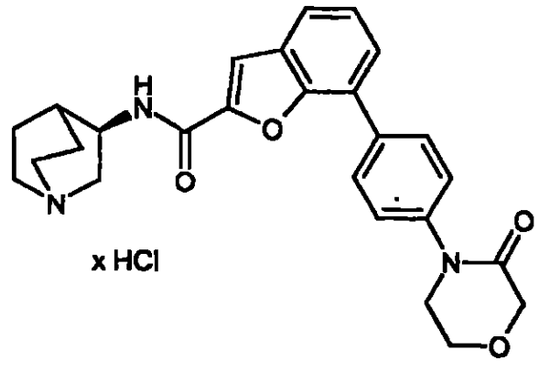
2H), 7,52 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,87-3,26 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 90

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 205,4 mg (0,70 mmol) de 4-(4-bromofenil)-3-morfolinona (ejemplo 16A), 204,4 mg (0,81 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 171,2 mg (1,74 mmol) de acetato de potasio, 19,6 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 207 mg (0,54 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 1,34 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 19,6 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 233 mg (85% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,32 (s a, 1H), 9,07 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H),

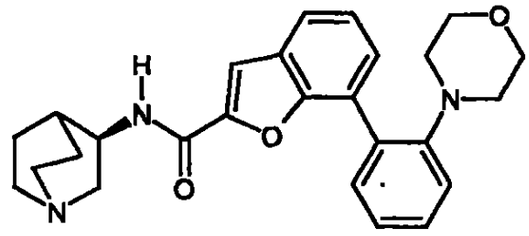
4,26 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 446 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 91

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 225 mg (0,93 mmol) de trifluorometanosulfonato de 2-(4-morfolinil)fenilo (ejemplo 32A), 272 mg (1,07 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 228 mg (2,33 mmol) de acetato de potasio, 26 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 250 mg (0,72 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 1,8 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 26 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 82 mg (24% d.t.) del compuesto del título.

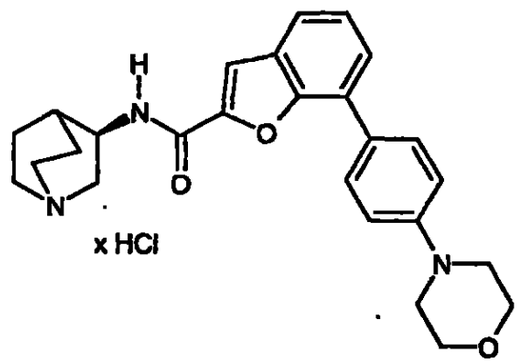
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,76 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,83-3,04 (m, 6H), 3,55 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 92

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 444 mg (2,15 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico y 4,3 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 500 mg (0,143 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 105 mg (0,14 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 5 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante una noche a 100°C. El disolvente se separa a presión reducida; y el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se disuelven en metanol y se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 393 mg (59% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,45 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75-7,55 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,40 (m, 1H),

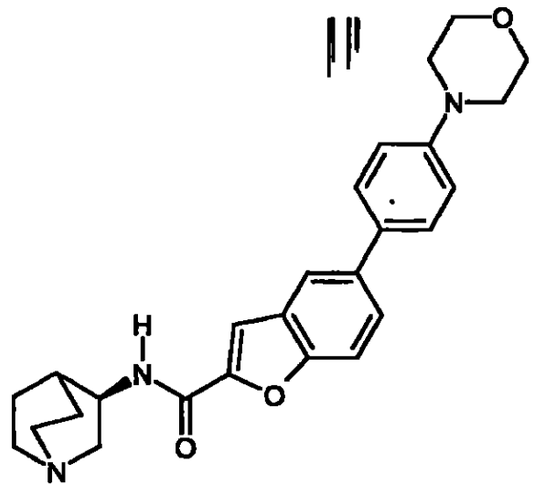
3,80 (m, 4H), 3,75-3,00 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,79 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 93

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 177 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico y 2,15 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 3 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante una noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se disuelven en acetonitrilo/agua y se

mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 23 mg (7% d.t.) del compuesto del título.

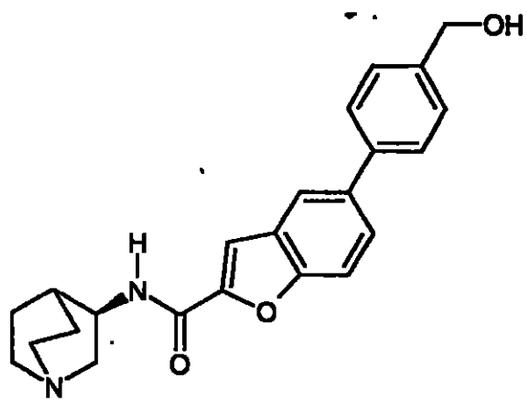
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,40 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,20-7,10 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,75-3,30 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,52 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 94

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 110 mg (0,73 mmol) de ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico y 1,46 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 170 mg (0,49 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 35 mg (0,05 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante una noche a 85°C. El disolvente se separa a presión reducida. Después de la adición de una mezcla de lejía de sosa 1 N y acetato de etilo al

299
298

residuo, se extrae la fase acuosa otra vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con lejía de sosa 1 N y solución saturada de cloruro de sodio cada vez, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. El producto bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava 3 veces con 30 ml de metanol cada vez, después con DMF, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con agua y finalmente de nuevo con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 148 mg (80% d.t.) del compuesto del título.

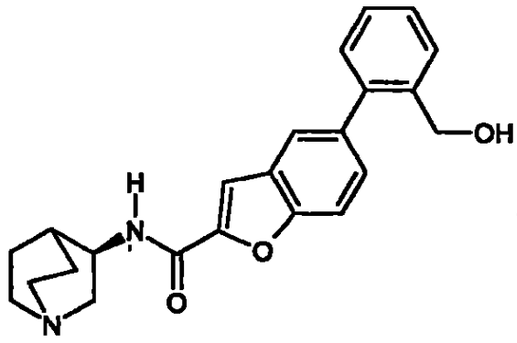
^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,85 (s, 1H), 7,70-7,35 (m, 7H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,65 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 110 mg (0,73 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico y 1,46 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 170 mg (0,49 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 35 mg (0,05 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 85°C. El disolvente se separa a presión reducida Después de la adición de una mezcla de lejía de sosa 1 N y acetato de etilo al residuo, se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con lejía de sosa 1 N y solución saturada de cloruro de sodio cada vez, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. El producto bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con DMF, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con agua y finalmente de nuevo con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 140 mg (76% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,70-7,25 (m, 8H), 6,75 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m,

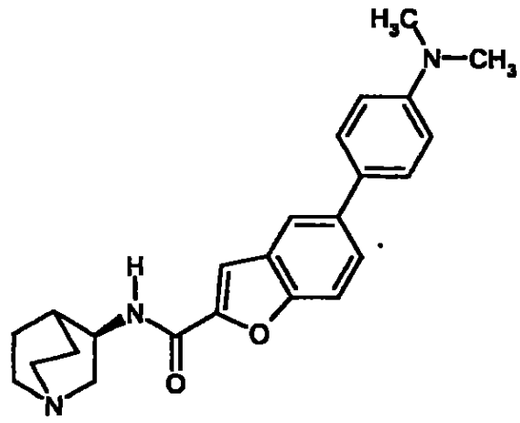
1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,76 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96

***N*-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(dimetilamino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida**



Se añaden 120 mg (0,73 mmol) de ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico y 1,46 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 170 mg (0,49 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 35 mg (0,05 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 85ºC. El disolvente se separa a presión reducida. Después de la adición de una mezcla de lejía de sosa 1 N y acetato de etilo al residuo, se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con lejía de sosa 1 N y solución saturada de cloruro de sodio cada vez, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. El producto bruto se suspende

en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 mintos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con DMF, de nuevo con diclorometano, de nuevo con metanol, con agua y finalmente de nuevo con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 138 mg (73% d.t.) del compuesto del título.

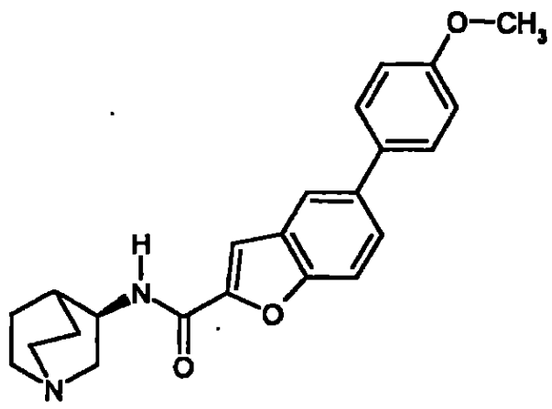
^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,78 (d, 1H), 7,70-7,39 (m, 4H), 6,88-6,75 (m, 3H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,36 min.

EM (ESIpos): m/z= 390 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(metoxi)fenilbórico y 2,15 ml

de lejía de sosa a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 127 mg (39% d.t.) del compuesto del título.

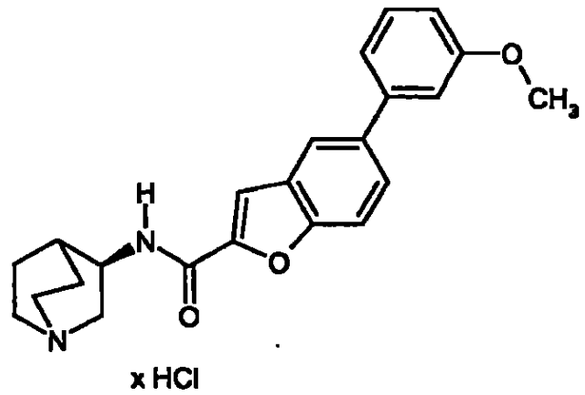
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,90 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75-7,60 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,75-3,00 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,15 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 98

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[3-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

3/03304

Se añaden 130 mg (0,86 mmol) de ácido 3-(metoxi)fenilbórico y 2,15 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de N-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida, se suspende el producto bruto en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de produto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 208 mg (63% d.t.) del compuesto del título.

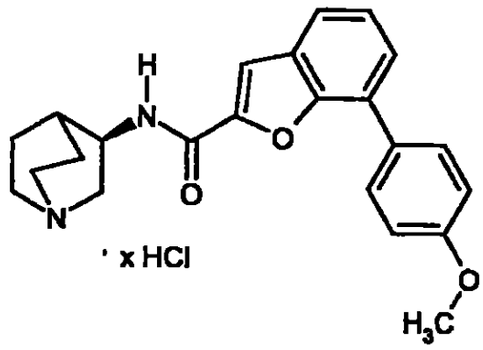
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,0 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,42-7,18 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75-3,00 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,19 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 99

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(metoxi)fenilbórico y 2,58 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 300 mg (0,86 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 63 mg (0,09 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 165 mg (47% d.t.) del compuesto del título.

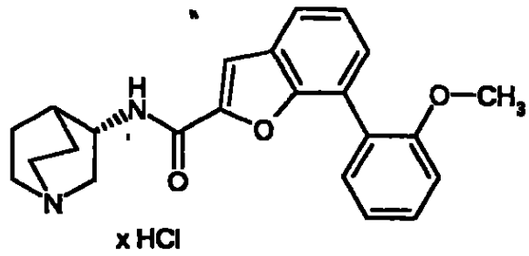
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,4 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,18 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 100

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



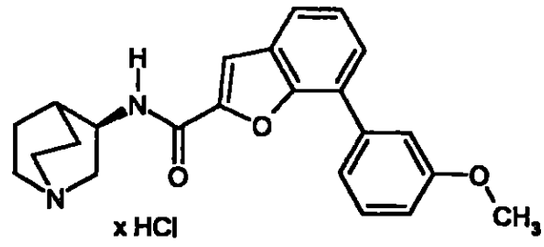
x HCl

Se añaden 3,4 g (8,95 mmol) de HATU y 2,34 ml (13,42 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 890 mg (4,47 mmol) de diclorhidrato de *S*-3-aminoquinuclidina y 1000 mg (3,73 mmol) de ácido 7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-1-carboxílico (ejemplo 21A) en 10 ml de DMF a 0ºC. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se purifica la solución de reacción mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 209 mg (13,6% d.t.) del compuesto del título.

Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 102).

Ejemplo 101

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(metoxifenil)]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 98 mg (0,64 mmol) de ácido 3-(metoxi)fenilbórico y 1,29 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 31 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se cristaliza con un poco de isopropanol. Después del secado a alto vacío, se obtienen 159 mg (85% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN, (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

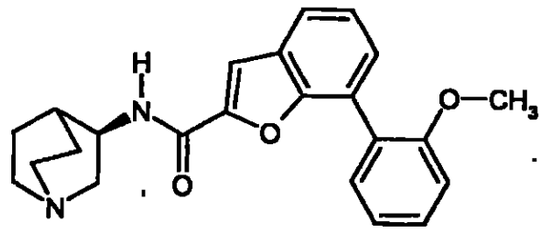
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,21 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 102

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(metoxi)fenil]-1-benzo-

furano-2-carboxamida



x HCl

Procedimiento a):

Se añaden 98 mg (0,64 mmol) de ácido 2-(metoxi)fenilbórico y 1,29 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 31 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 85ºC. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación adicional se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se cristaliza con un poco de isopropanol. Después del secado a alto vacío, se obtienen 100 mg (62% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,08 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,53-7,33 (m, 3H), 7,25-7,00 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,16 min.

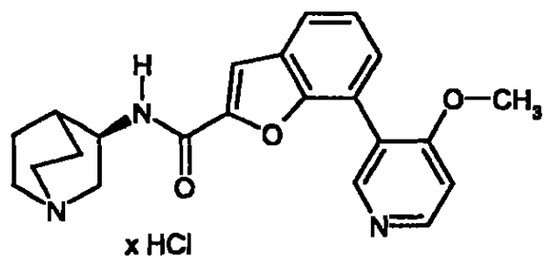
EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$ (base libre).

Procedimiento b):

Se añaden 2,51 g (13,1 mmol) de EDC, 1,77 g (13,1 mmol) de HOBt y 5,47 ml (39,2 mmol) de trietilamina a una solución de 2,92 g (10,9 mmol) de ácido 7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxílico (ejemplo 21A) y 2,17 g (10,9 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina en 35 ml de DMF a 0ºC. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 434 mg (2,2 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, así como 418 mg (2,2 mmol) de EDC. Después de 2 horas a 55ºC, se concentra la solución de reacción y el residuo se reparte entre 200 ml de acetato de etilo y lejía de sosa 2 N cada uno. Las fases acuosas combinadas se vuelven a extraer con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se concentran, se mezcla el residuo con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentra de nuevo y se seca a alto vacío. Después de la cristalización del residuo con 10 ml de una mezcla 10:1 de isopropanol y etanol, se obtienen 2,73 g (60,5% d.t.) del compuesto del título.

Ejemplo 103

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(metoxi)-3-piridinil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 98 mg (0,64 mmol) de ácido 4-metoxi-3-piridinilbórico y 0,86 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 100 mg (0,29 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 21 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 85°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 58 mg (49% d.t.) del compuesto del título.

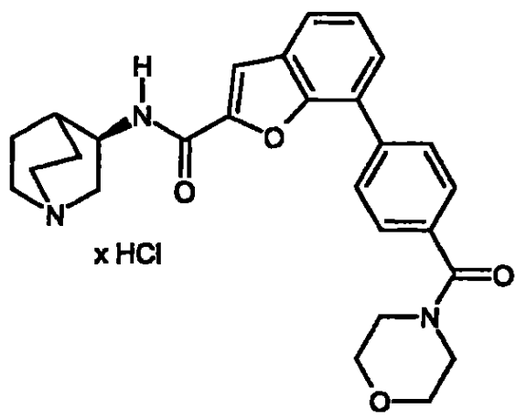
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,55 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,65-3,15 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,35 min.

EM (ESIpos): m/z= 378 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 104

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 631 mg (1,43 mmol) de trifluorometanosulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo (ejemplo 18A), 545 mg (2,15 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 456 mg (4,65 mmol) de acetato de potasio, 52 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 500 mg (1,43 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 3,6 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y otros 52 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 8 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 455 mg (61% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,45 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,02-7,92 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75-3,35 (m, 11H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

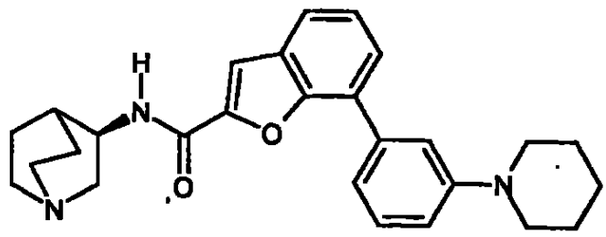
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,79 min.

EM (ESIpos): m/z= 460 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 105

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-piperidinil)fenil]-1-

benzofurano-2-carboxamida



x 2 HCl

Se añaden 311 mg (1,29 mmol) de ácido 3-(1-piperidinil)fenilbórico y 3,44 ml de lejía de sosa a una mezcla de 300 mg (0,86 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 63 mg (0,09 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95ºC. El disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 164 mg (41% d.t.) del compuesto del título.

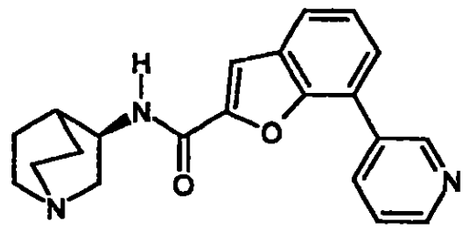
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,55 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,95-7,63 (m, 7H), 7,45 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,13-3,40 (m, 7H), 3,35-3,10 (m, 3H), 2,15-1,50 (m, 11H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,72 min.

EM (ESIpos): m/z= 430 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 106

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-piridinil)-1-benzofurano-2-carboxamida



x 2 HCl

Se añaden 70 mg (0,57 mmol) de ácido 3-piridinbórico y 0,86 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 100 mg (0,86 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 63 mg (0,09 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 49 mg (45% d.t.) del compuesto del título.

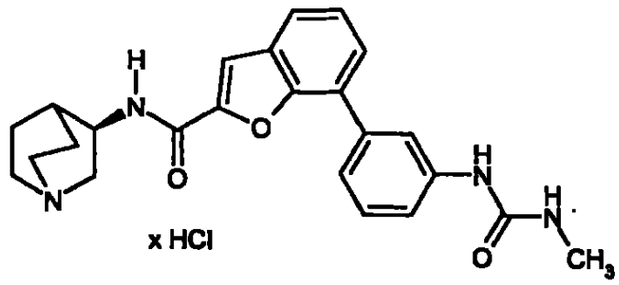
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,55 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,94-8,80 (m, 2H), 8,07-7,80 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,65-3,15 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,27 min.

EM (ESIpos): m/z= 348 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 107

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(metilamino)carbonil]-amino}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calientan a 40ºC durante una noche 63 mg (0,18 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 40 mg (0,70 mmol) de isocianato de metilo y 0,12 ml (0,88 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Se añaden otros 40 mg (0,70 mmol) de isocianato de metilo y una cantidad catalítica de DMAP, y se calienta durante una noche a 50ºC. Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y se separa el disolvente a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 18 mg (23% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,60-3,15 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

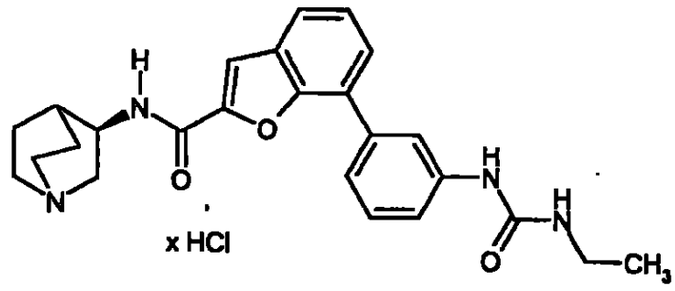
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,89 min.

EM (ESIpos): m/z= 419 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 108

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(etilamino)carbonil]-

amino}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calientan durante una noche a 40°C 63 mg (0,18 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 50 mg (0,70 mmol) de isocianato de etilo y 0,12 ml (0,88 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Se añaden otros 50 mg (0,70 mmol) de isocianato de etilo y una cantidad catalítica de DMAP, y se calienta a 50°C durante una noche. Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 15 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,60-3,15 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

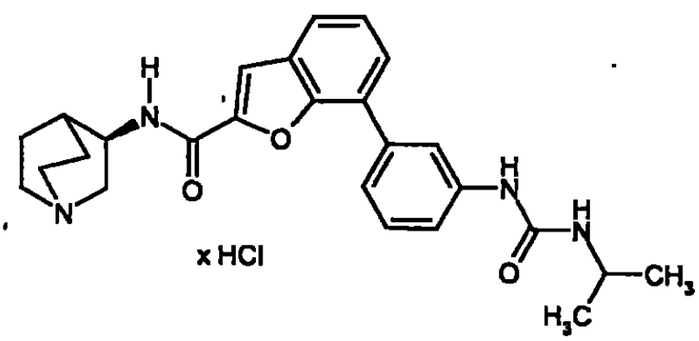
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,01 min.

EM (ESIpos): m/z= 433 $(M+H)^+$ (base libre).

3/5316

Ejemplo 109

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-({[(1-metiletil)amino]-carbonil}amino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calientan a 40ºC durante una noche 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 47 mg (0,55 mmol) de isocianato de isopropilo y 0,12 ml (0,88 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Se añaden otros 47 mg (0,55 mmol) de isocianato de isopropilo y una cantidad catalítica de DMAP, y se calienta durante una noche a 50ºC. Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 13 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

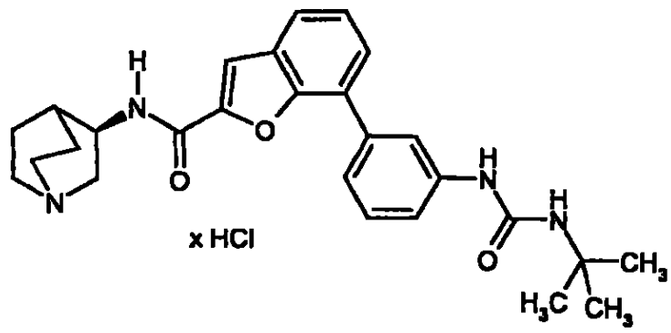
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,50-3,05 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,10 (d, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,12 min.

EM (ESIpos): m/z= 447 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 110

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-({[(1,1-dimetiletil)amino]-carbonil}amino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calientan a 40ºC durante una noche 63 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 69 mg (0,70 mmol) de isocianato de *terc*-butilo y 0,12 ml (0,88 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Se añaden otros 69 mg (0,70 mmol) de isocianato de *terc*-butilo y una cantidad catalítica de DMAP, y se calienta durante una noche a 50ºC. Después del enfriamiento, se añade agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 8 mg (9% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,70 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,50-3,05 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05

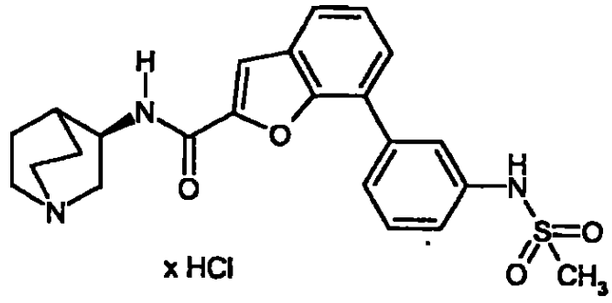
(m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,27 min.

EM (ESIpos): m/z: 461 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 111

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(metilsulfonil)amino]-fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



Se calientan a 50°C durante una noche 73 mg (0,20 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 69 mg (0,61 mmol) de cloruro del ácido metanosulfónico y 0,14 ml (1,01 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 16 mg (14% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,15 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,45-3,05 (m, 5H), 3,10 (s, 3H), 2,30

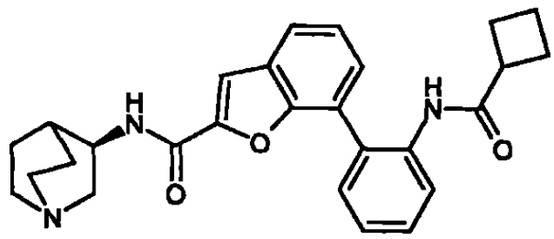
(m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,97 min.

EM (ESIpos): m/z= 440 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 112

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{2-[(ciclobutilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se agitan durante una noche a TA 60 mg (0,15 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 26 mg (0,22 mmol) de cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (ejemplo 132) y 0,06 ml (0,44 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF/DMF (1:1). El disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 39 mg (56% d.t.) del compuesto del título.

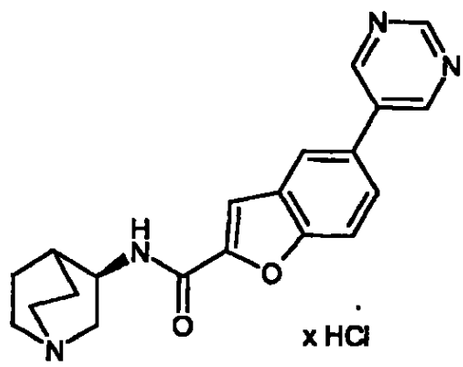
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,15 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 6H), 4,32 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,45-3,05 (m, 5H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,55 (m, 9H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,95 min.

EM (ESIpos): m/z= 444 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 113

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(5-pirimidinil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 177 mg (0,86 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 2,15 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de la cristalización del residuo con isopropanol y el secado a alto vacío, se obtienen 28 mg (10% d.t.) del compuesto del título,

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,30 (s, 1H), 9,22-9,13 (m, 4H), 8,24

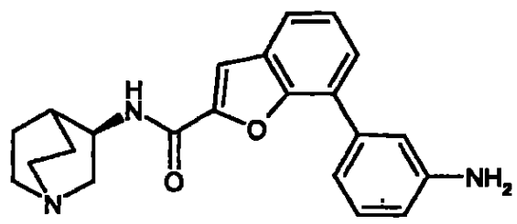
(m, 1H), 7,93-7,81 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 3,68-3,48 (m, 1H), 3,45-3,13 (m, 5H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,26 min.

EM (ESIpos): m/z= 349 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 114

7-(3-Aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



Procedimiento a)

Se añaden 622 mg (1,68 mmol) de hemisulfato del ácido 3-aminofenilbórico y 11,2 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 978 mg (2,80 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 205 mg (0,28 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 15 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C. El producto bruto se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava con DMF y se libera de disolvente a presión reducida. El residuo se mezcla con 200 ml de lejía de sosa 1 N y 200 ml de acetato de etilo. Después de la separación de las fases, se lava la fase orgánica otras dos veces con 100 ml de lejía de sosa 1 N cada vez, y a continuación una vez con 100 ml de una solución saturada de sal común. Después del secado sobre sulfato de magnesio, se realiza la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa. Después de la separación del

disolvente en rotavapor, pueden obtenerse 875 mg (73% d.t.) del compuesto del título mediante la adición dos veces de diclorometano y una nueva concentración en forma de una espuma blanca.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,48 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 3H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,48-3,26 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,46 min.

EM (ESIpos): m/z= 362 $(M+H)^+$.

Procedimiento b)

Se añaden 419 mg (1,13 mmol) de sulfato de bis-[3-(dihidroxiboranil)benzolaminio] y 7,56 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 660 mg (1,89 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 138 mg (0,19 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 8 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación adicional se realiza mediante HPLC preparativa. El disolvente se separa de las fracciones de producto a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 485 mg (71% d.t.) del compuesto del título.

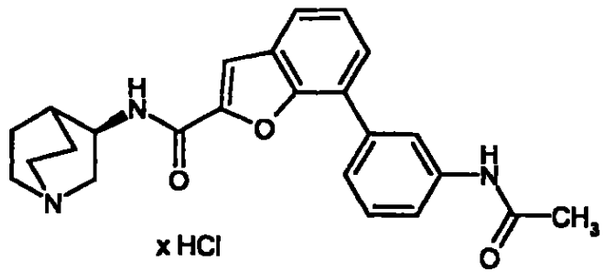
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,48 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 4,20 (s a, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,50 min.

EM (ESIpos): m/z= 362 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

Clorhidrato de 7-[3-(acetilamino)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se agitan durante una noche a TA 75 mg (0,16 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 18 µl (0,24 mmol) de cloruro de acetilo y 68 µl (0,49 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. El disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 51 mg (72% d.t.) del compuesto del título.

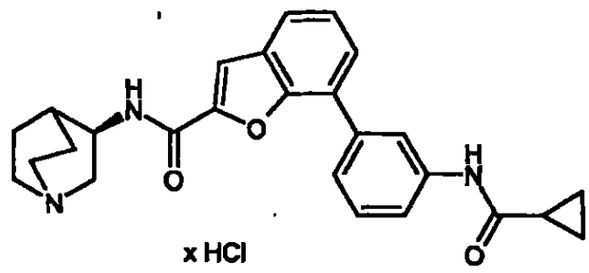
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,37 (s, 1H), 10,30 (s a, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,58-7,41 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,78-3,15 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,04 min.

EM (ESIpos): m/z= 404 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 116

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopropilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se agitan durante una noche a TA 75 mg (0,21 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 28 µl (0,31 mmol) de cloruro de ácido ciclopropilcarboxílico y 87 µl (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. Después del mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 55 mg (57% d.t.) del compuesto del título.

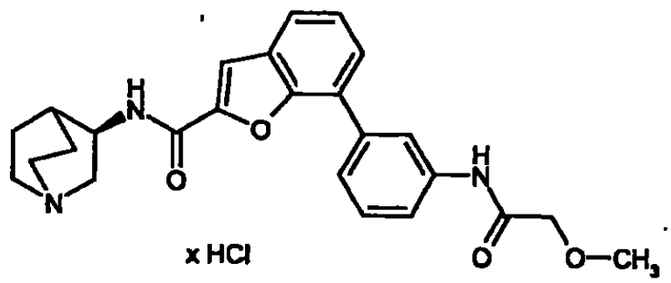
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,53 (s, 1H), 10,08 (s a, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,50-3,15 (m, 5H), 2,27 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,80-1,71 (m, 1H), 0,88-0,77 (m, 4H).

HPLC (Procedimiento 1): T_R= 4,07 min.

EM (ESIpos): m/z= 430 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 117

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(metoxi)acetil]amino}-fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se agitan durante una noche a TA 75 mg (0,21 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 21 µl (0,31 mmol) de cloruro del ácido metoxiacético y 87 µl (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. Después del mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 56 mg (55% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,17 (s a, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 2H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,49-3,14 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 1H).

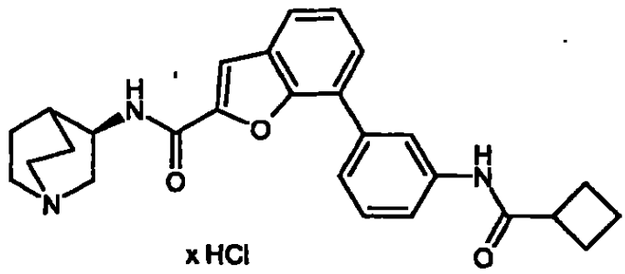
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,07 min.

EM (ESIpos): m/z= 434 $(M+H)^+$ (base libre).

3725326

Ejemplo 118

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclobutilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se agitan durante una noche a TA 75 mg (0,21 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 37 mg (0,31 mmol) de cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico y 87 µl (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. Después del mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 57 mg (57% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,14 (s a, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,57-7,41 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,45-3,13 (m, 5H), 2,30-1,67 (m, 12H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,22 min.

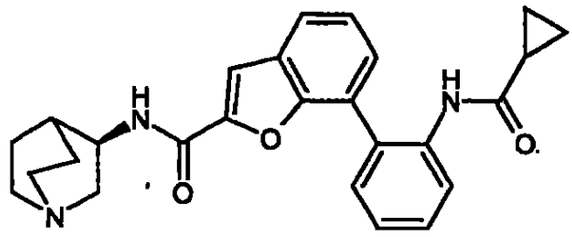
EM (ESIpos): m/z= 444 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 119

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{2-[(ciclopropilcarbonil)-

326 329

amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se agitan durante una noche a TA 60 mg (0,15 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 20 µl (0,31 mmol) de cloruro del ácido ciclopropilcarboxílico y 87 µl (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF/DMF (1:1). Después del mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 27 mg (40% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,07 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54-7,31 (m, 6H), 4,30 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,37-3,03 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,31-1,15 (m, 4H).

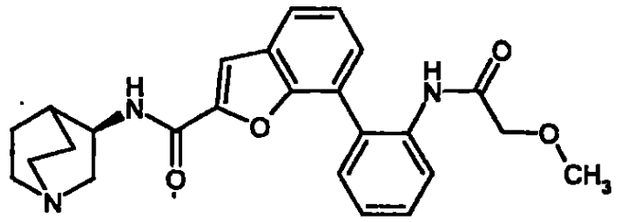
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,85 min.

EM (ESIpos): m/z= 430 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 120

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-{[(metoxi)acetil]amino}-

fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se agitan durante una noche a TA 60 mg (0,15 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 20 µl (0,22 mmol) de cloruro del ácido metoxiacético y 61 µl (0,44 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF/DMF (1:1). Después del mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 29 mg (40% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,15 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,88-7,73 (m, 3H), 7,52-7,34 (m, 5H), 4,33 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,44-3,14 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H).

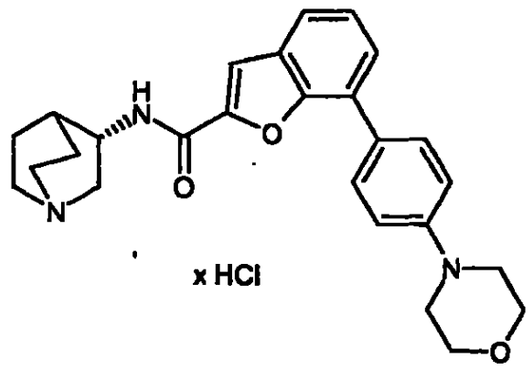
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,84 min.

EM (ESIpos): m/z= 434 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 121

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

328 329



Se añaden 107 mg (0,52 mmol) de ácido 4-morfolinofenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95ºC. El producto bruto se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava con DMF y se libera de disolvente a presión reducida. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación del producto bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 84 mg (42% d.t.) del compuesto del título.

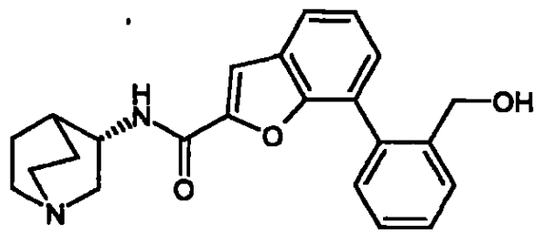
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,48 (s a, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 4H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,48-3,12 (m, 9H), 2,22 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,82 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

***N*-[(3*S*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida**



x HCl

Se añaden 78 mg (0,52 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C. El producto bruto se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava con DMF y se libera de disolvente a presión reducida. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación del producto bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y el secado a alto vacío, se obtienen 81 mg (46% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,12 (s a, 1H), 8,94 (d, 1H), 7,91-7,79 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,53-7,32 (m, 5H), 4,33-4,22 (m, 3H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,48-3,12 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H).

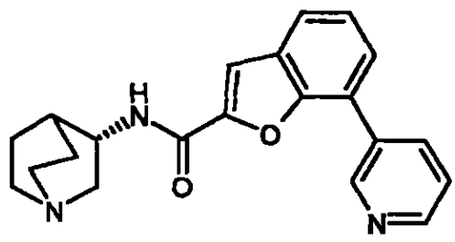
330331

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,87 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 123

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-piridinil)-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 63 mg (0,57 mmol) de ácido 3-piridinbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 76 mg (42% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,49 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,94-8,80 (m, 2H), 8,07-7,80 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,65-3,15

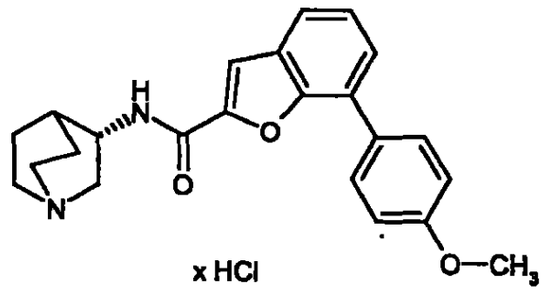
(m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,30 min.

EM (ESIpos): m/z= 348 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 124

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

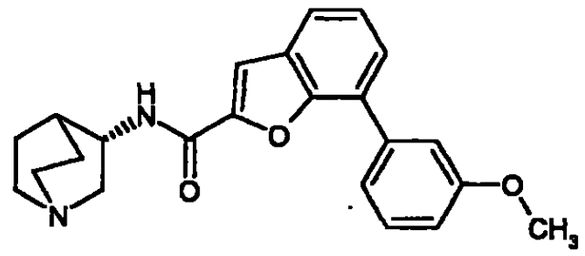


Se añaden 78 mg (0,52 mmol) de ácido 4-(metoxi)fenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95ºC. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de gel de sílice. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 27 mg (15% d.t.) del compuesto del título.

Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 99).

Ejemplo 125

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

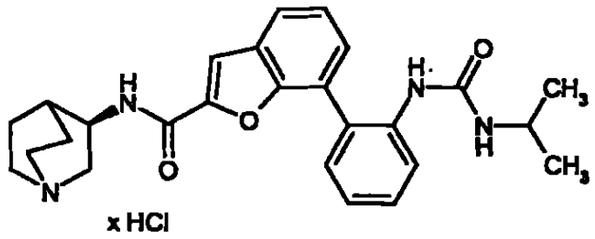
Se añaden 78 mg (0,52 mmol) de ácido 3-(metoxi)fenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 23 mg (13% d.t.) del compuesto del título.

Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico

(ejemplo 101).

Ejemplo 126

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(1-metiletil)amino]-carbonil}amino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se calientan durante 48 horas a 50°C 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 65 µl (0,66 mmol) de isocianato de isopropilo y 114 µl (0,82 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y se separa el disolvente a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 21 mg (26% d.t.) del compuesto del título.

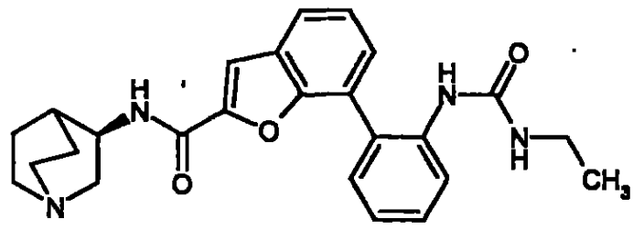
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,09 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,29 (dd, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,75-3,54 (m, 2H), 3,39-3,13 (m, 5H), 2,22 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,92 min.

EM (ESIpos): m/z= 447 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 127

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-{[(etilamino)carbonil]-amino}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se calientan a 50°C durante 48 horas 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 50 µl (0,66 mmol) de isocianato de etilo y 110 µl (0,82 mmol) de trietilamina junto con una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de THF/DMF (1:2). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 10 mg (12% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,41 (s a, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 7,59-7,11 (m, 4H), 4,30 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 3,40-3,13 (m, 5H), 2,99 (c, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 1H), 0,92 (t, 3H).

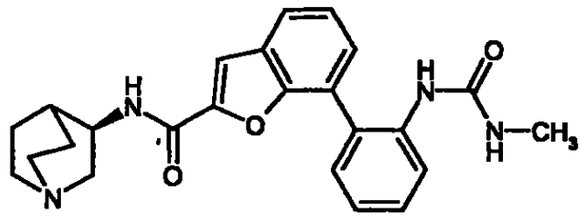
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,86 min.

EM (ESIpos): m/z= 433 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 128

3453

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-{[(metilamino)carbonil]-amino}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se calientan a 50°C durante una noche 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 37 mg (0,66 mmol) de isocianato de metilo y 110 µl (0,82 mmol) de trietilamina junto con una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 39 mg (35% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,22 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,51-7,28 (m, 5H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,21 (s a, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,83-3,13 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,72 min.

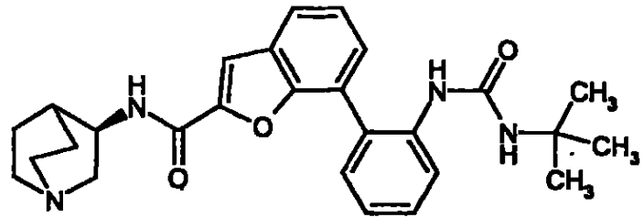
EM (ESIpos): m/z= 419 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 129

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(1,1-dimetiletil)amino]-

3/36 33X

carbonil}amino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se calientan a 50°C durante una noche 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 65 mg (0,66 mmol) de isocianato de (1,1-dimetiletilo) y 110 µl (0,82 mmol) de trietilamina junto con una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtienen 10 mg (12% d.t.) del compuesto del título.

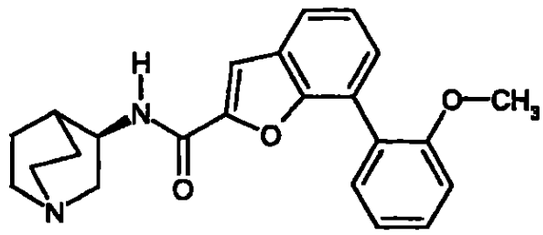
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,06 min.

EM (ESIpos): m/z= 461 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 130

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

357330



Se disuelven 600 mg (1,45 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 15 ml de acetato de etilo y se extrae tres veces con lejía de sosa 1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra. Después del secado a alto vacío, se obtienen 534 mg (97,6% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,34 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,32 (m, 1H).

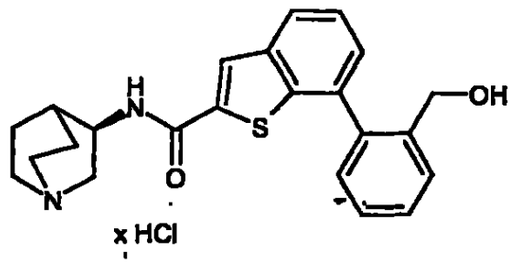
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

388 351



Se disponen 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 67,9 mg (0,45 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico en 2 ml de DMF. Después de la adición de 0,67 ml de solución 2 M de carbonato de sodio y 18,2 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), se calienta a 80°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante separación con HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 148 mg (72% d.t.) del compuesto del título.

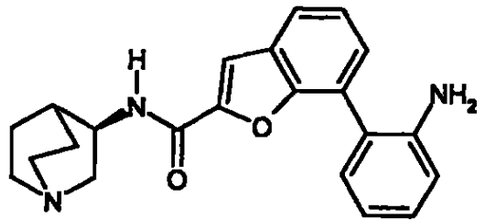
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,30 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,53-3,20 (m, 5H), 2,29 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,9 min.

EM (ESIpos): *m/z*= 393 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 132

7-(2-Aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



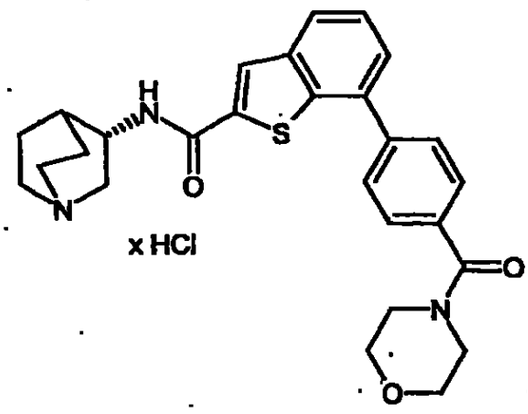
Se añaden 752 mg (3,44 mmol) de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamina y 11,45 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 1,0 g (2,86 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 234 mg (0,29 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 15 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 95°C y después se filtra a través de tierra de diatomeas. A continuación, se separa el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de lejía de sosa. La fase orgánica se lava dos veces con lejía de sosa 1 N y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destila a presión reducida en rotavapor. El producto bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 30 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con DMF. Se lava sucesivamente con metanol, diclorometano, metanol, agua, metanol, diclorometano, metanol, THF y finalmente de nuevo metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Después del secado a alto vacío, se obtienen 601 mg (48% d.t.) del compuesto del título de pureza suficiente para las siguientes reacciones.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,51 min.

EM (ESIpos): m/z= 362 $(M+H)^+$.

Ejemplo 133

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



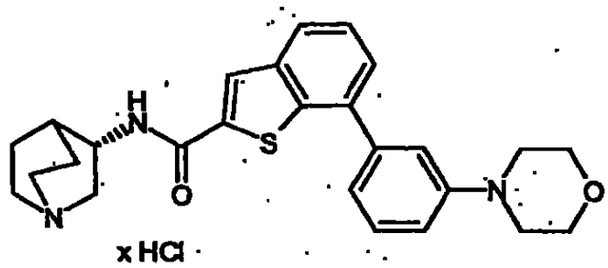
Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 244,0 mg (0,65 mmol) de trifluorometanosulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo (ejemplo 18A), 189,6 mg (0,75 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 158,8 mg (1,62 mmol) de acetato de potasio, 18,2 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 200,0 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A), 1,24 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y otros 18,2 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,5 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 76,8 mg (30,1% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 72).

341342

Ejemplo 134

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

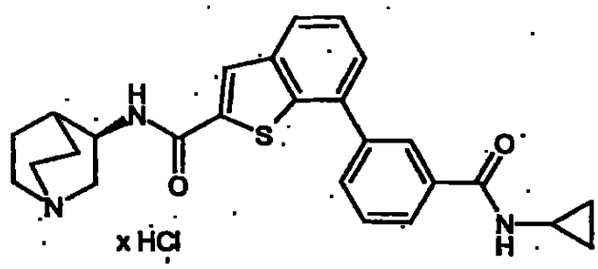


Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 143,3 mg (0,49 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-(4-morfolinil)fenilo ejemplo 17A), 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A), 0,93 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,0 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 67 mg (37,1% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con el compuesto enantiomérico (Ejemplo 70).

Ejemplo 135

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopropilamino)-carbonil]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 12,9 mg (0,23 mmol) de ciclopropilamina entre sí. Se obtienen 17,6 mg (31,1% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

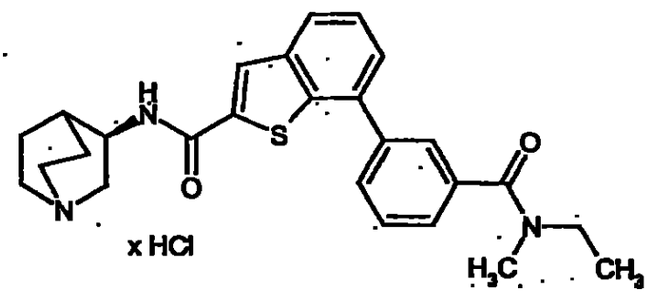
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,95 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,36 min, m/z= 445 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 136

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[etil(metil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

343 344



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 13,3 mg (0,23 mmol) de etilmetilamina entre sí. Se obtienen 20,1 mg (36,8% d.t.) del compuesto del título.

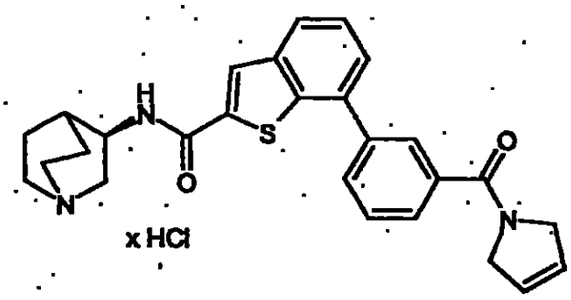
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,60-7,46 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 6H), 3,10 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,23 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,00 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,40 min, m/z= 447 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 137

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-ilcarbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



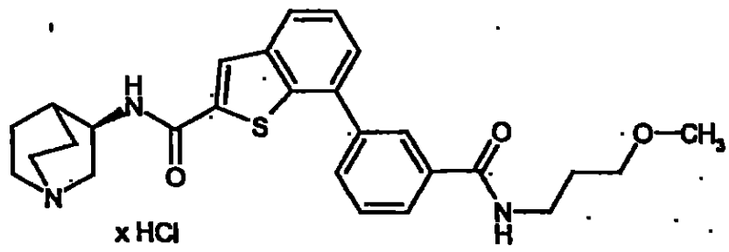
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 15,6 mg (0,23 mmol) de 3-pirrolina entre sí. Se obtienen 20 mg (35,9% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,00 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,40 min, m/z= 457 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 138

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[3-metoxipropil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 20,1 mg (0,23 mmol) de 3-metoxipropilamina entre sí. Se obtienen 29,2 mg (49,8% d.t.) del

345 346

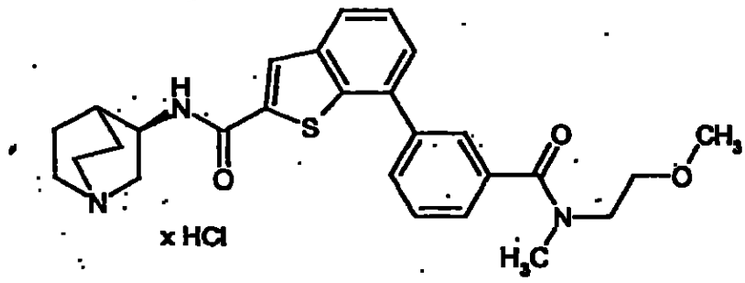
compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,94 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,37 min, m/z= 477 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 139

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(2-metoxietil)(metil)-amino]carbonil}fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 20,1 mg (0,23 mmol) de (2-metoxietil)metilamina entre sí. Se obtienen 20,5 mg (31,8% d.t.) del compuesto del título.

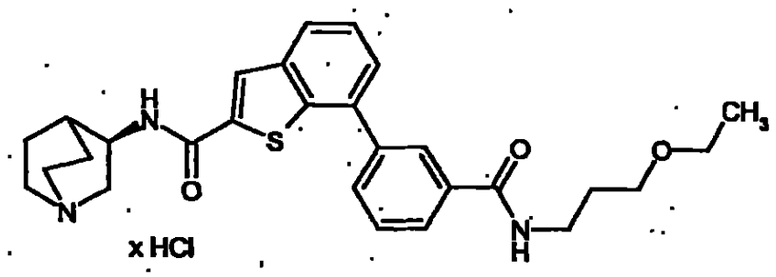
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,93 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,35 min, m/z= 477 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 140

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(3-etoxipropil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

346 347



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 20,1 mg (0,23 mmol) de 3-etoxipropilamina entre sí. Se obtienen 23,4 mg (37,1% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,53-3,25 (m, 9H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,17 (m, 3H).

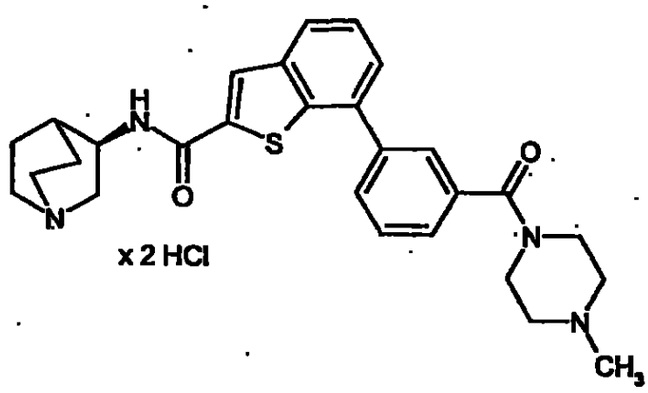
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,07 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,46 min, *m/z*= 491 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 141

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(4-metil-1-piperazinil)-carbonil]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida

347348



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 22,6 mg (0,23 mmol) de *N*-metilpiperazina entre sí. Se obtienen 4,2 mg (6,6% d.t.) del compuesto del título.

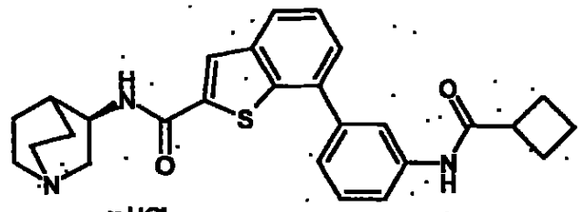
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,23 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,46-3,25 (m, 12H), 2,97 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,62 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 2,94 min, m/z= 488 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 142

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclobutilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

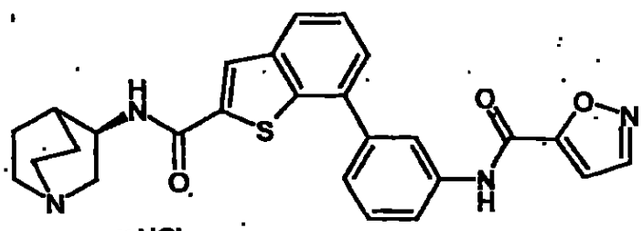
Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 28,6 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido ciclobutanoico entre sí. Se obtienen 38 mg (61,3% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,22 min.

EM (ESIpos): m/z= 460 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 143

Clorhidrato de *N*-[3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzotien-7-il)fenil]-5-isoxazolcarboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de cloruro de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 31,8 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido isoxazol-5-carboxílico entre sí. Se obtienen 44,4 mg (72,6%

d.t.) del compuesto del título.

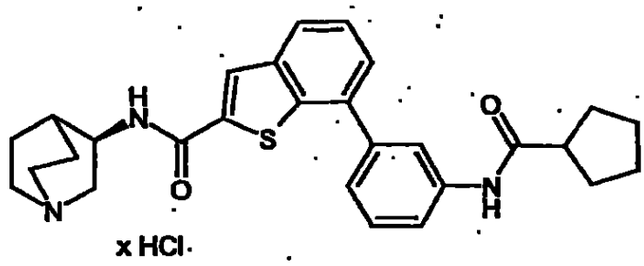
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,58 (d, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,12 min.

EM (ESIpos): m/z= 473 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 144

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopentilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 32 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido ciclopentilcarboxílico entre sí. Se obtienen 30,5 mg (52,8% d.t.) del compuesto del título.

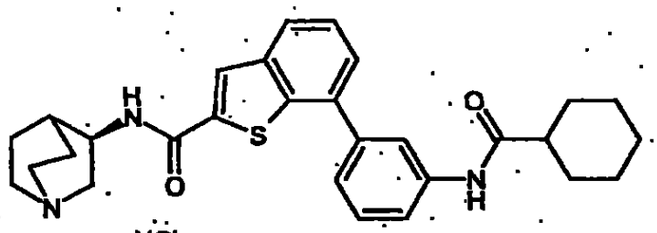
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,17 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,57-7,38 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,66 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,40 min.

EM (ESIpos): m/z= 474 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 145

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclohexilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

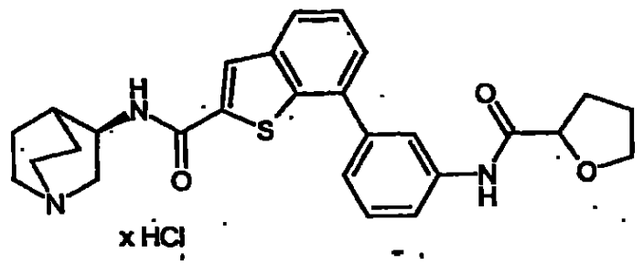
Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 35,4 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido ciclohexilcarboxílico entre sí. Se obtienen 9,8 mg (16,2% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,51 min.

EM (ESIpos): m/z= 488 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 146

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(tetrahidro-2-furanilcarbonil)amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12, mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 32,5 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico entre sí. Se obtienen 40,9 mg (68,1% d.t.) del compuesto del título.

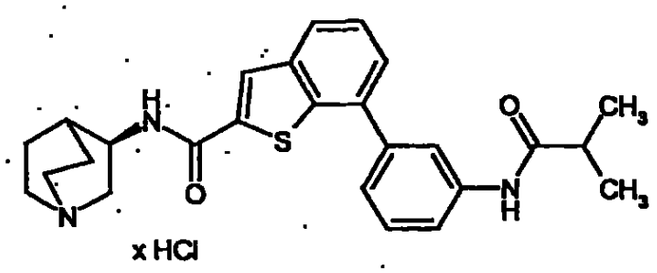
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,58-7,40 (m, 4H), 4,46 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,99 min.

EM (ESIpos): m/z= 476 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 147

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-isobutirilamino)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



3/82352

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 25,7 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido isobutírico entre sí. Se obtienen 35,1 mg (64,9% d.t.) del compuesto del título.

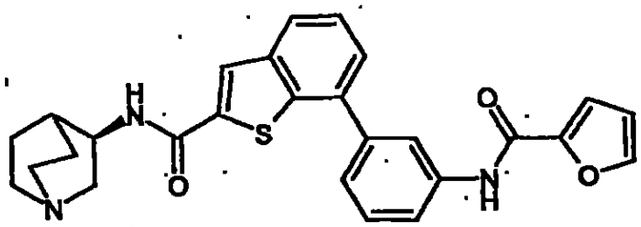
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,57-7,40 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,21 (d, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,19 min.

EM (ESIpos): m/z= 448 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 148

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(2-furoilamino)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 31,5 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido furano-2-carboxílico entre sí. Se obtienen 29,1 mg (51,1% d.t.) del compuesto del título.

383-354

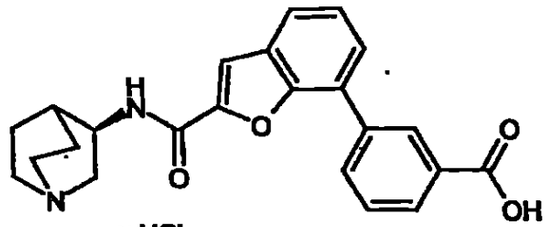
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,17 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,19 min.

EM (ESIpos): m/z= 472 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 149

Clorhidrato del ácido 3-(2-[[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil]-1-benzofuran-7-il)benzoico



x HCl

Se añadieron 4,3 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 116,9 mg (0,14 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 1104 mg (2,86 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 475 mg (2,86 mmol) de ácido 3-carboxifenilbórico en 10 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 90ºC, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 724 mg (59,2% d.t.) del compuesto del título.

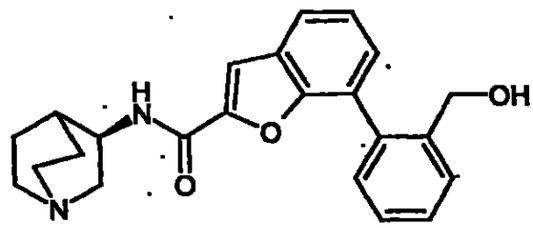
^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,89 min.

EM (ESIpos): m/z= 391 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 150

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

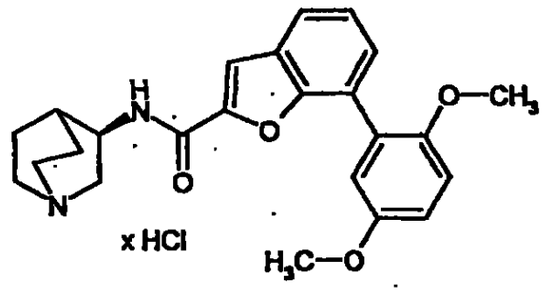
Se añaden 0,64 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 17,5 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 65,3 mg (0,43 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico en 1,5 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 90°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 13 mg (7,1% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,87 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 151

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2,5-dimetoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 0,78 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 21,2 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 200 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 94,4 mg (0,52 mmol) de ácido 2,5-dimetoxifenilbórico en 2 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 17 h a 70ºC, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 75 mg (31,7% d.t.) del compuesto del título.

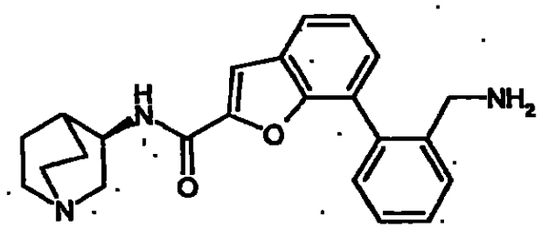
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,15 min.

EM (ESIpos): m/z= 407 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 152

3/6357

Diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



x 2 HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 500 mg (1,75 mmol) de 2-bromobencilcarbamato de *terc*-butilo, 512 mg (2,02 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 428,7 mg (4,7 mmol) de acetato de potasio, 49,2 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 518,4 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 3,36 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y otros 49,2 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 5 ml de DMF. El producto bruto secado a alto vacío se agita en 8 ml de una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra la solución de reacción y se purifica el producto bruto obtenido mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 245,5 mg (44,5% d.t.) del compuesto del título.

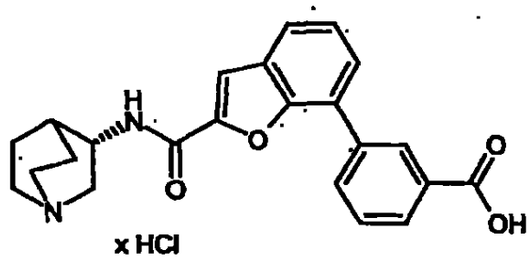
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,48 (s a, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,47 (s a, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62-7,40 (m, 5H), 4,31 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,51-3,10 (m, 5H), 2,18 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 7): T_R= 3,55 min.

EM (ESIpos): m/z= 376 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 153

Clorhidrato del ácido 3-(2-[[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil]-1-benzofuran-7-il)benzoico



x HCl

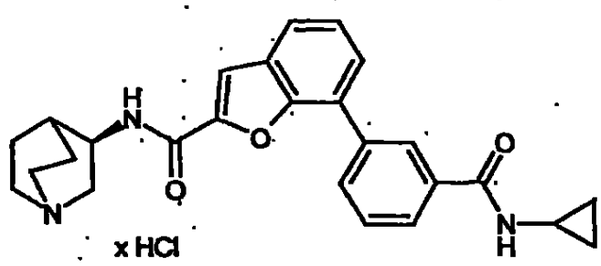
Se añaden 3,89 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 105,9 mg (0,13 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 1000 mg (2,59 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (base libre: ejemplo 31A) y 430,2 mg (2,59 mmol) de ácido 3-carboxifenilbórico en 8 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 70°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 142,5 mg (12% d.t.) así como otros 627,9 mg (con 80% de pureza) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 149).

Ejemplo 154

358 35a

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopropilamino)-carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



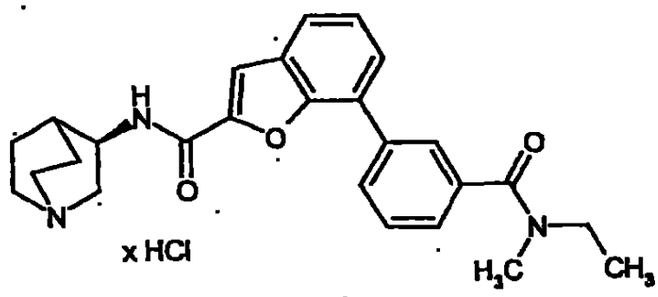
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 13,4 mg (0,23 mmol) de ciclopropilamina entre sí. Se obtienen 20 mg (32,2% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,93 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,33 min, m/z= 429 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 155

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[etil(metil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50

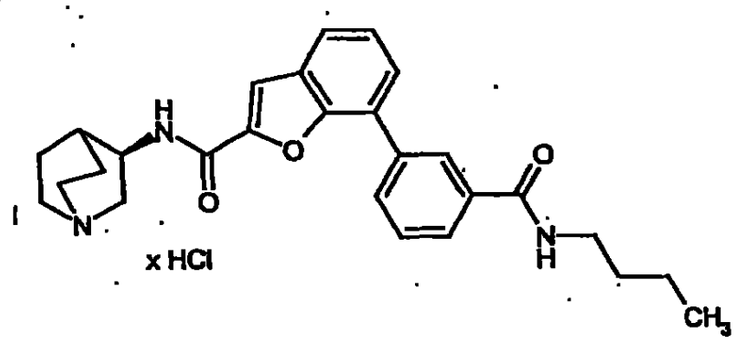
mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 13,9 mg (0,23 mmol) de metiletilamina entre sí. Se obtienen 19,8 mg (29,4% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,03 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,38 min, m/z= 431 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 156

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(butilamino)carbonil]-fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 17,1 mg (0,23 mmol) de n-butilamina entre sí. Se obtienen 15,2 mg (26,2% d.t.) del compuesto del título.

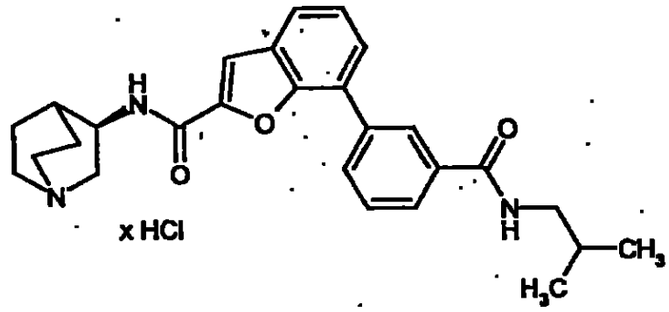
HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,21 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,49 min, m/z= 445 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 157

361
360

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(isobutilamino)carbonil]-fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



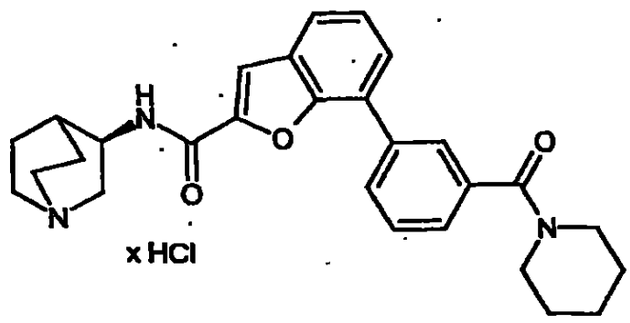
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 17,1 mg (0,23 mmol) de isobutilamina entre sí. Se obtienen 15,2 mg (26,9% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,18 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,49 min, m/z= 445 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 158

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-piperidinilcarbonil)-fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



361 362

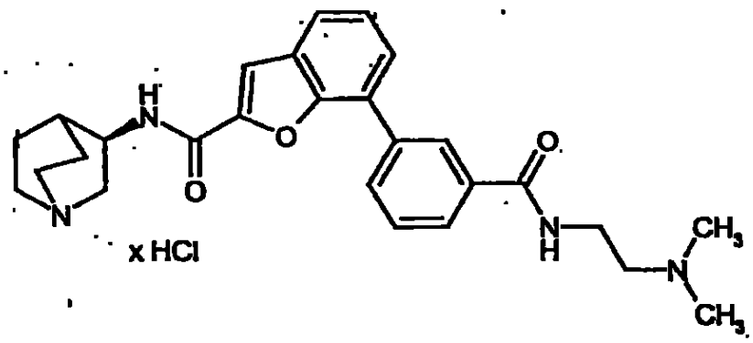
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,0 mg (0,23 mmol) de piperidina entre sí. Se obtienen 16,4 mg (27,6% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,22 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,51 min, m/z= 457 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 159

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-({[2-(dimetilamino)etil]-amino}carbonil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,7 mg (0,23 mmol) de *N*-(2-aminoetil)-*N*,*N*-dimetilamina entre sí. Se obtienen 17,4 mg (24,8% d.t.) del compuesto del título.

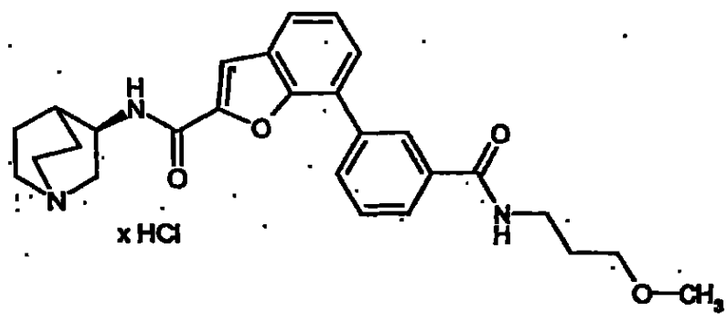
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,64 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 2,93 min, m/z= 460 $(M+H)^+$ (base libre).

3/62 363

Ejemplo 160

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(3-metoxipropil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



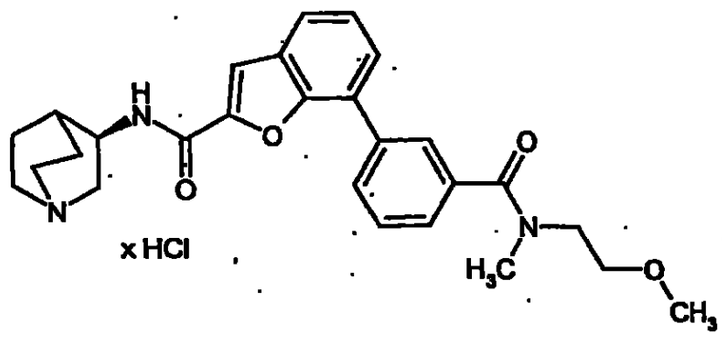
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,9 mg (0,23 mmol) de 3-metoxipropilamina entre sí. Se obtienen 22,7 mg (36,4% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,93 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,36 min, m/z= 461 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 161

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(2-metoxietil)(metil)-amino]carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



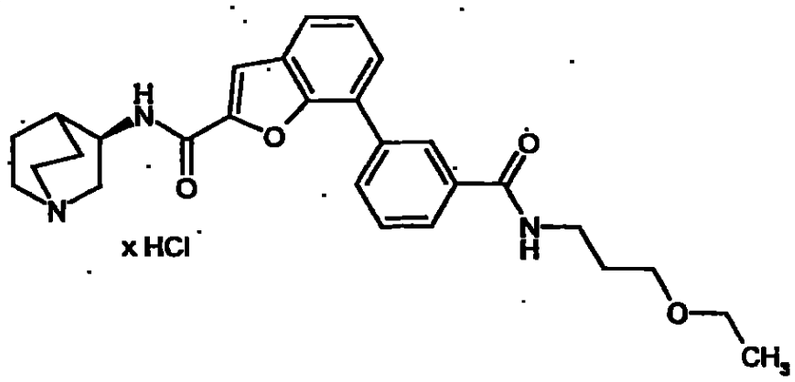
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,9 mg (0,23 mmol) de *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamina entre sí. Se obtienen 20,4 mg (31,3% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,96 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,34 min, m/z= 461 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 162

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(3-etoxipropil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



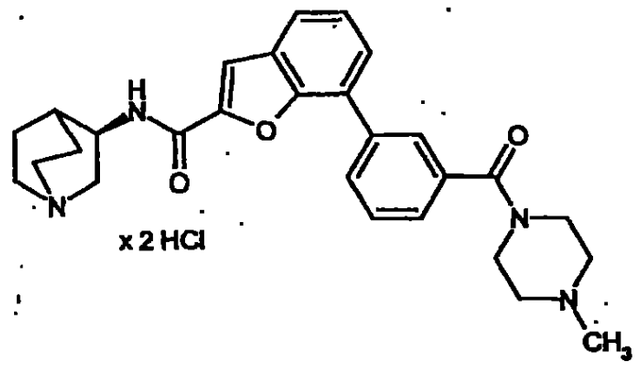
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 24,2 mg (0,23 mmol) de 3-etoxipropilamina entre sí. Se obtienen 17,8 mg (28,9% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,06 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 3,43 min, m/z= 475 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 163

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(4-metil-1-piperazinil)-carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 23,5 mg (0,23 mmol) de *N*-metilpiperazina entre sí. Se obtienen 29,6 mg (41,9% d.t.) del compuesto del título.

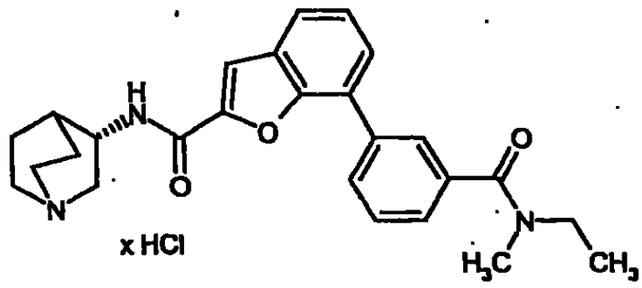
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,60 min.

LC-EM (procedimiento 6): T_R= 2,91 min, m/z= 472 $(M+H)^+$ (base libre).

365366

Ejemplo 164

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[etil(metil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



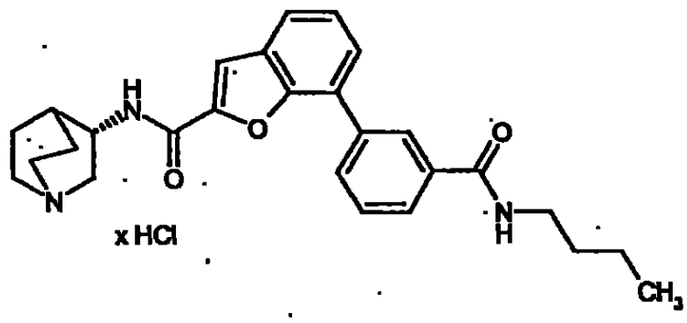
Según las instrucciones generales de trabajo E, es hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 13,9 mg (0,23 mmol) de metiletilamina entre sí. Se obtienen 50,1 mg (91,4% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 155).

Ejemplo 165

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(butilamino)carbonil]-fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida

366367

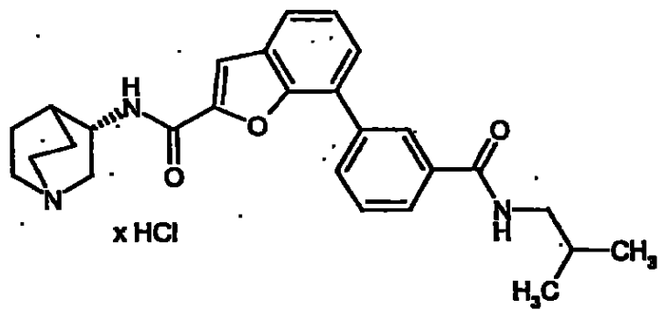


Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 17,1 mg (0,23 mmol) de n-butilamina entre sí. Se obtienen 49,4 mg (87,5% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 156).

Ejemplo 166

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(isobutilamino)carbonil]-fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



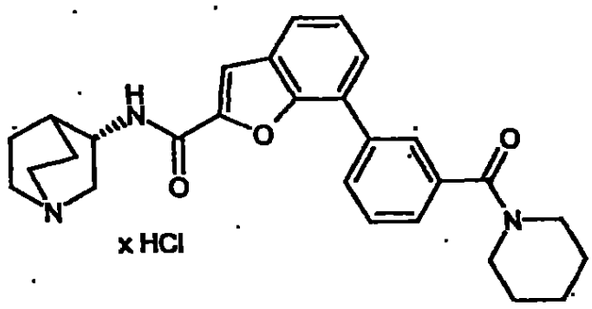
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-

ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 17,1 mg (0,23 mmol) de isobutilamina entre sí. Se obtienen 40,3 mg (71,4% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 157).

Ejemplo 167

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-piperidinilcarbonil)-fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,0 mg (0,23 mmol) de piperidina entre sí. Se obtienen 29,7 mg (49,9% d.t.) del compuesto del título.

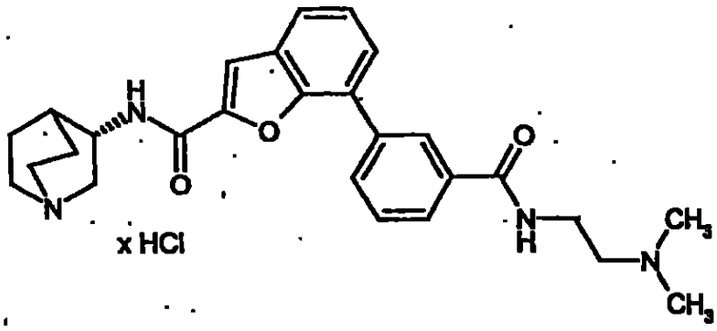
Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 158).

Ejemplo 168

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-({[2-(dimetilamino)etil]-

368364

amino}carbonil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

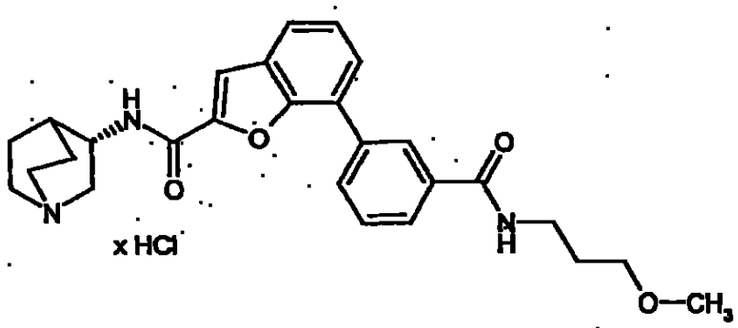


Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,7 mg (0,23 mmol) de *N*-(2-aminoetil)-*N*,*N*-dimetilamina entre sí. Se obtienen 42,5 mg (64,5% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 159).

Ejemplo 169

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[[(3-metoxipropil)amino]-carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

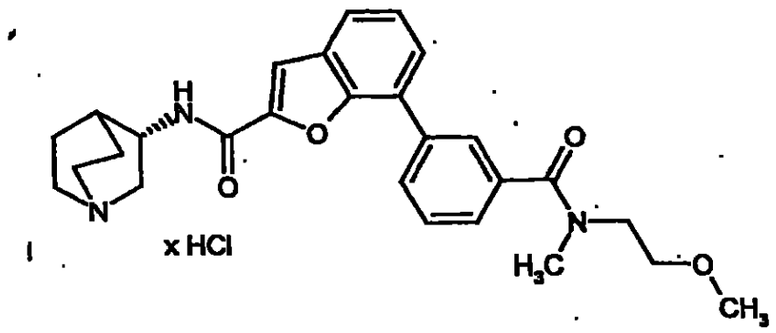


Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50

mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,9 mg (0,23 mmol) de 3-metoxipropilamina entre sí. Se obtienen 29,8 mg (44,5% d.t.) del compuesto del título. Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 160).

Ejemplo 170

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(2-metoxietil)(metil)-amino]carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,9 mg (0,23 mmol) de *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamina entre sí. Se obtienen 22,1 mg (35,1% d.t.) del compuesto del título.

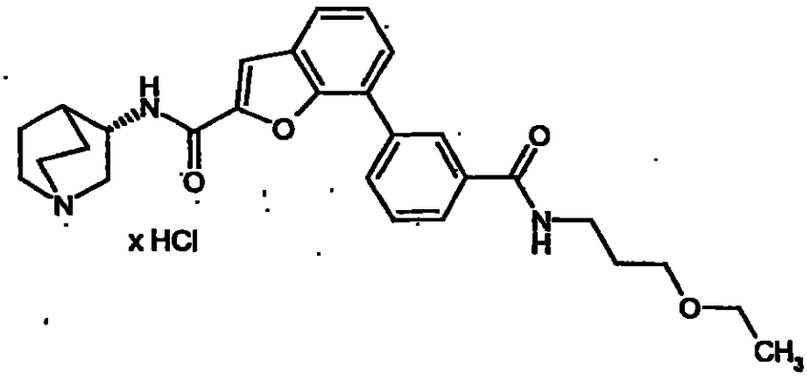
Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 161).

Ejemplo 171

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{[(3-etoxipropil)amino]-

370 371

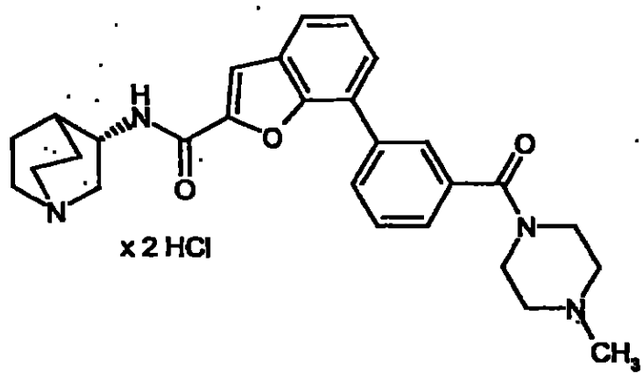
carbonil}fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 24,2 mg (0,23 mmol) de 3-etoxipropilamina entre sí. Se obtienen 23,6 mg (36,9% d.t.) del compuesto del título. Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 162).

Ejemplo 172

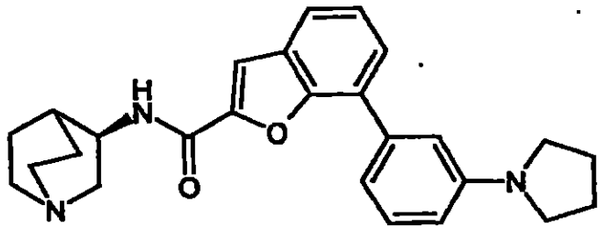
Diclorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(4-metil-1-piperazinil)-carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 23,5 mg (0,23 mmol) de *N*-metilpiperazina entre sí. Se obtienen 9,2 mg (15,4% d.t.) del compuesto del título. Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 163).

Ejemplo 173

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

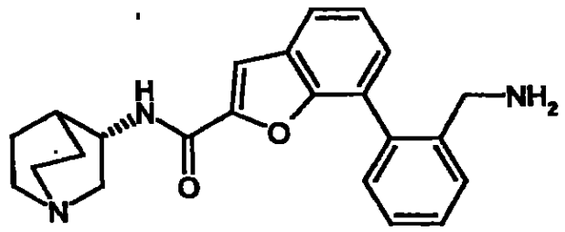
Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 114,3 mg (0,51 mmol) de 1-(3-bromofenil)pirrolidina, 148,1 mg (0,58 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 124,1 mg (1,26 mmol) de acetato de potasio, 14,2 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 150 mg (0,39 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 0,97 ml de una solución de carbonato de sodio 2 M y otros 14,2 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 2,0 ml de DMF. Después del secado a alto vacío, se obtienen 95,6 mg (54,4% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,85 min.

EM (ESIpos): m/z= 416 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 174

Diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



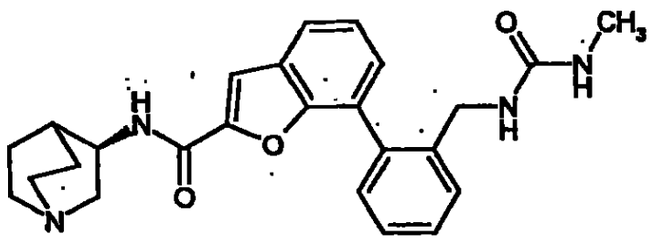
x 2 HCl

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 500 mg (1,75 mmol) de 2-bromobencilcarbamato de *terc*-butilo, 512 mg (2,02 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 428,7 mg (4,37 mmol) de acetato de potasio, 49,2 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf), 518,4 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (base libre: ejemplo 31A), 3,36 ml de solución de carbonato de sodio 2 M y otros 49,2 mg (0,07 mmol) de $PdCl_2$(dppf) en 5 ml de DMF. El producto bruto secado a alto vacío se agita en 4 ml de una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra la solución de reacción y se purifica el producto bruto obtenido mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 12,16 mg (22,4% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 152).

Ejemplo 175

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(metilamino)carbonil]-amino}metil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

Se añaden 62,2 µl (0,45 mmol) de trietilamina y 53 µl (0,89 mmol) de isocianato de metilo a una solución de 100 mg (0,22 mmol) de diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 152) en 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 h a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 75 mg (66% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,78 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,30 (m, 6H), 4,47 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,53-3,25 (m, 5H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,88 (m, 1H).

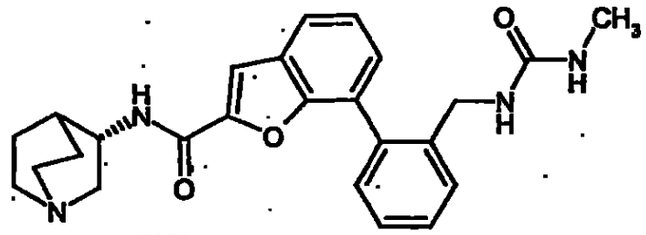
HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,78 min.

EM (ESIpos): m/z= 433 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 176

Clorhidrato de *N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(metilamino)carbonil]-

amino}metil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

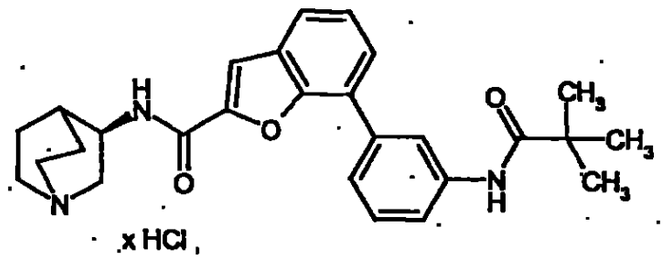
Se añaden 36 µl (0,26 mmol) de trietilamina y 29,5 µl (0,52 mmol) de isocianato de metilo a una solución de 57,9 mg (0,13 mmol) de diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 174) en 0,7 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 h a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 49,2 mg (81,2% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 175).

Ejemplo 177

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)-amino]fenil}benzofurano-2-carboxamida

375 376



x HCl

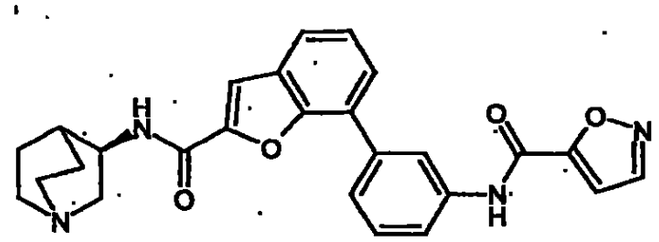
Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 33,4 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido piválico entre sí. Se obtienen 15,2 mg (20,7% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,30 min.

EM (ESIpos): m/z= 446 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 178

Clorhidrato de *N*-[3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)fenil]-5-isoxazolcarboxamida



x HCl

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 36,4 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido 5-isoxazolcarboxílico entre sí. Se obtienen 39,6 mg (53,3% d.t.) del

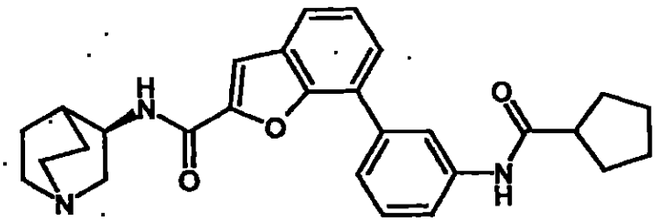
compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,18 min.

EM (ESIpos): m/z= 457 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 179

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopentilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



x HCl

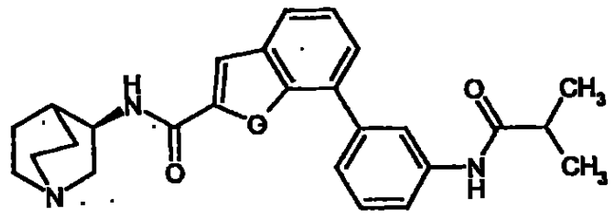
Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 36,7 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido ciclopentanocarboxílico. Se obtienen 33,2 mg (45,1% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,38 min.

EM (ESIpos): m/z= 458 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 180

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(isobutirilamino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



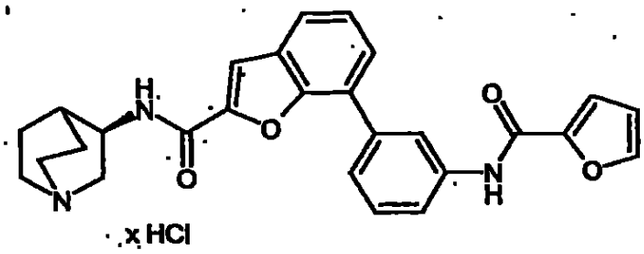
Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 29,5 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido isobutírico entre sí. Se obtienen 12,8 mg (19,5% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,19 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 181

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(2-furoilamino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 36,1 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido furano-2-carboxílico. Se obtienen 7,4 mg (10,6% d.t.) del compuesto

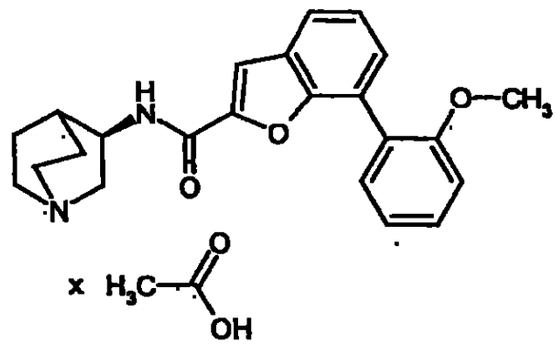
del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,27 min.

EM (ESIpos): m/z= 456 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 182

Acetato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

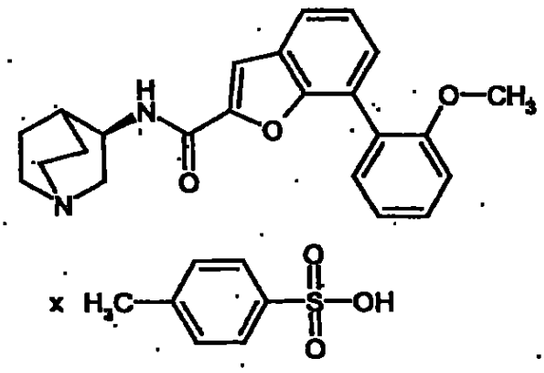


Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 2 ml de metanol. Después de la adición de 15,3 mg (0,25 mmol) de ácido acético, se concentra la mezcla y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 114,9 mg (99,7% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,37 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,33 (m, 1H).

Ejemplo 183

Tosilato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

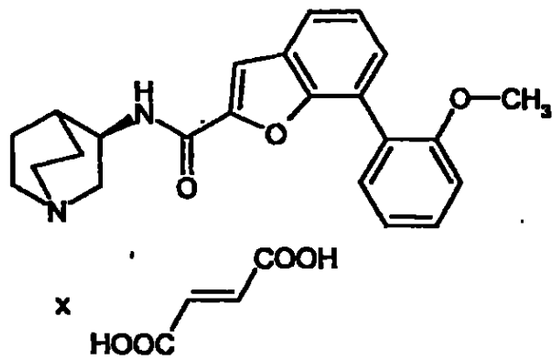


Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 2 ml de metanol. Después de la adición de 49,2 mg (0,25 mmol) de ácido p-toluenosulfónico, se concentra la mezcla y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 143 mg (99,4% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,34 (s a, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (s, 1J), 7,52-7,35 (m, 6H), 7,21 (d, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,33-3,11 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

Ejemplo 184

Fumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

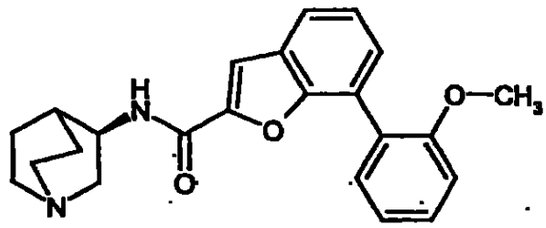


Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 1,5 ml de acetona. Después de la adición de 29,6 mg (0,25 mmol) de ácido fumárico en 1 ml de isopropanol caliente, se agita la mezcla durante 30 min a 50ºC, a continuación se concentra y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 124,2 mg (99% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,62 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49-7,33 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,06-2,85 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 1H).

Ejemplo 185

Oxalato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



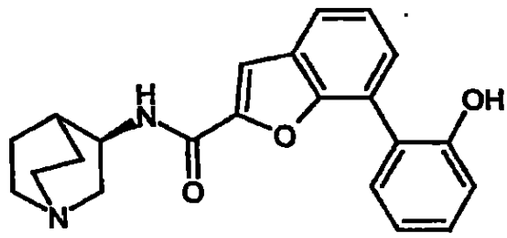
. x HOOC—COOH

Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 1,5 ml de acetona. Después de la adición de 22,9 mg (0,25 mmol) de ácido oxálico en 1 ml de isopropanol caliente, se agita la mezcla durante 30 min a 50°C, a continuación se concentra y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 117,6 mg (99% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,75 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,32-3,08 (m, 5H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), ,171 (m, 1H).

Ejemplo 186

N-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-hidroxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida



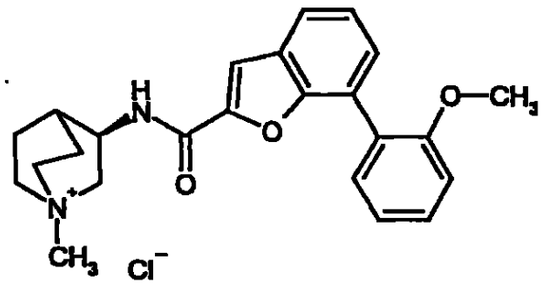
Se añaden 2,42 ml de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano a una suspensión enfriada a -20ºC de 200 mg (0,48 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 8 ml de diclorometano. Después de 2 h, se detiene la reacción mediante la adición de dietiléter. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente, a continuación se mezcla con agua y se ajusta a neutralidad con lejía de sosa 1 N. Se extrae con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la concentración y el secado a alto vacío, se obtienen 125,9 mg (71,7% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,84 min.

EM (ESIpos): m/z= 363 $(M+H)^+$.

Ejemplo 187

Cloruro de (3*R*)-3-({[7-(2-metoxifenil)-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1-metil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



Se añaden 60,5 mg (1,51 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) a una solución enfriada a -20ºC de 250 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-

benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 2,5 ml de DMF. Después de 30 min, se añaden a temperatura ambiente y de nuevo con enfriamiento a -20°C 33,9 µl (0,54 mmol) de yodometano. Después de 18 h a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de agua. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se codestilan con ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 206 mg (79,7% d.t.) del compuesto del título.

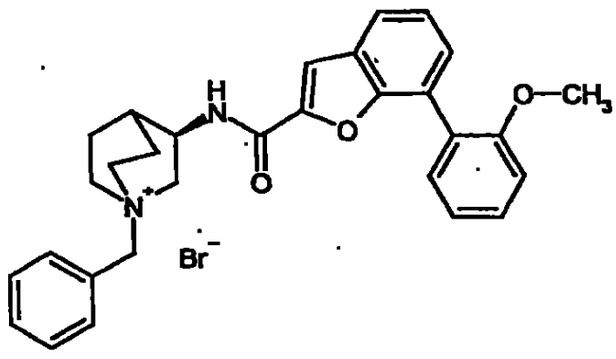
^{1}H-RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,23 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,19 min.

EM (ESIpos): m/z= 391 $(M+H)^+$.

Ejemplo 188

Bromuro de (3*R*)-1-bencil-3-({[7-(2-metoxifenil)-1-benzofuran-2-il]carbonil}-amino)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



Se añaden 288 µl (2,42 mmol) de bromuro de bencilo y 502 mg (3,63

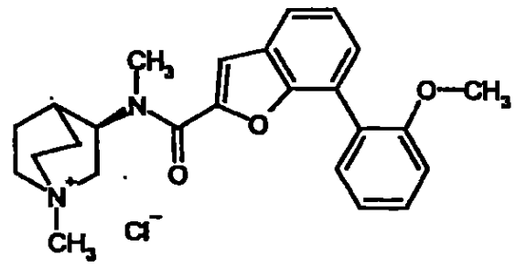
mmol) de carbonato de potasio a una solución de 500 mg (1,21 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 12,5 ml de DMF. Después de 20 h a 50°C, se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con ácido bromhídrico al 50%, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. La cristalización con ciclohexano/acetona proporciona 537 mg (77% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,44 min.

EM (ESIpos): m/z= 467 $(M+H)^+$.

Ejemplo 189

Cloruro de (3*R*)-3-[{[7-(2-metoxifenil)-1-benzofuran-2-il]carbonil}(metil)amino]-1-metil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



Se añaden 84,8 mg (2,12 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) a una solución enfriada a -20°C de 250 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 2,5 ml de DMF. Después de 30 min a temperatura ambiente y de nuevo enfriamiento a -20°C, se añaden 94,2 µl (1,51 mmol) de yodometano. Después de 18 h a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de agua. Se purifica la mezcla de

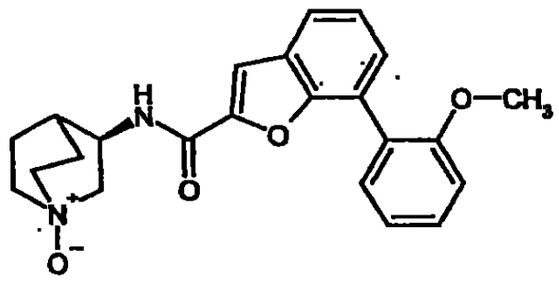
reacción mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se codestilan con una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 58 mg (21,7% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,17 min.

EM (ESIpos): m/z= 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 190

7-(2-Metoxifenil)-*N*-[(3*R*)-1-oxido-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 35,8 µl (0,35 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% a una solución enfriada a 0°C de 110 mg (0,29 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 2 ml de metanol. Después de 18 h a temperatura ambiente, se añaden otros 35,8 µl (0,35 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de otras 18 h a temperatura ambiente, se concentra la solución de reacción y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 111,5 mg (97,2% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ= 7,69 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75

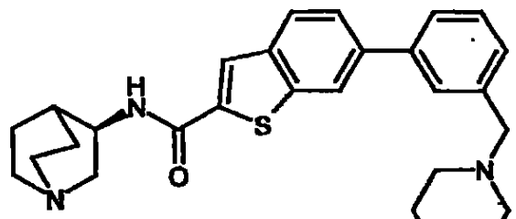
(m, 1H), 3,43-3,30 (m, 5H), 2,22 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,18 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 $(M+H)^+$.

Ejemplo 191

Diclorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(4-morfolinilmetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



x 2 HCl

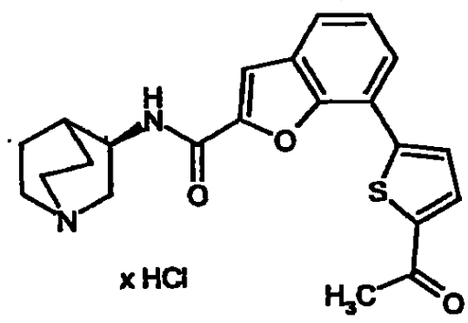
Se añaden sucesivamente 290 mg (3,32 mmol) de morfolina y 31 mg (0,50 mmol) de cianoborohidruro de sodio a una solución de 80 mg (0,17 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-formilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 33A) en 1,0 ml de una mezcla 6:1 de metanol y ácido acético. Después de 18 h a 80°C, se purifica mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después del secado a alto vacío, se obtienen 47 mg (49,8% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,64 min.

EM (ESIpos): m/z= 462 $(M+H)^+$ (base libre).

Ejemplo 192

Clorhidrato de 7-(5-acetil-2-tienil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 0,58 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 15,9 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) a una mezcla de 150 mg (0,39 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 66,1 mg (0,39 mmol) de ácido 5-acetil-2-tienilbórico en 2 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 70°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 83,6 mg (49,9% d.t.) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 10,29 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T_R= 3,99 min.

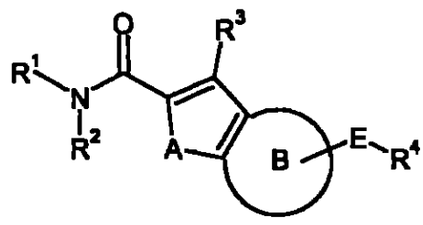
EM (ESIpos): m/z= 495 $(M+H)^+$ (base libre).

388 389

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



(I)

en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo, que está eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un resto seleccionado del grupo de alquilo C_1-C_4, bencilo y oxi,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^3 significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-tio, alquil C_1-C_6-carbonilamino, alquil C_1-C_6-aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_6-carbonilamino, cicloalquil C_3-C_6-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C_1-

C_6-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclilo,

en los que

el alquilo C_1-C_6 puede estar eventualmente sustituido con hidroxi, ciano, amino, alquil C_1-C_6-aminocarbonilamino, alquil C_1-C_6-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,

el alquil C_1-C_6-aminocarbonilo puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 o alquil C_1-C_6-amino, y

el alquil C_1-C_6-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, y

el heterociclilo puede estar eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido que están eventualmente sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

y

E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar el arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano,

390391

trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o alquilo C_1-C_4,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-tio, alquil C_1-C_4-carbonilamino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_6-carbonilamino, cicloalquil C_3-C_6-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclilo,

en los que el alquilo C_1-C_4 puede estar eventualmente sustituido con hidroxi, ciano, amino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino,

alquil C_1-C_4-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,
el alquil C_1-C_4-aminocarbonilo puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino,
el alquil C_1-C_4-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4,
y el heterociclilo puede estar eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y C_1-C_4,

y

E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

3. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 y 2, en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 y R^3 significan hidrógeno,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, alquil C_1-C_4-tio, alquil C_1-C_4-carbonilamino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilo, alquil C_1-C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_8-carbonilamino, cicloalquil C_3-C_8-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclilo,

en los que el alquilo C_1-C_4 puede estar eventualmente sustituido con hidroxi, ciano, amino, alquil C_1-C_4-aminocarbonilamino, alquil C_1-C_4-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,
el alquil C_1-C_4-aminocarbonilo puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino,
el alquil C_1-C_4-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4,
y el heterociclilo puede estar eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno,

el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C_1-C_4,

y

E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

4. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^3 significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo,

trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-carbonilo, alquil C_1-C_6-tio, alquil C_1-C_6-carbonilamino, alquil C_1-C_4-sulfonilamino, cicloalquil C_3-C_8-carbonilamino, pirrolilo, alquil C_1-C_6-aminocarbonilamino, heterociclilcarbonilo, fenilo o heterociclilo,

en los que el alquilo C_1-C_6 puede estar eventualmente sustituido con hidroxi, amino, alquil C_1-C_6-aminocarbonilamino, alquil C_1-C_6-aminocarboxilo, heterociclilo o arilo,
el alquil C_1-C_6-carbonilamino puede estar eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_6, y
el heterociclilo puede estar eventualmente sustituido con oxo,

A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

y

E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano,

trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

5. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 4, en la que

R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

$R^{2'}$ significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^3 significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o heterociclilo, estando el alquilo eventualmente sustituido con un resto hidroxi,

A significa oxígeno o azufre,

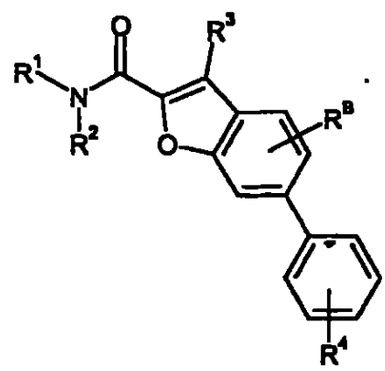
el anillo B significa benzo o pirido, que está eventualmente sustituido correspondientemente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

y

E significa C≡C, arileno o heteroarileno, pudiendo estar arileno y heteroarileno sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

6. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 5 de fórmula



(Ia)

en la que

R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 y R^3 significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o heterociclilo, estando

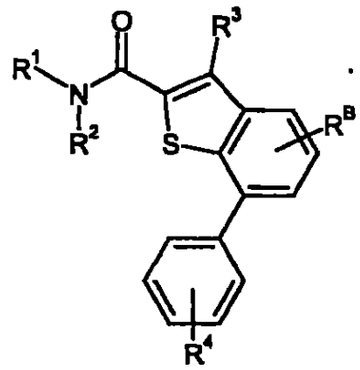
el alquilo eventualmente sustituido con un resto hidroxi,

y

R^B significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

7. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 6 de fórmula



(Ib)

en la que

R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R^2 y R^3 significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^4 significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o heterociclilo, estando

el alquilo eventualmente sustituido con un resto hidroxi, y

R^B significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

8. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, en los que

R^1 significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

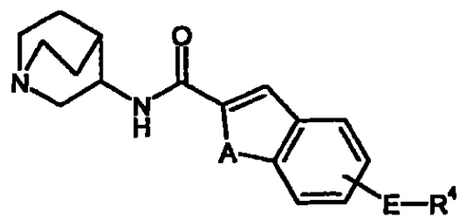
R^2 y R^3 significan hidrógeno,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclilo de 6 miembros y

R^B significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C_1-C_4,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

9. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 8, de fórmula

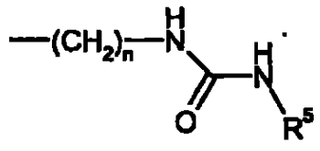


(Ic)

en la que

E significa fenileno,

R^4 significa alcoxi C_1-C_8, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C_3-C_8-carbonilamino, un grupo de fórmula



en la que

R^5 significa alquilo C_1-C_8,

n significa cero, 1, 2, 3 ó 4,

o

heterociclilo de 5 a 6 miembros que está eventualmente sustituido con oxo,

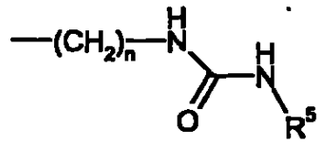
A significa azufre u oxígeno,

así como sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

10. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 de fórmula (Ic), en la que

E significa fenileno,

R^4 significa alcoxi C_1-C_4, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C_3-C_6-carbonilamino, un grupo de fórmula



en la que

R^5 significa alquilo C_1-C_4,

n significa cero, 1 ó 2,

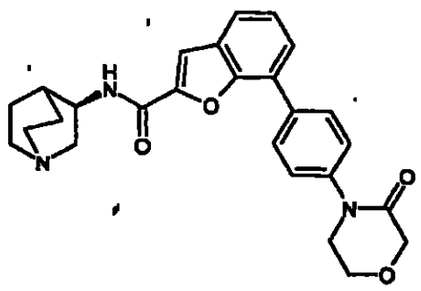
o

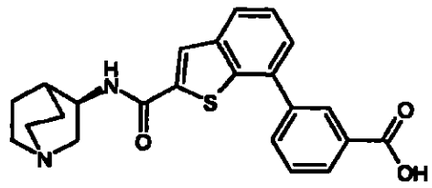
heterociclilo de 5 a 6 miembros que está eventualmente sustituido con oxo,

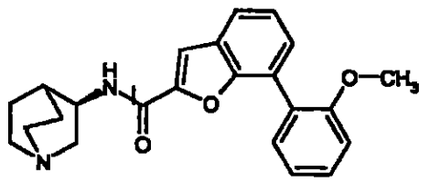
A significa azufre u oxígeno,

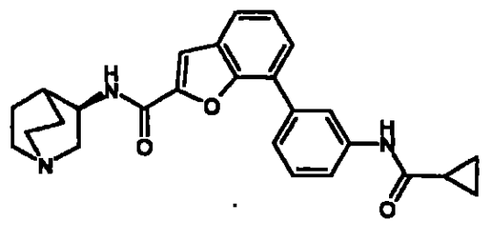
así como sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

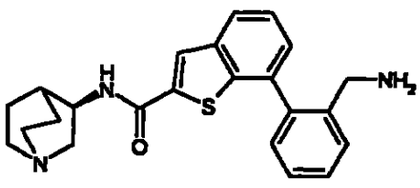
11. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 10, de las siguientes fórmulas

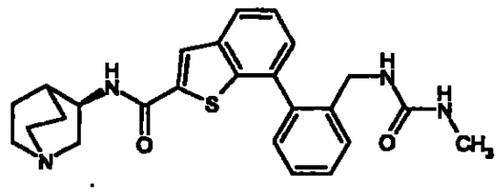


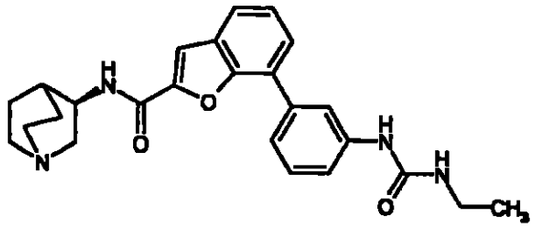












así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

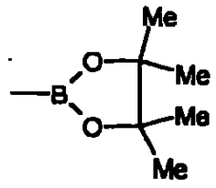
12. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), según el cual se hacen reaccionar compuestos de fórmula

$$X^1\text{-}E\text{-}R^4 \qquad (II),$$

en la que

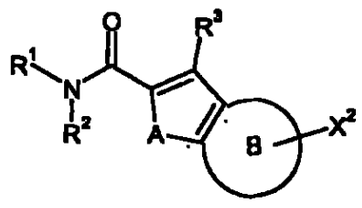
R^4 tiene el significado dado en la reivindicación 1 y

X^1 en el caso de que E signifique arileno o heteroarileno, representa -$B(OH)_2$ o



y el en caso de que E represente -C≡C-, representa hidrógeno,

con un compuesto de fórmula



(III)

en la que

404 ~~404~~ 403

R^1, R^2, R^3, A y el anillo B poseen los significados dados en la reivindicación 1 y

X^2 representa triflato o halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo,

y eventualmnte

[A] los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar con los correspondientes reactivos de alquilación en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina, o

[B] los compuestos (I) resultantes se oxidan con agentes de oxidación adecuados en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina,

y los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar eventualmente con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) hasta sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

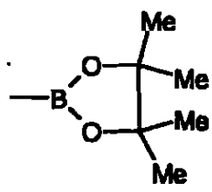
13. Procedimiento para la preparación de compuestos según la invención, según el cual se hacen reaccionar compuestos de fórmula

$$X^1\text{-}E\text{-}R^4 \qquad (II),$$

en la que

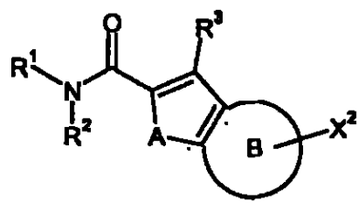
R^4 tiene el significado dado en la reivindicación 1 y

X^1 en el caso de que E signifique arileno o heteroarileno, representa $-B(OH)_2$ o



y el en caso de que E represente -C≡C-, representa hidrógeno,

con un compuesto de fórmula



(III)

en la que

R^1, R^2, R^3, A y el anillo B poseen los significados dados en la reivindicación 1 y

X^2 representa triflato o halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo,

y los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar eventualmente con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) hasta sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

14. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

15. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente compatible, esencialmente inocuo.

16. Uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un agente para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria.

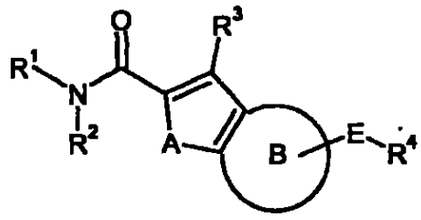
17. Uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de la percepción, de la capacidad de concentración y/o de la capacidad de memoria.

18. Medicamento según la reivindicación 15 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de la percepción, de la capacidad de concentración y/o de la capacidad de memoria.

Amidas de ácidos 2-heteroarilcarboxílicos

Resumen

La invención se refiere a nuevas amidas de ácidos 2-heteroarilcarboxílicos y a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria.



(I)

en la que R^1 significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo, que está eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un resto seleccionado del grupo de alquilo C_1-C_4, bencilo u oxi; A significa oxígeno o azufre; el anillo B significa benzo o pirido, que están eventualmente sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6; E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar el arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6; así como los solvatos, sales y solvatos de las sales de estos compuestos.

Industria Licorera

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	05001152	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	
10	OTROS:		

Observaciones: Acta Final

409 408

409

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 101
FECHA : ENERO 3 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001152 00000000 Folios: 409
Fecha (AMD): 2005-01-07 17:06:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758703	03/01/2005	45,625,400.

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 14033-841-009-9.

409 410

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001152 00000000 Folios: 409
Fecha (AMD) 2005-01-07 17:06:55
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ **MODELO DE UTILIDAD**	( )	(✓)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	( )	(✓)
Descripción de la invención	( )	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes. ✓	( )	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- *Representación gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del* Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

Firma Responsable Claudia M Nieva

Fecha

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

411

Folio 416

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
BAYER HEALTHCARE AG

REFERENCIA:	Radicación N°	05-1152
	Solicitud internacional	PCT/EP03/05735
	Fecha inicio fase nacional	10/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1883
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

25 ENE. 2006

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044