

Señor,

Director de la División Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067133- -00006-0000

Fecha: 2012-03-12 14:57:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 64

Re.: Expediente No. **10.067.133**

Solicitud de Patente de invención para: **“DERIVADOS DE ALCANOS
AZABICICLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA
ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTINICOS DE ACETILCOLINA”**

Solicitante: **ABBOTT LABORATORIES**

Opositor: **LAFRANCOL S.A.**

RESPUESTA A OPOSICION

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. **15009** notificado por fijación en lista el **23 de septiembre de 2011** correspondiente a la oposición presentada por LAFRANCOL S.A. estando dentro del término legal en los siguientes términos:

El opositor afirma que:

“las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a la fórmula I de la solicitud, los cuales pueden estar acompañados de otros compuestos de tipo anti psicótico atípico, y que resultan útiles en trastornos mediados por el receptor nicotínico $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo”

“Respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Bupropión, Modafinil, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante acceder a un beneficio patentario sobre formulaciones

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico"

"la solicitud pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos 4-11 métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales y además la mezcla de productos conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, no se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial"

Ante los argumentos del opositor, el solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se han eliminado las reivindicaciones 10-19 relativas a métodos de uso de las composiciones reivindicadas. Sin embargo, contrario a lo que afirmado por el opositor, las reivindicaciones 1-9 que se refieren a compuestos nuevos y sus composiciones farmacéuticas comprenden una invención susceptible de aplicación industrial.

En cuanto a la patentabilidad de las composiciones, frente a lo que no es considerado como invención (art. 15) y las excepciones a la patentabilidad (art. 20) enunciadas por la Decisión 486, es falso afirmar que una composición no constituya una invención o no sea patentable si sus componentes son conocidos en el estado del arte, e incluso si se conocen sus aplicaciones. Es el conjunto de los componentes en sus proporciones lo que corresponde al producto reivindicado, y su nivel inventivo solo puede establecerse en comparación con otras composiciones con la misma actividad biológica.

Por otro lado, si uno de los componentes es nuevo, como es el presente caso con los compuestos de fórmula (I), indudablemente la composición reclamada será nueva, por cuanto no se encontrará divulgada anteriormente en el arte previo, independientemente de si los excipientes de la combinación son moléculas conocidas en el Merck index o incluso si existen registros de Patentes sobre estas.

Cabe señalar que ninguno de los documentos citados por el opositor (Merck Index, EP 196132, US 4804663, EP 454436, US 5229382, EP 240228, US 4879288, DE 2059618, US 3819706, DE 2809625 y US 4177290) anticipa o sugiere los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, y mucho menos composiciones como las aquí reclamadas.

En vista de lo anterior, solicito respetuosamente a su Despacho declarar infundada la oposición de **LAFRANCOL S.A.** toda vez que las reivindicaciones de la presente solicitud

se refieren a una invención susceptible de patente, la cual cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo tal como se describió a lo largo del presente memorial.

Adicionalmente, presento la modificación del texto de la descripción en el cual se incluyó la salvedad de que el término "heteroarilo" puede corresponder a un heteroarilo tricíclico (líneas 26-27, página 11), lo cual se encuentra sustentado por el ejemplo 9. Asimismo, se incluyo el párrafo:

"El heteroarilo tricíclico consiste de un heteroarilo bicíclico fusionado con un fenilo o un heteroarilo bicíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo bicíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo bicíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. Un ejemplo representativo de grupos heteroarilo tricíclicos, incluye sin limitaciones, dibenzo[b,d]tiofenilo" (página 12, líneas 7-11)

Dicha modificación no amplía el alcance de la invención establecida por los ejemplos de la Descripción.

Anexos:

1. Nuevo capítulo reivindicatorio de 9 reivindicaciones
2. Descripción modificada
3. Formulario de modificación.
4. Comprobante de pago

Del Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No.70819 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09

Teléfonos: 7560770

Bogotá, D.C., 12 MAR. 2012



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

Dirección: 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Abbott Park, Illinois - ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

Número de Expediente:

10.067.133

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio con 9 reivindicaciones sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad.

Presento nueva Descripción modificada, en la cual se incluye la posibilidad de que el heteroarilo pueda ser un triciclo de acuerdo con el ejemplo 9 de la descripción.

⑥

Comprobante de pago No.

12- 0023497

Fecha

6 de marzo de 2012

⑦

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒ Nuevo capítulo reivindicatorio y Descripción

⑧

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A.

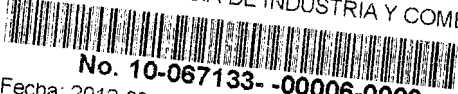
FIRMA

Margarita Castellanos A.
CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - MCA/kb-P1971

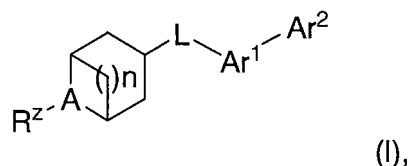
12 MAR. 2012

P1971
000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0023497	
				Bogotá D.C., Marzo 06 de 2012 - 14:46:38	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181521675	06/03/2012	5.595.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00	
				\$120.000.00	
=====					
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-067133- -00006-0000 Fecha: 2012-03-12 14:57:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 64					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 6 de 2012 - 14:46:40					

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de fórmula (I),



o una sal aceptable farmacéuticamente, o prodroga del mismo, donde

n es 1, 2 o 3;

A es N o N^+-O ;

R^Z es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilalquilo;

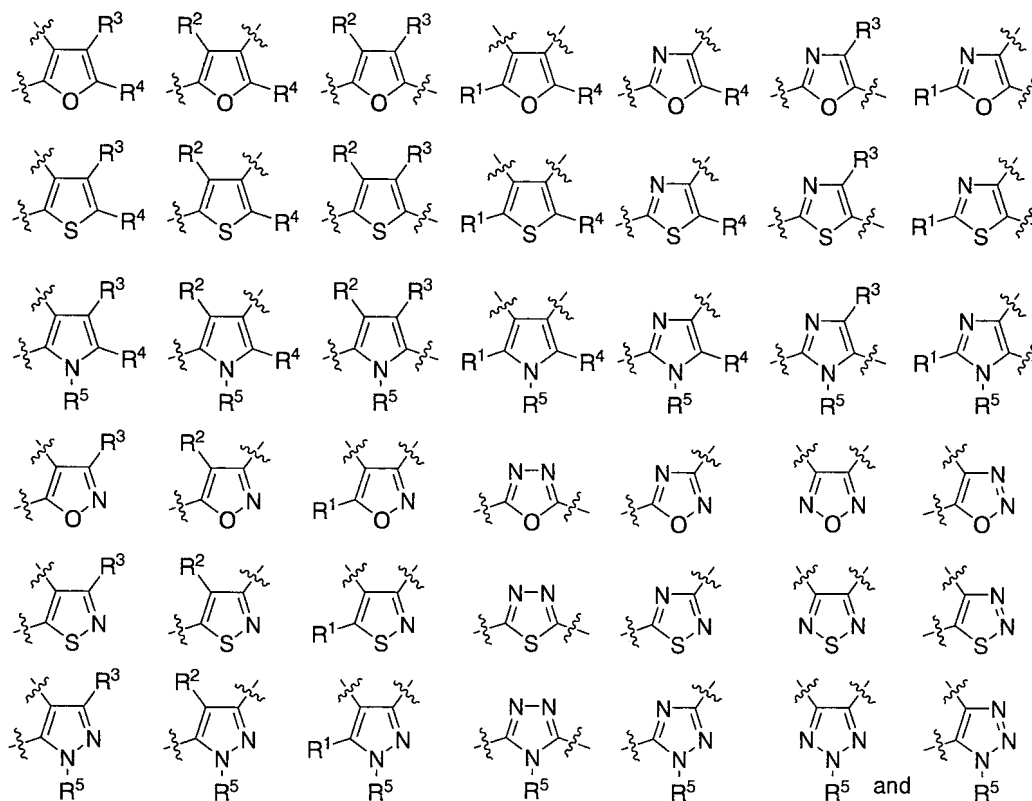
L se selecciona entre el grupo que consiste en O , S , o $-N(R_a)-$;

Ar^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros;

Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo; y

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



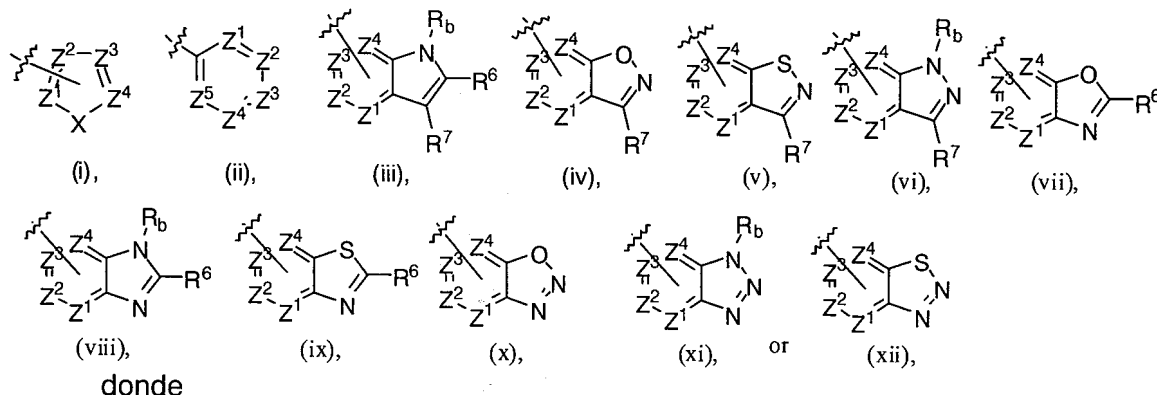
donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo,

alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo, o (NR_gR_j) sulfonilo;

R^5 es hidrógeno, acilo, alquilo, o alquilsulfonilo; y R_g y R_j son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo o alquilcarbonilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar^2 es



Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son independientemente entre sí nitrógeno o son carbono, donde el átomo de carbono se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR_c$, $-alquil-OR_c$, $-NR_dR_e$, y $-alquil-NR_dR_e$;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiimino, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_fR_g$, (NR_fR_g) alquilo, (NR_fR_g) alcoxi, (NR_fR_g) carbonilo, y (NR_fR_g) sulfonilo; R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , y R_g son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, o alquilcarbonilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que además comprende tautómeros del compuesto cuando R^6 o R^7 es hidroxilo.

5. El compuesto de la reivindicación 2, donde

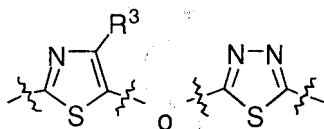
A es N;

R^2 es H o metilo;

L es O;

n es 2; y

Ar^1 es :



6. El compuesto de la reivindicación 3, donde

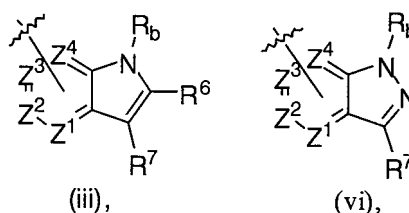
A es N;

R² es H o metilo;

L es O;

n es 2;

Ar² es



7. El compuesto de la reivindicación 2, donde

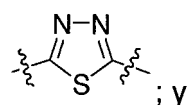
A es N;

R² es H o metilo;

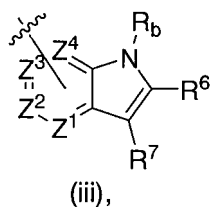
L es O;

n es 2;

Ar¹ es



Ar² es



8. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol;

2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol;

2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol;

5-(1H-Indol-6-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;

5-(1H-Indol-4-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;

5-(Benzofuran-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;

5-(Benzo[b]tiofen-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;

5-(2-(Trifluorometil)-1H-indol-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;

5-(Dibenzo[b,d]tiofen-2-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;

2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol;

2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-6-il)-tiazol;

2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol;

2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol;
 2-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol;
 2-(1*H*-Indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(Benzofuran-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(Benzo[*b*]tiofen-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-[(*endo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-*m*-tolil-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Clorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(1*H*-Indol-6-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(1*H*-Indol-4-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Cianofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Trifluorometilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Clorofenil)-5-((1*R*,3*R*,5*S*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol;
 2-(2-(Trifluorometil)-1*H*-indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Metoxifenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Aminofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Etilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Acetilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol; y
N-[(*endo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILLO

REFERENCIA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente invención invoca la prioridad de la solicitud provisoria N° 60/989.538, presentada el 21 de noviembre de 2007.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con derivados de alcanos azabíclicos sustituidos con biarilo, más particularmente con derivados de alcanos azabíclicos sustituidos con anillos heteroarílicos de 5 miembros, con composiciones que comprenden dichos compuestos y con métodos para tratar afecciones y trastornos usando dichos compuestos y dichas composiciones.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA RELACIONADA

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) están ampliamente distribuidos en los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). Dichos receptores cumplen una función importante en la regulación de la función del SNC, particularmente porque modulan la liberación de un amplio rango de neurotransmisores, tales como la acetilcolina, la norepinefrina, la dopamina, la serotonina y el GABA. En consecuencia, los receptores nicotínicos intervienen en un rango muy amplio de efectos fisiológicos, y se los ha buscado para el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con la función cognitiva, con el aprendizaje y la memoria, con la neurodegeneración, con el dolor y la inflamación, con la psicosis y la activación sensorial, con el humor y con la emoción, entre otros.

El alcaloide vegetal nicotina interactúa con todos los subtipos de nAChR. Aunque se ha demostrado que la nicotina tiene muchas actividades biológicas, no todos los efectos mediados por la nicotina resultan deseables. Por ejemplo, la nicotina presenta efectos gastrointestinales y cardiovasculares en las dosis terapéuticas, es adictiva y presenta una toxicidad aguda. Los ligandos que son selectivos para la interacción con solamente determinados subtipos del nAChR presentan potencial para obtener efectos terapéuticos beneficiosos con un margen mejorado de seguridad.

Se han observado muchos subtipos de nAChR en el SNC y en la periferia. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica general. Típicamente, los nAChR son canales iónicos que están formados por pentámeros. Se han identificado al menos 12 subunidades proteicas, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$, en el tejido neuronal. Estas subunidades proveen una gran variedad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que son responsables de los diversos subtipos de receptores. Por ejemplo, el receptor predominante que es responsable

de la afinidad de unión elevada de la nicotina en el tejido cerebral tiene la composición $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ (el subtipo $\alpha 4\beta 2$), mientras que otra población importante de receptores consiste en homopentámeros $(\alpha 7)_5$ (el subtipo $\alpha 7$).

Los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$: receptores con varias funciones

Los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ participan en diversos procesos, incluyendo la función cognitiva, la protección contra la degeneración neuronal, el alivio del dolor y la esquizofrenia, y también cumplen otras funciones que parecen estar menos relacionadas con la actividad neuronal, tales como la angiogénesis y la reacción acrosómica del esperma durante la fertilización del oocito.

Se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ cumplen una función significativa en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, los nAChR $\alpha 7$ han sido asociados a afecciones y trastornos relacionados con el trastorno del déficit atencional (ADD), el trastorno de hiperactividad con déficit atencional (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Pick, y también a déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, entre otras actividades sistémicas. El subtipo de receptor $\alpha 4\beta 2$ está relacionado con la atención, el conocimiento, la esquizofrenia, la epilepsia y el control del dolor (Paterson y Norberg, *Progress in Neurobiology* 61 75-111, 2000).

Además de su función en la mejora de la función cognitiva, se ha demostrado que los nAChR que contienen $\alpha 7$ participan en los efectos neuroprotectores de la nicotina, tanto *in vitro* (Jonnala, R. B. y Buccafusco, J. J., *J. Neurosci. Res.* 66.565: 565-572, 2001) como *in vivo* (Shimohama, S. et al., *Brain Res.* 779: 359-363, 1998). Más particularmente, la neurodegeneración es el fundamento de diversos trastornos progresivos del SNC, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, así como la función disminuida del SNC asociada con las lesiones cerebrales traumáticas. Por ejemplo, la función deteriorada de los nAChR $\alpha 7$ con los péptidos β -amiloides relacionados con la enfermedad de Alzheimer ha sido mencionada como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 98: 4734-4739, 2001). Se ha demostrado que la activación de los nAChR $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Por ende, los ligandos selectivos que mejoran la actividad $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits debidos a la enfermedad de Alzheimer y a otras enfermedades neurodegenerativas.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías en la percepción, la cognición y las emociones. Hay evidencias significativas de la participación del

nAChR $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., *Mol. Med.* 9:3-9, 2003; Leonard, S. *Eur. J. Pharmacol.* 393: 237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (activación) constituyen una característica de la esquizofrenia. Estos déficits pueden normalizarse con ligandos nicotínicos que operan sobre el nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., *Esquizofrenia Bull.* 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., *Psychopharmacology* 136: 320-327, 1998).

El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia a menudo limita la capacidad de los pacientes de operar de manera normal, un síntoma que no puede ser tratado apropiadamente con los tratamientos disponibles comúnmente, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico (Rowley, M. et al., *J. Med. Chem.* 44: 477-501, 2001). Dicho déficit cognitivo ha sido relacionado con la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, particularmente con receptores con actividades reducidas (Friedman, J. I. et al., *Biol Psychiatry*, 51: 349-357, 2002).

La angiogénesis, un proceso relacionado con el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, es importante en las funciones sistémicas beneficiosas, tales como la cicatrización de las heridas, la vascularización de los injertos de piel y la mejora de la circulación, por ejemplo, una mayor circulación alrededor de una oclusión vascular. Se ha demostrado que los agonistas no selectivos del nAChR del tipo de la nicotina estimulan la angiogénesis (Heeschen, C. et al., *Nature Medicine* 7: 833-839, 2001). Se ha demostrado que una mayor angiogénesis comprende la activación del nAChR $\alpha 7$ (Heeschen, C. et al., *J. Clin. Invest.* 110: 527-536, 2002).

Una población de nAChR $\alpha 7$ en la médula espinal modula la transmisión serotoninérgica que ha sido asociada a los efectos de alivio del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.-P. *PNAS* 98:2803-2807, 2001). Los ligandos del nAChR $\alpha 7$ presentan potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico y también estados de dolor crónico, incluyendo el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Más aun, los nAChR $\alpha 7$ se expresan sobre la superficie de los macrófagos primarios que participan en la respuesta inflamatoria. La activación del receptor $\alpha 7$ inhibe la liberación del TNF y de otras citoquinas que desencadenan la respuesta inflamatoria (Wang, H. et al., *Nature* 421: 384-388, 2003). Las enfermedades mediadas por el TNF incluyen, por ejemplo, la artritis reumática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la enfermedad intestinal inflamatoria, el rechazo de trasplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con los trasplantes de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con los trasplantes de órganos, el shock séptico, el síndrome del shock tóxico, el síndrome de la sepsis, la depresión y la espondilitis reumática.

La reacción acrosómica del espermatozoide de los mamíferos es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del oocito por el espermatozoide. Se ha demostrado que la activación de un nAChR $\alpha 7$ sobre la célula del espermatozoide es esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.H. y Meizel, S. *Biol. Reproducto.* 68: 1348-1353 2003).

La actividad en ambos nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ puede ser modificada o regulada mediante la

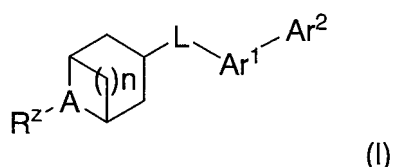
administración de ligandos del nAChR con selectividad por cada subtipo. Los ligandos pueden presentar propiedades de antagonismo, de agonismo o de agonismo parcial. También se conocen compuestos que funcionan como moduladores alostéricos positivos.

Aunque se conocen compuestos que modulan de manera no selectiva subtipos del receptor nicotínico que incluyen los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, tales como la nicotina, resultarían deseables compuestos que interactuaran selectivamente con el nAChR neuronal que contiene $\alpha 7$, con el nAChR $\alpha 4\beta 2$ o con ambos nAChR, $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, debido a que estos receptores participan en el dolor, en la cognición, en trastornos y en enfermedades.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se relaciona con compuestos azabíclicos sustituidos con biarilo, con composiciones que comprenden dichos compuestos y con métodos para usarlos.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I)



o con una sal, un éster, una amida o una prodroga farmacéuticamente aceptable de éste, donde n es 1, 2 ó 3;

A es $-N-$ o $-N^+-O^-$;

R^Z es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y arilalquilo;

L se selecciona del grupo que consiste en O , S y $-N(R^a)-$; donde R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

Ar^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros;

Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo.

Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Dichas composiciones pueden administrarse de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR, y más particularmente, con la actividad del nAChR $\alpha 7$ o con la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$, o con la actividad del nAChR $\alpha 7$ y la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para modular la actividad de los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$. El método es útil para tratar, prevenir o tratar y prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad de los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, particularmente en mamíferos.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un método para modular selectivamente la actividad del nAChR, por ejemplo la actividad del nAChR $\alpha 7$. El método es útil

para tratar, prevenir o tratar y prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR $\alpha 7$ en mamíferos. Más particularmente, el método es útil para afecciones y trastornos relacionados con el trastorno del déficit atencional (ADD), el trastorno de hiperactividad con déficit atencional (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado a la edad (AAMI), la demencia senil, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esquizofrenia, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la función disminuida del SNC asociada con las lesiones cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de desarrollar vasos sanguíneos nuevos asociada con la cicatrización de las heridas, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, la necesidad de desarrollar vasos sanguíneos nuevos asociada con la vascularización de los injertos de piel, la isquemia, la inflamación, la sepsis, la curación de heridas y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y de neuroinmunomodulación.

También se contempla un método para modular selectivamente la actividad de un nAChR, por ejemplo, la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$.

En la presente también se describen los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, los métodos para usar los compuestos, y los procesos para preparar los compuestos, así como los intermediarios obtenidos en estos procesos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Primero se definirán los términos. Luego se describirán los compuestos de la invención y se demostrará cómo prepararlos, incluyendo diversos ejemplos de su síntesis. Finalmente, se describe el uso de estos compuestos y se presentan ejemplos.

Definiciones de términos

Como se los usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación.

El término "alquenilo" hace referencia a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene entre 2 y 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado al quitar dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenilos incluyen, sin limitaciones, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alquenileno" hace referencia a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono, que contiene al

menos una unión doble. Los ejemplos representativos de alquenileno incluyen, sin limitaciones, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término "alqueniloxilo" hace referencia a un grupo alquenilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alqueniloxilo incluyen, sin limitaciones, aliloxilo, 2-buteniloxilo y 3-buteniloxilo.

El término "alcoxilo" hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, ter-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alcoxialcoxilo" hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de otro grupo alcoxilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxilos incluyen, sin limitaciones, ter-butoximetoxilo, 2-etoxietoxilo, 2-metoxietoxilo y metoximetoxilo.

El término "alcoxialcoxialquilo" hace referencia a un grupo alcoxialcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxialquilo incluyen, sin limitaciones, ter-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo.

El término "alcoxialquilo" hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, sin limitaciones, ter-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, sin limitaciones, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo" hace referencia a un grupo alcoxicarbonilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, sin limitaciones, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo y 2-ter-butoxicarboniletilo.

El término "alcoxisulfonilo" hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo sulfonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, sin limitaciones, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

El término "alquilo" hace referencia a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin

limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término “alquilcarbonilo” hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, sin limitaciones, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término “alquilcarbonilalquilo” hace referencia a un grupo alquilcarbonilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, sin limitaciones, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo y 3-oxopentilo.

El término “alquilcarboniloxilo” hace referencia a un grupo alquilcarbonilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxilo incluyen, sin limitaciones, acetiloxilo, etilcarboniloxilo y ter-butilcarboniloxilo.

El término “alquileo” hace referencia a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, sin limitaciones, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término “alquilsulfinilo” hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo sulfinilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilsulfinilo incluyen, sin limitaciones, metilsulfinilo y etilsulfinilo.

El término “alquilsulfinilalquilo” hace referencia a un grupo alquilsulfinilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilsulfinilalquilo incluyen, sin limitaciones, metilsulfinilmetilo y etilsulfinilmetilo.

El término “alquilsulfonilo” hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo sulfonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, sin limitaciones, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término “alquilsulfonilalquilo” hace referencia a un grupo alquilsulfonilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilalquilo incluyen, sin limitaciones, metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo.

El término “alquiltiol” hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltiol incluyen, sin limitaciones, metiltiol, etiltiol, ter-butiltiol y

hexiltiol.

El término "alquiltioalquilo" hace referencia a un grupo alquiltiol, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, sin limitaciones, metiltiometilo y 2-(etiltio)etilo.

El término "alquinilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, sin limitaciones, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "alquinileno" hace referencia a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono que contiene al menos una unión triple. Los ejemplos representativos de alquinileno incluyen, sin limitaciones, $-C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-CH(CH_3)CH_2C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, y $-C\equiv CCH(CH_3)CH_2-$.

El término "alquiniloxilo" hace referencia a un grupo alquinilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquiniloxilo incluyen, sin limitaciones, 2-propiniloxilo y 2-butiniloxilo.

El término "arilo" hace referencia a fenilo, a un arilo bicíclico o a un arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fusionado con un cicloalquilo o un fenilo fusionado con un cicloalquenilo. Los ejemplos representativos de arilo bicíclico incluyen, sin limitaciones, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es antraceno o fenantreno, un arilo bicíclico fusionado con un cicloalquilo, un arilo bicíclico fusionado con un cicloalquenilo o un arilo bicíclico fusionado con un fenilo. Los ejemplos representativos de arilo tricíclico anillo incluyen, sin limitaciones, azuleno, dihidroantraceno, fluorenilo y tetrahidrofenantreno.

Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de manera independiente entre alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfenilo, alquilsulfenilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4) carbonilo.

El término "arilalcoxilo" hace referencia a un grupo arilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilalcoxilo incluyen, sin limitaciones, 2-feniletóxilo, 3-naft-2-ilpropóxilo y 5-fenilpentiloxilo.

El término "arilalcoxicarbonilo" hace referencia a un grupo arilalcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como

se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilalcoxicarbonilo incluyen, sin limitaciones, benciloxycarbonilo y naft-2-ilmetoxycarbonilo.

El término "arilalquilo" hace referencia a un grupo arilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, sin limitaciones, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "arilalquiltiol" hace referencia a un grupo arilalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de arilalquiltiol incluyen, sin limitaciones, 2-feniletiltiol, 3-naft-2-ilpropiltiol y 5-fenilpentiltiol.

El término "arilcarbonilo" hace referencia a un grupo arilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, sin limitaciones, benzoilo y naftilo.

El término "ariloxilo" hace referencia a un grupo arilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxilo incluyen, sin limitaciones, fenoxilo, naftiloxilo, 3-bromofenoxilo, 4-clorofenoxilo, 4-metilfenoxilo y 3,5-dimetoxifenoxilo.

El término "ariloxialquilo" hace referencia a un grupo ariloxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de ariloxialquilo incluyen, sin limitaciones, 2-fenoxietilo, 3-naft-2-iloxipropil y 3-bromofenoximetilo.

El término "ariltiol" hace referencia a un grupo arilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de ariltiol incluyen, sin limitaciones, feniltiol y 2-naftiltiol.

El término "ariltioalquilo" hace referencia a un grupo ariltiol, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de ariltioalquilo incluyen, sin limitaciones, feniltiométilo, 2-naft-2-iltioetilo y 5-feniltiométilo.

El término "azido" hace referencia a un grupo $-N_3$.

El término "carbonilo" hace referencia a un grupo $-C(=O)-$.

El término "carboxilo" hace referencia a un grupo $-CO_2H$.

El término "carboxialquilo" hace referencia a un grupo carboxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, sin limitaciones, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxipropilo.

El término "ciano" hace referencia a un grupo $-CN$.

El término "cianoalquilo" hace referencia a un grupo ciano, como se lo define en la

presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de grupos cianoalquilo incluyen, sin limitaciones, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquenilo" hace referencia a un hidrocarburo que contiene entre 3 y 8 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado al quitar dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de cicloalquenilo incluyen, sin limitaciones, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-il y 3-ciclopenten-1-ilo.

El término "cicloalquilo" hace referencia a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Los sistemas de anillos monocíclicos son, por ejemplo, un grupo hidrocarburo saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos son, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclicos con puentes, donde hay dos átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo monocíclico unidos por un puente alquileo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, sin limitaciones, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano.

Los grupos cicloalquilo de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4) carbonilo.

El término "cicloalquilalquilo" hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

El término "cicloalquilcarbonilo" hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilcarbonilo, 2-ciclobutilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

El término "cicloalquiloxilo", como se lo define en la presente, hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquiloxilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo y ciclooctiloxilo.

El término "cicloalquiltiol", como se lo define en la presente, hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través

de un átomo de azufre, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquiltiol incluyen, sin limitaciones, ciclopropiltiol, ciclobutiltiol, ciclopentiltiol, ciclohexiltiol, cicloheptiltiol y ciclooctiltiol.

El término "etilendioxilo" hace referencia a un grupo $-O(CH_2)_2O-$ donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxilo están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de carbono que forma un anillo de 5 miembros, o donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxilo están unidos a la porción molecular progenitora a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

El término "formilo" hace referencia a un grupo $-C(=O)H$.

El término "formilalquilo" hace referencia a un grupo formilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de formilalquilo incluyen, sin limitaciones, formilmetilo y 2-formiletilo.

El término "halo" o "halógeno" hace referencia a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxilo", como se lo define en la presente, hace referencia a al menos un halógeno, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de haloalcoxilo incluyen, sin limitaciones, clorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, trifluorometoxilo y pentafluoroetoxilo.

El término "haloalquilo", como se lo define en la presente, hace referencia a al menos un halógeno, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, sin limitaciones, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo" hace referencia a un heteroarilo monocíclico, a un heteroarilo bicíclico o a un heteroarilo tricíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene dos enlaces dobles y el anillo de 6 miembros contiene tres enlaces dobles. El heteroarilo de 5 ó 6 miembros está conectado con la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo que pueda contener una sustitución, con la condición de que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, sin limitaciones, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquilo, un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalqueno, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico está conectado con la porción molecular progenitora a

través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo bicíclico que pueda contener una sustitución, con la condición de que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilio bicíclico incluyen, sin limitaciones, azaindolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzooxazol, 1,3-benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, furopiridina, indolilo, indazolilo, isobenzofurano, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolopiridina, quinolinilo, quinoxalinilo y tienopiridinilo. El heteroarilo tricíclico consiste de un heteroarilo bicíclico fusionado con un fenilo o un heteroarilo bicíclico fusionado con un cicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo bicíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo bicíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. Un ejemplo representativo de grupos heteroarilo tricíclicos, incluye sin limitaciones, dibenzo[*b,d*]tiofenilo.

Los grupos heteroarilo de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halogen, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ y (NZ₃Z₄)carbonilo. Los grupos heteroarilo de la invención que están sustituidos con un grupo hidroxilo pueden estar presentes como tautómeros. Los grupos heteroarilo de la invención abarcan todos los tautómeros, incluyendo los tautómeros no aromáticos.

El término "heteroarilalcoxilo" hace referencia a un grupo heteroarilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heteroarilalcoxilo incluyen, sin limitaciones, fur-3-ilmetoxilo, 1H-imidazol-2-ilmetoxilo, 1H-imidazol-4-ilmetoxilo, 1-(piridin-4-il)etoxilo, piridin-3-ilmetoxilo, 6-cloropiridin-3-ilmetoxilo, piridin-4-ilmetoxilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxilo, (6-(ciano)piridin-3-il)metoxilo, (2-(ciano)piridin-4-il)metoxilo, (5-(ciano)piridin-2-il)metoxilo, (2-(cloro)piridin-4-il)metoxilo, pirimidin-5-ilmetoxilo, 2-(pirimidin-2-il)propoxilo, tien-2-ilmetoxilo y tien-3-ilmetoxilo.

El término "heteroarilalquilo" hace referencia a un heteroarilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, sin limitaciones, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-il)etilo, piridin-3-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilo, (6-(ciano)piridin-3-il)metilo, (2-(ciano)piridin-4-il)metilo, (5-(ciano)piridin-2-il)metilo, (2-(cloro)piridin-4-il)metilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il)propil, tien-2-ilmetilo y tien-3-ilmetilo.

El término "heteroarilalquilcarbonilo" hace referencia a un heteroarilalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente.

El término "heteroarilalquiltiol" hace referencia a un grupo heteroarilalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heteroarilalquiltiol incluyen, sin limitaciones, fur-3-ilmetiltiol, 1H-imidazol-2-ilmetiltiol, 1H-imidazol-4-ilmetiltiol, piridin-3-ilmetiltiol, 6-cloropiridin-3-ilmetiltiol, piridin-4-ilmetiltiol, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metiltiol, (6-(ciano)piridin-3-il)metiltiol, (2-(ciano)piridin-4-il)metiltiol, (5-(ciano)piridin-2-il)metiltiol, (2-(cloro)piridin-4-il)metiltiol, pirimidin-5-ilmetiltiol, 2-(pirimidin-2-il)propiltiol, tien-2-ilmetiltiol y tien-3-ilmetiltiol.

El término "heteroarilcarbonilo" hace referencia a un grupo heteroarilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heteroarilcarbonilo incluyen, sin limitaciones, fur-3-ilcarbonilo, 1H-imidazol-2-ilcarbonilo, 1H-imidazol-4-ilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo, 6-cloropiridin-3-ilcarbonilo, piridin-4-ilcarbonilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonilo, (6-(ciano)piridin-3-il)carbonilo, (2-(ciano)piridin-4-il)carbonilo, (5-(ciano)piridin-2-il)carbonilo, (2-(cloro)piridin-4-il)carbonilo, pirimidin-5-ilcarbonilo, pirimidin-2-ilcarbonilo, tien-2-ilcarbonilo y tien-3-ilcarbonilo.

El término "heteroariloxilo" hace referencia a un grupo heteroarilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heteroariloxilo incluyen, sin limitaciones, fur-3-iloxilo, 1H-imidazol-2-iloxilo, 1H-imidazol-4-iloxilo, piridin-3-iloxilo, 6-cloropiridin-3-iloxilo, piridin-4-iloxilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il) oxilo, (6-(ciano)piridin-3-il) oxilo, (2-(ciano)piridin-4-il)oxilo, (5-(ciano)piridin-2-il)oxilo, (2-(cloro)piridin-4-il)oxilo, pirimidin-5-iloxilo, pirimidin-2-iloxilo, tien-2-iloxilo y tien-3-iloxilo.

El término "heteroariloxialquilo" hace referencia a un grupo heteroariloxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heteroariloxialquilo incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iloximetilo y 2-quinolin-3-iloxietilo.

El término "heteroariltiol" hace referencia a un grupo heteroarilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heteroariltiol incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iltiol y quinolin-3-iltiol.

El término "heteroariltioalquilo" hace referencia a un grupo heteroariltiol, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heteroariltioalquilo incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iltiométilo y 2-quinolin-3-iltioetilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" hace referencia a un heterociclo monocíclico, a un heterociclo bicíclico o a un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1

heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 ó 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado con la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, sin limitaciones, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolidino, imidazolidino, isotiazolidino, isoxazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolidino, oxadiazolidino, oxazolidino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolidino, pirazolidino, pirrolidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotieno, tiadiazolidino, tiadiazolidino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolino sulfona), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un grupo fenilo, un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un cicloalquilo, un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un cicloalqueno, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, sin limitaciones, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditioililo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1-benzofurano, 2,3-dihidro-1-benzotieno, cromo y 1,2,3,4-tetrahydroquinolino. El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado con un fenilo, un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalquilo, un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalqueno o un heterociclo bicíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. El heterociclo tricíclico está unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo tricíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos tricíclicos incluyen, sin limitaciones, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furano y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tieno.

Los heterociclos de esta invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4) carbonilo.

El término "heterocicloalcoxilo" hace referencia a un grupo heterociclo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heterocicloalcoxilo incluyen, sin limitaciones, 2-piridin-3-iletoxilo, 3-quinolin-3-ilpropoxilo y 5-piridin-4-ilpentiloxilo.

El término "heterocicloalquilo" hace referencia a un heterociclo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente.

El término "heterocicloalquilcarbonilo" hace referencia a un heterocicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilcarbonilo incluyen, sin limitaciones, piperidin-4-ilmetilcarbonilo, piperazin-1-ilmetilcarbonilo, 3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilcarbonilo, (1R)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilcarbonilo, (1S)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilcarbonilo.

El término "heterocicloalquiltiol" hace referencia a un grupo heterocicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heterocicloalquiltiol incluyen, sin limitaciones, 2-piridin-3-iletitilol, 3-quinolin-3-ilpropitilol y 5-piridin-4-ilpentiltiol.

El término "heterociclocarbonilo" hace referencia a un heterociclo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente.

El término "heterociclocarbonilalquilo" hace referencia a un heterociclocarbonilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente.

El término "heterociclooxilo" hace referencia a un grupo heterociclo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heterociclooxilo incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iloxilo y quinolin-3-iloxilo.

El término "heterociclooxialquilo" hace referencia a un grupo heterociclooxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heterociclooxialquilo incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iloximetilo y 2-quinolin-3-iloxietilo.

El término "heterociclitol" hace referencia a un grupo heterociclo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heterociclitol incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iltiol y quinolin-3-iltiol.

El término "heterociclitolalquilo" hace referencia a un grupo heterociclitol, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heterociclitolalquilo incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iltiommetilo y 2-quinolin-3-iltioetilo.

El término "hidroxilo" hace referencia a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se lo define en la presente, hace referencia a al menos un grupo hidroxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a

través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxialquilos incluyen, sin limitaciones, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de O" hace referencia a un sustituyente que protege los grupos hidroxilo de reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, sin limitaciones, metil éteres sustituidos, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, bencilo y trifenilmetilo; éteres de tetrahidropiraniolo; etil éteres sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo y t-butilo; éteres de sililo, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo; acetales y cetales cíclicos, por ejemplo, metilen acetal, acetona y benciliden acetal; orto ésteres cíclicos, por ejemplo, metoximetileno; carbonatos cíclicos; y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxilo de uso común se describen en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

El término "alqueno inferior" es un subconjunto del alqueno, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo alqueno que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenos inferiores incluyen etenilo, propenilo y butenilo.

El término "alcoxilo inferior", como se lo define en la presente, es un subconjunto del alcoxilo, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo alquilo inferior, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilos inferiores incluyen, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo y ter-butoxilo.

El término "alquilo inferior" es un subconjunto del alquilo, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo.

El término "alquiltiol inferior" es un subconjunto del alquiltiol y hace referencia a un grupo alquilo inferior, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltioles inferiores incluyen, sin limitaciones, metiltiol, etiltiol y ter-butiltiol.

El término "alquino inferior" es un subconjunto del alquino, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo alquino que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinos inferiores incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

El término "haloalcoxilo inferior" es un subconjunto del haloalcoxilo, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo haloalcoxilo de cadena recta o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalcoxilos inferiores incluyen, sin limitaciones, trifluorometoxilo, triclorometoxilo, diclorometoxilo, fluorometoxilo y pentafluoroetoxilo.

El término "haloalquilo inferior" es un subconjunto del haloalquilo, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo haloalquilo de cadena recta o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalquilos inferiores incluyen, sin limitaciones, trifluorometilo, triclorometilo, diclorometilo, fluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "mercapto" hace referencia a un grupo $-SH$.

El término "mercaptoalquilo" hace referencia a un grupo mercapto, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de mercaptoalquilos incluyen, sin limitaciones, 2-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo.

El término "metilendioxilo" hace referencia a un grupo $-OCH_2O-$, donde los átomos de oxígeno del metilendioxilo están unidos a la porción molecular progenitora a través de dos átomos de carbono adyacentes.

El término "grupo protector de nitrógeno" hace referencia a los grupos que se usan para proteger un grupo amino de reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoílo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, ter-butoxicarbonilo (Boc), ter-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (tritilo). Los grupos protectores de nitrógeno de uso común se describen en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

El término "nitro" hace referencia a un grupo $-NO_2$.

El término " NZ_1Z_2 " hace referencia a dos grupos, Z_1 y Z_2 , que están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z_1 y Z_2 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, formilo y (NZ_5Z_6) carbonilo. En determinadas instancias en la invención, Z_1 y Z_2 , tomados con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico. Los ejemplos representativos de NZ_1Z_2 incluyen, sin limitaciones, amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, fenilamino, bencilamino, azetidino, pirrolidino y piperidino.

El término " NZ_3Z_4 " hace referencia a dos grupos, Z_3 y Z_4 , que están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z_3 y Z_4 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de NZ_3Z_4 incluyen, sin limitaciones, amino, metilamino, fenilamino y bencilamino.

El término " NZ_5Z_6 " hace referencia a dos grupos, Z_5 y Z_6 , que están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z_5 y Z_6 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de NZ_5Z_6 incluyen, sin limitaciones, amino, metilamino, fenilamino y bencilamino.

El término ““(NZ₃Z₄)carbonilo” hace referencia a un grupo NZ₃Z₄, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de (NZ₃Z₄)carbonilo incluyen, sin limitaciones, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término “oxo” hace referencia a una porción =O.

El término “sulfinilo” hace referencia a un grupo - S(=O)-.

El término “sulfonilo” hace referencia a un grupo -SO₂-.

El término “tautómero” hace referencia a la desviación de un protón, desde un átomo de un compuesto hasta otro átomo del mismo compuesto, donde los dos o más compuestos diferentes desde el punto de vista estructural se hallan en equilibrio uno con otro.

Aunque típicamente se reconoce que se usa un asterisco para indicar que se desconoce la composición exacta de las subunidades de un receptor, por ejemplo, α3β4* indica un receptor que contiene a las proteínas α3 y β4 en combinación con otras subunidades, el término α7, como se lo usa en la presente, incluye receptores cuya la composición exacta de subunidades es tanto conocida como desconocida. Por ejemplo, como se lo usa en la presente, α7 incluye los receptores homoméricos (α7)₅ y los receptores α7*, con los que se representa un nAChR que contiene al menos una subunidad α7.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. “Las sales, los ésteres y las amidas farmacéuticamente aceptables” incluye sales, zwitteriones, ésteres y amidas de los compuestos de fórmula (I), que dentro del juicio médico reconocido, son apropiados para usarlos en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, que cumplen con una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para el uso que se desea darles.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usarlas en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, y que cumplen con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o por separado, mediante la reacción de una función de base libre con un ácido orgánico apropiado.

Las sales de adición ácida representativas incluyen, sin limitaciones, sales de acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, fumarato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromohidrato, iodohidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato,

persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato.

Los grupos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros, bromuros e ioduros de butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros e ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esa manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, sales basadas en cationes de metales alcalinos o de metales alcalinos térreos, tales como sales de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, de aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y de amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, y semejantes. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y semejantes.

El término "éster farmacéuticamente aceptable", hace referencia a ésteres de los compuestos de la invención que se hidrolizan in vivo, e incluye aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para obtener el compuesto original, o una sal del mismo. Los ejemplos de ésteres de la invención no tóxicos y farmacéuticamente aceptables incluyen los ésteres de alquilo C_1 - C_6 y los ésteres de cicloalquilo C_5 - C_7 , aunque se prefieren los ésteres de alquilo C_1 - C_4 . Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Los ésteres farmacéuticamente aceptables pueden unirse a grupos hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo hidroxilo con un ácido y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico. En el caso de los compuestos que contienen grupos ácidos carboxílicos, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen grupos ácidos carboxílicos, por medio de la reacción del compuesto con una base, tal como trietilamina, y un haluro de alquilo o un trifilato de alquilo, por ejemplo, con ioduro de metilo, con ioduro de bencilo o con ioduro de ciclopentilo. También es posible prepararlos haciendo reaccionar el compuesto con un ácido, tal como ácido clorhídrico, y un ácido alquilcarboxílico,

tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico.

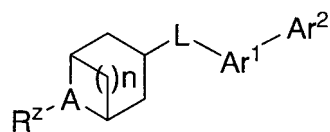
El término "amida farmacéuticamente aceptable", como se lo usa en la presente, hace referencia a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoníaco, a aminas primarias de alquilo C_1-C_6 y a aminas secundarias de dialquilo C_1-C_6 . En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede tomar la forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoníaco, las amidas primarias de alquilo C_1-C_3 y las amidas secundarias de dialquilo C_1-C_2 . Las amidas de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de compuestos que contienen grupos amina primarios o secundarios, por medio de la reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, un anhídrido de arilo, un haluro de acilo o un haluro de arilo. En el caso de los compuestos que contienen grupos de ácidos carboxílicos, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen grupos ácidos carboxílicos, por medio de la reacción del compuesto con una base, tal como trietilamina, un agente de deshidratación, tal como dicitohexil carbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquil amina o una dialquilamina, por ejemplo, con metilamina, dietilamina, piperidina. También pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto con un ácido, tal como ácido sulfúrico, y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico, bajo condiciones de deshidratación, tal como con la adición de tamices moleculares. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de una prodroga farmacéuticamente aceptable.

El término "prodroga farmacéuticamente aceptable" o "prodroga", como se lo usa en la presente, representa aquellas prodrogas de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usarlas en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, que cumplen con una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para el uso que pretende dársele. Las prodrogas de la invención pueden transformarse rápidamente *in vivo* en un compuesto de fórmula (I) original, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se provee una discusión exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 de la Serie de Simposios de la A.C.S., y en Edward B. Roche, editor, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987).

En la invención se contemplan compuestos con actividad farmacéutica que se sintetizan por medios químicos o compuestos que se transforman *in vivo* en los compuestos de fórmula (I).

Compuestos de la invención

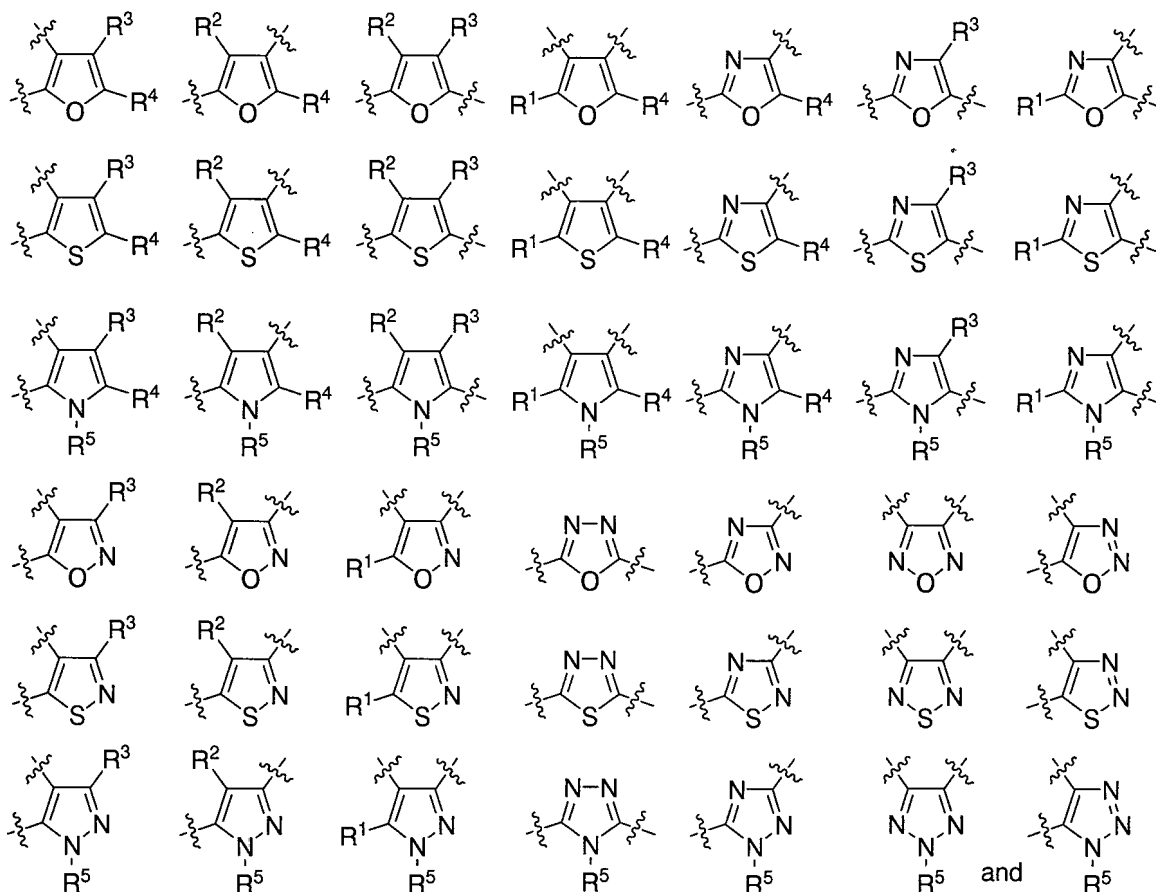
Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I):



(I)

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir, pero no se limitan a, compuestos donde R^2 es H o alquilo, A es N, y n es 1 o 2. Existen ciertos compuestos preferidos donde R^2 es H o metilo, A es N; L es O; y n es 2.

Más particularmente, en compuestos de fórmula (I), Ar^1 se selecciona entre:

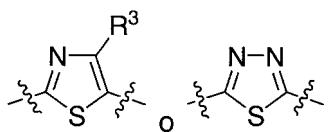


Donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo, y (NR_gR_j) sulfonilo;

cada R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, acilo, alquilo, y alquilsulfonilo; y

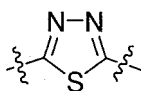
R_g y R_j son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, o alquilcarbonilo.

Más particularmente, Ar^1 es

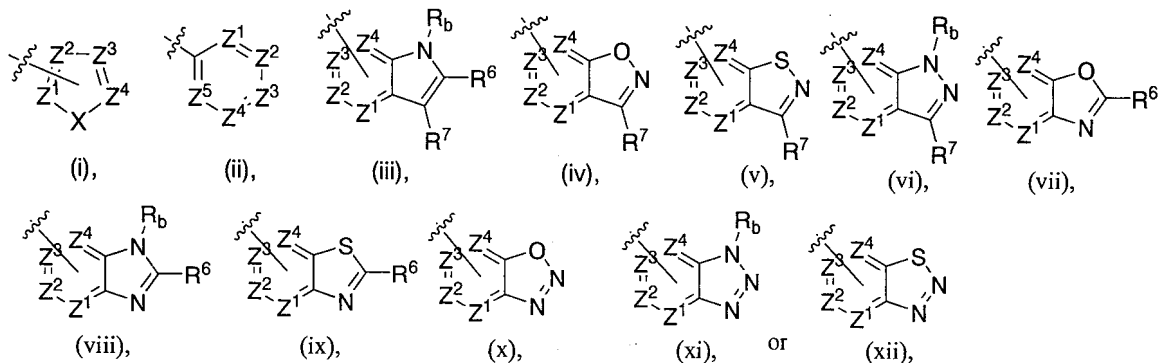


De máxima particularidad, la invención incluye, pero no se limita a, compuestos de

fórmula (I) donde A es N; R es H o metilo; L es O; n es 2; y Ar¹ es



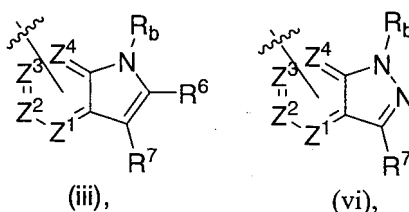
Los compuestos de fórmula (I) contienen Ar² que es



donde X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y -N(R_a)-; Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ son independientemente entre sí nitrógeno o carbono, donde el átomo de carbono se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, -OR_c, -alquil-OR_c, -NR_dR_e, y -alquil-NR_dR_e.

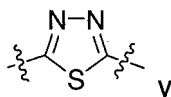
R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -NR_fR_g, (NR_fR_g)alquilo, (NR_fR_g)alcoxi, (NR_fR_g)carbonilo, y (NR_fR_g)sulfonilo; siempre que cuando R⁶ o R⁷ es hidroxilo, se permiten los tautómeros correspondientes. R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, y R_g se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, alquilcarbonilo. R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, y arilalquilo. Se presentan compuestos preferidos donde R² es hidrógeno o alquilo. Preferentemente, R² es H o metilo.

Se presentan compuestos preferidos, donde Ar² es

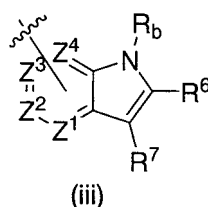


donde Z¹, Z², Z³, Z⁴, R_b, R⁶ y R⁷ son como se definen precedentemente. Más preferentemente Ar² es la molécula de fórmula (iii).

De máxima particularidad, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) donde A es N; R² es metilo; L es O; n es 2; Ar¹ es



Ar² es



Los compuestos para el método de la invención, incluyendo pero sin limitarse a aquellos especificados en los ejemplos o nombrados específicamente de otro modo, pueden modular, y a menudo poseen una afinidad con, nAChRs, y más particularmente $\alpha 7$ nAChRs. Como ligandos de $\alpha 7$ nAChRs, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones mediadas por $\alpha 7$ nAChR.

Los ejemplos específicos de compuestos útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones mediadas por $\alpha 7$ nAChR incluyen, pero no se limitan a:

- 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol;
- 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol;
- 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol;
- 5-(1H-indol-6-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;
- 5-(1H-indol-4-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;
- 5-(Benzofuran-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;
- 5-(Benzo[b]tiofen-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;
- 5-(2-(Trifluorometil)-1H-indol-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;
- 5-(Dibenzo[b,d]tiofen-2-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol;
- 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol;
- 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-6-il)-tiazol;
- 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol;
- 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol;
- 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(1H-Indol-5-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(Benzofuran-5-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(Benzo[b]tiofen-5-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(3-Fluorofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-*m*-tolil-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(4-Fluorofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(3-Clorofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(1H-Indol-6-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(1H-indol-4-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(3-Cianofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
- 2-(3-Trifluorometilfenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(4-Clorofenil)-5-((1*R*,3*R*,5*S*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol;
 2-(2-(Trifluorometil)-1*H*-indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Metoxifenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(3-Aminofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Etilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;
 2-(4-Acetilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol; y
N-[(*endo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 o sales aceptables farmacéuticamente, ésteres, amidas, y prodrogas del mismo.

Los nombres de los compuestos fueron asignados mediante el uso del software para asignar nombres AUTONOM, provisto por MDL Information Systems GmbH (conocido anteriormente como Beilstein Informationssysteme) de Frankfurt, Alemania, que forma parte del conjunto de software CHEMDRAW® ULTRA v. 6.0.2 (Cambridge Sofá).

Cuando hay centros asimétricos o quirales presentes, los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros. Estos estereoisómeros son "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del elemento quiral. Los términos "R" y "S" usados en la presente son las configuraciones definidas en IUPAC, 1974, Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Puede considerarse que la unión de L al alcano azabíclico abarca ambas geometrías endo y exo. En la invención se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de éstos, y se los incluye específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen los enantiómeros y los diastereómeros y las mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse por medio de una síntesis a partir de materias primas disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales, o bien pueden prepararse mezclas racémicas, a lo que sigue la resolución, lo cual es bien conocido por aquellos versados en la técnica. Los ejemplos de los métodos de resolución de este tipo incluyen (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros que se obtiene como resultado de una recrystalización o de una cromatografía, con la liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar, según se describe en Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral, o (3) métodos de recrystalización fraccionada.

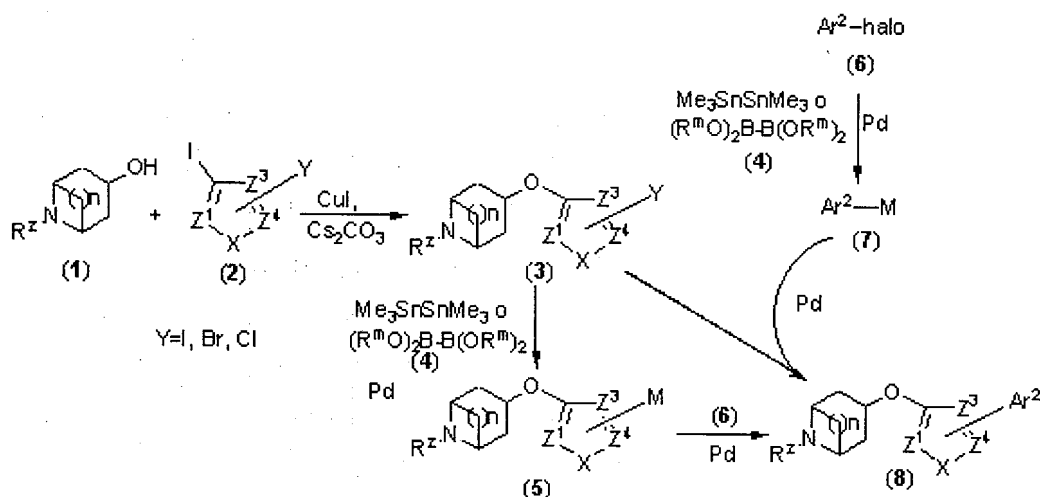
Métodos para preparar los compuestos de la invención

Las reacciones que se describen a modo de ejemplo en los esquemas se llevan a cabo

en un solvente apropiado para los reactivos y los materiales empleados, y apropiado para las transformaciones efectuadas. En las transformaciones descriptas, puede ser necesario modificar el orden de los pasos de síntesis o seleccionar un esquema de procesamiento particular con relación a otro, con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención, dependiendo de la funcionalidad presente sobre la molécula.

Los métodos que se describen a continuación pueden comprender el uso de diversos enantiómeros. Cuando en los esquemas se presenta la estereoquímica, solamente se la ofrece con fines ilustrativos.

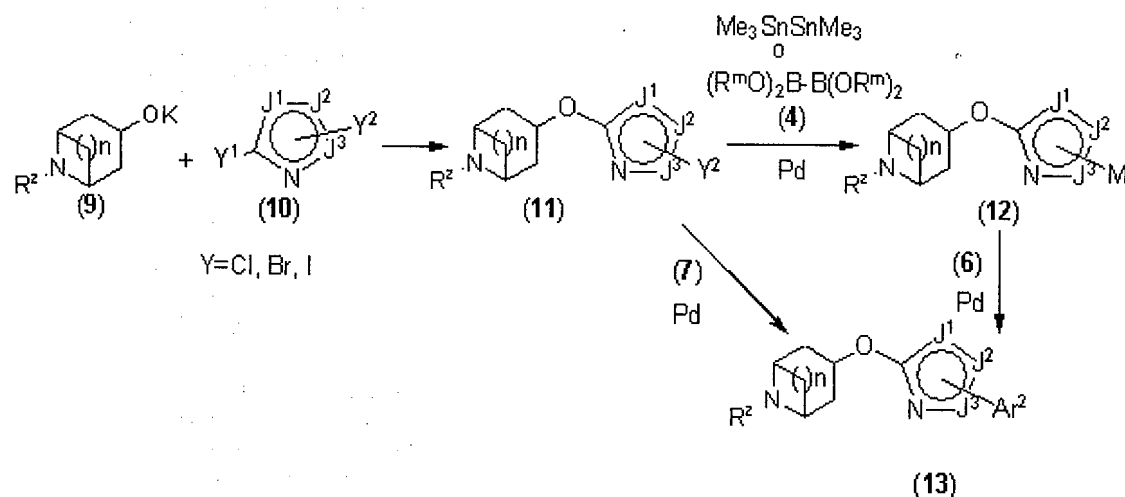
Esquema 1



Los compuestos de fórmula (8), donde Ar^1 , Ar^2 son como se los define en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el esquema 1. Los compuestos de fórmula (1), cuando son tratados con un compuesto de fórmula (2), donde X es oxígeno, azufre o nitrógeno; Y es bromuro, cloruro o yoduro, en presencia de CuI , 1,10-fenantrolina y Cs_2CO_3 , en un solvente, tal como, sin limitaciones, tolueno a 110°C , como se describe en *Org. Lett.*, 2002, 4, 973, dan como resultado los compuestos de fórmula (3). Los compuestos de fórmula (3), cuando son tratados con hexametilditina o con un compuesto orgánico de borano de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro o bis(catecolato)diboro, donde R^m es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, Pd(OAc)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dan como resultado los ácidos/ésteres de estaño o de boro de fórmula (5), donde M es $-\text{Sn}-(\text{Me})_3$ o $-\text{B(OR}^m)_2$. Los compuestos de fórmula (5), cuando sean tratados con los compuestos de fórmula (6), donde Ar^2 es un arilo o un anillo heteroarílico y halo es bromuro, cloruro o yoduro, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, Pd(OAc)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, darán como resultado los compuestos de fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de fórmula (6), cuando son tratados con hexametilditina o con un compuesto que contiene borano de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, dan como resultado los compuestos de fórmula (7), que contienen un ácido/éster orgánico de estaño o de boro, donde Ar^2 es un heteroarilo bicíclico y donde M es $-\text{Sn}-(\text{Me})_3$ o $-\text{B(OR}^m)_2$. Los

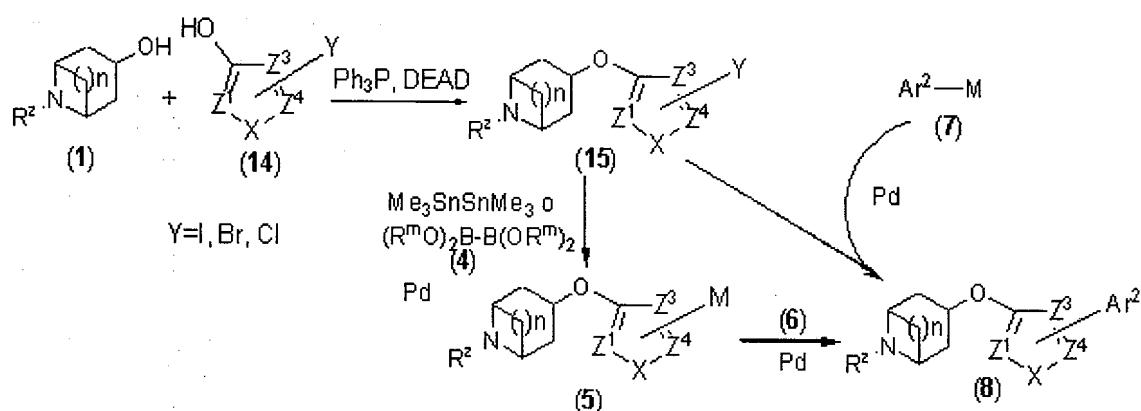
compuestos de fórmula (7), cuando son tratados con un compuesto de fórmula (3), en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dan como resultado un compuesto de fórmula (8).

Esquema 2



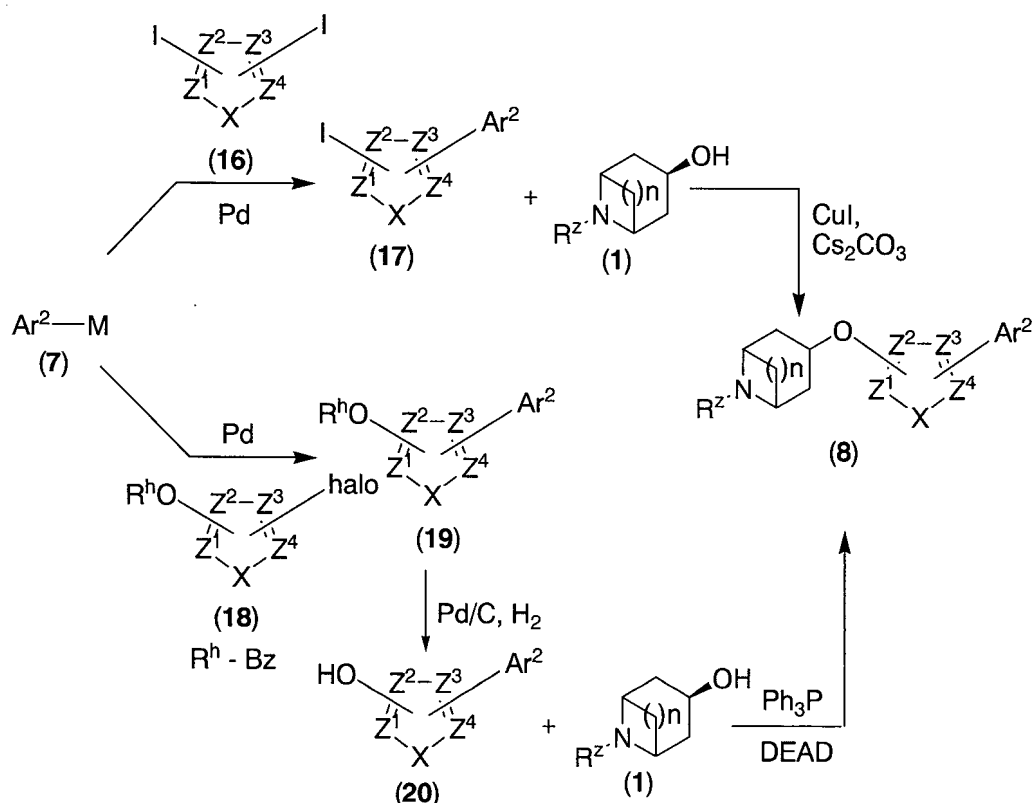
Los compuestos de fórmula (13), donde Ar^1 es un heteroarilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, imidazoles, oxazoles, tiazoles, oxadiazoles, tiadiazols y triazoles; y Ar^2 es como se lo define en la fórmula (I), pueden prepararse como se ilustra en el esquema 2. Los compuestos de fórmula (9), donde R^2 es como se lo definió con anterioridad y K representa potasio, que se preparan tratando heterociclos de fórmulas similares, que contienen hidroxilo, con ter-butóxido de potasio, en solventes tales como, sin limitaciones, THF DME o DMF, dan como resultado los compuestos que contienen óxido de potasio de fórmula (9). Los compuestos de fórmula (9), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (10), donde Y^1 es bromo, cloro o iodo, Y^2 es bromo, cloro, iodo o Ar^2 ; y J^1, J^2 y J^3 son independientemente carbono o nitrógeno, azufre y oxígeno, por ejemplo y sin limitaciones, 2,5-dibromotiazol y 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol, dan como resultado los compuestos de fórmula (11). Cuando Y^2 es Ar^2 , los compuestos de fórmula (11) son realizaciones preferidas. Cuando Y^2 es un halógeno, los compuestos de fórmula (11), al ser tratados con hexametilditina o con un compuesto que contiene di-borano de fórmula (4), en presencia de un catalizador de paladio, de acuerdo con el procedimiento que se ilustra en el esquema 1, dan como resultado los compuestos de fórmula (12). Los compuestos de fórmula (12), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (6), en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dan como resultado los compuestos de fórmula (13). Como alternativa, los compuestos de fórmula (11), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (7), que contienen un estannato orgánico o un ácido borónico orgánico, como se describe en el esquema 1, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dan como resultado un compuesto de fórmula (13).

Esquema 3



Como alternativa, los compuestos de fórmula (8) pueden prepararse como se detalla en el esquema 3. Los compuestos de fórmula (1), cuando son tratados con un compuesto de fórmula (14), donde X es oxígeno, azufre o nitrógeno; Z^1 , Z^3 y Z^4 son nitrógeno o carbono, Y es bromo, cloro, yodo o es Ar^2 , en presencia, sin limitaciones, de azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y una fosfina, tal como trifenilfosfina, dan como resultado los compuestos de fórmula (15). Cuando Y es Ar^2 , los compuestos de fórmula (15) son realizaciones preferidas. Cuando Y es un halógeno, el tratamiento adicional del compuesto de acuerdo con las condiciones que se ilustran en los esquemas 1-2 da como resultado los compuestos de fórmula (8), que son realizaciones preferidas.

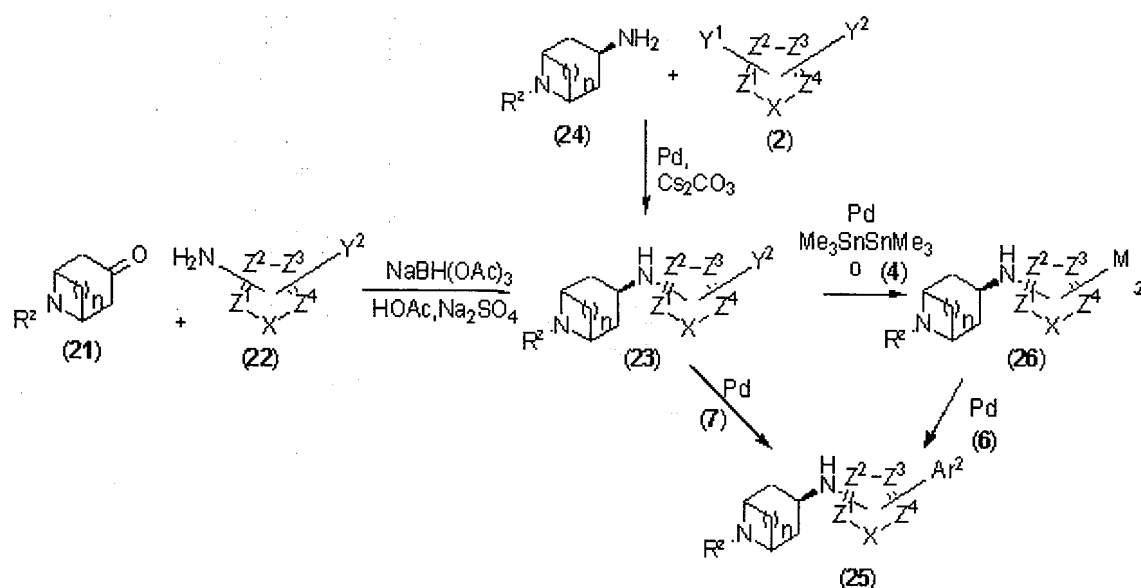
Esquema 4



En el esquema 4 se ilustra otro método para generar los compuestos de fórmula (8). Los compuestos de fórmula (7), que son ácidos/ésteres de estaño o de boro, pueden unirse con una variedad de haluros de hetrooarilo, lo que constituye un método para generar los compuestos de biarilo de fórmula (17) y los compuestos de fórmula (20). Por ejemplo, los compuestos de

fórmula (7), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (16), en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dan como resultado los compuestos de fórmula (17). Los compuestos de fórmula (17), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (1) en presencia de ioduro de cobre(I), carbonato de cesio y 1,10-fenantrolina, como se describe en el esquema 1, dan como resultado los compuestos de fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de fórmula (7), cuando son tratados con un compuesto de fórmula (18), donde R^a es bencilo u otro grupo protector de alcohol apropiado conocido por aquellos versados en la técnica, en presencia de un catalizador de paladio, dan como resultado los compuestos de fórmula (19). La desprotección del grupo protector del alcohol, por ejemplo, cuando R^h es bencilo, generalmente se efectúa usando paladio sobre carbón y una atmósfera de hidrógeno, y da como resultado los compuestos de fórmula (20). Los compuestos de fórmula (20), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (1), en presencia de trifenilfosfina y dietildiazocarboxilato o un reactivo similar, proveen los compuestos de fórmula (8).

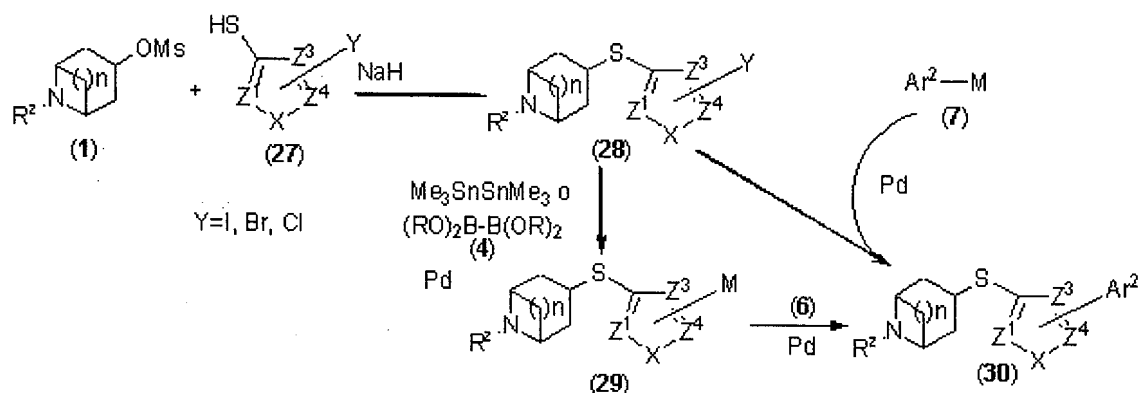
Esquema 5



Los compuestos de fórmula (25), que son representativos de los compuestos de fórmula (I), donde L es $-\text{NH}-$, pueden prepararse como se ilustra en el esquema 5. Los compuestos de fórmula (21), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (22), donde Y^2 es bromuro, cloruro, ioduro o Ar^2 , junto con triacetoxiborohidruro de sodio y Na_2SO_4 en ácido acético, dan como resultado los compuestos de fórmula (23). Como alternativa, un compuesto de fórmula (23) puede obtenerse tratando los compuestos de fórmula (24) con un compuesto de fórmula (2), donde Y^1 es cloro, bromo o iodo e Y^2 es bromuro, cloruro, ioduro o Ar^2 , en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, preferiblemente en tolueno. Cuando Y^2 es Ar^2 , los compuestos de fórmula (23) son representativos de la presente invención. Cuando Y^2 es un halógeno, el tratamiento adicional del compuesto de fórmula (23) con un compuesto de estaño o diboro de

fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, bajo las condiciones que se describen en el esquema 2, da como resultado los compuestos de fórmula (26), que son ácidos ésteres de estaño o de boro. Los compuestos de fórmula (26), cuando son tratados con un compuesto de fórmula (6), en presencia de un catalizador de paladio, proveen el compuesto de fórmula (25). Como alternativa, el compuesto de fórmula (23), cuando es tratado con un compuesto que contiene estaño o ácido/éster borónico de fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio, también provee los compuestos de fórmula (25).

Esquema 6



Los compuestos de fórmula (30), donde L es S y Ar^1 y Ar^2 son como se definieron en la fórmula (I), pueden prepararse como se ilustra en el esquema 6. Los compuestos de fórmula (27), donde Y es bromuro, cloruro, ioduro o Ar^2 , cuando se someten a un tratamiento con hidruro de sodio, en un solvente tal como, sin limitaciones, DMF, a lo que sigue el tratamiento con los compuestos de fórmula (28), dan como resultado los compuestos de fórmula (28). Cuando Y es Ar^2 , los compuestos de fórmula (28) son representativos de la presente invención. Cuando Y es un halógeno, el tratamiento adicional de los compuestos de fórmula (28) con un compuesto de fórmula (7), como se describe en el esquema 1, da como resultado los compuestos de fórmula (30), que son representativos de los compuestos de fórmula (I) donde L es S . Como alternativa, el compuesto de fórmula (28), cuando es tratado con una hexametilditina o con un reactivo de diboro de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, da como resultado un compuesto de fórmula (29). Los compuestos de fórmula (29), cuando son tratados con los compuestos de fórmula (6), donde halo es bromo, cloro o iodo, en presencia de un catalizador de paladio, proveen los compuestos de fórmula (30).

Además, los compuestos de fórmula (I) donde A es N pueden convertirse en los compuestos de fórmula (I) donde A es N^+-O^- , mediante un tratamiento con un agente oxidante. Los ejemplos del agente oxidante incluyen, sin limitaciones, peróxido de hidrógeno acuoso y ácido m-cloroperbenzoico. La reacción generalmente se lleva a cabo en un solvente tal como, sin limitaciones, acetonitrilo, agua, diclorometano, acetona o una mezcla éstos, preferiblemente en una mezcla de acetonitrilo y agua, a una temperatura de entre aproximadamente $0^\circ C$ y aproximadamente $80^\circ C$, en un período de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4

días.

Los compuestos y los intermediarios de la invención pueden aislarse y purificarse con métodos bien conocidos por los aquellos versados en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de métodos convencionales para aislar y purificar los compuestos pueden incluir, sin limitaciones, la cromatografía sobre soportes sólidos, tales como el gel de sílice, la alúmina o el sílice derivatizado con grupos alquilsilano, la recristalización a temperaturas altas o bajas, con un tratamiento previo opcional con carbón activado, la cromatografía en capa delgada, la destilación a diversas presiones, la sublimación al vacío y la trituración, como se describe, por ejemplo, en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), por Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la invención contienen al menos un nitrógeno básico, por lo cual pueden ser tratados con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto puede hacerse reaccionar con un ácido, a temperatura ambiente o a una temperatura superior, para proveer la sal deseada, la cual se deposita y luego se recolecta por filtración después de enfriarla. Los ejemplos de ácidos apropiados para la reacción incluyen, sin limitaciones, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico o hidroxibutírico, alcanforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y semejantes.

Es posible usar grupos protectores de nitrógeno para proteger los grupos amina presentes en los compuestos descritos. Estos métodos, y algunos grupos protectores de nitrógeno apropiados se describen en Greene y Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1999). Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno apropiados incluyen, sin limitaciones, ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo y trifluoracetilo. Más particularmente, el grupo protector Boc puede eliminarse mediante un tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los grupos protectores Cbz y Bn pueden eliminarse mediante una hidrogenación catalítica. Los grupos protectores de acetilo y trifluoracetilo se pueden eliminar por medio de un ión hidróxido.

Los compuestos y los procesos de la invención han de comprenderse mejor al hacer referencia a los siguientes ejemplos, que solamente se ofrecen a modo ilustrativo y que no tienen por objeto limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

bis(clorhidrato) de 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

Ejemplo 1A

5-Bromo-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol

Se trató tropina (Aldrich, 420 mg, 3,0 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 20 ml) con tert-butóxido de potasio (Aldrich, 350 mg, 3,50 mmol) a temperatura ambiente por 1,0 hora. Se

agregó una solución de 2,5-dibromotiazol (Aldrich, 969 mg, 4,0 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 10 ml) a la solución precedente a 10-20 °C. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se detuvo con agua (1 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con CHCl_3 (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 10 ml). La solución orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, v. 90/10/2, $R_f=0,15$) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,00-2,12 (m, 8 H), 2,36 (s, 3 H), 3,17 - 3,29 (m, 2 H), 5,10 (t, $J=5,09$ Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 303 ($M+1$)⁺. 305 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 1B

2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

Una solución del producto de Ejemplo 1A (200 mg, 0,66 mmol), ácido 5-indolilborónico (Frontier, 160 mg, 1,0 mmol) y solución acuosa de K_2CO_3 (2M, 1 ml) en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15,3 mg, 0,013 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 80-90 °C por 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, v. 90/10/2, $R_f=0,10$) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,99 - 2,16 (m, 6 H), 2,18 - 2,30 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,12 - 3,18 (m, 2 H), 5,16 (t, $J=4,92$ Hz, 1 H), 6,58 (t, $J=2,60$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=3,00$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J=8,40$, 1,70 Hz, 1 H), 7,39 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,22 [s (br.), 1 H]; MS (DCI/ NH_3) m/z 340 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 1C

bis(clorhidrato) de 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 1B (210 mg, 0,62 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, Piridin- D_5) δ ppm 2,03 - 2,38 (m, 8 H), 2,79 (s, 3 H), 3,74 - 3,93 (m, 2 H), 5,39 (t, $J=4,45$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 7,55 (dd, $J=8,44$, 1,38 Hz, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 12,37 [s (br.), 1 H]; MS (DCI/ NH_3) m/z 340 ($M+1$)⁺. Anal. calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\cdot 2,00\text{HCl}\cdot 1,40\text{H}_2\text{O}$: C, 52,15; H, 5,94; N, 9,60. Encontrado: C, 51,89; H, 5,56; N, 9,22.

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

Ejemplo 2A

2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

El producto de Ejemplo 1A (200 mg, 0,66 mmol) se acopló con ácido fenilborónico (Aldrich, 122 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, v. 90/10/2, $R_f=0,20$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,13 - 2,44 (m, 8 H), 2,63 (s, 3 H), 3,40 - 3,71 (m, 2 H), 5,28 (t, $J=4,58$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,59 (m, 6 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 301 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 2B

Clorhidrato de 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

El producto de Ejemplo 2A (140 mg, 0,47 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,03 - 2,38 (m, 8 H), 2,79 (s, 3 H), 3,74 - 3,93 (m, 2 H), 5,39 (t, 2,23 - 2,37 (m, 4 H), 2,41 - 2,57 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,87 - 4,07 (m, 2 H), 5,26 (t, *J*=3,45 Hz, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 3 H) MS (DCI/NH₃) *m/z* 301 (M+1)⁺.

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol

Ejemplo 3A

2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 1A (200 mg, 0,66 mmol) se acopló con ácido 3-piridinilborónico (Aldrich, 123 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O, v. 90/10/2, R_F=0,10). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,14 - 2,50 (m, 6 H), 2,66 (s, 3 H), 2,80 - 3,10 (m, 2 H), 3,54 - 3,78 (m, 2 H), 5,32 (t, *J*=5,80 Hz, 1 H), 7,31 (ddd, *J*=4,75, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,72 (ddd, *J*=4,75, 8,20, 2,30, 1,70 Hz, 1 H), 8,53 (dd, *J*=8,20, 4,70, 0,70 Hz, 1 H), 8,70 (d, *J*=1,70 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 302 (M+1)⁺.

Ejemplo 3B

Clorhidrato de 2-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 3A (140 mg, 0,47 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,23 - 2,65 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,87 - 4,04 (m, 2 H), 5,39 (t, *J*=4,24 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,11 (dd, *J*=8,14, 5,76 Hz, 1 H), 8,72 - 8,82 (m, 2 H), 9,13 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 301 (M+1)⁺.

Ejemplo 4

trifluoroacetato de 5-(1*H*-Indol-6-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol

La mezcla del producto de Ejemplo 1A (150 mg, 0,497 mmol), ácido 6-indolilborónico (Frontier, 158 mg, 0,981 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Aldrich 7,0 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ (ac., 1 M) (v. 1/1/1 3 ml) se calentó a 130 °C y se sometió a microondas a 300 watts por 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. El sólido se filtró con un filtro de jeringa y la solución orgánica se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Gilson, columna, Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. solventes de elución, MeCN / H₂O con 0,1% v. TFA (90% a 10% durante 25 minutos, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, uv, 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentró bajo presión reducida. El residuo

se agitó en éter/etanol (v. 10/1, 5 ml) a temperatura ambiente por 16 horas para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,33 - 2,57 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 5,25 (t, $J=4,24$ Hz, 1 H), 6,45 (dd, $J=2,4$, 0,7 Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J=8,1$, 1,7 Hz, 1 H), 7,27 (td, $J=2,2$, 1,0 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 7,55 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH_3) $m/z = 340$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}\cdot 1,12 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 54,61; H, 4,77; N, 8,99; Hallado C, 54,54; H, 4,65; N, 8,86.

Ejemplo 5

trifluoroacetato de 5-(1*H*-Indol-4-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol

El producto de Ejemplo 1A (150 mg, 0,497 mmol) se acopló con ácido 4-indolilborónico (Frontier, 160 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,31 - 2,58 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 5,28 (t, $J=4,2$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J=3,2$, 0,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,34 (d, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,39 (ddd, $J=6,0$, 3,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H); MS (DCI/NH_3) $m/z = 340$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}\cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}\cdot 0,35\text{H}_2\text{O}$: C, 54,86; H, 4,98; N, 9,14; Hallado C, 55,21; H, 4,97; N, 8,75.

Ejemplo 6

trifluoroacetato de 5-(benzofuran-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol

El producto de Ejemplo 1A (150 mg, 0,497 mmol) se acopló con ácido benzofuran-5-borónico (Maybridge, 240 mg, 1,5 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 4. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,30 - 2,55 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 5,26 (t, $J=4,3$ Hz, 1 H), 6,87 (dd, $J=2,2$, 0,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,46 (dd, $J=8,5$, 1,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH_3) $m/z = 341$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 1,10 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 54,66; H, 4,57; N, 6,01; Hallado C, 54,95; H, 4,53; N, 6,01.

Ejemplo 7

fumarato de 5-(Benzo[*b*]tiofen-5-il)-2-[(endo)8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol

El producto de Ejemplo 1A (150 mg, 0,497 mmol) se acopló con 2-(benzo[*b*]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Maybridge, 260 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 4. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson, Xterra® column, 7 μm , 40 x 100 mm, solvente de elución, MeCN / H_2O (con 0,1 M $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_4\text{OH}$, $\text{pH}=10$) (v. 90/10 a 10/90 durante 25 minutos), velocidad de flujo, 40 ml/min., uv, 254 nm) para dar la base libre del compuesto del título. La base libre luego se trató con ácido fumárico en EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 ml) a temperatura ambiente por 16 horas para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,29 - 2,55 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,88 - 3,95 (m, 2 H), 5,26 (t, $J=4,30$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,39 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,63 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH_3) $m/z = 357$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_2\cdot 1,10 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 58,05; H, 5,08; N, 5,79; Hallado C, 58,07; H, 4,98; N, 5,73.

Ejemplo 8hemifumarato de 5-(2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]tiazol

El producto de Ejemplo 1A (150 mg, 0,497 mmol) se acopló con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol (Ref. *US 2005043347*, 300 mg, 0,965 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,26 - 2,53 (m, 8 H), 2,76 (s, 3 H), 3,75 - 3,83 (m, 2 H), 5,21 (t, *J*=4,1 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,91 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z*= 408 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₂₀H₂₀F₃N₃OS·0,90 C₄H₄O₄: C, 55,37; H, 4,65; N, 8,21; encontrado C, 55,47; H, 4,69; N, 8,32.

Ejemplo 9fumarato de 5-(dibenzo[*b,d*]tiofen-2-il)-2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]tiazol

El producto de Ejemplo 1A (150 mg, 0,497 mmol) y ácido dibenzo[*b,d*]tiofen-2-borónico (Acros, 137 mg, 0,60 mmol) se procesaron de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,30 - 2,57 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,90 - 3,96 (m, 2 H), 5,28 (t, *J*=4,1 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,64 (dd, *J*=8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 2 H), 8,28 - 8,35 (m, 1 H), 8,37 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z*= 407 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₂₃H₂₂N₂OS₂·1,40C₄H₄O₄: C, 60,36; H, 4,89; N, 4,92; Encontrado C, 60,23; H, 4,94; N, 4,59.

Ejemplo 10tri(clorhidrato) de 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]-5-(1H-indol-5-il)-tiazolEjemplo 10A(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il-4-nitro-benzoato

A una solución de (endo)-tropina (2,82 g, 20,0 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (3,34 g, 20,0 mmol) y trifenilfosfina (5,24 g, 20,0 mmol) en THF seco (100 ml) se agregó a azodicarboxilato de diisopropilo (4,04 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 40 horas, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (140 g SiO₂, EtOAc: MeOH: NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f=0,30) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,74 - 2,23 (m, 8 H), 2,38 (s, 3 H), 3,32 - 3,38 (m, 2 H), 5,23 - 5,38 (m, 1 H), 8,21 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H), 8,32 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 291 (M+H)⁺.

Ejemplo 10B(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-3-ol

El producto de Ejemplo 10A (5,0 g, 0,017 mol) en etanol (10 ml) se trató con NaOH (1 N, 200 ml) a temperatura ambiente por 40 horas. La mezcla se extrajo con CHCl₃/PrOH (v. 90/10, 3 x 100 ml). Los extractos combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el

compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,55 - 1,69 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,99 - 2,09 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 3,14 - 3,21 (m, 2 H), 3,79 - 3,93 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): 142 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 10C

5-Bromo-2-[(exo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]tiazol

El producto de Ejemplo 10B (420 mg, 3,0 mmol) se acopló con 2,5-dibromotiazol (Aldrich, 969 mg, 4,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1A. El compuesto del título se purificó con cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, v. 90/10/2, $R_f=0,40$) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,82 - 2,12 (m, 4 H), 2,19 - 2,33 (m, 2 H), 2,33 - 2,46 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 3,57 - 3,83 (m, 2 H), 5,15 - 5,51 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 303 ($\text{M}+1$) $^+$. 305 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 10D

2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 10C (200 mg, 0,66 mmol) se acopló con ácido 5-indolilborónico (Frontier, 160 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento de Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, v. 90/10/2, $R_f=0,10$). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,89 - 2,11 (m, 4 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 2,34 - 2,46 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 3,58 - 3,85 (m, 2 H), 5,14 - 5,41 (m, 1 H), 6,45 (d, $J=4,07$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 3 H), 7,39 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 340 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 10E

tri(clorhidrato) de 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 10D (210 mg, 0,62 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, Piridin- D_5) δ ppm 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 2,16 - 2,29 (m, 2 H), 2,40 - 2,51 (m, $J=3,07$ Hz, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,90 - 3,14 (m, 2 H), 3,87 - 4,00 (m, 2 H), 5,40 - 5,56 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 12,28 (s, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 340 ($\text{M}+1$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\cdot 3,52\text{HCl}\cdot 0,10\text{EtOAc}$: C, 48,89; H, 5,35; N, 8,82. Encontrado: C, 49,22; H, 4,86; N, 8,42.

Ejemplo 11

tri(clorhidrato) de 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-6-il)-tiazol

Ejemplo 11A

2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 10C (200 mg, 0,66 mmol) se acopló con ácido 6-indolilborónico (Frontier, 160 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, v. 90/10/2, $R_f=0,10$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,95 - 2,30 (m, 3 H), 2,31 - 2,56 (m, 5 H), 2,74 (s, 3 H), 3,62 -

3,90 (m, 2 H), 5,24 - 5,56 (m, 1 H), 6,51 - 6,63 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,62 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+1)⁺.

Ejemplo 11B

tri(clorhidrato) de 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 11A (140 mg, 0,41 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Piridin-D₅) δ ppm 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 2,17 - 2,33 (m, 2 H), 2,37 - 2,55 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,93 - 3,19 (m, 2 H), 3,91 - 4,03 (m, 2 H), 5,33 - 5,61 (m, 1 H), 6,71 - 6,75 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J=8,00$, 1,60 Hz, 1 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,75 - 7,86 (m, 2 H), 12,23 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+1)⁺. Anal. calculado para C₁₄H₁₈ClN₃·3,70HCl·1,30H₂O: C, 45,84; H, 5,53; N, 8,44. Encontrado: C, 45,80; H, 5,13; N, 8,06.

Ejemplo 12

clorhidrato de 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

Ejemplo 12A

2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

El producto de Ejemplo 10C (100 mg, 0,33 mmol) se acopló con ácido fenilborónico (Aldrich, 61 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O, v. 90/10/2, R_f=0,40). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,01 - 2,23 (m, 2 H), 2,28 - 2,50 (m, 4 H), 2,48 - 2,71 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 3,63 - 3,98 (m, 2 H), 5,09 - 5,64 (m, 1 H), 7,27 - 7,55 (m, 6 H); MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+1)⁺.

Ejemplo 12B

Clorhidrato de 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

El producto de Ejemplo 12A (90 mg, 0,30 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,25 ml, 1,0 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Piridin-D₅) δ ppm 1,91 - 2,34 (m, 4 H), 2,34 - 2,49 (m, 2 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 3,91 - 4,19 (m, 2 H), 5,29 - 5,61 (m, 1 H), 7,17 - 7,63 (m, 6 H); MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+1)⁺.

Ejemplo 13

tri(clorhidrato) de 2-[(exo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol

Ejemplo 13A

El producto de Ejemplo 10C (100 mg, 0,33 mmol) se acopló con ácido 3-piridinilborónico (Aldrich, 62 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó con cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O, v. 90/10/2, R_f=0,40). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,88 - 2,05 (m, 2 H), 2,19 - 2,51 (m, 6 H), 2,64 (s, 3 H), 3,56 -

3,76 (m, 2 H), 5,19 - 5,46 (m, 1 H), 7,28 (ddd, $J=7,80, 3,00, 0,60$ Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 8,52 (dd, $J=4,92, 1,53$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 302 (M+1)⁺.

Ejemplo 13B

tri(clorhidrato) de 2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol

El producto de Ejemplo 13A (100 mg, 0,33 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,25 ml, 1,0 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,05 - 2,31 (m, 4 H), 2,33 - 2,49 (m, 2 H), 2,54 - 2,69 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,95 - 4,15 (m, 2 H), 5,33 - 5,73 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,10 (dd, $J=8,14, 5,76$ Hz, 1 H), 8,62 - 8,83 (m, 2 H), 9,12 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+1)⁺. Analítico calculado para C₁₆H₁₉N₃OS·3,78 HCl·1,78 H₂O: C, 40,68; H, 5,63; N, 8,90. Encontrado: C, 40,34; H, 5,24; N, 8,70.

Ejemplo 14

2-[(*endo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol

Ejemplo 14A

2-Bromo-5-fenil-1,3,4-tiadiazol

Una solución agitada de 2-amino-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol (Aldrich, 0,885 g, 5,0 mmol) en MeCN (anhidro, Aldrich, 20 ml) se trató con bromuro de cobre (II) (Acros, 2,23 g, 10,0 mmol) y nitrito de *iso*-amilo (Aldrich, 1,17 g, 10,0 mmol) a temperatura ambiente por 10 horas. La mezcla se detuvo con cloruro de amonio saturado (5 ml) y se extrajo con éter (3×40 ml). Los extractos combinados se concentraron y se purificó mediante cromatografía flash [EtOAc/hexanos=20/80 (v.), $R_f=0,6$] para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,44 - 7,55 (m, 3 H), 7,85 - 7,94 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/e 241 (M+H)⁺, 243 (M+H)⁺.

Ejemplo 14B

2-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol

Una solución de tropina (Aldrich, 140 mg, 1,0 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 10 ml) se agitó con tert-butoxido de potasio (Aldrich, 114 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente por 1,0 hora. El producto de Ejemplo 14A (241 mg, 1,0 mmol) luego se agregó a 10-20 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C por 10 horas y luego se detuvo con agua (1 ml) y se concentró. El residuo se diluyó con CHCl₃ (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 5 ml). La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O, v. 90/10/2, $R_f=0,15$) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,31 - 2,44 (m, 4 H), 2,46 - 2,59 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,78 - 4,11 (m, 2 H), 5,36 (t, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,61 (m, 3 H), 7,77 - 7,93 (m, 2 H); MS (DCI/NH₃) m/z 302 (M+1)⁺.

Ejemplo 15

bis(p-toluensulfonato) de 2-(1H-indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

Ejemplo 15A

2,5-Dibromo-1,3,4-tiadiazol

A una solución agitada de 2,5-diamino-[1,3,4]tiadiazol (Aldrich, 13,0 g, 72,2 mmol) en MeCN (anhidro, Aldrich, 250 ml) se agregó bromuro de cobre (II) (Acros, 18,80 g, 83,7 mmol) y *iso*-amilo nitrito (Aldrich, 17,0 g, 145,0 mmol) a 0-10 °C. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 10 horas. La mezcla se detuvo con cloruro de amonio saturado (100 ml) y se extrajo con éter (3 × 200 ml). Los extractos combinados se concentraron y se purificó mediante cromatografía flash [EtOAc/hexanos=20/80 (v.), $R_f=0,6$] para dar el compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/e 243 (M+H)⁺, 245 (M+H)⁺, 247 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B

2-Bromo-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15A (2,44 g, 10 mmol) se acopló con tropina (Aldrich, 1,40 g, 10,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 14A. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O, v. 90/10/2, $R_f=0,10$). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 1,98 - 2,12 (m, 4 H), 2,15 - 2,28 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 3,08 - 3,30 (m, 2 H), 5,27 (t, $J=5,09$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 304 (M+1)⁺. 306 (M+1)⁺.

Ejemplo 15C

2-(1*H*-Indol-5-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,49 mmol) se acopló con ácido 5-indolilborónico (Frontier, 160 mg, 1,0 mmol) procesado de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O, v. 90/10/2, $R_f=0,10$). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,97 - 2,27 (m, 8 H), 2,34 (s, 3 H), 3,17 - 3,26 (m, 2 H), 5,18 (t, $J=4,92$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J=2,37$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J=8,65$, 1,87 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 341 (M+1)⁺.

Ejemplo 15D

bis(p-toluensulfonato) de 2-(1*H*-Indol-5-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15C (100 mg, 0,29 mmol) se trató con *p*-TsOH·H₂O (57, mg, 0,3 mmol) en EtOAc (5 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,32-2,58 (m, 14 H) 2,85 (s, 3 H), 3,85 - 4,10 (m, 2 H), 5,33 (t, $J=4,07$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=8,14$ Hz, 4 H), 7,34 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 7,63 (dd, $J=8,65$, 1,53 Hz, 1 H), 8,04 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 341 (M+1)⁺. Anal. calculado para C₁₈H₂₀N₄OS·1,90TsOH·1,50H₂O: C, 54,12; H, 5,54; N, 8,07. Encontrado: C, 53,83; H, 5,25; N, 8,38.

Ejemplo 16

fumarato de 2-(benzofuran-5-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido benzofuran-5-borónico (Maybridge, 240 mg, 1,5 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7

para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,28 - 2,58 (m, 8 H), 2,79 (s, 3 H), 3,80 - 3,88 (m, 2 H), 5,35 (t, $J=4,1$ Hz, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 6,96 (dd, $J=2,4$, 1,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J=8,6$, 1,9 Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z = 342$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 1,00 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 57,76; H, 5,07; N, 9,18; Encontrado C, 57,56; H, 4,97; N, 9,45.

Ejemplo 17

fumarato de 2-(Benzo[b]tiofen-5-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (303 mg, 1,0 mmol) se acopló con 2-(benzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Maybridge, 520 mg, 2,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,33 - 2,45 (m, 4 H), 2,49 - 2,58 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H) 3,90 - 3,97 (m, 2 H), 5,37 (t, $J=4,20$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,49 (dd, $J=5,4$, 0,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J=8,5$, 2,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/e = 358$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}_2 \cdot 1,1 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 55,45; H, 4,86; N, 8,66; Encontrado C, 55,27; H, 4,89; N, 8,54.

Ejemplo 18

fumarato de 2-(3-Fluorofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 3-fluorofenilborónico (Aldrich, 168 mg, 1,2 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,32 - 2,42 (m, 4 H), 2,48 - 2,56 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 3,90-3,95 (m, 2 H), 5,36 (t, $J=4,2$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,53 (td, $J=8,2$, 5,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 2 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z = 320$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS} \cdot 1,15 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 54,63; H, 5,03; N, 9,28; Encontrado C, 54,50; H, 5,29; N, 9,20.

Ejemplo 19

fumarato de 2-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-*m*-tolil-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido *m*-tolilborónico (Aldrich, 180 mg, 1,32 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,29 - 2,44 (m, 8 H), 2,52 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 3,85 - 2,96 (m, 2 H), 5,35 (t, $J=4,1$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,30 - 7,43 (m, 2 H), 7,59 - 7,76 (m, 2 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z = 316$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS} \cdot 1,05 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 58,23; H, 5,81; N, 9,61; Encontrado C, 58,16; H, 5,85; N, 9,57.

Ejemplo 20

fumarato de 2-(4-Fluorofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 4-fluorofenilborónico (Aldrich, 130 mg, 0,93 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD)

δ ppm 2,31 - 2,42 (m, 4 H), 2,49 - 2,55 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 3,88 - 3,95 (m, 2 H), 5,34 (t, $J=4,2$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=320$ ($M+H$)⁺. Anal. calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS}\cdot 1,10\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 54,81; H, 5,05; N, 9,40; Encontrado C, 54,82; H, 4,85; N, 9,52.

Ejemplo 21

fumarato de 2-(3-Clorofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 3-clorofenilborónico (Aldrich, 187 mg, 1,2 mmol) procesando de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,33-2,40 (m, 4 H), 2,48 - 2,55 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,88 - 3,96 (m, 2 H), 5,38 (t, $J=4,2$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 7,76 (dt, $J=7,1, 1,7$ Hz, 1 H), 7,89 - 7,92 (m, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=336$ ($M+H$)⁺; Anal. calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}\cdot 1,30\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 52,31; H, 4,80; N, 8,63; Encontrado C, 52,18; H, 4,85; N, 8,73.

Ejemplo 22

p-toluensulfonato de 2-(1H-Indol-6-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

Ejemplo 22A

2-(1H-Indol-6-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,49 mmol) se acopló con ácido 6-indolilborónico (Frontier, 160 mg, 1,0 mmol) procesando de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, v. 90/10/2, $R_f=0,10$). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,08 - 2,42 (m, 8 H), 2,50 (s, 3 H), 3,39 - 3,52 (m, 2 H), 5,23 (t, $J=4,58$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J=8,20, 1,50$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=341$ ($M+1$)⁺.

Ejemplo 22B

p-toluensulfonato de 2-(1H-Indol-6-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 22A (130 mg, 0,38 mmol) se trató con $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (144, mg, 0,76 mmol) en EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,18 - 2,70 (m, 11 H), 2,85 (s, 3 H), 3,88 - 4,03 (m, 2 H), 5,35 (t, $J=4,41$ Hz, 1 H), 6,53 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=7,80$ Hz, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 7,47 (dd, $J=8,31, 1,53$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=8,14$ Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=341$ ($M+1$)⁺. Anal. calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}\cdot 1,10\text{TsOH}\cdot 0,20\text{H}_2\text{O}$: C, 57,86; H, 5,52; N, 10,50. Encontrado: C, 57,90; H, 5,18; N,

10,19.

Ejemplo 23

p-toluensulfonato de 2-(1*H*-Indol-4-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

Ejemplo 23A

2-(1*H*-Indol-4-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,49 mmol) se acopló con ácido 6-indolilborónico (Frontier, 160 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1B. El compuesto del título se purificó con cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O, v. 90/10/2, R_f=0,10). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,98 - 2,32 (m, 8 H), 2,34 (s, 3 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 5,22 (t, *J*=4,92 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J*=2,37 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J*=7,60 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J*=3,39 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=7,46 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 341 (M+1)⁺.

Ejemplo 23B

p-toluensulfonato de 2-(1*H*-Indol-4-il)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 22A (150 mg, 0,44 mmol) se trató con *p*-TsOH·H₂O (168, mg, 0,88 mmol) en EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente por 10 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,36-2,63 (m, 11 H), 2,85 (s, 3 H), 3,84 - 4,11 (m, 2 H), 5,38 (t, *J*=4,75 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J*=4,07 Hz, 1 H), 7,16 - 7,27 (m, 3 H), 7,43 (d, *J*=3,05 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J*=7,46 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J*=8,14 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=8,10 Hz, 2 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 341 (M+1)⁺. Anal. calculado para C₁₈H₂₀N₄OS·1,00TsOH·0,40H₂O: C, 57,76; H, 5,58; N, 10,78. Encontrado: C, 57,33; H, 5,25; N, 10,49.

Ejemplo 24

trifluoroacetato de 2-(3-Cianofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 3-cianofenilborónico (Aldrich, 185 mg, 1,2 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,32 - 2,71 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,92 - 3,99 (m, 2 H), 5,40 (t, *J*=4,4 Hz, 1 H), 7,70 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,88 (dt, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,16 (ddd, *J*=8,1, 1,8, 1,0 Hz, 1 H), 8,24 (t, *J*=1,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z*= 327 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₇H₁₈N₄OS·1,40CF₃CO₂H·0,60H₂O: C, 47,86; H, 4,18; N, 11,28; Encontrado C, 47,63; H, 3,88; N, 11,56.

Ejemplo 25

fumarato de 2-(3-Trifluorometilfenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 3-trifluorometilfenilborónico (Aldrich, 228 mg, 1,2 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en

Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,31 - 2,57 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,92 - 3,98 (m, 2 H), 5,30-5,42 (m, 1 H), 6,70 (s, 2,80 H), 7,72 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=370$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}\cdot 1,40\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 51,03; H, 4,47; N, 7,90; Encontrado C, 51,17; H, 4,55; N, 7,75.

Ejemplo 26

fumarato de 2-(4-Clorofenil)-5-((1*R*,3*R*,5*S*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 4-clorofenilborónico (Aldrich, 187 mg, 1,2 mmol) de acuerdo con el método descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,32 - 2,39 (m, 4 H), 2,46 - 2,55 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,85 - 2,96 (m, 2 H), 5,33 - 5,39 (m, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,53 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=336$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}\cdot 1,15\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 52,72; H, 4,85; N, 8,95; Encontrado C, 52,76; H, 4,77; N, 9,12.

Ejemplo 27

bis(fumarato) de 2-(2-(Trifluorometil)-1*H*-indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol (Publicación la Solicitud de Patente de los EEUU de referencia N° 2005043347, 380 mg, 1,22 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,30 - 2,64 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,93 - 2,98 (m, 2 H), 5,32 - 5,39 (m, 1 H), 6,72 (s, 5 H), 7,03 (s, 1 H), 7,57 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J=8,6, 1,9$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=409$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Elemental Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}\cdot 2,5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$: C, 48,97; H, 4,31; N, 7,88; Encontrado C, 48,99; H, 4,30; N, 7,62.

Ejemplo 28

fumarato de 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (Aldrich, 190 mg, 1,09 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,32 - 2,42 (m, 4 H), 2,44 - 2,56 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 3,88 - 2,96 (m, 2 H), 5,32 - 5,39 (m, 1 H), 6,69 (s, 2,2 H), 7,41 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,82 (ddd, $J=8,7, 4,5, 2,4$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J=7,0, 2,2$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) $m/z=354$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{OS}\cdot 1,10\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 50,88; H, 4,48; N, 8,73; Encontrado C, 50,93; H, 4,53; N, 8,67.

Ejemplo 29fumarato de 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (Aldrich, 190 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,32 - 2,43 (m, 4 H), 2,50 - 2,57 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 3,86 - 3,95 (m, 2 H), 5,32 - 5,43 (m, 1 H), 6,69 (s, 2,30 H), 7,82 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 8,06 (d, J=8,1 Hz, 2 H),. MS (DCI/NH₃) m/e= 370 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₇H₁₈F₃N₃O₅·1,15 C₄H₄O₄: C, 51,59; H, 4,53; N, 8,36; Encontrado C, 51,38; H, 4,48; N, 8,36.

Ejemplo 30fumarato de 2-(4-Metoxifenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 4-metoxifenilborónico (Aldrich, 152 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,29 - 2,42 (m, 4 H), 2,44 - 2,56 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,88 - 3,94 (m, 2 H), 5,29 - 5,36 (m, 1 H), 6,69 (s, 2,30 H), 7,04 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H); MS (DCI/NH₃) m/z= 332 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₇H₂₁N₃O₅·1,15C₄H₄O₄: C, 55,80; H, 5,55; N, 9,04; Encontrado C, 55,91; H, 5,34; N, 9,20.

Ejemplo 31hemifumarato de 2-(3-Aminofenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (152 mg, 0,50 mmol) se acopló con ácido 3-aminofenilborónico (Aldrich, 137 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,31 - 2,38 (m, 4 H), 2,45 - 2,51 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 3,82 - 3,92 (m, 2 H), 5,30 - 5,38 (m, 1 H),, 6,68 (s, 1,30 H), 6,83 (ddd, J=8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1 H), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H); MS (DCI/NH₃) m/z= 317 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₆H₂₀N₄O₅·0,65C₄H₄O₄: C, 57,01; H, 5,81; N, 14,30; Encontrado C, 56,85; H, 5,88; N, 14,37.

Ejemplo 32fumarato de 2-(4-Etilfenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 4-etilfenilborónico (Aldrich, 150 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 7 para dar la sal fumarato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27 (t, J=7,5 Hz, 5 H), 2,31 - 2,43 (m, 4 H), 2,48 - 2,56 (m, 4 H), 2,71 (q, J=7,8 Hz, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 3,87 - 3,95 (m, 2 H), 5,31 - 5,38 (m, 1 H), 6,69 (s, 2,30 H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 2 H); MS (DCI/NH₃) m/z= 330 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₇H₂₁N₃O₅·1,15

C₄H₄O₄: C, 58,85; H, 6,04; N, 9,19; Encontrado C, 58,94; H, 6,08; N, 9,34.

Ejemplo 33

trifluoroacetato de 2-(4-Acetilfenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 15B (150 mg, 0,495 mmol) se acopló con ácido 4-acetilfenilborónico (Aldrich, 164 mg, 1,0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en Ejemplo 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,34 - 2,45 (m, 4 H), 2,48 - 2,56 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 5,38 - 5,44 (m, 1 H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 8,12 (d, J=8,8 Hz, 2 H); MS (DCI/NH₃) m/z= 344 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₈H₂₁N₃O₂S·1,20 CF₃CO₂H: C, 51,02; H, 4,66; N, 8,75; Encontrado C, 51,23; H, 4,48; N, 8,70.

Ejemplo 34

N-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina

Una solución del producto de Ejemplo 14A (0,17 g, 0,71 mmol) y diclorhidrato de (endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina (Apollo, 0,10 g, 0,7 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (2 ml) y sulfóxido de dimetilo (2 ml) se agitó en un tubo sellado a 130 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con CHCl₃ (4 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 5 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson, columna Xterra®, 7 µm, 40 x 100 mm, solvente de elución, MeCN / H₂O (con 0,1 M NH₄HCO₃/NH₄OH, PH=10) (v. 90/10 a 10/90 durante 25 minutos), velocidad de flujo, 40 ml/min., uv, 254 nm) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,71 - 1,98 (m, 6 H), 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 3,81 (t, J=6,44 Hz, 1 H), 7,30 - 7,57 (m, 3 H), 7,67 - 7,95 (m, 2 H); MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+1)⁺.

Composiciones de la invención

En la invención también se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I), en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden los compuestos de la invención formulados con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para la administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables abarcan los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz o de papa; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetil celulosa de sodio, la etil celulosa y el acetato de celulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; la manteca de cacao y las ceras para

supositorios; los aceites, tales como el aceite de maní, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; los glicoles, tales como un propilenglicol; los ésteres, tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; el agar; los agentes amortiguadores, tales como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; el ácido algínico; el agua libre de pirógeno; la solución salina isotónica; la solución de Ringer; el alcohol etílico y las soluciones amortiguadoras de fosfato. En la composición también puede haber presentes otros componentes, tales como lubricantes compatibles no tóxicos, por ejemplo, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio; agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, preservantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrársele a los seres humanos y a otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracistérica, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un rocío oral o nasal. El término "por vía parenteral", como se lo usa en la presente, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para la inyección parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables y polvos estériles que pueden reconstituirse para obtener soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o transportes acuosos y no acuosos apropiados incluyen el agua, el etanol, los polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y semejantes, y mezclas apropiadas de éstos), los aceites vegetales (tales como el aceite de oliva) y los ésteres orgánicos inyectables, tales como el oleato de etilo, o las mezclas apropiadas de éstos. La fluidez apropiada de la composición puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y usando agentes tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como agentes preservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y semejantes. Es posible proveer la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable con el uso de agentes que demoran la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de la droga, comúnmente es deseable demorar la absorción de la droga de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede efectuarse usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con una solubilidad baja en agua. La velocidad de absorción de la droga puede depender de su

velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño y la forma de los cristales. Como alternativa, mediante la disolución o la suspensión de la droga en un vehículo oleoso puede obtenerse una forma de droga para una administración por vía parenteral.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de éstos.

Si se lo desea, y para obtener una distribución más efectiva, los compuestos de la invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o administración dirigida, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones estériles sólidas, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre la droga y el polímero y de la naturaleza del polímero particular que se emplee, ha de ser posible controlar la velocidad de liberación de la droga. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la droga en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizantes, en forma de composiciones estériles sólidas que pueden disolverse en agua estéril o en algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, una suspensión o una emulsión inyectable estéril en un diluyente o un solvente no tóxico aceptable para una aplicación parenteral, tal como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y los solventes aceptables que pueden emplearse se halla el agua, la solución de Ringer U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, entre los que se incluyen los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de los inyectables se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, se mezcla uno o más compuestos de la invención con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable,

tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes que demoran la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de éstos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina duras y blandas, usando lactosa o azúcar de leche, y también polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las formas de dosificación sólidas en las tabletas, las grageas, las cápsulas, las píldoras y los gránulos pueden prepararse con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacantes, y también pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos exclusiva o preferiblemente en una parte determinada del tracto intestinal, de forma demorada. Los ejemplos de materiales útiles para demorar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios, los cuales pueden prepararse mezclando los compuestos de la invención con vehículos no irritantes apropiados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, todos los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal, por lo que se funden en el recto o en la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, tales como los aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitán, y mezclas de éstos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión,

agentes endulzantes, saborizantes, y aromatizantes.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, atomizados, inhalantes o parches. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, las gotas para los ojos, los ungüentos, los polvos y las soluciones

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles, además de un compuesto activo de la invención, pueden contener grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de éstos.

Los polvos y los rocíos, además de los compuestos de la invención, pueden contener lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los atomizados también pueden contener los propelentes usuales, tales como clorofluorohidrocarburos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como liposomas. Los liposomas generalmente se administran a partir de fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, aceptable para aplicaciones fisiológicas y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas, además de los compuestos de la invención, pueden contener estabilizadores, preservantes, y semejantes. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), usados por separado o juntos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 *et seq.*

Determinación de la actividad biológica

Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de la invención con relación al nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [^{3} H]-metil-licaconitina (MLA), el ensayo de unión a [^{3} H]-DPPB y/o el ensayo de unión a [^{3} H]-citisina, que se llevaron a cabo como se describe a continuación.

Unión a [^{3} H]-citisina

Se analizó la capacidad de los compuestos de la invención de competir por el nAChR $\alpha 4\beta 2$ coincubando un compuesto de prueba con un ligando conocido del nAChR $\alpha 4\beta 2$, la citosina. Las condiciones de unión se modificaron respecto de los procedimientos que se describen en Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [^{3} H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors, en *Brain, Mol. Pharm.* 39: 9-12, 1991. Se descongelaron lentamente fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata sin el cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) a 4°C, se las lavó y se las resuspendió en 30 volúmenes de amortiguador de BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl y 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron muestras que

contenían 100-200 µg de proteína 0,75 nM, [3H]-citisina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Productos, Boston, MA), en un volumen final de 500 µl, durante 75 minutos a 4°C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. Se determinó la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 10 µM. La radiactividad unida se aisló por filtración al vacío, sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas (Millipore, Bedford, MA), usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT), y luego se lavó rápidamente con 2 ml de amortiguador BSS helado (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM). Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de la IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión a [3H]-metil-licaconitina (MLA)

Se analizó la capacidad de los compuestos de la invención de competir por el nAChR α7 coincubando un compuesto de prueba con un ligando conocido del nAChR α7, MLA. Las condiciones de unión fueron similares a las empleadas para la unión a [3H]-citisina. Se descongelaron lentamente fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata sin el cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) a 4°C, se las lavó y se las resuspendió en 30 volúmenes de amortiguador de BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 22°C). Se incubaron muestras que contenían 100-200 µg de proteína, [3H]-MLA 5 nM (25 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Productos, Boston, MA) y albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA, Millipore, Bedford, MA), en un volumen final de 500 µl, durante 60 minutos a 22°C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de MLA 10 µM. La radiactividad unida se aisló por medio de una filtración al vacío sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas con BSA al 2%, usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT), y luego se lavó rápidamente con 2 ml de BSS helado. Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de la IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión a [3H]-DPPB

Se analizó la capacidad de los compuestos de la invención de competir por el nAChR α7 coincubando un compuesto de prueba con un ligando conocido del nAChR α7, DPPB, que es el yoduro de (S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano. A continuación se describen los procedimientos para preparar DPPB radiomarcado, [3H]-DPPB. La unión al nAChR del subtipo α7 se determinó usando fracciones enriquecidas en membranas

de cerebro de rata sin el cerebelo, o bien corteza humana (ABS Inc., Wilmington, DE). Se descongelaron pellets a 4°C, se los lavó y se los resuspendió con un dispositivo Politron con un ajuste de 7, en 30 volúmenes de amortiguador BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de los compuestos de prueba que contenían 100-200 µg de proteína y [³H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs), en un volumen final de 500 µl, durante 75 minutos a 4°C, por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de metil-licaconitina 10 µM. La radiactividad unida se recolectó sobre placas de cosecha FB Millipore MultiScreen® preembebidas con PEI al 0,3%, usando un cosechador de células Packard, se lavó con 2,5 ml de amortiguador helado y se determinó la radiactividad usando un contador beta para microplacas Packard TopCount. Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal, con Microsoft® Excel o con Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1 + [Ligando]/K_D)$. El [³H]-DPPB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación que se describirán a continuación.

Preparación del ioduro de [metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano

El compuesto ioduro de [metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano usado en el ensayo de unión a [³H]-DPPB anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Paso 1: Preparación de (S,S)-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de t-butilo

Se agregó trietilamina (20 ml) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 ml), y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó al vacío, para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (3,00 g). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con una elución con acetato de etilo, para proveer más producto (0,41 g, rendimiento total de 3,41 g, 56%): MS (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Paso 2: Preparación de 5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano de (S,S)-2-metilo

El producto obtenido en el paso 1 (3,41 g, 9,7 mmol) se disolvió en ácido fórmico (20 ml) y se trató con formalina (37% en peso, 1,0 g, 12,3 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora, y la solución marrón se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, con una elución con CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH (95:5:1), para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,50 g, 96%): MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

*Paso 3: Preparación de ioduro de [^3H]-(*S,S*)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azoniabiciclo[2.2.1]heptano ([^3H]-DPPB)*

Se combinó ioduro de [^3H]metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 ml, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) con una solución del producto obtenido en el paso 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 mmol en 0,45 ml). Se tapó el recipiente y se dejó reaccionar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó metanol y se evaporaron los solventes para obtener 42 mCi. El producto se tomó en metanol para la purificación por HPLC.

Paso 4: Purificación por cromatografía líquida de alta presión (HPLC)

Se evaporaron aproximadamente 7 mCi de [^3H]-DPPB hasta la sequedad y se disolvió el residuo en un total de aproximadamente 4,5 ml de acetonitrilo: agua: TFA (15:85:0,1). Se aplicaron aproximadamente 0,9 ml por inyección en una columna Fenomenex Luna C18(2) (de 5 μm , 250 mm x 4,6 mm de DI), usando un sistema de HPLC Agilent. El compuesto [^3H]-DPPB se eluyó con una fase móvil, en un gradiente desde 10% de B hasta 20% de B en 20 minutos, donde la fase móvil A comprendía ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y la fase móvil B comprendía ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo, a una velocidad de flujo de aproximadamente 1 ml/minuto. La detección de los picos y los cromatogramas se obtuvieron con un detector de UV Agilent, con una longitud de onda variable definida en 275 nm. Las fracciones que contenían [^3H]-DPPB se recolectaron aproximadamente a los 14 minutos, usando un recolector de fracciones Agilent. Se combinaron las fracciones y se evaporaron los solventes al vacío. El residuo se disolvió en etanol 200 (2 ml) para obtener 0,7 mCi.

Paso 5: Determinación de la pureza y de la actividad específica

El compuesto [^3H]-DPPB se evaluó usando un sistema de HPLC Agilent serie 1100, que consistió de una bomba cuaternaria, un analizador de muestras automático y un detector de UV con una serie de fotodiodos. Se conectó un detector de radiactividad Packard Radiomatic A 500 al sistema de HPLC. Para la radiodetección, se usó una celda de flujo de 500 ml y una relación de 3:1 entre el cóctel de centelleo Ultima-flo M y la fase móvil de HPLC. Los análisis se efectuaron usando una columna Fenomenex Luna C¹⁸(2) (de 5 μm , 250 mm x 4,6 mm DI). La fase móvil consistió en un gradiente que comenzó con 10% de B, luego ascendió hasta 20% de B durante 20 minutos, a lo que siguió un incremento hasta 90% de B en 1 minuto y una retención en 90% B durante 9 minutos, donde la fase móvil A comprendió ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y la fase móvil B comprendió ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. La velocidad de flujo se definió en aproximadamente 1 ml/minuto, y la detección de UV se definió en 275 nm.

Los compuestos de la invención presentaron valores de K_i de entre aproximadamente 1 nanomolar y aproximadamente 10 micromolar cuando fueron evaluados mediante el ensayo de [^3H]-MLA, y muchos presentaron un valor de K_i menor que 1 micromolar. Los valores de unión a [^3H]-citisina de los compuestos de la invención variaron en un rango de entre aproximadamente 50 nanomolar y al menos 100 micromolar. Los compuestos preferidos típicamente presentaron

una mayor potencia sobre los receptores $\alpha 7$ que sobre los receptores $\alpha 4\beta 2$. Para la determinación de los compuestos preferidos, típicamente se consideró el valor de K_i medido en un ensayo MLA y el valor de K_i medido en un ensayo de unión a [^{3} H]-cistina, de modo que en la fórmula $D = K_i^{^3\text{H-cistina}}/K_i^{\text{MLA}}$, D fuera superior a aproximadamente 50. Como alternativa, el valor de K_i medido en el ensayo de [^{3} H]-DPPB puede usarse en lugar de K_i^{MLA} , de modo que en la fórmula $D' = K_i^{^3\text{H-cistina}}/K_i^{[3\text{H}]\text{-DPPB}}$, D' sea superior a aproximadamente 50.

Los compuestos de la invención son ligandos de los nAChR $\alpha 7$ que modulan la función de los nAChR $\alpha 7$ al alterar la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean por completo la acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR $\alpha 7$, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor $\alpha 7$ también desencadena procesos de señalización clave que comprenden diversas quinasas y fosfatasa, e interacciones de entre proteínas que son importantes debido a sus efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción de genes y la modificación de enfermedades.

Métodos de la invención

Los compuestos y las composiciones de la invención son de utilidad para modular los efectos de los nAChR, y más particularmente de los nAChR $\alpha 7$ y de los nAChR $\alpha 4\beta 2$. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar y prevenir los trastornos modulados por el nAChR $\alpha 7$. Típicamente, estos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente el nAChR $\alpha 7$ en un animal, tal como un ser humano, preferiblemente mediante la administración de un compuesto o una composición de la invención, solos o en combinación con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico. Adicionalmente, algunos compuestos de la invención presentan afinidad por el nAChR $\alpha 4\beta 2$ además de por nAChR $\alpha 7$, y los compuestos selectivos con una afinidad doble por ambos subtipos del receptor pueden tener efectos beneficiosos.

Afecciones, enfermedades y trastornos

Debido a que se ha demostrado que los nAChR que contienen $\alpha 7$ participan en los efectos neuroprotectores de la nicotina tanto *in vitro* como *in vivo*, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar la neurodegeneración subyacente de diversos trastornos progresivos del SNC, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, así como la función disminuida del SNC resultante de lesiones cerebrales traumáticas. Los compuestos que activan el nAChR $\alpha 7$ pueden usarse para contrarrestar los déficits de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Por consiguiente, los ligandos de $\alpha 7$ pueden usarse en el tratamiento de la esquizofrenia. Los activadores de los receptores $\alpha 7$ son útiles para potenciar la función cognitiva en aquellos pacientes esquizofrénicos que están siendo tratados con antipsicóticos

atípicos. Por consiguiente, la combinación del ligando del nAChR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico ofrece una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de los antipsicóticos atípicos apropiados incluyen, sin limitaciones, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y semejantes.

Como se ha demostrado que la angiogénesis mejora la activación del nAChR $\alpha 7$, los ligandos del nAChR que presentan selectividad por el subtipo $\alpha 7$ pueden usarse para estimular la angiogénesis con un perfil de efectos colaterales mejorado.

Los ligandos del nAChR $\alpha 7$ pueden usarse para tratar el dolor, incluyendo el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, así como los estados de dolor crónico, incluyendo el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. También pueden usarse para el tratamiento de afecciones que abarcan enfermedades mediadas por el TNF, por ejemplo, la artritis reumática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la enfermedad intestinal inflamatoria, el rechazo de trasplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con los trasplantes de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con los trasplantes de órganos, el shock séptico, el síndrome del shock tóxico, el síndrome de la sepsis, la depresión y la espondilitis reumática.

Debido a que se ha demostrado que la activación de un nAChR $\alpha 7$ sobre una célula de esperma es esencial para la reacción acrosómica, los agentes de la invención con selectividad por $\alpha 7$ pueden usarse para tratar los trastornos de la fertilidad.

Los compuestos de la invención son ligandos de los nAChR $\alpha 7$ que modulan la función de los nAChR $\alpha 7$ al alterar la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean por completo la acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR $\alpha 7$, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor $\alpha 7$ también desencadena procesos de señalización clave que comprenden diversas quinasas y fosfatasa, e interacciones de entre proteínas que son importantes debido a sus efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción de genes y la modificación de enfermedades. Por ello, la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero provee un método para modular selectivamente los efectos de $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, o ambos receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$.

La modulación de la transmisión de la dopina por los receptores nicotínicos ha sido identificada como un mecanismo importante relacionado con diversas formas de abuso de sustancias, incluyendo, por ejemplo, el abandono del cigarrillo, de la adicción al alcohol y de la adicción a la marihuana, y otras formas de abuso de sustancias (Rose, J.E., *Biochem Pharmacol.*, 74(8): 1263-1270, 2007; Rollema H., Coe J.W., Chambers L.K., Hurst R.S., Stahl S.M., Williams K.E., *Trends Pharmacol Sci.*, 28(7): 316-25, 2007; Steensland P., Simms J.A., Holgate J., Richards J.K., Bartlett S.E., *Proc Nat'l Acad Sci U.S.A.*, 104(30):12518-23, 2007; y

Scherma m., Fattor Le., Stoik J., Wertheim C., Tanda G., Fratta W., Goldberg S.R., 27(21):5615-20, 2007). Por ejemplo, los receptores nicotínicos, incluyendo los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, están presentes en las vías cerebrales que participan en la adicción. Por ende, un método para modular selectivamente los efectos de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ o $\alpha 7$, o de ambos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería útil para tratar o prevenir el abuso de sustancias.

Por lo tanto, la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero provee un método para el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en el trastorno de déficit atencional, el trastorno de hiperactividad con déficit atencional (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la función disminuida del SNC asociada con las lesiones cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la esterilidad, la necesidad de desarrollar vasos sanguíneos nuevos asociada con la cicatrización de las heridas, la necesidad de desarrollar vasos sanguíneos nuevos asociada con la vascularización de los injertos de piel y con falta de circulación, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, la artritis reumática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la enfermedad inflamatoria intestinal, el rechazo de trasplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con los trasplantes de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con los trasplantes de órganos, el shock séptico, el síndrome del shock tóxico, el síndrome de la sepsis, la depresión, la espondilitis reumática y el abuso de sustancias. Más preferiblemente, la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero provee un método para el tratamiento de trastornos cognitivos, de la neurodegeneración y de la esquizofrenia.

Los compuestos de la invención pueden administrarse con otras medicaciones, de manera simultánea, en formulaciones combinadas o en un régimen donde los compuestos se administren por separado. Además de los antipsicóticos atípicos mencionados con anterioridad, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con compuestos que se administran (o cuya administración se propone) para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit atencional, tales como la dextroanfetamina, la levoanfetamina, el dextroretometilfenidato, el levoretometilfenidato, la amantadina, la aminaptina, la benzofetamina, el bupropión, la clonidina, el modafinil, la pemolina, la selegilina, el magnesio, el cinc, *Ginkgo biloba*, los ácidos grasos, las vitaminas B y el milnaciprán; con compuestos que se administran para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, tacrina, donepezil, galantamina y rivastigmina); la memantina y otros antagonistas del NMDA, las vitaminas C y la vitamina E.

Administración – dosificación

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variar, de manera tal de obtener una cantidad de los compuestos activos que sea eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada, para un paciente, una composición y un modo de administración en particular. El nivel de dosificación seleccionado depende de la actividad del compuesto en particular, de la ruta de administración, de la gravedad de la condición a tratar y de la condición y la historia clínica previa del paciente que se desea tratar. Sin embargo, aquellos versados en la técnica han de saber que es posible comenzar la dosificación del compuesto con niveles menores que los requeridos para obtener el efecto terapéutico deseado, para luego incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

Cuando se la usa en el tratamiento anterior o en otros, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de uno de los compuestos de la invención puede emplearse en forma pura, o cuando existan dichas formas, en forma de una sal, un éster, una amida o una prodroga farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad eficaz para el uso terapéutico" del compuesto de la invención hace referencia a una cantidad del compuesto que es suficiente para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable que pueda aplicarse a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, ha de comprenderse que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención que decida el médico a cargo quedará dentro del alcance del juicio médico reconocido.

La dosis diaria total de los compuestos de la invención administrados a un ser humano o un animal inferior varía en un rango de entre aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Más preferiblemente, las dosis pueden variar en el rango de entre aproximadamente 0,010 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Si se lo desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para su administración. En consecuencia, las composiciones de dosificación individuales pueden contener dichas cantidades, o submúltiplos de éstas, hasta conformar la dosis diaria.

Ha de comprenderse que la descripción detallada precedente y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos, y que han de ser considerados como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente a través de las reivindicaciones adjuntas y de sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones de las realizaciones que se describen han de resultar evidentes para aquellos versados en la técnica. Dichos cambios y modificaciones incluyen, sin limitaciones, los que se relacionan con las estructuras químicas, los sustituyentes, los derivados, los intermediarios, las síntesis, las formulaciones y/o los métodos de uso de la invención, y pueden efectuarse sin apartarse de su espíritu y de su alcance.