CSA836176

Orgagizacion y Digitalización CSA de

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 10-6713

54. TITULO: **DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 451/04, A61K 31/146, A61P 25/00**

71. SOLICITANTES: **ABBOTT LABORATORIES**

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

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 3 JUN. 2010

21-06-2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-067133- -00000-0000

Fecha: 2010-06-03 14:22:17 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

adicación

FORMULARIO UNICO L

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] **Patente de Invención.** [ ] **Patente de Modelo de Utilidad.**

[X] **Capítulo I** [ ] **Capítulo II**

(2) **SOLICITANTE (71)**	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** Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual ____ Número ____
(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.** Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09** Teléfono: **7560770** Fax: **7550158** E-mail: info@castellanosyco.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual ____ Número **39'779.654** TPA **70.819**
(4) **INVENTOR (ES) (72)**	**VER ANEXO # 1**	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/084148** Fecha **20/11/2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/067579 A1** Fecha **28/05/2009**

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE ALCANOS AZABICICLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTINICOS DE ACETILCOLINA**

(7) **Clasificación Internacional (51)** **C07D 451/04, A61K 31/146, A61P 25/00**

(8) **Prioridad**

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	21/11/2007	60/989,538

(9) **Comprobantes de pago Nos.** **10-41,084 y 10-41,092** **Fecha** **Mayo 20 de 2010**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación**

11 FIGURA CARACTERISTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

- 3 JUN. 2010

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

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **JIANGUO JI**
   1973 Sparrow Court
   Libertyville, Illinois 60048
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2. **TAO LI**
   33524 Gagewood Court
   Grayslake, Illinois 60030
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

3. **KEVIN B. SIPPY**
   633 Wood Creek Drive
   Antioch, Illinois 60002
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

4. **CHIH-HUNG LEE**
   569 S. Central Place
   Vernon Hills, Illinois 60061
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

5. **MURALI GOPALAKRISHNAN**
   1838 S. Waxwing Lane
   Libertyville, Illinois 60048
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 41,084
FECHA : MAYO 20 DE 2010

No. 10-067133- -00000-0000
Fecha: 2010-06-03 14:22:17 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTLIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353132301	20/05/2010	17,063,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-067133- -00000-0000

Fecha: 2010-06-03 14:22:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 41,092
FECHA : MAYO 20 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353132301	20/05/2010	17,063,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
9	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	234,000.00
		TOTAL : $	234,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por **ABBOTT LABORATORIES**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió **ABBOTT LABORATORIES**, con domicilio en **100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**, debidamente legalizado por Apostilla, el día **26 de Noviembre de 2008**, bajo el número **S08DL14032**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **DERIVADOS DE ALCANOS AZABICICLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTINICOS DE ACETILCOLINA.**

De la Señora Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 7560770

Acepto

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 7560770

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/ P1971

MEMORIALE SUSTITUCION.DOC

El anterior memorial fué presentado personalmente por
Ximena Castellanos Abaidano
quien se identificó con la C. de C. No. 39.773.330
de Usaquén
Tarjeta Profesional No. 58.236 C.S. de la J.
Bogotá, D.C. 20 MAYO 2010
El Notario Veintiseis
Gustavo Samper Rodríguez

REPUBLICA DE COLOMBIA GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ NOTARIO 26 CIRCULO DE BOGOTA D.C.

El anterior memorial fué presentado personalmente por
Margarita Castellanos Abaidano
quien se identificó con la C. de C. No. 39.779.654
de Usaquén
Tarjeta Profesional No. 70.819 C.S. de la J.
Bogotá, D.C. 20 MAYO 2010
El Notario Veintiseis
Gustavo Samper Rodríguez

REPUBLICA DE COLOMBIA GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ NOTARIO 26 CIRCULO DE BOGOTA D.C.

COLOMBIA

PODER

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defencive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-07 - P.O.Box 5349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

* Abbott at its sole discretion

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE

8

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 19de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía) denominada **ABBOTT LABORATORIES**

Certifico :

a) Que **ABBOTT LABORATORIES**

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That **ABBOTT LABORATORIES**

is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of United States of America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*:Appointment of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of Abbott Laboratories

(City) Abbott Park

(State) Illinois

this 19th day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

OFFICIAL SEAL
LINDA S LUTZ
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:07/23/11

Esta copia concuerda con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 4349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
AURIO VIRVIESCAS CALVETE

Esta copia coincide con el
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
AURIO VIRVIESCAS CALVETE

OFFICIAL SEAL
LINDA S LUTZ
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:07/23/11

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by LINDA S LUTZ

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. NOVEMBER 26,

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S08DL14032

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
MARIO VIRVIESCAS CALVETE

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

----------TRADUCCION OFICIAL No. 081205----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE

ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ
3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry
4. lleva el sello del Estado de Illinois

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois

6. El día 26 de Noviembre de 2008

7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois

8. No. S08DL14032

9. Sello

10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

Secretario de Estado

Estado de Illinois (Sello en oblea dorada)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
AURIO VIRVIESCAS CALVETE

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 DIC 17 P 12 14

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

854400

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 12644759 1/4

ARCHIVO VIRVIESCAS CALVETE
Bogotá, D.C.
19 MAY 2010
Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista

12

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 May 2009 (28.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/067579 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 451/04 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/084148

(22) International Filing Date:
20 November 2008 (20.11.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/989,538 21 November 2007 (21.11.2007) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ABBOTT LABORATORIES [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): JI, Jianguo [US/US]; 1973 Sparrow Court, Libertyville, Illinois 60048 (US). LI, Tao [CN/US]; 33524 Gagewood Court, Grayslake, Illinois 60030 (US). SIPPY, Kevin B [US/US]; 633 Wood Creek Drive, Antioch, Illinois 60002 (US). LEE, Chih-Hung [US/US]; 569 S. Central Place, Vernon Hills, Illinois 60061 (US). GOPALAKRISHNAN, Murali [US/US]; 1838 S. Waxwing Lane, Libertyville, Illinois 60048 (US).

(74) Agents: CHEN, Portia et al.; Abbott Laboratories, Dept. 0377, Bldg. AP6A-1A, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

WO 2009/067579 A1

(54) Title: BIARYL SUBSTITUTED AZABICYCLIC ALKANE DERIVATIVES AS NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ACTIVITY MODULATORS

(57) Abstract: The invention relates to biaryl substituted azabicyclic alkane derivatives, compositions comprising such compounds, and methods of treating conditions and disorders using such compounds and compositions.

BIARYL SUBSTITUTED AZABICYCLIC ALKANE DERIVATIVES AS NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ACTIVITY MODULATORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims priority to provisional application Serial No. 60/989,538, filed on November 21, 2007.

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to biaryl substituted azabicyclic alkane derivatives, more particularly 5-membered heteroaryl ring substituted azabicyclic alkane derivatives, compositions comprising such compounds, and methods of treating conditions and disorders using such compounds and compositions.

DESCRIPTION OF RELATED TECHNOLOGY

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are widely distributed throughout the central (CNS) and peripheral (PNS) nervous systems. Such receptors play an important role in regulating CNS function, particularly by modulating release of a wide range of neurotransmitters, such as acetylcholine, norepinephrine, dopamine, serotonin and GABA. Consequently, nicotinic receptors mediate a very wide range of physiological effects, and have been targeted for therapeutic treatment of disorders relating to cognitive function, learning and memory, neurodegeneration, pain and inflammation, psychosis and sensory gating, mood and emotion, among others.

The plant alkaloid nicotine interacts with all subtypes of the nAChRs. While nicotine has been demonstrated to have many biological activities, not all of the effects mediated by nicotine are desirable. For example, nicotine exerts gastrointestinal and cardiovascular side effects at therapeutic doses, and it is addictive and neurotoxic. Ligands that are selective for interacting with only certain subtypes of the nAChR offer potential for achieving beneficial therapeutic effects with an improved margin of safety.

Many subtypes of the nAChR have been observed in the CNS and periphery. Each subtype has a different effect on regulating overall physiological function. Typically, nAChRs are ion channels that are constructed from pentamers. At least 12 subunit proteins, α2-α10 and β2-β4, have been identified in neuronal tissue. These subunits provide for a great variety of homomeric and heteromeric combinations that account for the diverse receptor subtypes. For example, the predominant receptor that is responsible for high affinity binding of nicotine in

brain tissue has composition $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ (the α4β2 subtype), while another major population of receptors is homopentamers $(\alpha7)_5$ (the α7 subtype).

The α7 and α4β2 nAChRs: Receptors with many roles

The α7 and α4β2 nAChRs play roles in multifarious processes, including cognitive function, protection against neuron degeneration, pain relief and schizophrenia; as well as other functions that appear less related to neuronal activity, such as angiogenesis and the sperm acrosome reaction during egg fertilization.

The α7 and α4β2 nAChRs have been shown to play a significant role in enhancing cognitive function, including aspects of learning, memory and attention (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). For example, α7 nAChRs have been linked to conditions and disorders related to attention deficit disorder (ADD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, senile dementia, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, AIDS dementia, Pick's Disease, as well as cognitive deficits associated with schizophrenia, among other systemic activities. The α4β2 receptor subtype is implicated in attention, cognition, schizophrenia, epilepsy, and pain control (Paterson and Nordberg, *Progress in Neurobiology* 61 75-111, 2000).

In addition to their roles in enhancing cognitive function, α7-containing nAChRs have been shown to be involved in the neuroprotective effects of nicotine both *in vitro* (Jonnala, R. B, and Buccafusco, J. J., *J. Neurosci. Res.* 66: 565-572, 2001) and *in vivo* (Shimohama, S. *et al.*, *Brain Res.* 779: 359-363, 1998). More particularly, neurodegeneration underlies several progressive CNS disorders, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, dementia with Lewy bodies, as well as diminished CNS function resulting from traumatic brain injury. For example, the impaired function of α7 nAChRs by β-amyloid peptides linked to Alzheimer's disease has been implicated as a key factor in development of the cognitive deficits associated with the disease (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., *PNAS* 98: 4734-4739, 2001). The activation of α7 nAChRs has been shown to block this neurotoxicity (Kihara, T. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). As such, selective ligands that enhance α7 activity can counter the deficits of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases.

Schizophrenia is a complex disease that is characterized by abnormalities in perception, cognition, and emotions. Significant evidence implicates the involvement of α7 nAChRs in this disease, including a measured deficit of these receptors in post-mortem patients (Leonard, S. *Eur. J. Pharmacol.* 393: 237-242, 2000). Deficits in sensory processing (gating) are one of the hallmarks of schizophrenia. These deficits can be normalized by nicotinic ligands that operate at the α7 nAChR (Adler L. E. *et al.*, *Schizophrenia Bull.* 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. *et al.*,

Psychopharmacology 136: 320-327, 1998).

Cognitive impairment associated with schizophrenia often limits the ability of patients to function normally, a symptom not adequately treated by commonly available treatments, for example, treatment with an atypical antipsychotic. (Rowley, M. *et al.*, *J. Med. Chem.* 44: 477-501, 2001). Such cognitive deficit has been linked to dysfunction of the nicotinic cholinergic system, in particular with decreased activity receptors. (Friedman, J. I. *et al.*, *Biol Psychiatry*, 51: 349-357, 2002).

Angiogenesis, a process involved in the growth of new blood vessels, is important in beneficial systemic functions, such as wound healing, vascularization of skin grafts, and enhancement of circulation, for example, increased circulation around a vascular occlusion. Non-selective nAChR agonists like nicotine have been shown to stimulate angiogenesis (Heeschen, C. *et al.*, *Nature Medicine* 7: 833-839, 2001). Improved angiogenesis has been shown to involve activation of the α7 nAChR (Heeschen, C. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 110: 527-536, 2002).

A population of α7 nAChRs in the spinal cord modulate serotonergic transmission that have been associated with the pain relieving effects of nicotinic compounds (Cordero Erausquin, M. and Changeux, J.-P. *PNAS* 98:2803-2807, 2001). The α7 nAChR ligands demonstrate therapeutic potential for the treatment of pain states, including acute pain, post-surgical pain, as well as chronic pain states including inflammatory pain and neuropathic pain. Moreover, α7 nAChRs are expressed on the surface of primary macrophages that are involved in the inflammation response. Activation of the α7 receptor inhibits release of TNF and other cytokines that trigger the inflammation response (Wang, H. *et al.*, *Nature* 421: 384-388, 2003). TNF mediated diseases include, for example, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, organ transplant rejection, acute immune disease associated with organ transplantation, chronic immune disease associated with organ transplantation, septic shock, toxic shock syndrome, sepsis syndrome, depression, and rheumatoid spondylitis.

The mammalian sperm acrosome reaction is an exocytosis process important in fertilization of the ovum by sperm. Activation of an α7 nAChR on the sperm cell has been shown to be essential for the acrosome reaction (Son, J.-H. and Meizel, S. *Biol. Reprodut.* 68: 1348-1353 2003).

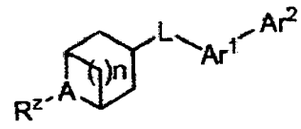
The activity at both α7 and α4β2 nAChRs can be modified or regulated by the administration of subtype-selective nAChR ligands. The ligands can exhibit antagonist, agonist, or partial agonist properties. Compounds that function as positive allosteric modulators are also known.

Although compounds, such as nicotine, that nonselectively modulate nicotinic receptor subtypes including the α4β2 and α7 nAChRs are known, compounds that interact selectively with the α7-containing neuronal nAChRs, α4β2 nAChRs, or both α7 and α4β2 nAChRs are desirable because of these receptors' many roles in pain, cognition, disorders and diseases.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention is directed to biaryl substituted azabicyclic compounds as well as compositions comprising such compounds, and method of using the same.

One aspect of the present invention is directed toward a compound of formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, or prodrug thereof, wherein

n is 1, 2 or 3;

A is –N– or $–N^+–O^-–$;

R^z is hydrogen, alkyl, cycloalkyl and arylalkyl;

L is selected from the group consisting of O, S, and $–N(R^a)–$; wherein R^a is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and alkylcarbonyl;

Ar^1 is a 5-membered heteroaryl group;

Ar^2 is an aryl or heteroaryl group.

Another aspect of the invention relates to pharmaceutical compositions comprising compounds of the invention. Such compositions can be administered in accordance with a method of the invention, typically as part of a therapeutic regimen for treatment or prevention of conditions and disorders related to nAChR activity, and more particularly α7 nAChR activity, α4β2 nAChR activity, or both α7 nAChR activity and α4β2 nAChR activity.

Yet another aspect of the invention relates to a method of modulating both α7 and α4β2 nAChR activity. The method is useful for treating, preventing or both treating and preventing conditions and disorders related to both α7 and α4β2 nAChR activity, particularly in mammals.

A further aspect of the invention relates to a method of selectively modulating nAChR activity, for example α7 nAChR activity. The method is useful for treating, preventing or both treating and preventing conditions and disorders related to α7 nAChR activity in mammals. More particularly, the method is useful for conditions and disorders related to attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), schizophrenia, mild cognitive impairment, age-associated memory impairment (AAMI), senile

dementia, AIDS dementia, Pick's Disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, schizophrenia, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, diminished CNS function associated with traumatic brain injury, acute pain, post-surgical pain, chronic pain, inflammatory pain, neuropathic pain, infertility, lack of circulation, need for new blood vessel growth associated with wound healing, more particularly circulation around a vascular occlusion, need for new blood vessel growth associated with vascularization of skin grafts, ischemia, inflammation, sepsis, wound healing, and other complications associated with diabetes, among other systemic and neuroimmunomodulatory activities.

A method of selectively modulating nAChR activity, for example α4β2 nAChR activity, also is contemplated.

The compounds, compositions comprising the compounds, methods for using the compounds, and processes for preparing the compounds, as well as intermediates obtained in such processes, are further described herein.

DETAILED DESCRIPTION

First, terms are defined. Secondly, the compounds of the invention are described and shown how to be made, including many examples of their syntheses. Finally the use of these compounds is then discussed and exemplified.

Definitions of Terms

As used throughout this specification and the appended claims, the following terms have the following meanings:

The term "alkenyl" means a straight or branched chain hydrocarbon containing from 2 to 10 carbons and containing at least one carbon-carbon double bond formed by the removal of two hydrogens. Representative examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-methyl-1-heptenyl, and 3-decenyl.

The term "alkenylene" means a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon of from 2 to 10 carbon atoms containing at least one double bond. Representative examples of alkenylene include, but are not limited to, –CH=CH–, –CH=CH-CH$_2$–, and –CH=C(CH$_3$)CH$_2$.

The term "alkenyloxy" means an alkenyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of alkenyloxy include, but are not limited to, allyloxy, 2-butenyloxy and 3-butenyloxy.

The term "alkoxy" means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent

molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, and hexyloxy.

The term "alkoxyalkoxy" means an alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through another alkoxy group, as defined herein. Representative examples of alkoxyalkoxy include, but are not limited to, tert-butoxymethoxy, 2-ethoxyethoxy, 3-methoxyethoxy, and methoxymethoxy.

The term "alkoxyalkoxyalkyl" means an alkoxyalkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkoxyalkoxyalkyl include, but are not limited to, tert-butoxymethoxymethyl, ethoxymethoxymethyl, (2-methoxyethoxy)methyl, and 2-(2-methoxyethoxy)ethyl.

The term "alkoxyalkyl" means an alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkoxyalkyl include, but are not limited to, tert-butoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 2-methoxyethyl, and methoxymethyl.

The term "alkoxycarbonyl" means an alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of alkoxycarbonyl include, but are not limited to, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl.

The term "alkoxycarbonylalkyl" means an alkoxycarbonyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkoxycarbonylalkyl include, but are not limited to, 3-methoxycarbonylpropyl, 4-ethoxycarbonylbutyl, and 2-tert-butoxycarbonylethyl.

The term "alkoxysulfonyl" means an alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfonyl group, as defined herein. Representative examples of alkoxysulfonyl include, but are not limited to, methoxysulfonyl, ethoxysulfonyl and propoxysulfonyl.

The term "alkyl" means a straight or branched chain hydrocarbon containing from 1 to 10 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, and n-decyl.

The term "alkylcarbonyl" means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples

of alkylcarbonyl include, but are not limited to, acetyl, 1-oxopropyl, 2,2-dimethyl-1-oxopropyl, 1-oxobutyl, and 1-oxopentyl.

The term "alkylcarbonylalkyl" means an alkylcarbonyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkylcarbonylalkyl include, but are not limited to, 2-oxopropyl, 3,3-dimethyl-2-oxopropyl, 3-oxobutyl, and 3-oxopentyl.

The term "alkylcarbonyloxy" means an alkylcarbonyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of alkylcarbonyloxy include, but are not limited to, acetyloxy, ethylcarbonyloxy, and tert-butylcarbonyloxy.

The term "alkylene" means a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon of from 1 to 10 carbon atoms. Representative examples of alkylene include, but are not limited to, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, and $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

The term "alkylsulfinyl" means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfinyl group, as defined herein. Representative examples of alkylsulfinyl include, but are not limited to, methylsulfinyl and ethylsulfinyl.

The term "alkylsulfinylalkyl" means an alkylsulfinyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkylsulfinylalkyl include, but are not limited to, methylsulfinylmethyl and ethylsulfinylmethyl.

The term "alkylsulfonyl" means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfonyl group, as defined herein. Representative examples of alkylsulfonyl include, but are not limited to, methylsulfonyl and ethylsulfonyl.

The term "alkylsulfonylalkyl" means an alkylsulfonyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkylsulfonylalkyl include, but are not limited to, methylsulfonylmethyl and ethylsulfonylmethyl.

The term "alkylthio" means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of alkylthio include, but are not limited, methylthio, ethylthio, tert-butylthio, and hexylthio.

The term "alkylthioalkyl" means an alkylthio group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkylthioalkyl include, but are not limited, methylthiomethyl and 2-(ethylthio)ethyl.

The term "alkynyl" means a straight or branched chain hydrocarbon group containing

from 2 to 10 carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. Representative examples of alkynyl include, but are not limited, to acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, and 1-butynyl.

The term "alkynylene" means a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon of from 2 to 10 carbon atoms containing at least one triple bond. Representative examples of alkynylene include, but are not limited to, $-C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-CH(CH_3)CH_2C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, and $-C\equiv CCH(CH_3)CH_2-$.

The term "alkynyloxy" means an alkynyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of alkynyloxy include, but are not limited to, 2-propynyloxy and 2-butynyloxy.

The term "aryl," means phenyl, a bicyclic aryl or a tricyclic aryl. The bicyclic aryl is naphthyl, a phenyl fused to a cycloalkyl, or a phenyl fused to a cycloalkenyl. Representative examples of the bicyclic aryl include, but are not limited to, dihydroindenyl, indenyl, naphthyl, dihydronaphthalenyl, and tetrahydronaphthalenyl. The tricyclic aryl is anthracene or phenanthrene, or a bicyclic aryl fused to a cycloalkyl, or a bicyclic aryl fused to a cycloalkenyl, or a bicyclic aryl fused to a phenyl. Representative examples of tricyclic aryl ring include, but are not limited to, azulenyl, dihydroanthracenyl, fluorenyl, and tetrahydrophenanthrenyl.

The aryl groups of this invention can be substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 substituents independently selected from alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, alkylsulfinyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, alkylthio, alkylthioalkyl, alkynyl, carboxy, carboxyalkyl, cyano, cyanoalkyl, formyl, formylalkyl, halogen, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$, and (NZ_3Z_4)carbonyl.

The term "arylalkoxy" means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkoxy group, as defined herein. Representative examples of arylalkoxy include, but are not limited to, 2-phenylethoxy, 3-naphth-2-ylpropoxy, and 5-phenylpentyloxy.

The term "arylalkoxycarbonyl" means an arylalkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of arylalkoxycarbonyl include, but are not limited to, benzyloxycarbonyl and naphth-2-ylmethoxycarbonyl.

The term "arylalkyl" means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of arylalkyl include, but are not limited to, benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, and 2-naphth-2-ylethyl.

The term "arylalkylthio" means an arylalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of arylalkylthio include, but are not limited to, 2-phenylethylthio, 3-naphth-2-ylpropylthio, and 5-phenylpentylthio.

The term "arylcarbonyl" means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of arylcarbonyl include, but are not limited to, benzoyl and naphthoyl.

The term "aryloxy" means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of aryloxy include, but are not limited to, phenoxy, naphthyloxy, 2-bromophenoxy, 4-chlorophenoxy, 4-methylphenoxy, and 3,5-dimethoxyphenoxy.

The term "aryloxyalkyl" means an aryloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of aryloxyalkyl include, but are not limited to, 2-phenoxyethyl, 3-naphth-2-yloxypropyl and 3-bromophenoxymethyl.

The term "arylthio" means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of arylthio include, but are not limited to, phenylthio and 2-naphthylthio.

The term "arylthioalkyl" means an arylthio group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of arylthioalkyl include, but are not limited to, phenylthiomethyl, 2-naphth-2-ylthioethyl, and 5-phenylthiomethyl.

The term "azido" means a $-N_3$ group.

The term "carbonyl" means a $-C(=O)-$ group.

The term "carboxy" means a $-CO_2H$ group.

The term "carboxyalkyl" means a carboxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of carboxyalkyl include, but are not limited to, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, and 3-carboxypropyl.

The term "cyano" means a -CN group.

The term "cyanoalkyl" means a cyano group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of cyanoalkyl include, but are not limited to, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, and 3-cyanopropyl.

The term "cycloalkenyl" means a cyclic hydrocarbon containing from 3 to 8 carbons and containing at least one carbon-carbon double bond formed by the removal of two hydrogens. Representative examples of cycloalkenyl include, but are not limited to, 2-cyclohexen-1-yl, 3-

cyclohexen-1-yl, 2,4-cyclohexadien-1-yl and 3-cyclopenten-1-yl.

The term "cycloalkyl" means a monocyclic, bicyclic, or tricyclic ring system. Monocyclic ring systems are exemplified by a saturated cyclic hydrocarbon group containing from 3 to 8 carbon atoms. Examples of monocyclic ring systems include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. Bicyclic ring systems are exemplified by a bridged monocyclic ring system in which two adjacent or non-adjacent carbon atoms of the monocyclic ring are linked by an alkylene bridge of between one and three additional carbon atoms. Representative examples of bicyclic ring systems include, but are not limited to, bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[3.3.1]nonane, and bicyclo[4.2.1]nonane.

The cycloalkyl groups of the invention are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 substituents selected from the group consisting of alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylsulfonyl, alkylthio, alkylthioalkyl, alkynyl, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, oxo, $-NZ_1Z_2$, and (NZ_1Z_2)carbonyl.

The term "cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of cycloalkylalkyl include, but are not limited to, cyclopropylmethyl, 2-cyclobutylethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, and 4-cycloheptylbutyl.

The term "cycloalkylcarbonyl" means cycloalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of cycloalkylcarbonyl include, but are not limited to, cyclopropylcarbonyl, 2-cyclobutylcarbonyl, and cyclohexylcarbonyl.

The term "cycloalkyloxy" means cycloalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom, as defined herein. Representative examples of cycloalkyloxy include, but are not limited to, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, and cyclooctyloxy.

The term "cycloalkylthio" means cycloalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom, as defined herein. Representative examples of cycloalkylthio include, but are not limited to, cyclopropylthio, cyclobutylthio, cyclopentylthio, cyclohexylthio, cycloheptylthio, and cyclooctylthio.

The term "ethylenedioxy" means a $-O(CH_2)_2O-$ group wherein the oxygen atoms of the ethylenedioxy group are attached to the parent molecular moiety through one carbon atom forming a 5 membered ring or the oxygen atoms of the ethylenedioxy group are attached to the

parent molecular moiety through two adjacent carbon atoms forming a six membered ring.

The term "formyl" means a -C(=O)H group.

The term "formylalkyl" means a formyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of formylalkyl include, but are not limited to, formylmethyl and 2-formylethyl.

The term "halo" or "halogen" means -Cl, -Br, -I or -F.

The term "haloalkoxy" means at least one halogen, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkoxy group, as defined herein. Representative examples of haloalkoxy include, but are not limited to, chloromethoxy, 2-fluoroethoxy, trifluoromethoxy, and pentafluoroethoxy.

The term "haloalkyl" means at least one halogen, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of haloalkyl include, but are not limited to, chloromethyl, 2-fluoroethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, and 2-chloro-3-fluoropentyl.

The term "heteroaryl," means a monocyclic heteroaryl or a bicyclic heteroaryl. The monocyclic heteroaryl is a 5- or 6-membered ring that contains at least one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. The 5-membered ring contains two double bonds and the 6-membered ring contains three double bonds. The 5- or 6-membered heteroaryl is connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any substitutable nitrogen atom contained within the heteroaryl, provided that proper valance is maintained. Representative examples of monocyclic heteroaryl include, but are not limited to, furyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, and triazinyl. The bicyclic heteroaryl consists of a monocyclic heteroaryl fused to a phenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a cycloalkyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a cycloalkenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic heteroaryl. The bicyclic heteroaryl is connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any substitutable nitrogen atom contained within the bicyclic heteroaryl, provided that proper valance is maintained. Representative examples of bicyclic heteroaryl include, but are not limited to, azaindolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxadiazolyl, benzoisoxazole, benzoisothiazole, benzoxazole, 1,3-benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, furopyridine, indolyl, indazolyl, isobenzofuran, isoindolyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, oxazolopyridine, quinolinyl, quinoxalinyl and thienopyridinyl.

The heteroaryl groups of the invention are optionally substituted with 1, 2, 3 or 4

substituents independently selected from the group consisting of alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, alkylthio, alkylthioalkyl, alkynyl, carboxy, carboxyalkyl, cyano, cyanoalkyl, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, $-NY_1Y_2$ and (NY_1Y_2)carbonyl. Heteroaryl groups of the invention that are substituted with a hydroxyl group may be present as tautomers. The heteroaryl groups of the invention encompass all tautomers including non-aromatic tautomers.

The term "heteroarylalkoxy" means a heteroaryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkoxy group, as defined herein. Representative examples of heteroarylalkoxy include, but are not limited to, fur-3-ylmethoxy, 1H-imidazol-2-ylmethoxy, 1H-imidazol-4-ylmethoxy, 1-(pyridin-4-yl)ethoxy, pyridin-3-ylmethoxy, 6-chloropyridin-3-ylmethoxy, pyridin-4-ylmethoxy, (6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy, (6-(cyano)pyridin-3-yl)methoxy, (2-(cyano)pyridin-4-yl)methoxy, (5-(cyano)pyridin-2-yl)methoxy, (2-(chloro)pyridin-4-yl)methoxy, pyrimidin-5-ylmethoxy, 2-(pyrimidin-2-yl)propoxy, thien-2-ylmethoxy, and thien-3-ylmethoxy.

The term "heteroarylalkyl" means a heteroaryl, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of heteroarylalkyl include, but are not limited to, fur-3-ylmethyl, 1H-imidazol-2-ylmethyl, 1H-imidazol-4-ylmethyl, 1-(pyridin-4-yl)ethyl, pyridin-3-ylmethyl, 6-chloropyridin-3-ylmethyl, pyridin-4-ylmethyl, (6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl, (6-(cyano)pyridin-3-yl)methyl, (2-(cyano)pyridin-4-yl)methyl, (5-(cyano)pyridin-2-yl)methyl, (2-(chloro)pyridin-4-yl)methyl, pyrimidin-5-ylmethyl, 2-(pyrimidin-2-yl)propyl, thien-2-ylmethyl, and thien-3-ylmethyl.

The term "heteroarylalkylcarbonyl" means a heteroarylalkyl, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein.

The term "heteroarylalkylthio" means a heteroarylalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of heteroarylalkylthio include, but are not limited to, fur-3-ylmethylthio, 1H-imidazol-2-ylmethylthio, 1H-imidazol-4-ylmethylthio, pyridin-3-ylmethylthio, 6-chloropyridin-3-ylmethylthio, pyridin-4-ylmethylthio, (6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methylthio, (6-(cyano)pyridin-3-yl)methylthio, (2-(cyano)pyridin-4-yl)methylthio, (5-(cyano)pyridin-2-yl)methylthio, (2-(chloro)pyridin-4-yl)methylthio, pyrimidin-5-ylmethylthio, 2-(pyrimidin-2-yl)propylthio, thien-2-ylmethylthio, and thien-3-ylmethylthio.

The term "heteroarylcarbonyl" means a heteroaryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative

examples of heteroarylcarbonyl include, but are not limited to, fur-3-ylcarbonyl, 1H-imidazol-2-ylcarbonyl, 1H-imidazol-4-ylcarbonyl, pyridin-3-ylcarbonyl, 6-chloropyridin-3-ylcarbonyl, pyridin-4-ylcarbonyl, (6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)carbonyl, (6-(cyano)pyridin-3-yl)carbonyl, (2-(cyano)pyridin-4-yl)carbonyl, (5-(cyano)pyridin-2-yl)carbonyl, (2-(chloro)pyridin-4-yl)carbonyl, pyrimidin-5-ylcarbonyl, pyrimidin-2-ylcarbonyl, thien-2-ylcarbonyl, and thien-3-ylcarbonyl.

The term "heteroaryloxy" means a heteroaryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of heteroaryloxy include, but are not limited to, fur-3-yloxy, 1H-imidazol-2-yloxy, 1H-imidazol-4-yloxy, pyridin-3-yloxy, 6-chloropyridin-3-yloxy, pyridin-4-yloxy, (6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl) oxy, (6-(cyano)pyridin-3-yl) oxy, (2-(cyano)pyridin-4-yl)oxy, (5-(cyano)pyridin-2-yl)oxy, (2-(chloro)pyridin-4-yl)oxy, pyrimidin-5-yloxy, pyrimidin-2-yloxy, thien-2-yloxy, and thien-3-yloxy.

The term "heteroaryloxyalkyl" means a heteroaryloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of heteroaryloxyalkyl include, but are not limited to, pyridin-3-yloxymethyl and 2-quinolin-3-yloxyethyl.

The term "heteroarylthio" means a heteroaryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of heteroarylthio include, but are not limited to, pyridin-3-ylthio and quinolin-3-ylthio.

The term "heteroarylthioalkyl" means a heteroarylthio group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of heteroarylthioalkyl include, but are not limited to, pyridin-3-ylthiomethyl, and 2-quinolin-3-ylthioethyl.

The term "heterocycle" or "heterocyclic" means a monocyclic heterocycle, a bicyclic heterocycle or a tricyclic heterocycle. The monocyclic heterocycle is a 3-, 4-, 5-, 6- or 7-membered ring containing at least one heteroatom independently selected from the group consisting of O, N, and S. The 3- or 4-membered ring contains 1 heteroatom selected from the group consisting of O, N and S. The 5-membered ring contains zero or one double bond and one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. The 6- or 7-membered ring contains zero, one or two double bonds and one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. The monocyclic heterocycle is connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the monocyclic heterocycle. Representative examples of monocyclic heterocycle include, but are not limited to, azetidinyl, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl,

1,3-dithianyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, thiadiazolinyl, thiadiazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxidothiomorpholinyl (thiomorpholine sulfone), thiopyranyl, and trithianyl. The bicyclic heterocycle is a 5- or 6-membered monocyclic heterocycle fused to a phenyl group, or a 5-or 6-membered monocyclic heterocycle fused to a cycloalkyl, or a 5- or 6-membered monocyclic heterocycle fused to a cycloalkenyl, or a 5- or 6-membered monocyclic heterocycle fused to a monocyclic heterocycle. The bicyclic heterocycle is connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the bicyclic heterocycle. Representative examples of bicyclic heterocycle include, but are not limited to, 1,3-benzodioxolyl, 1,3-benzodithiolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, benzodioxolyl, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1-benzothienyl, chromenyl and 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl. The tricyclic heterocycle is a bicyclic heterocycle fused to a phenyl, or a bicyclic heterocycle fused to a cycloalkyl, or a bicyclic heterocycle fused to a cycloalkenyl, or a bicyclic heterocycle fused to a monocyclic heterocycle. The tricyclic heterocycle is connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the tricyclic heterocycle. Representative examples of tricyclic heterocycle include, but are not limited to, 2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-carbazolyl, 5a,6,7,8,9,9a-hexahydrodibenzo[b,d]furanyl, and 5a,6,7,8,9,9a-hexahydrodibenzo[b,d]thienyl.

The heterocycles of this invention are optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group consisting of alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, alkylthio, alkylthioalkyl, alkynyl, carboxy, carboxyalkyl, cyano, cyanoalkyl, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, oxo, $-NZ_1Z_2$ and (NZ_3Z_4)carbonyl.

The term "heterocyclealkoxy" means a heterocycle group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkoxy group, as defined herein. Representative examples of heterocyclealkoxy include, but are not limited to, 2-pyridin-3-ylethoxy, 3-quinolin-3-ylpropoxy, and 5-pyridin-4-ylpentyloxy.

The term "heterocyclealkyl" means a heterocycle, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein.

The term "heterocyclealkylcarbonyl" means a heterocyclealkyl, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein.

Representative examples of heterocyclealkylcarbonyl include, but are not limited to, piperidin-4-ylmethylcarbonyl, piperazin-1-ylmethylcarbonyl, 3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutylcarbonyl, (1R)-3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutylcarbonyl, (1S)-3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutylcarbonyl.

The term "heterocyclealkylthio" means a heterocyclealkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of heterocyclealkylthio include, but are not limited to, 2-pyridin-3-ylethylthio, 3-quinolin-3-ylpropylthio, and 5-pyridin-4-ylpentylthio.

The term "heterocyclecarbonyl" means a heterocycle, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein.

The term "heterocyclecarbonylalkyl" means a heterocyclecarbonyl, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein.

The term "heterocycleoxy" means a heterocycle group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of heterocycleoxy include, but are not limited to, pyridin-3-yloxy and quinolin-3-yloxy.

The term "heterocycleoxyalkyl" means a heterocycleoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of heterocycleoxyalkyl include, but are not limited to, pyridin-3-yloxymethyl and 2-quinolin-3-yloxyethyl.

The term "heterocyclethio" means a heterocycle group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of heterocyclethio include, but are not limited to, pyridin-3-ylthio and quinolin-3-ylthio.

The term "heterocyclethioalkyl" means a heterocyclethio group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of heterocyclethioalkyl include, but are not limited to, pyridin-3-ylthiomethyl, and 2-quinolin-3-ylthioethyl.

The term "hydroxy" means an -OH group.

The term "hydroxyalkyl" means at least one hydroxy group, as defined herein, is appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of hydroxyalkyl include, but are not limited to, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypentyl, and 2-ethyl-4-hydroxyheptyl.

The term "hydroxy-protecting group" or "O-protecting group" means a substituent that protects hydroxyl groups against undesirable reactions during synthetic procedures. Examples of hydroxy-protecting groups include, but are not limited to, substituted methyl ethers, for example, methoxymethyl, benzyloxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl,

benzyl, and triphenylmethyl; tetrahydropyranyl ethers; substituted ethyl ethers, for example, 2,2,2-trichloroethyl and t-butyl; silyl ethers, for example, trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl and t-butyldiphenylsilyl; cyclic acetals and ketals, for example, methylene acetal, acetonide and benzylidene acetal; cyclic ortho esters, for example, methoxymethylene; cyclic carbonates; and cyclic boronates. Commonly used hydroxy-protecting groups are disclosed in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999).

The term "lower alkenyl" is a subset of alkenyl, as defined herein, and means an alkenyl group containing from 2 to 4 carbon atoms. Examples of lower alkenyl are ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term " lower alkoxy" is a subset of alkoxy, as defined herein, and means a lower alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom, as defined herein. Representative examples of lower alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, and tert-butoxy.

The term "lower alkyl" is a subset of alkyl as defined herein and means a straight or branched chain hydrocarbon group containing from 1 to 4 carbon atoms. Examples of lower alkyl are methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, and tert-butyl.

The term "lower alkylthio" is a subset of alkylthio, means a lower alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of lower alkylthio include, but are not limited, methylthio, ethylthio, and tert-butylthio.

The term "lower alkynyl" is a subset of alkynyl, as defined herein, and means an alkynyl group containing from 2 to 4 carbon atoms. Examples of lower alkynyl are ethynyl, propynyl, and butynyl.

The term "lower haloalkoxy" is a subset of haloalkoxy, as defined herein, and means a straight or branched chain haloalkoxy group containing from 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of lower haloalkoxy include, but are not limited to, trifluoromethoxy, trichloromethoxy, dichloromethoxy, fluoromethoxy, and pentafluoroethoxy.

The term "lower haloalkyl" is a subset of haloalkyl, as defined herein, and means a straight or branched chain haloalkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of lower haloalkyl include, but are not limited to, trifluoromethyl, trichloromethyl, dichloromethyl, fluoromethyl, and pentafluoroethyl.

The term "mercapto" means a -SH group.

The term "mercaptoalkyl" means a mercapto group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of

mercaptoalkyl include, but are not limited to, 2-mercaptoethyl and 3-mercaptopropyl.

The term "methylenedioxy" means an $-OCH_2O-$ group wherein the oxygen atoms of the methylenedioxy are attached to the parent molecular moiety through two adjacent carbon atoms.

The term "nitrogen protecting group" means those groups included to protect an amino group against undesirable reactions during synthetic procedures. Preferred nitrogen protecting groups are acetyl, benzoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (Cbz), formyl, phenylsulfonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), tert-butylacetyl, trifluoroacetyl, and triphenylmethyl (trityl). Commonly used nitrogen protecting groups are disclosed in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999).

The term "nitro" means a $-NO_2$ group.

The term "NZ_1Z_2" means two groups, Z_1 and Z_2, which are appended to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. Z_1 and Z_2 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aryl, arylalkyl, formyl and (NZ_5Z_6)carbonyl. In certain instances within the invention, Z_1 and Z_2 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring. Representative examples of NZ_1Z_2 include, but are not limited to, amino, methylamino, acetylamino, acetylmethylamino, phenylamino, benzylamino, azetidinyl, pyrrolidinyl and piperidinyl.

The term "NZ_3Z_4" means two groups, Z_3 and Z_4, which are appended to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. Z_3 and Z_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl. Representative examples of NZ_3Z_4 include, but are not limited to, amino, methylamino, phenylamino and benzylamino.

The term "NZ_5Z_6" means two groups, Z_5 and Z_6, which are appended to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. Z_5 and Z_6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl. Representative examples of NZ_5Z_6 include, but are not limited to, amino, methylamino, phenylamino and benzylamino.

The term "(NZ_3Z_4)carbonyl" means a NZ_3Z_4 group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of (NZ_3Z_4)carbonyl include, but are not limited to, aminocarbonyl, (methylamino)carbonyl, (dimethylamino)carbonyl, and (ethylmethylamino)carbonyl.

The term "oxo" means a =O moiety.

The term "sulfinyl" means a -S(=O)- group.

The term "sulfonyl" means a $-SO_2-$ group.

The term "tautomer" means a proton shift from one atom of a compound to another atom of the same compound wherein two or more structurally distinct compounds are in

equilibrium with each other.

Although typically it may be recognized that an asterisk is used to indicate that the exact subunit composition of a receptor is uncertain, for example α3β4* indicates a receptor that contains the α3 and β4 proteins in combination with other subunits, the term α7 as used herein is intended to include receptors wherein the exact subunit composition is both certain and uncertain. For example, as used herein α7 includes homomeric $(\alpha7)_5$ receptors and α7* receptors, which denote a nAChR containing at least one α7 subunit.

The compounds of the invention can be used in the form of pharmaceutically acceptable salts, esters, or amides derived from inorganic or organic acids. "Pharmaceutically acceptable salts, esters and amides, include salts, zwitterions, esters and amides of compounds of formula (I) which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use.

"Pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. The salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds of the invention or separately by reacting a free base function with a suitable organic acid.

Representative acid addition salts include, but are not limited to, acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, fumarate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate (isethionate), lactate, maleate, methanesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, phosphate, glutamate, bicarbonate, *p*-toluenesulfonate and undecanoate.

Basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates, such as dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl sulfates; long chain halides, such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides; arylalkyl halides, such as benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

Examples of acids that can be used to form pharmaceutically acceptable acid addition

salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid and phosphoric acid and such organic acids as oxalic acid, maleic acid, succinic acid, and citric acid.

Basic addition salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of compounds of the invention by reacting a carboxylic acid-containing moiety with a suitable base, such as the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia or an organic primary, secondary or tertiary amine. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, cations based on alkali metals or alkaline earth metals, such as lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium, and aluminum salts, and the like, and nontoxic quaternary ammonia and amine cations, including ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, diethylamine, ethylamine and the like. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, and piperazine.

The term "pharmaceutically acceptable ester" refers to esters of compounds of the invention that hydrolyze *in vivo* and include those that break down readily in the human body to leave the parent compound or a salt thereof. Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic esters of the invention include C_1-to-C_6 alkyl esters and C_5-to-C_7 cycloalkyl esters, although C_1-to-C_4 alkyl esters are preferred. Esters of the compounds of formula (I) can be prepared according to conventional methods. Pharmaceutically acceptable esters can be appended onto hydroxy groups by reaction of the compound that contains the hydroxy group with acid and an alkylcarboxylic acid, such as acetic acid, or with acid and an arylcarboxylic acid, such as benzoic acid. In the case of compounds containing carboxylic acid groups, the pharmaceutically acceptable esters are prepared from compounds containing the carboxylic acid groups by reacting the compound with base, such as triethylamine, and an alkyl halide, alkyl trifilate, for example, with methyl iodide, benzyl iodide, cyclopentyl iodide. They also can be prepared by reacting the compound with an acid, such as hydrochloric acid, and an alkylcarboxylic acid, such as acetic acid, or with acid and an arylcarboxylic acid, such as benzoic acid.

The term "pharmaceutically acceptable amide," as used herein, refers to non-toxic amides of the invention derived from ammonia, primary C_1-to-C_6 alkyl amines and secondary C_1-to-C_6 dialkyl amines. In the case of secondary amines, the amine can also be in the form of a 5- or 6-membered heterocycle containing one nitrogen atom. Amides derived from ammonia, C_1-to-C_3 alkyl primary amides and C_1-to-C_2 dialkyl secondary amides are preferred. Amides of the compounds of formula (I) can be prepared according to conventional methods. Pharmaceutically acceptable amides can be prepared from compounds containing primary or secondary amine groups by reacting the compound that contains the amine group with an alkyl

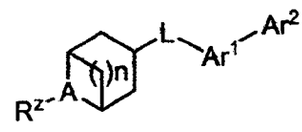
anhydride, aryl anhydride, acyl halide, or aroyl halide. In the case of compounds containing carboxylic acid groups, the pharmaceutically acceptable esters are prepared from compounds containing the carboxylic acid groups by reacting the compound with base, such as triethylamine, a dehydrating agent, such as dicyclohexyl carbodiimide or carbonyl diimidazole, and an alkyl amine, dialkylamine, for example, with methylamine, diethylamine, piperidine. They also can be prepared by reacting the compound with an acid such as sulfuric acid and an alkylcarboxylic acid such as acetic acid, or with acid and an arylcarboxylic acid such as benzoic acid under dehydrating conditions as with molecular sieves added. The composition can contain a compound of the invention in the form of a pharmaceutically acceptable prodrug.

The term "pharmaceutically acceptable prodrug" or "prodrug," as used herein, represents those prodrugs of the compounds of the invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use. Prodrugs of the invention can be rapidly transformed *in vivo* to a parent compound of formula (I), for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

The invention contemplates pharmaceutically active compounds either chemically synthesized or formed by *in vivo* biotransformation to compounds of formula (I).

Compounds of the Invention

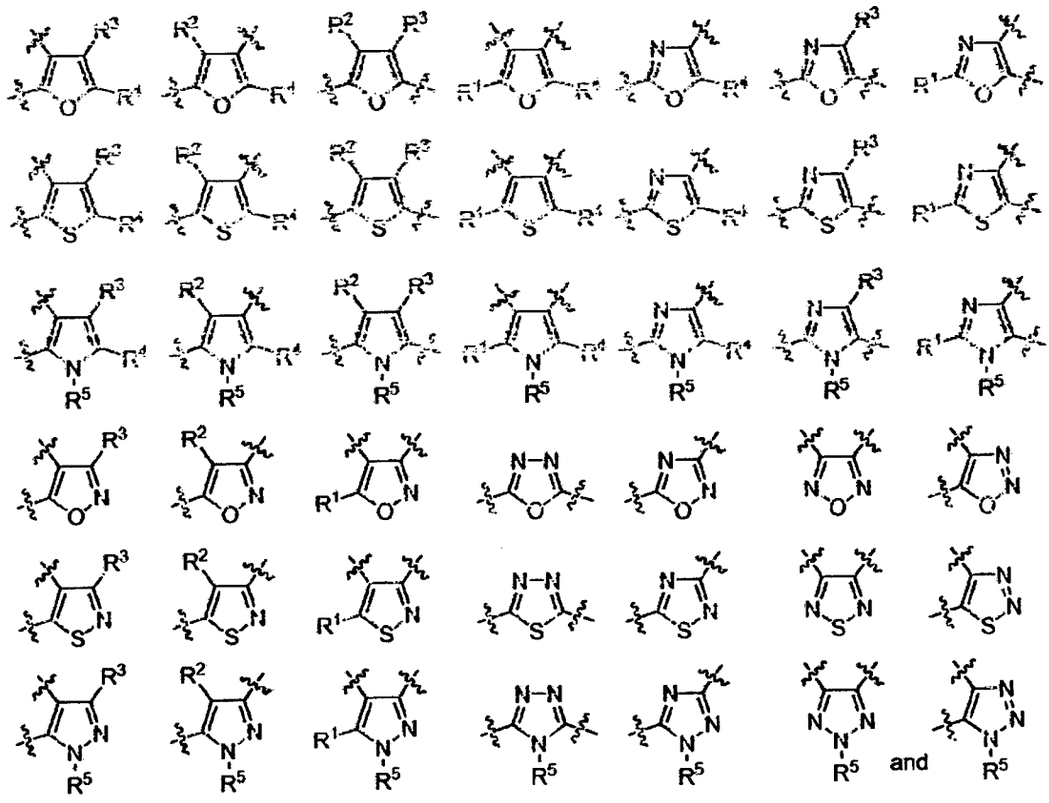
Compounds of the invention have the formula (I):



(I)

More particularly, compounds of formula (I) can include, but are not limited to, compounds wherein R^2 is H or alkyl, A is N, and n is 1 or 2. Certain preferred compounds exist wherein R^2 is H or methyl, A is N; L is O; and n is 2.

More particularly, in compounds of formula (I), Ar^1 is selected from:

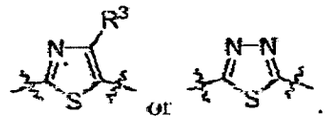


Wherein R^1, R^2, R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, acyl, acyloxy, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxyimino, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylsulfonyl, alkynyl, amino, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, thioalkoxy, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j)alkyl, (NR_gR_j)alkoxy, (NR_gR_j)carbonyl, and (NR_gR_j)sulfonyl;

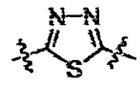
R^5 is each independently selected from hydrogen, acyl, alkyl, and alkylsulfonyl; and

R_g and R_j are each independently hydrogen or alkyl, or alkylcarbonyl.

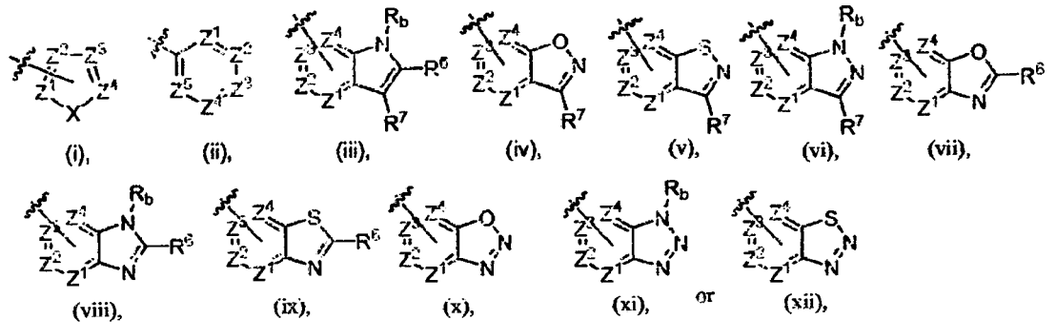
More particularly, Ar^1 is



Most particularly, the invention includes, but is not limited to, compounds of formula (I) wherein A is N; E is H or methyl; L is O; n is 2; and Ar^1 is



Compounds of formula (I) contain Ar^2 that is

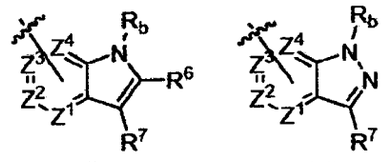


(i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), or (xii),

wherein X is selected from the group consisting of O, S, and $-N(R_c)-$; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 and Z^5 are each independently nitrogen or carbon, wherein the carbon atom is optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, -OR_c, -alkyl-OR_c, -NR_dR_e, and -alkyl-NR_dR_e.

R^6 and R^7 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxyimino, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylsulfonyl, alkynyl, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydrogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, thioalkoxy, -NR_fR_g, (NR_fR_g)alkyl, (NR_fR_g)alkoxy, (NR_fR_g)carbonyl, and(NR_fR_g)sulfonyl; provided that when R^6 or R^7 is hydroxy, the corresponding tautomers are allowed. R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, and R_g are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, alkylcarbonyl. R^2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkylalkyl, and arylalkyl. Preferred compounds are disclosed wherein R^2 is hydrogen or alkyl. Preferably, R^2 is H or methyl.

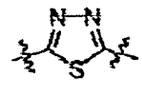
Preferred compounds are disclosed, wherein Ar^2 is



(iii), (vi),

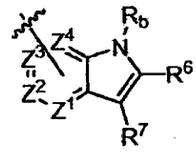
wherein Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R_b, R^6 and R^7 are as previously defined. More preferably Ar^2 is the molecule of formula (iii).

Most particularly, the invention relates to compounds of formula (I) wherein A is N; R^2 is methyl; L is O; n is 2; Ar^1 is



and

Ar^2 is



(iii)

Compounds for the method of the invention, including but not limited to those specified in the examples or otherwise specifically named, can modulate, and often possess an affinity for, nAChRs, and more particularly α7 nAChRs. As α7 nAChRs ligands, the compounds of the invention are useful for the treatment or prevention of α7 nAChR-mediated diseases or conditions.

Specific examples of compounds useful for the treatment or prevention of α7 nAChR-mediated diseases or conditions include, but are not limited to:

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1*H*-indol-5-yl)-thiazole;

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole;

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole;

5-(1*H*-indol-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(1*H*-indol-4-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(Benzofuran-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(Benzo[*b*]thiophen-5-yl)-2-[(*endo*)8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(2-(Trifluoromethyl)-1*H*-indol-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(Dibenzo[*b*,*d*]thiophen-2-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-6-yl)-thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole;

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole;

2-(1*H*-Indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(Benzofuran-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(Benzo[*b*]thiophen-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-*m*-tolyl-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Chlorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(1*H*-Indol-6-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(1*H*-Indol-4-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Cyanophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Trifluoromethylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy)-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Chlorophenyl)-5-((1*R*,3*R*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy)-1,3,4-thiadiazole;

2-(2-(Trifluoromethyl)-1*H*-indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy)-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Methoxyphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Aminophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Ethylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Acetylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole; and

N-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine;

or pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof.

Compound names are assigned by using AUTONOM naming software, which is provided by MDL Information Systems GmbH (formerly known as Beilstein Informationssysteme) of Frankfurt, Germany, and is part of the CHEMDRAW® ULTRA v. 6.0.2 software suite (Cambridge Soft, Cambridge, MA).

Compounds of the invention can exist as stereoisomers wherein asymmetric or chiral centers are present. These stereoisomers are "R" or "S" depending on the configuration of substituents around the chiral element. The terms "R" and "S" used herein are configurations as defined in IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. The attachment of L to the azabicyclic alkane may be considered to encompass both the endo and exo geometries. The invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and is specifically included within the scope of this

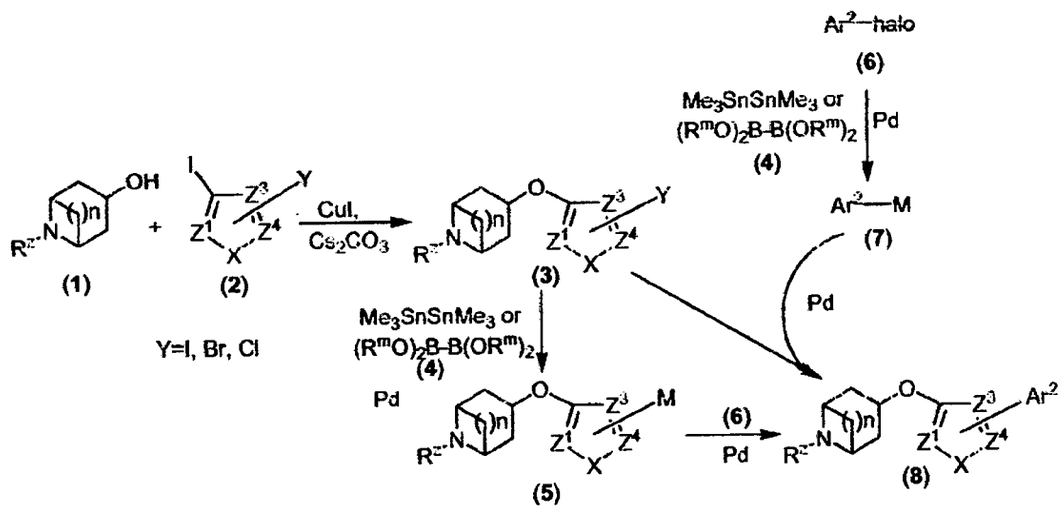
invention. Stereoisomers include enantiomers and diastereomers, and mixtures of enantiomers or diastereomers. Individual stereoisomers of compounds of the invention can be prepared synthetically from commercially available starting materials that contain asymmetric or chiral centers or by preparation of racemic mixtures followed by resolution well-known to those of ordinary skill in the art. These methods of resolution are exemplified by (1) attachment of a mixture of enantiomers to a chiral auxiliary, separation of the resulting mixture of diastereomers by recrystallization or chromatography and optional liberation of the optically pure product from the auxiliary as described in Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, or (2) direct separation of the mixture of optical enantiomers on chiral chromatographic columns or (3) fractional recrystallization methods.

Methods for Preparing Compounds of the Invention

The reactions exemplified in the schemes are performed in a solvent appropriate to the reagents and materials used and suitable for the transformations being effected. The described transformations may require modifying the order of the synthetic steps or selecting one particular process scheme over another in order to obtain a desired compound of the invention, depending on the functionality present on the molecule.

The methods described below can entail use of various enantiomers. Where the stereochemistry is shown in the Schemes, it is intended for illustrative purposes only.

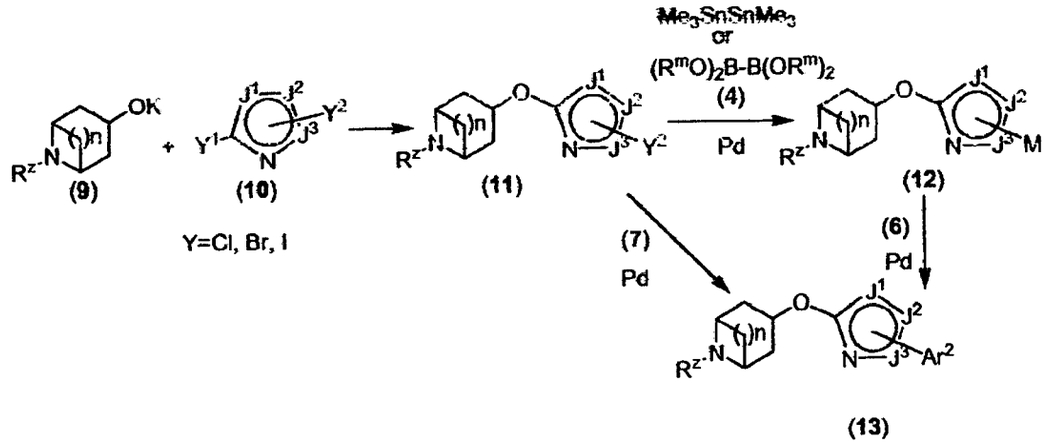
Scheme 1



Compounds of formula (8), wherein Ar^2 are as defined in formula (I), can be prepared as described in Scheme 1. Compounds of formula (1) when treated with a compound of formula

(2), wherein X is oxygen, sulfur or nitrogen; Y is bromide, chloride, or iodide, in the presence of CuI, 1,10-phenanthroline and Cs_2CO_3 in a solvent such as, but not limited to, toluene at 110 °C as described in Org. Lett., 2002, 4, 973, provide compounds of formula (3). Compounds of formula (3) when treated with hexamethylditin or an organo borane compound of formula (4), such as bis(pinacolato)diboron or bis(catecholato)diboron, wherein R^m is hydrogen, alkyl or aryl, in the presence of a palladium catalyst, such as, but not limited to, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$ provide the corresponding tin or boronic acid/ esters of formula (5), wherein M is $-Sn-(Me)_3$ or $-B(OR^m)_2$. Compounds of formula (5) when treated with compounds of formula (6), wherein Ar^2 is an aryl or heteroaryl ring and halo is bromide, chloride, or iodide, in the presence of a palladium catalyst, such as, but not limited to, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, will provide compounds of formula (8). Alternatively, compounds of formula (6) when treated with hexamethylditin or a di-borane containing compound of formula (4), such as bis(pinacolato)diboron and bis(catecholato)diboron, in the presence of a palladium catalyst provide a organotin or organoboronic acid/esters containing compounds of formula (7), wherein Ar^2 is a bicyclic heteroaryl and wherein M is $-Sn-(Me)_3$ or $-B(OR^m)_2$. Compounds of formula (7) when treated with a compound of formula (3) in the presence of a palladium catalyst, such as, but not limited to, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, provide a compound of formula (8).

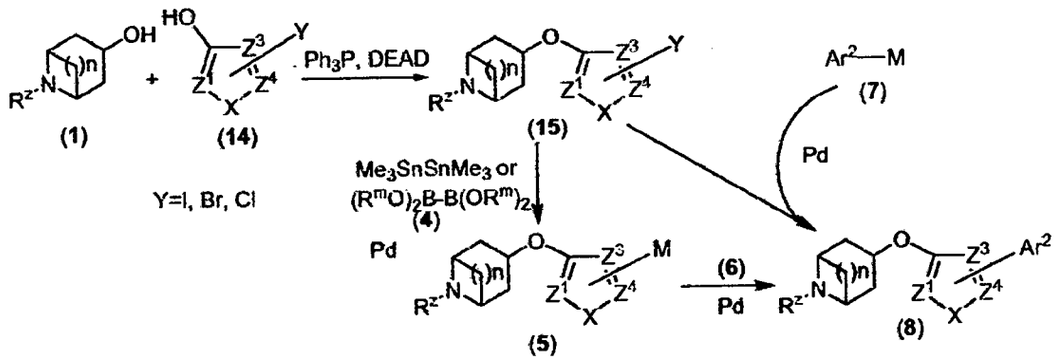
Scheme 2



Compounds of formula (13), wherein Ar^1 is a nitrogen-containing heteroaryl, for example, imidazoles, oxazoles, thiazoles, oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles; and Ar^2 is as defined in formula (I), can be prepared as shown in Scheme 2. Compounds of formula (9), wherein R^z is as previously defined and K represents the potassium, which are prepared by

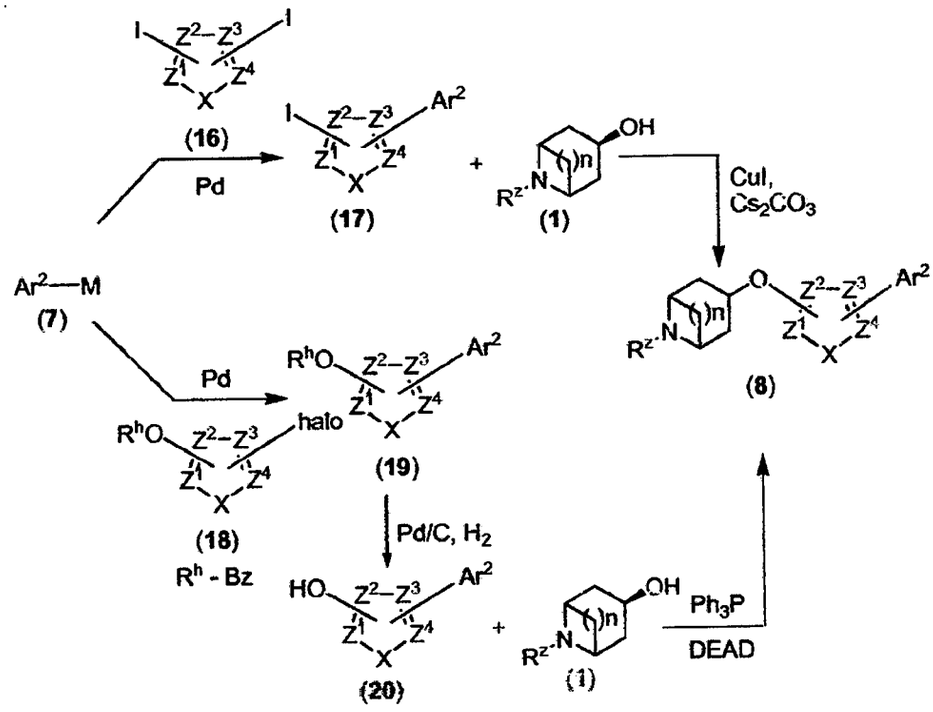
treating hydroxyl containing heterocycles of similar formula with potassium tert-butoxide in solvents such as, but not limited to, THF, DME, or DMF to provide the potassium oxide containing compounds of formula (9). The compounds of formula (9) when treated with compounds of formula (10), wherein Y^1 is bromo, chloro or iodo, Y^2 is is bromo, chloro, iodo, or Ar^2; and J^1, J^2 and J^3 are independently either carbon or nitrogen, sulfur and oxygen, such as, but not limited to, 2,5-dibromothiazole and 2,5-dibromo 1,3,4 thiadiazole, provide compounds of formula (11). When Y^2 is Ar^2, compounds of formula (11) are preferred embodiments. When Y^2 is a halogen, compounds of formula (11) when treated with hexamethylditin or a di-boronic containing compound of formula (4) in the presence of a palladium catalyst according to the procedure outlined in Scheme 1 provide the compounds of formula (12). Compounds of formula (12) treated with compounds of formula (6) in the presence of a palladium catalyst, such as, but not limited to, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, provide compounds of formula (13). Alternatively, the compounds of formula (11) when treated with organo stannane or organo boronic acid containing compounds of formula (7), as described in Scheme 1, in the presence of a palladium catalyst, such as, but not limited to, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, provide a compound of formula (13).

Scheme 3



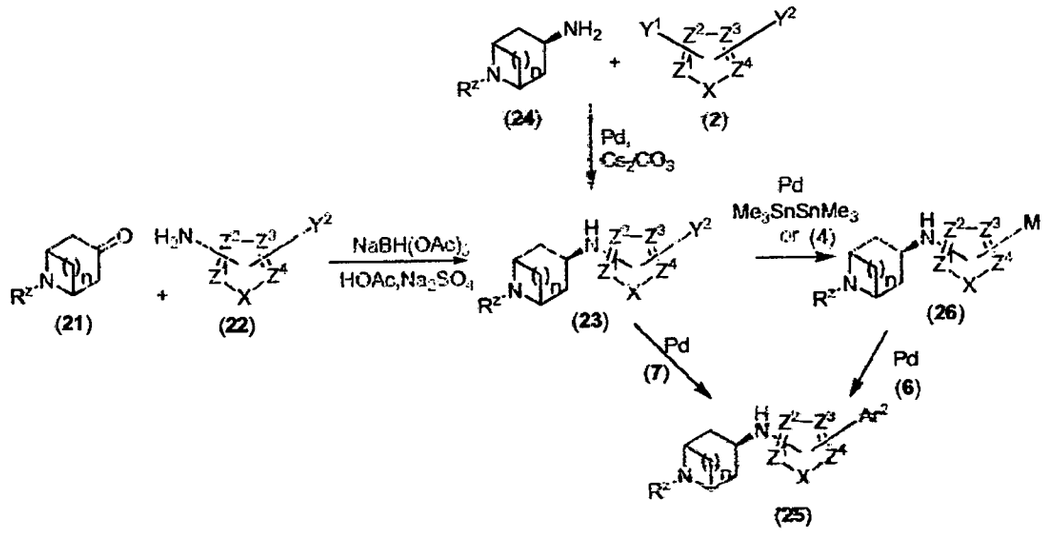
Alternatively, compounds of formula (8) may be prepared as outlined in Scheme 3. Compounds of formula (1) when treated with a compound of formula (14), wherein X is oxygen, sulfur or nitrogen; Z^1, Z^2 and Z^4 is nitrogen or carbon, Y is bromo, chloro, iodo or is Ar^2, in the presence of, but not limited to, diethyl azodicarboxylate or diisopropyl azodicarboxylate and a phosphine, such as triphenylphosphine, provide compounds of formula (15). When Y is Ar^2, compounds of formula (15) are preferred embodiments. When Y is a halogen, the further treatment of the compound according to conditions outlined in Schemes 1-2 provide compounds of formula (8) which are preferred embodiments.

Scheme 4



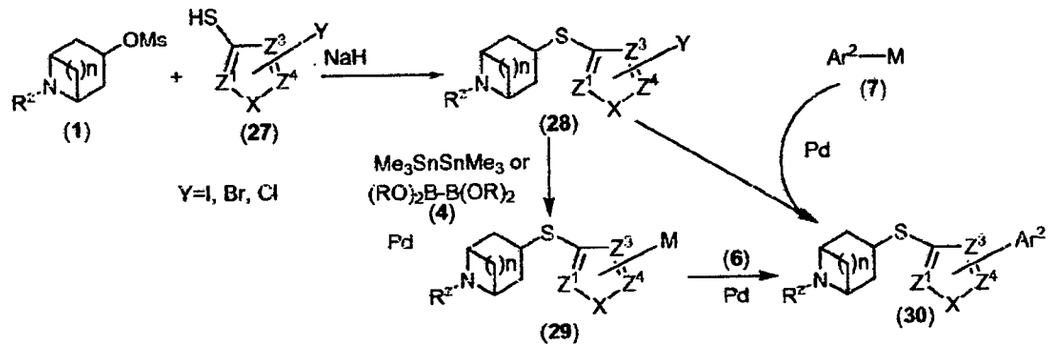
Another method of generating compounds of formula (8) is described in Scheme 4. The tin or boronic acid /esters compounds of formula (7) can be coupled with a variety of heteroaryl halides that provides a method of generating biaryl compounds of formula (17) and compounds of formula (20). For example, compounds of formula (7) when treated with the compounds of formula (16) in the presence of a palladium catalyst, such as, but not limited to, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, provide compounds of formula (17). Compounds of formula (17) when treated with compounds of formula (1) in the presence of copper(I) iodide and cesium carbonate and 1,10-phenanthroline as described in scheme 1, provide compounds of formula (8). Alternatively, compounds of formula (7) when treated with a compound of formula (18), wherein R^h is benzyl or another appropriate alcohol protecting group as known to one skilled in the art, in the presence of a palladium catalyst provide compounds of formula (19). The deprotection of the alcohol protecting group, for example when R^h is benzyl, is generally achieved using palladium on carbon and an atmosphere of hydrogen to provide compounds of formula (20). Compounds of formula (20) when treated with compounds of formula (1) in the presence of triphenylphosphine and diethyldiazocarboxylate or a similar reagent provide compounds of formula (8).

Scheme 5



Compounds of formula (25), which are representative of compounds of formula (I), wherein L is -NH-, can be prepared as shown in Scheme 5. Compounds of formula (21) when treated with compounds of formula (22), wherein Y^2 is bromide, chloride, iodide, or Ar^2, along with sodium triacetoxy borohydride and Na_2SO_4 in acetic acid provide compounds of formula (23). Alternatively, a compound of formula (23) can be obtained by treating compounds of formula (24) with a compound of formula (2), wherein Y^1 is chloro, bromo or iodo and Y^2 is bromide, chloride, iodide, or Ar^2, in the presence of a palladium catalyst, such as, but not limited to, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, preferably in toluene. When Y^2 is Ar^2, compounds of formula (23) are representative of the present invention. When Y^2 is a halogen, the further treatment of the compound of formula (23) with a tin or diboron of formula (4), such as bis(pinacolato)diboron and bis(catecholato)diboron, under conditions described in Scheme 2, provide the corresponding tin or boronic acid/ester compounds of formula (26). Compounds of formula (26) when treated with a compound of formula (6) in the presence of a palladium catalyst, provide the compound of formula (25). Alternatively, the compound of formula (23) when treated with a tin or boronic acid /ester containing compound of formula (7) in the presence of a palladium catalyst also provide compounds of formula (25).

Scheme 6



Compounds of formula (30), wherein L is S, and Ar^1 and Ar^2 are as defined in formula (I), can be prepared as shown in Scheme 6. Compounds of formula (27), wherein Y is bromide, chloride, iodide, or Ar^2, when pretreated with sodium hydride in a solvent such as, but not limited to, DMF, followed by treatment with compounds of formula (1) provide compounds of formula (28). When Y is Ar^2, compounds of formula (28) are representative of the present invention. When Y is a halogen, further treatment of compounds of formula (28) with a compound of formula (7) as described in Scheme 1, provide compounds of formula (30), which are representative of compounds of formula (I) wherein L is S. Alternatively, the compound of formula (28) when treated with a hexamethylditin or diboron reagent of formula (4), such as bis(pinacolato)diboron and bis(catecholato)diboron, in the presence of a palladium catalyst provide a compound of formula (29). Compounds of formula (29) when treated with compounds of formula (6), wherein halo is bromo, chloro or iodo, in the presence of a palladium catalyst provide compounds of formula (30).

In addition, compounds of formula (I) wherein A is N can be converted to compounds of formula (I) wherein A is N^+-O^- by treatment with an oxidizing agent. Examples of the oxidizing agent include, but are not limited to, aqueous hydrogen peroxide and m-chloroperbenzoic acid. The reaction is generally performed in a solvent such as, but not limited to, acetonitrile, water, dichloromethane, acetone or mixture thereof, preferably a mixture of acetonitrile and water, at a temperature from about 0 °C to about 80 °C, for a period of about 1 hour to about 4 days.

The compounds and intermediates of the invention can be isolated and purified by methods well known to those skilled in the art of organic synthesis. Examples of conventional methods for isolating and purifying compounds can include, but are not limited to, chromatography on solid supports, such as silica gel, alumina, or silica derivatized with alkylsilane groups; by recrystallization at high or low temperature with an optional pretreatment with

activated carbon; thin-layer chromatography, distillation at various pressures, sublimation under vacuum, and trituration, as described for instance in "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England.

The compounds of the invention have at least one basic nitrogen whereby the compound can be treated with an acid to form a desired salt. For example, a compound can be reacted with an acid at, or above, room temperature to provide the desired salt that is deposited and collected by filtration after cooling. Examples of acids suitable for the reaction include, but are not limited to, tartaric, lactic, succinic, as well as mandelic, glycolic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, naphthalenesulfonic, carbonic, fumaric, gluconic, acetic, propionic, salicylic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, sulfuric, citric, or hydroxybutyric acid, camphorsulfonic, malic, phenylacetic, aspartic, glutamic, and the like.

Nitrogen protecting groups can be used for protecting amine groups present in the described compounds. Such methods and some suitable nitrogen protecting groups are described in Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). For example, suitable nitrogen protecting groups include, but are not limited to, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), benzyl (Bn), acetyl, and trifluoroacetyl. More particularly, the Boc protecting group can be removed by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid. The Cbz and Bn protecting groups may be removed by catalytic hydrogenation. The acetyl and trifluoroacetyl protecting groups can be removed by a hydroxide ion.

The compounds and processes of the invention can be better understood by reference to the following Examples, which are intended as an illustration, but not a limitation, of the scope of the invention.

Example 1

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole bis(hydrochloric acid)

Example 1A

5-Bromo-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole

Tropine (Aldrich, 420 mg, 3.0 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 20 mL) was treated with potassium *tert*-butoxide (Aldrich, 350 mg, 3.50 mmol) at ambient temperature for 1.0 hour. A solution of 2,5-dibromothiazole (Aldrich, 969 mg, 4.0 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 10

mL) was added to the above solution at 10-20 °C. The mixture was then stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was quenched with water (1 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with $CHCl_3$ (100 mL) and washed with brine (2 x 10 mL). The organic solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.15) to give the title compound. ^{1}H NMR (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 $(M+1)^+$.

Example 1B

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl) thiazole

A solution of the product of Example 1A (200 mg, 0.66 mmol), 5-indolyl boronic acid (Frontier, 160 mg, 1.0 mmol) and K_2CO_3 aqueous solution (2M, 1 mL) in the presence of $Pd(PPh_3)_4$ (15.3 mg, 0.013 mmol) in dioxane (4 mL) was heated to 80-90 °C for 10 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.10) to give the title compound. ^{1}H NMR (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 $(M+1)^+$.

Example 1C

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole bis(hydrochloric acid)

The product of Example 1B (210 mg, 0.62 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.5 mL, 2.0 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours. The precipitated solid was filtered and dried to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, Pyridine-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), 7.76 (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. calcd. for $C_{14}H_{18}ClN_3$ 2.00HCl 1.40H_2O: C, 52.15; H, 5.94; N, 9.60. Found: C, 51.89; H, 5.56; N, 9.22.

Example 2

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole hydrochloric acid

Example 2A

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole

The product of Example 1A (200 mg, 0.66 mmol) was coupled with phenyl boronic acid (Aldrich, 122 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.20). ^{1}H NMR (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 $(M+1)^+$.

Example 2B

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole hydrochloric acid

The product of Example 2A (140 mg, 0.47 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.5 mL, 2.0 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Example 3

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole hydrochloric acid

Example 3A

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole

The product of Example 1A (200 mg, 0.66 mmol) was coupled with 3-pyridinyl boronic acid (Aldrich, 123 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.10). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.14 - 2.50 (m, 6 H), 2.66 (s, 3 H), 2.80 - 3.16 (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, 2.36, 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/NH_3) m/z 302 $(M+1)^+$.

Example 3B

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole hydrochloric acid

The product of Example 3A (140 mg, 0.47 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.5 mL, 2.0 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.23 - 2.65 (m, 8 H), 2.85 (s, 3 H), 3.87 - 4.64 (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*=2.02 Hz, 1 H); MS (DCI/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Example 4

5-(1*H*-Indol-6-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole trifluoroacetate

The mixture of the product of Example 1A (150 mg, 0.497 mmol), 6 indolyl boronic acid (Frontier, 158 mg, 0.981 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (Aldrich 7.0 mg, 0.01 mmol) and biphenyl-2-yl-dicyclohexyl-phosphane (Strem Chemicals,10.5 mg, 0.03 mmol) in dioxane/EtOH/Na_2CO_3 (aq., 1 M) (v. 1/1/1 3 mL) were heated to 150 °C and microwaved at 300 watts for 15 minutes in an Emry™ Creator microwave. The solid was filtered with a syringe filter and the organic solution was directly purified by preparative HPLC (Gilson, column, Xterra® 5 μm, 40 x 100 mm, eluting solvents, MeCN / H_2O containing 0.1% v. TFA (90% to 10% over 25 minutes, flow rate of 40 mL/minute, uv, 254 nm). The fractions containing the desired product were collected and concentrated under reduced pressure. The residue was stirred in ether/ethanol (v. 10/1, 5 mL) at ambient temperature for 16 hours to provide the title compound. ^{1}H NMR (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 (d, *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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{19}H_{21}N_3OS \cdot 1.12\ CF_3CO_2H$: C, 54.61; H, 4.77; N, 8.99; Found C, 54.54; H, 4.65; N, 8.86.

Example 5

5-(1*H*-Indol-4-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole trifluoroacetate

The product of Example 1A (150 mg, 0.497 mmol) was coupled with 4-indolyl boronic acid (Frontier, 160 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 4 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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= 240 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{19}H_{21}N_3OS \cdot CF_3CO_2H \cdot 0.35H_2O$: C, 54.86; H, 4.98; N, 9.14; Found C, 55.21; H, 4.97; N, 8.75.

Example 6

5-(Benzofuran-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole trifluoroacetate

The product of Example 1A (150 mg, 0.497 mmol) was coupled with benzofuran-5-boronic acid (Maybridge, 240 mg, 1.5 mmol) according to the procedure outlined in Example 4. The title compound was obtained as a white solid. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot 1.10\ CF_3CO_2H$: C, 54.66; H, 4.57; N, 6.01; Found C, 54.95; H, 4.53; N, 6.01.

Example 7

5-(Benzo[*b*]thiophen-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole fumarate

The product of Example 1A (150 mg, 0.497 mmol) was coupled with 2-(benzo[*b*]thiophen-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Maybridge, 260 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 4. The mixture was purified by preparative HPLC (Gilson, Xterra® column, 7 μm, 19 x 100 mm, eluting solvent, MeCN / H_2O (with 0.1 M NH_4HCO_3/NH_4OH, PH=10) (v. 90/10 to 10/90 over 25 minutes), flow rate, 40 mL/min., uv, 254 nm) to provide the free base of the titled compound. The free base was then treated with fumaric acid in EtOAc/EtOH (v, 10:1, 5 mL) at ambient temperature for 16 hours to give the title compound. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$; Anal. calcd. for $C_{19}H_{20}N_2OS_2 \cdot 1.10\ C_4H_4O_4$: C, 58.05; H, 5.08; N, 5.79; Found C, 58.07; H, 4.98; N, 5.73.

Example 8

5-(2-(trifluoromethyl)-1*H*-indol-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole hemifumarate

The product of Example 1A (150 mg, 0.497 mmol) was coupled with 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (Ref. *US 20050043347*, 300 mg, 0.965 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 498 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{20}H_{20}F_3N_3OS$ 0.90 $C_4H_4O_4$: C, 55.37; H, 4.65, N, 8.21; Found C, 55.47; H, 4.69; N, 8.32.

Example 9

5-(dibenzo[*b,d*]thiophen-2-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole fumarate

The product of Example 1A (150 mg, 0.497 mmol) and dibenzo[*b,d*]thiophen-2-boronic acid (Acros, 137 mg, 0.60 mmol) were processed according to the procedure outlined in Example 7 to give the the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 407 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{23}H_{22}N_2OS_2$ 1.40$C_4H_4O_4$: C, 60.36; H, 4.89; N, 4.92; Found C, 60.23; H, 4.94; N, 4.59.

Example 10

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole tri(hydrochloric acid)

Example 10A

(*endo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-4-nitro-benzoate

To a solution of (*endo*)-tropine (2.82 g, 20.0 mmol), 4-nitrobenzoic acid (3.34 g, 20.0 mmol) and triphenylphosphine (5.24 g, 20.0 mmol) in dry THF (100 mL) was added to diisopropyl azodicarboxylate (4.04 g, 20.0 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 40 hours, then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (140 g SiO_2, EtOAc: MeOH: NH_4, H_2O, 90:10:1, Rf=0.30) to provide the titled compound. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3): 291 $(M+H)^+$.

Example 10B

(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

The product of Example 10A (5.0 g, 0.017 mol) in ethanol (10 mL) was treated with NaOH (1 N, 200 mL) at room temperature for 40 hours. The mixture was extracted with $CHCl_3$/PrOH (v. 90/10, 3 x 100 mL). The combined extracts were concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$.

Example 10C

5-Bromo-2-[(exo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole

The product of Example 10B (420 mg, 3.0 mmol) was coupled with 2,5-dibromothiazole (Aldrich, 969 mg, 4.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 1A. The title compound was purified with chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f = 0.10) to give the title compound. ^{1}H NMR (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 $(M+1)^+$, 305 $(M+1)^+$.

Example 10D

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole

The product of Example 10C (200 mg, 0.66 mmol) was coupled with 5-indolyl boronic acid (Frontier, 160 mg, 1.0 mmol) according to the procedure of Example 1B. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.10). ^{1}H NMR (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 $(M+1)^+$.

Example 10E

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole tri(hydrochloric acid)

The product of Example 10D (219 mg, 0.62 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.5 mL, 2.0 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, Pyridine-D_5) δ ppm 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 - 2.29 (m, 2 H), 2.49 - 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 $(M+1)^+$. Anal. calcd. for $C_{14}H_{16}ClN_5 \cdot 3.52HCl \cdot 0.10EtOAc$: C, 48.89; H, 5.35; N, 8.83. Found: C, 49.22; H, 4.86; N, 8.42.

Example 11

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-6-yl)-thiazole tri(hydrochloric acid)

Example 11A

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole

The product of Example 10C (200 mg, 0.66 mmol) was coupled with 6-indolyl boronic acid (Frontier, 160 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0.10). ^{1}H NMR (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/NH_3) m/z 340 $(M+1)^+$.

Example 11B

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole tri(hydrochloric acid)

The product of Example 11A (140 mg, 0.41 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.5 mL, 2.0 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, Pyridine-D_5) 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/NH_3) m/z 340 $(M+1)^+$. Anal. calcd. for $C_{14}H_{16}ClN_5 \cdot 3.70HCl \cdot 1.30H_2O$: C, 45.84; H, 5.53; N, 8.44. Found: C, 45.30; H, 5.13; N, 8.06.

Example 12

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole hydrochloric acid

Example 12A

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole

The product of Example 10C (100 mg, 0.33 mmol) was coupled with phenyl boronic acid (Aldrich, 61 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.40). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Example 12B

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole hydrochloric acid

The product of Example 12A (90 mg, 0.30 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.25 mL, 1.0 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, Pyridine-D_5) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Example 13

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole tri(hydrochloric acid)

Example 13A

The product of Example 10C (100 mg, 0.33 mmol) was coupled with 3-pyridinyl boronic acid (Aldrich, 62 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified with chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.40). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/z 302 $(M+1)^+$.

Example 13B

2-[(exo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole tri(hydrochloric acid)

The product of Example 13A (100 mg, 0.33 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.25 mL, 1.0 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$. Anal. Calculated for $C_{16}H_{19}N_5OS \cdot 3.78\ HCl \cdot 1.78\ H_2O$: C, 40.68; H, 5.63; N, 8.90. Found: C, 40.34; H, 5.24; N, 8.70.

Example 14

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole

Example 14A

2-Bromo-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole

A stirred solution of 2-amino-5-phenyl-[1,3,4]thiadiazole (Aldrich, 0.885 g, 5.0 mmol) in MeCN (anhydrous, Aldrich, 20 mL) was treated with copper (II) bromide (Acros, 2.23 g, 10.0 mmol) and *iso*-amyl nitrite (Aldrich,1.17 g, 10.0 mmol) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride (5 mL) and extracted with ether (3×40 mL). The combined extracts were concentrated and purified by flash chromatography [EtOAc/hexanes=20/80 (v.), R_f=0.6] to afford the title compound. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 - 7.55 (m, 3 H), 7.85 - 7.94 (m, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/e 241 $(M+H)^+$, 243 $(M+H)^+$.

Example 14B

2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole

A solution of tropine (Aldrich, 140 mg, 1.0 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 10 mL) was stirred with potassium *tert*-butoxide (Aldrich, 114 mg, 1.0 mmol) at ambient temperature for 1.0 hour. The product of Example 14A (241 mg, 1.0 mmol) was then added at 10-20 °C, and the mixture was stirred at 60 °C for 10 hours and then quenched with water (1 mL) and concentrated. The residue was diluted with $CHCl_3$ (30 mL) and washed with brine (2 x 5 mL). The organic solution was concentrated and the residue was purified using chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_4 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.15) to give the title compound. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 302 $(M+1)^+$.

Example 15

2-(1H-indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole bis(*p*-toluenesulfonic acid)

Example 15A

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

To a stirred solution of 2,5-diamino-[1,3,4]thiadiazole (Aldrich, 13.0 g, 72.2 mmol) in MeCN (anhydrous, Aldrich, 250 mL) was added copper (II) bromide (Acros, 18.80 g, 83.7 mmol) and *iso*-amyl nitrite (Aldrich, 17.0 g, 145.0 mmol) at 0-10 °C. The mixture was then stirred at ambient temperature for 10 hours. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride (100 mL) and extracted with ether (3 × 200 mL). The combined extracts were concentrated and purified by flash chromatography [EtOAc/hexanes=20/80 (v.), R_f=0.6] to afford the title compound. MS (DCI/NH_3) m/z 243 $(M+H)^+$, 245 $(M+H)^+$, 247 $(M+H)^+$.

Example 15B

2-Bromo-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole

The product of Example 15A (2.44 g, 10 mmol) was coupled with tropine (Aldrich, 1.40 g, 10.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 14A. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3·H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.16). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/z 304 $(M+1)^+$, 306 $(M+1)^+$.

Example 15C

2-(1*H*-Indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole

The product of Example 15B (150 mg, 0.49 mmol) was coupled with 5 indolyl boronic acid (Frontier, 160 mg, 1.0 mmol) were processed according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3·H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.16). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$.

Example 15D

2-(1*H*-Indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole bis(*p*-toluenesulfonic acid)

The product of Example 15C (100 mg, 0.29 mmol) was treated with *p*-TsOH·H_2O (57, mg, 0.3 mmol) in EtOAc (5 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.32-2.58 (m, 14 H) 2.85 (s, 3 H), 3.85 - 4.10 (m, 2 H), 5.23 (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), 8.01 (d, *J*=1.36 Hz, 1 H); MS (DCI/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$. Anal. calcd. for $C_{16}H_{20}N_4OS \cdot 1.90TsOH \cdot 1.50H_2O$: C, 54.12; H, 5.54; N, 8.07. Found: C, 53.83; H, 5.25; N, 8.38.

Example 16

2-(Benzofuran-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with benzofuran-5-boronic acid (Maybridge, 240 mg, 1.5 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{18}H_{19}N_3O_2S \cdot 1.00\ C_4H_4O_4$: C, 57.76; H, 5.07; N, 9.18; Found C, 57.56; H, 4.97; N, 9.45.

Example 17

2-(Benzo[*b*]thiophen-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (303 mg, 1.0 mmol) was coupled with 2-(benzo[*b*]thiophen-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Maybridge, 520 mg, 2.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{18}H_{19}N_3OS_2 \cdot 1.1C_4H_4O_4$: C, 55.45; H, 4.86; N, 8.66; Found C, 55.27; H, 4.89; N, 8.54.

Example 18

2-(3-Fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 3-fluorophenylboronic acid (Aldrich, 168 mg, 1.2 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{16}H_{18}FN_3OS \cdot 1.15C_4H_4O_4$: C, 54.63; H, 5.03; N, 9.28; Found C, 54.50; H, 5.29; N, 9.20.

Example 19

2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-*m*-tolyl-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with *m*-tolylboronic acid (Aldrich,180 mg, 1.32 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$;Anal. calcd. for $C_{17}H_{21}N_3OS \cdot 1.05C_4H_4O_4$: C, 58.23; H, 5.81; N, 9.61; Found C, 58.16; H, 5.85; N, 9.57.

Example 20

2-(4-Fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 4-fluorophenylboronic acid (Aldrich,130 mg, 0.93 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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. calcd. for $C_{16}H_{18}FN_3OS \cdot 1.10C_4H_4O_4$: C, 54.81; H, 5.05; N, 9.40; Found C, 54.82; H, 4.85; N, 9.52.

Example 21

2-(3-Chlorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 3-chlorophenylboronic acid (Aldrich, 187 mg, 1.2 mmol) were processed according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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. calcd. for $C_{16}H_{18}ClN_4OS \cdot 1.30\ C_4H_4O_4$: C, 52.31; H, 4.80; N, 8.63; Found C, 52.13; H, 4.85; N, 8.73.

Example 22

2-(1*H*-Indol-6-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole *p*-toluenesulfonic acid

Example 22A

2-(1*H*-Indol-6-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole

The product of Example 15B (150 mg, 0.49 mmol) was coupled with 6-indolyl boronic acid (Frontier, 160 mg, 1.0 mmol) were processed according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified by chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 H_2O, v. 90/10/2, R_f=0.10). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.08 - 2.42 (m, 8 H), 2.50 (s, 3 H), 3.59 - 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 Hz1 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 $(M+1)^+$.

Example 22B

2-(1H-Indol-6-yl) 5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole *p*-toluenesulfonic acid

The product of Example 22A (130 mg, 0.38 mmol) was treated with *p*-TsOH H_2O (144, mg, 0.76 mmol) in EtOAc (10 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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. calcd. for $C_{18}H_{20}N_4OS \cdot 1.10TsOH \cdot 0.20H_2O$: C, 57.86; H, 5.52; N, 10.50. Found: C, 57.90; H, 5.18; N, 10.19.

Example 23

2-(1*H*-Indol-4-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole *p*-toluenesulfonic acid

Example 23A

2-(1*H*-Indol-4-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole

The product of Example 15B (150 mg, 0.49 mmol) was coupled with 6-indolyl boronic acid (Frontier, 160 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 1B. The title compound was purified with chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0.10). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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*=3.37 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/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$.

Example 23B

2-(1*H*-Indol-4-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole *p*-toluenesulfonic acid

The product of Example 22A (150 mg, 0.44 mmol) was treated with *p*-TsOH $\cdot H_2O$ (168, mg, 0.88 mmol) in EtOAc (10 mL) at ambient temperature for 10 hours to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$. Anal. calcd. for $C_{18}H_{20}N_4OS \cdot 1.00TsOH \cdot 0.40H_2O$: C, 57.76; H, 5.58; N, 10.78. Found: C, 57.33; H, 5.25; N, 10.49.

Example 24

2-(3-Cyanophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole trifluoroacetate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 3-cyanophenylboronic acid (Aldrich, 185 mg, 1.2 mmol) according to the procedure outlined in

Example 4 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 327 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{17}H_{18}N_3OS \cdot 1.40CF_3CO_2H \cdot 0.60H_2O$: C, 47.86; H, 4.18; N, 11.28; Found C, 47.63; H, 3.88; N, 11.56.

Example 25

2-(3-Trifluoromethylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 3-trifluoromethylphenylboronic acid (Aldrich, 228 mg, 1.2 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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), 7.53 (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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{17}H_{18}F_3N_3OS \cdot 1.40C_4H_4O_4$: C, 51.03; H, 4.47; N, 7.90; Found C, 51.17; H, 4.55; N, 7.75.

Example 26

2-(4-Chlorophenyl)-5-[(1*R*,3*R*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 4-chlorophenylboronic acid (Aldrich, 187 mg, 1.2 mmol) according to the method described in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{15}H_{18}ClN_3OS \cdot 1.15C_4H_4O_4$: C, 52.72; H, 4.85; N, 8.95; Found C, 52.76; H, 4.77; N, 9.12.

Example 27

2-(2-(Trifluoromethyl)-1*H*-indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole bis(fumarate)

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 5-(1,4,5,5

tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-1*H*-indole (Ref. Patent Application Publication No. *US 20050043347*, 380 mg, 1.22 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$. Elemental Anal. calcd. for $C_{15}H_{13}F_3N_4OS$ $2.5C_4H_4O_4$ $0.7H_2O$: C, 48.97; H, 4.31; N, 7.88; Found C, 48.99; H, 4.30; N, 7.62.

Example 28

2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 3-chloro-4-fluorophenylboronic acid (Aldrich, 190 mg, 1.09 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.32 – 2.42 (m, 4 H) 2.44 – 2.56 (m, 4 H), 2.85 (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 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{16}H_{17}ClFN_3OS$ $1.10C_4H_4O_4$: C, 50.88; H, 4.48; N, 8.73; Found C, 50.93; H, 4.55; N, 8.67.

Example 29

2-(4-Trifluoromethyl)phenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (Aldrich,190 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 370 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{17}H_{18}F_3N_5OS \cdot 1.15\ C_4H_4O_4$: C, 51.59; H, 4.53; N, 8.36; Found C, 51.38; H, 4.48; N, 8.36.

Example 30

2-(4-Methoxyphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 4-methoxyphenylboronic acid (Aldrich, 152 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 352 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{17}H_{21}N_5O_2S \cdot 1.15C_4H_4O_4$: C, 55.80; H, 5.55; N, 9.04; Found C, 55.91; H, 5.34; N, 9.20.

Example 31

2-(3-Aminophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole hemifumarate

The product of Example 15B (152 mg, 0.50 mmol) was coupled with 3-aminophenylboronic acid (Aldrich,137 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 317 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{16}H_{20}N_4OS \cdot 0.65C_4H_4O_4$: C, 57.01; H,

5.81; N, 14.30; Found C, 56.85; H, 5.88; N, 14.37.

Example 32

2-(4-Ethylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole fumarate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 4-ethylphenylboronic acid (Aldrich,150 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 7 to give the fumarate salt as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 330 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{19}H_{23}N_3O_2S$ 1.15 $C_4H_4O_4$: C, 58.85; H, 6.04; N, 9.19; Found C, 58.94; H, 6.06; N, 9.34.

Example 33

2-(4-Acetylphenyl)-5-[(*endo*) 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole trifluoroacetate

The product of Example 15B (150 mg, 0.495 mmol) was coupled with 4-acetylphenylboronic acid (Aldrich,164 mg, 1.0 mmol) according to the procedure outlined in Example 4 to give the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 344 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{18}H_{21}N_3O_2S$ 1.20 CF_3CO_2H: C, 51.02; H, 4.66; N, 8.75; Found C, 51.23; H, 4.48; N, 8.70.

Example 34

N-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine

A solution of the the product of Example 14A (0.17 g, 0.71 mmol) and (*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine dihydrochloride (Apollo, 0.10 g, 0.7 mmol) in *N,N*-diisopropylethylamine (2 mL) and dimethyl sulfoxide (2 mL) was stirred in a sealed tube at 130 °C overnight. The mixture was cooled to room temperature and diluted with water (5 mL), extracted with $CHCl_3$ (4 x 10 mL). The combined extracts were washed with brine (2 x 5 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC (Gilson, Xterra® column, 7 μm, 40 x 100 mm, eluting solvent, MeCN / H_2O (with 0.1 M

NH_4HCO_3/NH_4OH, PH=10) (v. 90/10 to 10/90 over 25 minutes), flow rate, 40 mL/min., uv, 254 nm) to provide the titled compound. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Compositions of the Invention

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. The compositions comprise compounds of the invention formulated together with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers. The pharmaceutical compositions can be formulated for oral administration in solid or liquid form, for parenteral injection or for rectal administration.

A pharmaceutically acceptable carrier means a non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type. Some examples of materials that can serve as pharmaceutically acceptable carriers are sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; cocoa butter and suppository waxes; oils, such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; glycols, such a propylene glycol; esters, such as ethyl oleate and ethyl laurate; agar; buffering agents such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol, and phosphate buffer solutions. Other components, such as non-toxic compatible lubricants, such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate; coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition.

The pharmaceutical compositions of the invention can be administered to humans and other mammals orally, rectally, parenterally, intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, topically (as by powders, ointments or drops), bucally or as an oral or nasal spray. The term "parenterally," as used herein, refers to modes of administration, including intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutaneous, intraarticular injection and infusion.

Pharmaceutical compositions for parenteral injection include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols

(propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like, and suitable mixtures thereof), vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters, such as ethyl oleate, or suitable mixtures thereof. Suitable fluidity of the composition can be maintained, for example, by the use of a coating, such as lecithin; by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions can also contain adjuvants, such as preservative agents, wetting agents, emulsifying agents, and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by various antibacterial and antifungal agents; for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It also can be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the use of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

In some cases, in order to prolong the effect of a drug, it is often desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This can be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with poor water solubility. The rate of absorption of the drug can depend upon its rate of dissolution, which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, dissolving or suspending the drug in an oil vehicle can administer a parenterally administered drug form.

Suspensions, in addition to the active compounds, can contain suspending agents, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, tragacanth, and mixtures thereof.

If desired, and for more effective distribution, the compounds of the invention can be incorporated into slow-release or targeted-delivery systems, such as polymer matrices, liposomes, and microspheres. They can be sterilized, for example, by filtration through a bacteria-retaining filter or by incorporation of sterilizing agents in the form of sterile solid compositions, which may be dissolved in sterile water or some other sterile injectable medium immediately before use.

Injectable depot forms are made by forming microencapsulated matrices of the drug in biodegradable polymers, such as polylactide-polyglycolide. Depending upon the ratio of drug to polymer and the nature of the particular polymer used, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable formulations also are prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions which are compatible with body tissues.

The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a

bacterial-retaining filter or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium just prior to use.

Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions, can be formulated according to the known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation also can be a sterile injectable solution, suspension or emulsion in a nontoxic, parenterally acceptable diluent or solvent such as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that can be used are water, Ringer's solution, U.S.P. and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally used as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be used including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid are used in the preparation of injectables.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, one or more compounds of the invention is mixed with at least one inert pharmaceutically acceptable carrier, such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or fillers or extenders, such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and salicylic acid; binders, such as carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, and acacia; humectants, such as glycerol; disintegrating agents, such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate; solution retarding agents, such as paraffin;absorption accelerators, such as quaternary ammonium compounds; wetting agents, such as cetyl alcohol and glycerol monostearate; absorbents, such as kaolin and bentonite clay; and lubricants, such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form can also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type can also be used as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols.

The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and other coatings well-known in the pharmaceutical formulating art. They can optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner. Examples of materials useful for delaying release of the active agent can include polymeric substances and waxes.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of the invention with suitable non-irritating carriers such

as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ambient temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms can contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide; oils, such as cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils); glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of the invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. Ophthalmic formulation, eardrops, eye ointments, powders and solutions are also contemplated.

Ointments, pastes, creams and gels can contain, in addition to an active compound of the invention, animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof.

Powders and sprays can contain, in addition to the compounds of the invention, lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants, such as chlorofluorohydrocarbons.

Compounds of the invention can be administered as liposomes. Liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances. Liposomes are formed by mono- or multi-lamellar hydrated liquid crystals that are dispersed in an aqueous medium. Any non-toxic, physiologically acceptable and metabolizable lipid capable of forming liposomes can be used. The present compositions in liposome form can contain, in addition to the compounds of the invention, stabilizers, preservatives, and the like. The preferred lipids are the natural and synthetic phospholipids and phosphatidylcholines (lecithins) used separately or together. Methods to form liposomes are known in the art. See, for example, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

Determination of Biological Activity

To determine the effectiveness of representative compounds of the invention as α7 nAChRs, the compounds of the invention were evaluated according to the [^{3}H]-methyllycaconitine (MLA) binding assay the [^{3}H]-DPPB binding assay, and/or the [^{3}H]-cytisine binding assay, which were performed as described below.

[^{3}H] Cytisine binding

Compounds of the invention were analyzed for their ability to compete for α4β2 nAChRs by co-incubating a test compound with a known α4β2 nAChR ligand, cytosine. Binding conditions were modified from the procedures described in Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [^{3}H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, *Mol. Pharm.* 39: 9-12, 1991. Membrane enriched fractions from rat brain minus cerebellum (ABS Inc., Wilmington, DE) were slowly thawed at 4 °C, washed and resuspended in 30 volumes of BSS-Tris buffer (120 mM NaCl/5 mM KCl/2 mM $CaCl_2$/2 mM $MgCl_2$/50 mM Tris-Cl, pH 7.4, 4 °C). Samples containing 100-200 μg of protein and 0.75 nM [^{3}H]-cytisine (30 C_i/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) were incubated in a final volume of 500 μL for 75 minutes at 4 °C. Seven log-dilution concentrations of each compound were tested in duplicate. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μM (-)-nicotine. Bound radioactivity was isolated by vacuum filtration onto prewetted glass fiber filter plates (Millipore, Bedford, MA) using a 96-well filtration apparatus (Packard Instruments, Meriden, CT) and were then rapidly rinsed with 2 mL of ice-cold BSS buffer (120 mM NaCl/5 mM KCl/2 mM $CaCl_2$/2 mM $MgCl_2$). PACKARD MICROSCINT-20® scintillation cocktail (40 μL) was added to each well and radioactivity determined using a PACKARD TOPCOUNT® instrument. The IC_{50} values were determined by nonlinear regression in MICROSOFT EXCEL® software. K_i values were calculated from the IC_{50}s using the Cheng-Prusoff equation, where $K_i = IC_{50}/(1+[Ligand]/K_D)$.

[^{3}H]-Methyllycaconitine (MLA) binding

Compounds of the invention were analyzed for their ability to compete for α7 nAChRs by co-incubating a test compound with a known α7 nAChR ligand, MLA. Binding conditions were similar to those for [^{3}H]-cytisine binding. Membrane enriched fractions from rat brain minus cerebellum (ABS Inc., Wilmington, DE) were slowly thawed at 4 °C, washed and resuspended in 30 volumes of BSS-Tris buffer (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, and 50 mM Tris-Cl, pH 7.4, 22 °C). Samples containing 100-200 μg of protein, 5 nM [^{3}H]-MLA (25 C_i/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) and 0.1% bovine serum albumin (BSA, Millipore, Bedford, MA) were incubated in a final volume of 500 μL for 60 minutes at 22 °C. Seven log-dilution concentrations of each compound were tested in

duplicate. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μM MLA. Bound radioactivity was isolated by vacuum filtration onto glass fiber filter plates prewetted with 2% BSA using a 96-well filtration apparatus (Packard Instruments, Meriden, CT) and were then rapidly rinsed with 2 mL of ice-cold BSS. Packard MICROSCINT-20® scintillation cocktail (40 μL) was added to each well and radioactivity was determined using a Packard TOPCOUNT® instrument. The IC_{50} values were determined by nonlinear regression in Microsoft EXCEL® software. K_i values were calculated from the IC_{50}s using the Cheng-Prusoff equation, where $K_i = IC_{50}/(1+[Ligand]/K_D)$.

[^{3}H]-DPPB binding

Compounds of the invention were analyzed for their ability to compete for α7 nAChRs by co-incubating a test compound with a known α7 nAChR ligand, DPPB, which is (S,S)-2,2-dimethyl-5-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-5-aza-2-azonia-bicyclo[2.2.1]heptane iodide. Procedures for preparing radiolabeled DPPB, [^{3}H]-DPPB, are described below. Binding to the α7 nAChR subtype was determined using membrane enriched fractions from rat brain minus cerebellum or human cortex (ABS Inc., Wilmington, DE). Pellets were thawed at 4°C, washed and resuspended with a Polytron at a setting of 7 in 30 volumes of BSS-Tris buffer (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$ and 50 mM Tris-Cl, pH 7.4, 4°C). Seven log-dilution concentrations of test compounds containing 100-200 μg of protein, and 0.5 nM [^{3}H]-DPPB (62.8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) were incubated in a final volume of 500 μl for 75 minutes at 4°C in duplicate. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μM methyllycaconitine. Bound radioactivity was collected on Millipore MULTISCREEN® harvest plates FB presoaked with 0.3% PEI using a Packard cell harvester, washed with 2.5 ml ice-cold buffer, and radioactivity determined using a Packard TOPCOUNT® Microplate beta counter. IC_{50} values were determined by nonlinear regression in Microsoft® Excel or Assay Explorer. K_i values were calculated from the IC_{50}s using the Cheng-Prusoff equation, where $K_i = IC_{50}/(1+[Ligand]/K_D)$. [^{3}H]-DPPB was obtained according to the following preparation procedure.

Preparation of [Methyl-^{3}H]2,2-Dimethyl-5-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-5-aza-2-azonia-bicyclo[2.2.1]heptane iodide

[Methyl-^{3}H]2,2-dimethyl-5-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-5-aza-2-azonia-bicyclo[2.2.1]heptane iodide used in the [^{3}H]-DPPB binding assay above was prepared according to the following procedures.

<u>Step 1: Preparation of t-Butyl (S,S)-5-(6-Phenyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate</u>

Triethylamine (20 mL) was added to a suspension of t-butyl (*S,S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (3.43 g, 17.3 mmol, Aldrich Chemical Company) and 3-chloro-6-phenylpyridazine (3.30 g, 17.3 mmol, Aldrich Chemical Company) in toluene (50 mL), and the mixture was heated under nitrogen at 160°C for 7 days. The dark mixture was cooled to room temperature, and the resulting precipitate was isolated by filtration, washed with toluene (15 mL) and dried under vacuum to provide the title compound as an off-white solid (3.00 g). The filtrate was concentrated, and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate, to provide additional product (0.41 g, total yield 3.41 g, 56%): MS (DCI/NH_3) m/z 353 $(M+H)^+$.

Step 2: Preparation of (*S,S*)-2-Methyl-5-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane

The product obtained from Step 1 (3.41 g, 9.7 mmol) was dissolved in formic acid (20 mL) and treated with formalin (37% by weight, 1.0 g, 12.3 mmol). The mixture was heated at 100°C for 1 hour, and the brown solution was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with CH_2Cl_2 – CH_3OH - NH_4OH (95:5:1) to provide the title compound as an off-white solid (2.50 g, 96%): MS (DCI/NH_3) m/z 267 $(M+H)^+$.

Step 3: Preparation of [^{3}H]-(*S,S*)-2,2-Dimethyl-5-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-5-aza-2-azonia-bicyclo[2.2.1]heptane iodide ([^{3}H]-DPPB)

[^{3}H]Methyl iodide in toluene (250 mCi in 0.1 mL, 85Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) was combined with a solution of the product obtained from Step 2 in dichloromethane (0.788 mg, 2.96 μmole in 0.45 mL). The vial was capped and the mixture was allowed to react overnight at room temperature. Methanol was added, and the solvents were evaporated to give 42 mCi. The product was taken up in methanol for HPLC purification.

Step 4: Purification by High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

About 7 mCi of [^{3}H] DPPB was evaporated to dryness, and the residue was dissolved in total about 4.5 ml acetonitrile:water:TFA (15:85:0.1). Approximately 0.9 mL per injection was made onto a Phenomenex Luna C18(2) column (5 μm, 250 mm x 4.6 mm ID) using an Agilent HPLC system. [^{3}H]-DPPB was eluted by a gradient mobile phase from 10% B to 20% B in 20 min where Mobile Phase A= 0.1% trifluoroacetic acid in water and Mobile Phase B= 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile at a flow rate of approximately 1 mL/min. Peak detection and chromatograms were obtained with an Agilent variable wavelength UV detector set at 275 nm. The fractions containing [^{3}H]-DPPB were collected at approximately 14 minutes using an Agilent fraction collector. The fractions were combined and the solvents were evaporated in vacuo.

The residue was dissolved in 200 proof ethanol (2 mL) to give 0.7 mCi.

Step 5: Determination of Purity and Specific Activity

[^{3}H]-DPPB was assayed using an Agilent 1100 series HPLC system consisting of a quaternary pump, an autosampler, and a photodiode array UV detector. A Packard Radiomatic A 500 radioactivity detector was connected to the HPLC system. For radiodetection, a 500 µL flow cell and a 3:1 ratio of Ultima-Flo M scintillation cocktail to HPLC mobile phase were used. The analyses were performed using a Phenomenex Luna C18(2) column (5 µm, 250 mm x 4.6 mm ID). The mobile phase consisted of a gradient starting with 10% B and ramping to 20% B in 20 minutes followed by ramping to 90% B in 1 minute and hold at 90% B for 9 minutes, where Mobile Phase A = 0.1% trifluoroacetic acid in water and Mobile Phase B= 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile. The flow rate was set at approximately 1 mL/min and the UV detection was set at 275 nm.

Compounds of the invention had K_i values of from about 1 nanomolar to about 10 micromolar when tested by the [^{3}H]-MLA assay, many having a K_i of less than 1 micromolar. [^{3}H]-cytisine binding values of compounds of the invention ranged from about 50 nanomolar to at least 100 micromolar. Preferred compounds typically exhibited greater potency at α7 receptors compared to α4β2 receptors. The determination of preferred compounds typically considered the K_i value as measured by MLA assay in view of the K_i value as measured by [^{3}H]-cytisine binding, such that in the formula $D = K_i{}^3{}_{H\text{-cytisine}} / K_{i\,MLA}$, D is greater than about 50. Alternatively, the K_i value as measured by [^{3}H]-DPPB assay can be used in place of the $K_{i\,MLA}$ such that in the formula $D' = K_i{}^3{}_{H\text{-cytisine}} / K_{i\,[^3H]\text{-DPPB}}$, D' is greater than about 50.

Compounds of the invention are α7 nAChRs ligands that modulate function of α7 nAChRs by altering the activity of the receptor or signaling. The compounds can be inverse agonists that inhibit the basal activity of the receptor or antagonists that completely block the action of receptor-activating agonists. The compounds also can be partial agonists that partially block or partially activate the α7 nAChR receptor or agonists that activate the receptor. Binding to α7 receptor also trigger key signaling processes involving various kinases and phosphatases and protein-protein interactions that are important to effects on memory, cytoprotection, gene transcription and disease modification.

Methods of the Invention

Compounds and compositions of the invention are useful for modulating the effects of nAChRs, and more particularly α7 nAChRs and α4β2 nAChRs. In particular, the compounds and compositions of the invention can be used for treating and preventing disorders modulated by α7 nAChRs. Typically, such disorders can be ameliorated by selectively modulating the α7

nAChRs in an animal, such as a human, preferably by administering a compound or composition of the invention, either alone or in combination with another active agent, for example, as part of a therapeutic regimen. Also, some compounds of the invention possess affinity at the α4β2 nAChRs in addition to α7 nAChRs, and selective compounds with dual affinities at both receptor subtypes have beneficial effects.

Conditions, diseases and disorders

Because α7-containing nAChRs have been shown to be involved in the neuroprotective effects of nicotine both *in vitro* and *in vivo*, the compounds of the invention can be used to treat neurodegeneration that underlies several progressive CNS disorders, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, dementia with Lewy bodies, as well as diminished CNS function resulting from traumatic brain injury. Compounds that activate α7 nAChRs can be used to counter the deficits of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases.

Thus, α7 ligands can be used in the treatment schizophrenia. Activators of α7 receptors are useful for enhancing cognitive function in schizophrenic patients who are being treated with atypical antipsychotics. Accordingly, the combination of a α7 nAChR ligand and an atypical antipsychotic offer improved therapeutic utility. Specific examples of suitable atypical antipsychotics include, but are not limited to, clozapine, risperidone, olanzapine, quietapine, ziprasidone, zotepine, iloperidone, and the like.

Because improved angiogenesis has been shown to involve activation of the α7 nAChR, nAChR ligands that are selective for the α7 subtype can be used for stimulating angiogenesis with an improved side effect profile.

α7 nAChR ligands can be used to treat pain, including acute pain, post-surgical pain, as well as chronic pain states including inflammatory pain and neuropathic pain. They can also be used for treating conditions involving TNF-mediated diseases; for example, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, organ transplant rejection, acute immune disease associated with organ transplantation, chronic immune disease associated with organ transplantation, septic shock, toxic shock syndrome, sepsis syndrome, depression, and rheumatoid spondylitis.

Because activation of an α7 nAChR on the sperm cell has been shown to be essential for the acrosome reaction, selective α7 agents of the invention can be used to treat fertility disorders.

Compounds of the invention are α7 nAChRs ligands that modulate function of α7 nAChRs by altering the activity of the receptor or signaling. The compounds can be inverse agonists that inhibit the basal activity of the receptor or antagonists that completely block the

action of receptor-activating agonists. The compounds also can be partial agonists that partially block or partially activate the α7 nAChR receptor or agonists that activate the receptor. Binding to an α7 receptor also triggers key signaling processes involving various kinases and phosphatases and protein-protein interactions that are important to effects on memory, cytoprotection, gene transcription and disease modification. Therefore, the administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) to a mammal provides a method of selectively modulating the effects of α4β2, α7, or both α4β2 and α7 nicotinic acetylcholine receptors.

Nicotinic receptor modulation of dopine transmission has been identified as an important mechanism underlying various forms of substance abuse, including for example, smoking cessation, alcohol addition, cannibis addiction, and other forms of substances abuse. (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., Bardett S.E., Proc Nat'l Acad Sci U.S.A., 104(30):12518-23, 2007; and Scherma m., Fattor L., Stoik J., Wertheim C., Tanda G., Fratta W., Goldberg S.R., 27(21):5615-20, 2007). For example, nicotinic receptors including α4β2 and α7 nAChRs are present in brain pathways implicated in addiction. Accordingly, a method of selectively modulating the effects of α4β2, α7, or both α4β2 and α7 nicotinic acetylcholine receptors would be useful in treating or preventing substance abuse.

Therefore, the administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) to a mammal provides a method of treating or preventing a condition or disorder selected from the group consisting of attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, senile dementia, AIDS dementia, Pick's Disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, diminished CNS function associated with traumatic brain injury, acute pain, post-surgical pain, chronic pain, inflammatory pain, neuropathic pain, infertility, need for new blood vessel growth associated with wound healing, need for new blood vessel growth associated with vascularization of skin grafts, and lack of circulation, more particularly circulation around a vascular occlusion, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, organ transplant rejection, acute immune disease associated with organ transplantation, chronic immune disease associated with organ transplantation, septic shock, toxic shock syndrome, sepsis syndrome, depression, rheumatoid spondylitis, and substance abuse. More prefered, the administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) to a mammal provides a method

of treating cognitive disorders, neurodegeneration, and schizophrenia.

The compounds of the invention can be administered with other medications, either simultaneously, in combined formulations, or in a regimen where the compounds are administered separately. In addition to the atypical psychotics listed previously, the compounds of the invention can be administered compounds administered (or proposed to be administered) for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, such as dextroamphetamine, levoamphetamine, dextrothreomethylphenidate, levothreomethylphenidate, amantadine, amineptine, benzphetamine, bupropion, clonidine, modafinil, pemoline, selegiline, magnesium, zinc, gingko biloba, fatty acids, B-vitamins, and mirtazapine; with compounds administered in the treatment of Alzheimer's disease, such as acetylcholinesterase inhibitors (*e.g.*, tacrine, donepezil, galantharnine and rivastigmine); memantine and other NMDA antagonists, vitamins C, and vitamin E.

Administration – dosage

Actual dosage levels of active ingredients in the pharmaceutical compositions of the invention can be varied so as to obtain an amount of the active compound(s) that is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, compositions and mode of administration. The selected dosage level depends upon the activity of the particular compound, the route of administration, the severity of the condition being treated and the condition and prior medical history of the patient being treated. However, it is within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

When used in the above or other treatments, a therapeutically effective amount of one of the compounds of the invention can be used in pure form or, where such forms exist, in pharmaceutically acceptable salt, ester, amide or predrug form. Alternatively, the compound can be administered as a pharmaceutical composition containing the compound of interest in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers. The phrase "therapeutically effective amount" of the compound of the invention means a sufficient amount of the compound to treat disorders, at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment. It will be understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions of the invention decided by a treating physician within the scope of sound medical judgment.

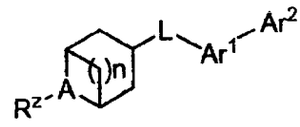
The total daily dose of the compounds of the invention administered to a human or lower animal range from about 0.010 mg/kg body weight to about 1 g/kg body weight. More preferable doses can be in the range of from about 0.010 mg/kg body weight to about 100

mg/kg body weight. If desired, the effective daily dose can be divided into multiple doses for purposes of administration. Consequently, single dose compositions can contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose.

It is understood that the foregoing detailed description and accompanying examples are merely illustrative and are not to be taken as limitations upon the scope of the invention, which is defined solely by the appended claims and their equivalents. Various changes and modifications to the disclosed embodiments will be apparent to those skilled in the art. Such changes and modifications, including without limitation those relating to the chemical structures, substituents, derivatives, intermediates, syntheses, formulations and/or methods of use of the invention, can be made without departing from the spirit and scope thereof.

WE CLAIM:

1. A compound of formula (I),



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt, or prodrug thereof, wherein

n is 1, 2 or 3;

A is N or N^+-O;

R^z is hydrogen, alkyl, cycloalkyl or arylalkyl;

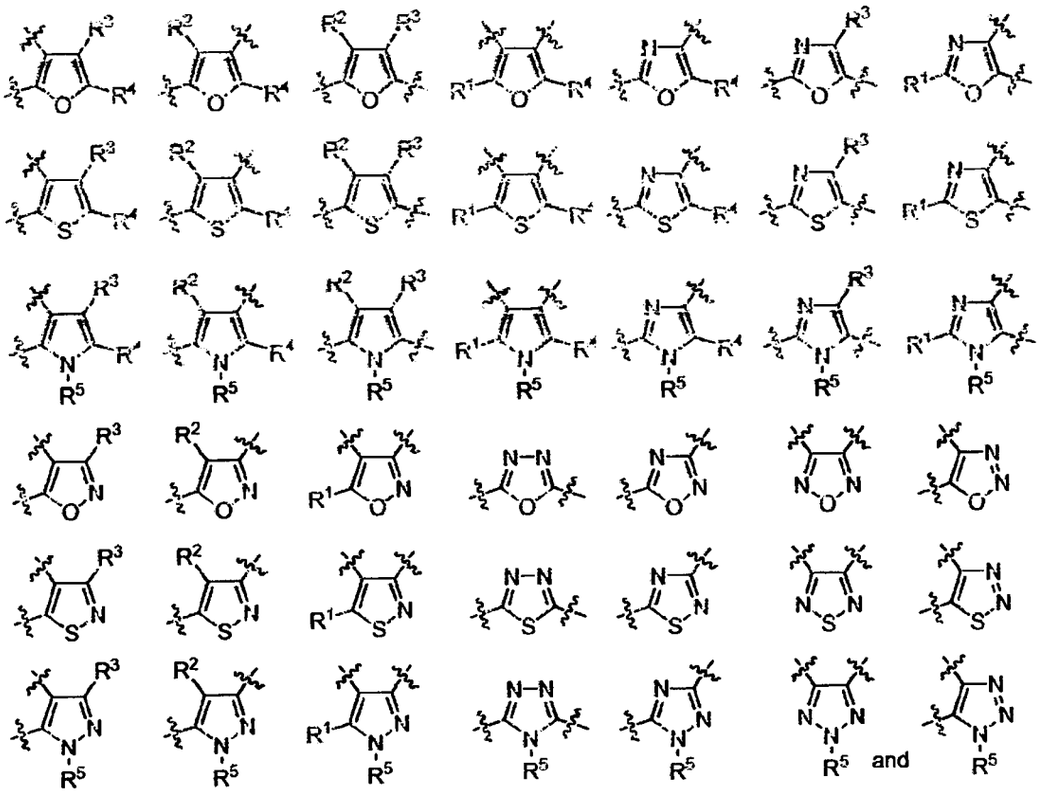
L is selected from the group consisting of O, S, or $-N(R_a)-$;

Ar^1 is a 5-membered heteroaryl group;

Ar^2 is an aryl or heteroaryl group; and

R_a is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and alkylcarbonyl.

2. The compound of claim 1, wherein Ar^1 is selected from the group consisting of:

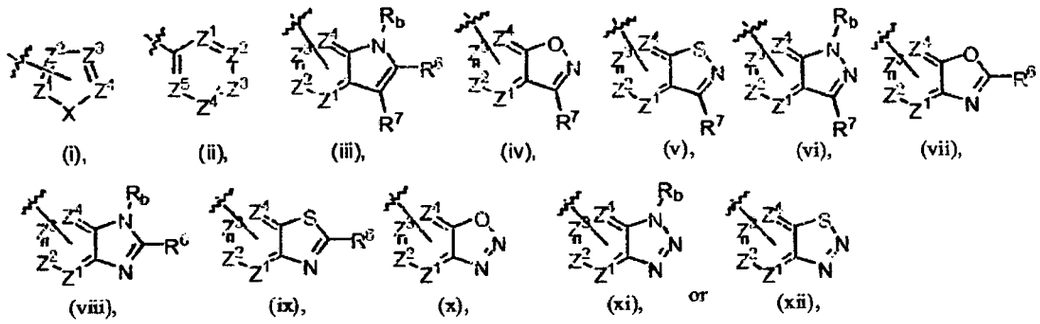


wherein

R^1, R^2, R^3 and R^4 are independently hydrogen, acyl, acyloxy, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxyimino, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylsulfonyl, alkynyl, amino, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, thioalkoxy, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j)alkyl, (NR_gR_j)alkoxy, (NR_gR_j)carbonyl, or (NR_gR_j)sulfonyl;

R^5 is hydrogen, acyl, alkyl, or alkylsulfonyl; and R_g and R_j are each independently hydrogen or alkyl or alkylcarbonyl.

3. The compound of claim 1, wherein Ar^2 is



(i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii),

(viii), (ix), (x), (xi), or (xii),

wherein

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 and Z^5 are each independently nitrogen or are carbon, wherein the carbon

atom is optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, $-OR_c$, -alkyl-OR_c, $-NR_dR_e$, and -alkyl-NR_dR_e;

R^6 and R^7 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxyimino, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylsulfonyl, alkynyl, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydrogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, thioalkoxy, $-NR_fR_g$, (NR_fR_g)alkyl, (NR_fR_g)alkoxy, (NR_fR_g)carbonyl, and(NR_fR_g)sulfonyl; R_c, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, and R_g are each independently hydrogen, alkyl, or alkylcarbonyl.

4. The compound of claim 3, further comprising tautomers of the compound when R^6 or R^7 is hydroxy.

5. The compound of claim 2, wherein

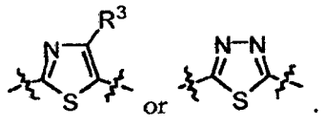
A is N;

R^z is H or methyl;

L is O;

n is 2; and

Ar^1 is :



6. The compound of claim 3, wherein

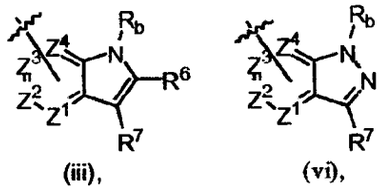
A is N;

R^z is H or methyl;

L is O;

n is 2;

Ar^2 is



(iii), (vi),

7. The compound of claim 2, wherein

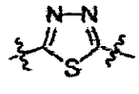
A is N;

R^z is H or methyl;

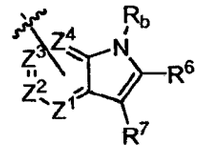
L is O;

n is 2;

Ar^1 is


; and

Ar^2 is



(iii),

8. The compound of claim 1, selected from the group consisting of:

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole;

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole;

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]]-5-(pyridin-3-yl))-thiazole;

5-(1*H*-Indol-6-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(1*H*-Indol-4-yl)-2-[(endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(Benzofuran-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(Benzo[*b*]thiophen-5-yl)-2-[(*endo*)8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

5-(2-(Trifluoromethyl)-1*H*-indol-5-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy])thiazole;

5-(Dibenzo[*b,d*]thiophen-2-yl)-2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-5-yl)-thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(1H-indol-6-yl)-thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-thiazole;

2-[(*exo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-(pyridin-3-yl)-thiazole;

2-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole;

2-(1*H*-Indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(Benzofuran-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy)-1,3,4-thiadiazole;

2-(Benzo[*b*]thiophen-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-

thiadiazole;

2-(3-Fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-5-*m*-tolyl-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Chlorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(1*H*-Indol-6-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(1*H*-Indol-4-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Cyanophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Trifluoromethylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy)-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Chlorophenyl)-5-((1*R*,5*R*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy)-1,3,4-thiadiazole;

2-(2-(Trifluoromethyl)-1*H*-indol-5-yl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy)-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Methoxyphenyl)-5-[(endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(3-Aminophenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Ethylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole;

2-(4-Acetylphenyl)-5-[(*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]-1,3,4-thiadiazole; and

N-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine.

9. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A method of selectively modulating the effects of α7 nicotinic acetylcholine receptors, α4β2 nicotinic acetylcholine receptors, or both α7 and α4β2 nicotinic acetylcholine receptors in a mammal comprising administering an effective amount of a compound of claim 1.

11. The method of claim 10, wherein the compound of claim 1 is an agonist of at least one α7 or α4β2 nicotinic acetylcholine receptor.

12. A method of treating a α7 and α4β2 nicotinic acetylcholine receptor-mediated condition or disorder of a subject comprising administering a compound of claim 1 to the subject.

13. The method of claim 12, wherein the α7 and α4β2 nicotinic acetylcholine receptor-mediated condition or disorder is selected from the group consisting of attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, senile dementia, AIDS dementia, Pick's Disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, diminished CNS function associated with traumatic brain injury, acute pain, post-surgical pain, chronic pain, inflammation, inflammatory pain, neuropathic pain, infertility, need for new blood vessel growth associated with wound healing, need for new blood vessel growth associated with vascularization of skin grafts, and lack of circulation, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, organ transplant rejection, acute immune disease associated with organ transplantation, chronic immune disease associated with organ transplantation, septic shock, toxic shock syndrome, sepsis syndrome, depression, rheumatoid spondylitis, and substance abuse.

14. The method according to claim 13, wherein the α7 and α4β2 nicotinic acetylcholine receptor-mediated condition or disorder is an α7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated condition or disorder, and is selected from the group consisting of a cognitive disorder, neurodegeneration, and schizophrenia.

15. The method according to claim 14, wherein the compound of claim 1 is an agonist of at least one α7 nicotinic acetylcholine receptor, and wherein the method further comprises administering an atypical antipsychotic.

16. The method of claim 15, wherein the atypical antipsychotic is at least one selected from the group consisting of clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, zotepine, and iloperidone.

17. The method of claim 10, further comprising administering a compound of claim 1 with a second composition used to treat cognitive disorders.

18. The method of claim 17, wherein the cognitive disorder is attention deficit disorder, and the second composition comprises at least one selected from the group consisting of dextroamphetamine, levoamphetamine, dextrothreomethylphenidate, levothreomethylphenidate, amantadine, amineptine, benzphetamine, bupropion, clonidine, modafinil, pemoline, selegiline, and milnacipran.

19. The method of claim 17, wherein the cognitive disorder is Alzheimer's disease, and the second composition comprises at least one selected from the group consisting of an acetylcholinesterase inhibitor, a NMDA antagonist, vitamin C, and vitamin E.

87

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D451/04 C07D451/06 A61K31/46 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/037823 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 6 May 2004 (2004-05-06) claims 1-15	1-19
A	WO 03/062235 A (ELI LILLY AND COMPANY) 31 July 2003 (2003-07-31) claims 1-71	1-19
A	WO 00/71520 A (TARGACEPT, INC.) 30 November 2000 (2000-11-30) claims 1-42	1-19
Y	WO 2006/101745 A (ABBOTT LABORATORIES) 28 September 2006 (2006-09-28) claims 1,6	1-19

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
30 January 2009	12/02/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Herz, Claus

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/084148

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	G. P. BASMADJIAN ET AL.: "Pain Mechanism and Management: Design of Novel Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists with Potential Antinociceptive Activity" 1998, IOS PRESS , AMSTERDAM , XP002902822 ISBN: 9051993064 page 285 - page 300; figure 4	1-19

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/084148

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037823 A	06-05-2004	AT 371658 T	15-09-2007
		AU 2003269368 A1	13-05-2004
		BR 0314918 A	02-08-2005
		CA 2503900 A1	06-05-2004
		CN 1708499 A	14-12-2005
		CN 1955181 A	02-05-2007
		CN 1955182 A	02-05-2007
		DE 60316012 T2	29-05-2008
		DK 1558615 T3	03-12-2007
		EC SP055767 A	11-08-2005
		EP 1558615 A1	03-08-2005
		ES 2291669 T3	01-03-2008
		HR 20050378 A2	31-12-2005
		IS 7801 A	14-04-2005
		JP 3954618 B2	08-08-2007
		JP 2006505581 T	16-02-2006
		JP 2007099779 A	19-04-2007
		KR 20050070093 A	05-07-2005
		MA 27479 A1	01-08-2005
		MX PA05003882 A	22-06-2005
		NL 1024643 C2	01-02-2005
		NL 1024643 A1	03-05-2004
		NZ 539589 A	26-10-2007
		SG 148071 A1	31-12-2008
		UA 79507 C2	25-06-2007
		UY 28044 A1	31-05-2004
		ZA 200503378 A	26-07-2006
WO 03062235 A	31-07-2003	EP 1472248 A1	03-11-2004
		US 2005182088 A1	18-08-2005
		US 2007054912 A1	08-03-2007
WO 0071520 A	30-11-2000	AU 4667800 A	12-12-2000
		BR 0011534 A	26-02-2002
		CA 2373789 A1	30-11-2000
		EP 1185513 A2	13-03-2002
		JP 2003500393 T	07-01-2003
		MX PA01012202 A	21-06-2002
WO 2006101745 A	28-09-2006	CA 2601509 A1	28-09-2006
		EP 1863485 A2	12-12-2007
		JP 2008533142 T	21-08-2008
		US 2006211686 A1	21-09-2006

DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA

REFERENCIA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente invención invoca la prioridad de la solicitud provisoria Nº 60/989.538, presentada el 21 de noviembre de 2007.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con derivados de alcanos azabicíclicos sustituidos con biarilo, más particularmente con derivados de alcanos azabicíclicos 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, α2-α10 y β2-β4, 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 $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ (el subtipo α4β2), mientras que otra población importante de receptores consiste en homopentámeros $(\alpha7)_5$ (el subtipo α7).

Los nAChR α7 y α4β2: receptores con varias funciones

Los nAChR α7 y α4β2 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 α7 y α4β2 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 α7 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 α4β2 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 α7 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 α7 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 α7 bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Por ende, los ligandos selectivos que mejoran la actividad α7 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 α7 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 α7 (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 α7 (Heeschen, C. et al, *J. Clin. Invest.* 110: 527-536, 2002).

Una población de nAChR α7 en la médula espinal modula la transmisión serotonérgica 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 α7 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 α7 se expresan sobre la superficie de los macrófagos primarios que participan en la respuesta inflamatoria. La activación del receptor α7 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 transplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con los transplantes de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con los transplantes 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 esperma de los mamíferos es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del oocito por el esperma. Se ha demostrado que la activación de un nAChR α7 sobre la célula del esperma es esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.H. y Meizel, S. *Biol. Reproducto.* 68: 1348-1353 2003).

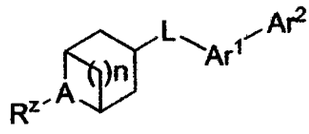
La actividad en ambos nAChR α7 y α4β2 puede ser modificada o regulada mediante la administración de ligandos del nAChR con selectividad por cada subtipo. Los ligandos pueden presentar propiedades de antagonismo, de agonismo o de agonismo parcial. También se conocen compuestos que funcionan como moduladores alostéricos positivos.

Aunque se conocen compuestos que modulan de manera no selectiva subtipos del receptor nicotínico que incluyen los nAChR α4β2 y α7, tales como la nicotina, resultarían deseables compuestos que interactuaran selectivamente con el nAChR neuronal que contiene α7, con el nAChR α4β2 o con ambos nAChR, α7 y α4β2, debido a que estos receptores participan en el dolor, en la cognición, en trastornos y en enfermedades.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos azabicíclicos 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)



(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 α7 o con la actividad del nAChR α4β2, o con la actividad del nAChR α7 y la actividad del nAChR α4β2.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para modular la actividad de los nAChR α7 y α4β2. El método es útil para tratar, prevenir o tratar y prevenir

afecciones y trastornos relacionados con la actividad de los nAChR α7 y α4β2, 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 α7. El método es útil para tratar, prevenir o tratar y prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR α7 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 α4β2.

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, -CH=CH-, $-CH=CH_2CH_2-$ y $-CH=C(CH_3)CH_2-$.

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-etoxicarbonilbutilio 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 "alquilcarbonilaquilo" 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 "alquileno" 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 alquileno incluyen, sin limitaciones, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

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 alquilsufinilo, 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, azulenilo, dihidroantracenilo, fluorenilo y tetrahidrofenantrenilo.

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, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, 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-feniletoxilo, 3-naft-2-ilpropoxilo 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, benciloxicarbonilo y naft-2-ilmetoxicarbonilo.

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, feniltiometilo, 2-naft-2-iltioetilo y 5-feniltiometilo.

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 alquileno 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 o a un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo 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 heteroarilio bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquilo, un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico. El heteroarilio 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.

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, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4)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-iltiometilo 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, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-

ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopiranilo y tritianilo. 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 cicloalquenilo, 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-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, cromenilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado con un fenilo, un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalquilo, un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalquenilo 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]furanilo y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo.

Los heterociclos de esta 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, 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-iletitiol, 3-quinolin-3-ilpropitiol 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 "heterocicloxilo" 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 "heterocicloxialquilo" hace referencia a un grupo heterocicloxilo, 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 "heterociclotiol" 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 heterociclotiol incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iltiol y quinolin-3-iltiol.

El término "heterociclotioalquilo" hace referencia a un grupo heterociclotiol, 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 heterociclotioalquilo incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iltiometilo 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 tetrahidropiranilo; 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, acetonida 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 "alquenilo inferior" es un subconjunto del alquenilo, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo alquenilo que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilos 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 oxigeno, 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 "alquinilo inferior" es un subconjunto del alquinilo, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo alquinilo que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilos 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, azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo.

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 ""(NZ_3Z_4)carbonilo" hace referencia a un grupo NZ_3Z_4, 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 (NZ_3Z_4)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 $-SO_2-$.

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, α3b4* 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 $(\alpha7)_5$ 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, zwiteriones, 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-fenilproprionato, 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 alquilos 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 diciclohexil 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.

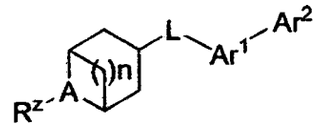
El término "prodroga farmacéuticamente aceptable" o "prodroga", como se lo usa en la presente, representa aquellas prodrogas de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usarlas en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, 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

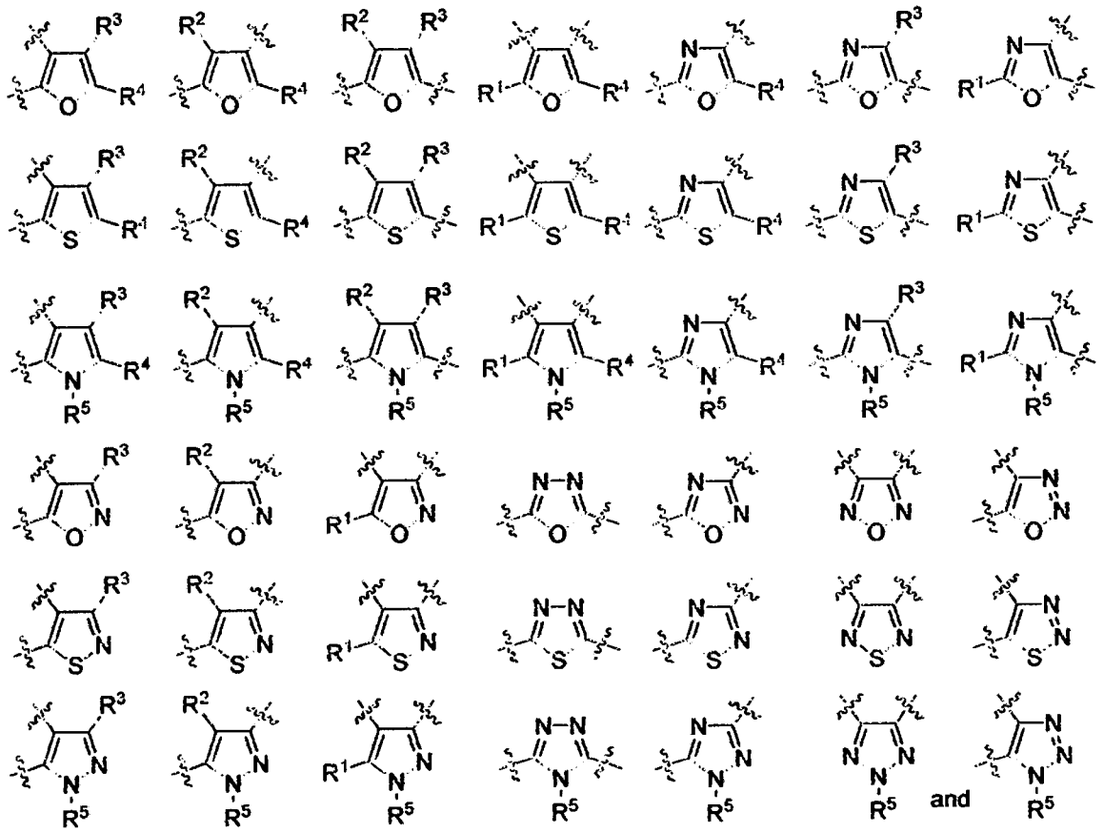
Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I):



(I)

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



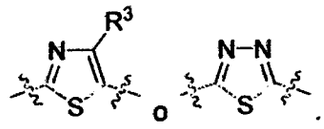
Donde R^1, R^2, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxi, hidroxialquilo, 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

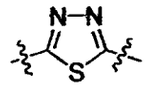
alquilsulfonilo; y

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

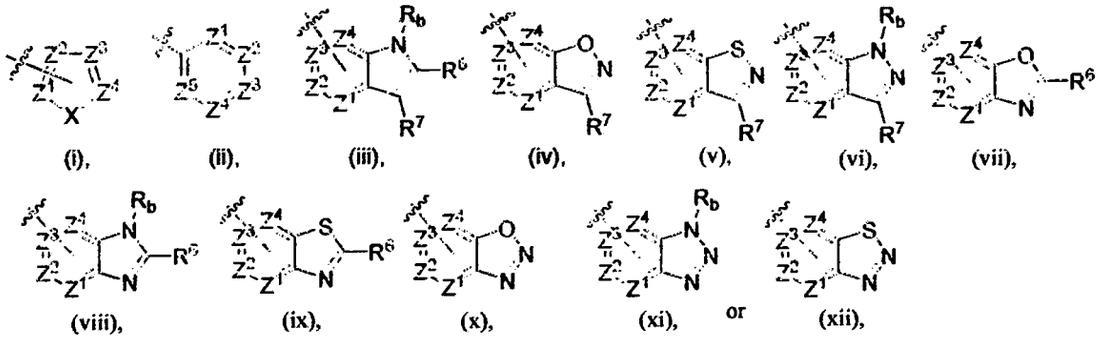
Más particularmente, Ar^1 es



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 Ar^1 es



Los compuestos de fórmula (I) contienen Ar^2 que es

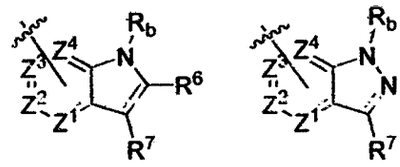


donde X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y $-N(R_a)-$; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 y Z^5 son independientemente entre sí nitrógeno o carbono, donde el átomo de carbono se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR_c$,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

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxi, 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 R^6 o R^7 es hidroxi, 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. R^z se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, y arilalquilo. Se presentan compuestos preferidos donde R^z es hidrógeno o

alquilo. Preferentemente, R^z es H o metilo.

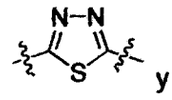
Se presentan compuestos preferidos, donde Ar^2 es



(iii), (vi),

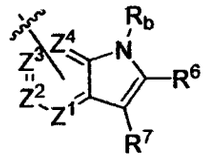
donde Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R_b, R^6 y R^7 son como se definen precedentemente. Más preferentemente Ar^2 es la molécula de fórmula (iii).

De máxima particularidad, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) donde A es N; R^z es metilo; L es O; n es 2; Ar^1 es



y

Ar^2 es



(iii)

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 α7 nAChRs. Como ligandos de α7 nAChRs, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones mediadas por α7 nAChR.

Los ejemplos específicos de compuestos útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones mediadas por α7 nAChR incluyen, pero no se limitan a:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol;

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

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

2-(Benzofuran-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol;

2-(Benzo[*b*]tiofen-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-[(*endo*)-8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-*m*-tolil-1,3,4-tiadiazol;

2-(4-Fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Clorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

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

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

2-(3-Cianofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Trifluorometilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol;

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

2-(2-(Trifluorometil)-1*H*-indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

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

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

2-(4-Metoxifenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Aminofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(4-Etilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(4-Acetilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol; y

N-[(*endo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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 azabicíclico 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 recristalización 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

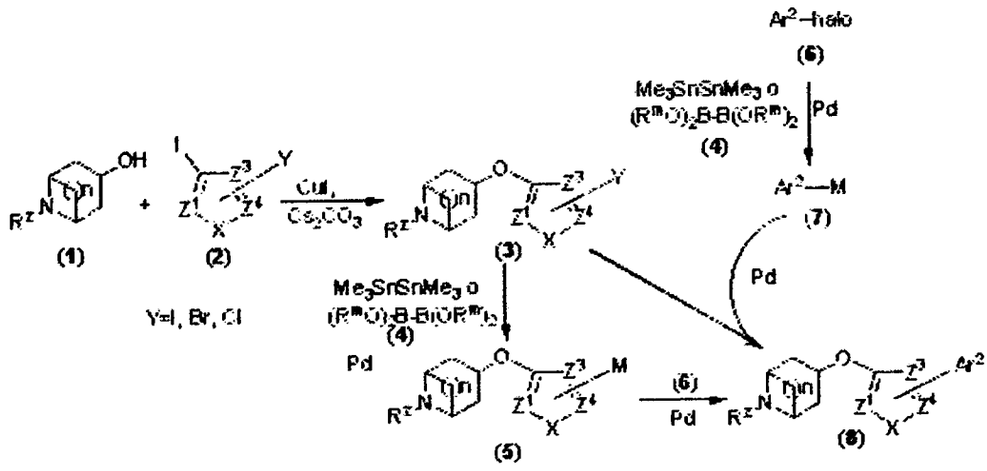
enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral, o (3) métodos de recristalización fraccionada.

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.

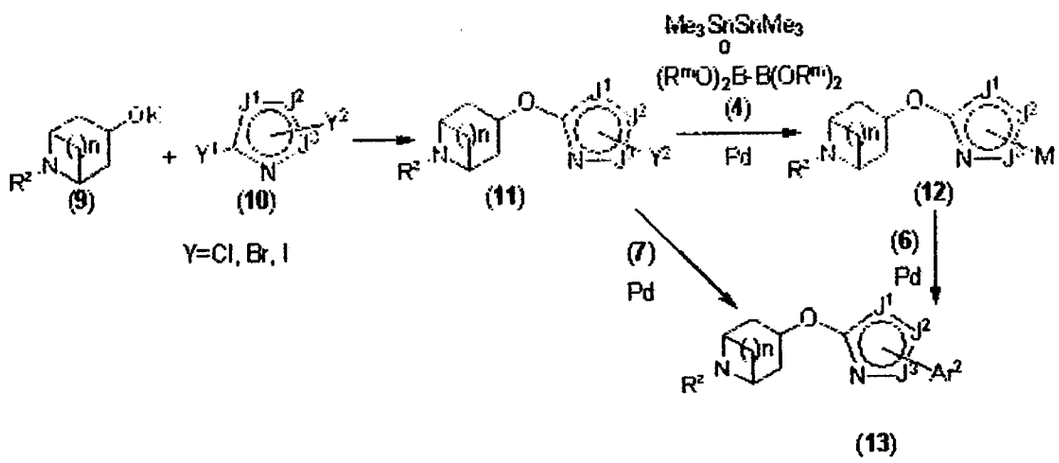
Esquema 1



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 ioduro, 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, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, dan como resultado los ácidos/ésteres de estaño o de boro de fórmula (5), donde M es $-Sn-(Me)_3$ o $-B(OR^m)_2$. 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 ioduro, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, darán como resultado los compuestos de fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de fórmula (6), cuando son tratados con hexametildiitina 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 $-Sn-(Me)_3$ o $-B(OR^m)_2$. 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, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, dan como resultado un compuesto de fórmula (8).

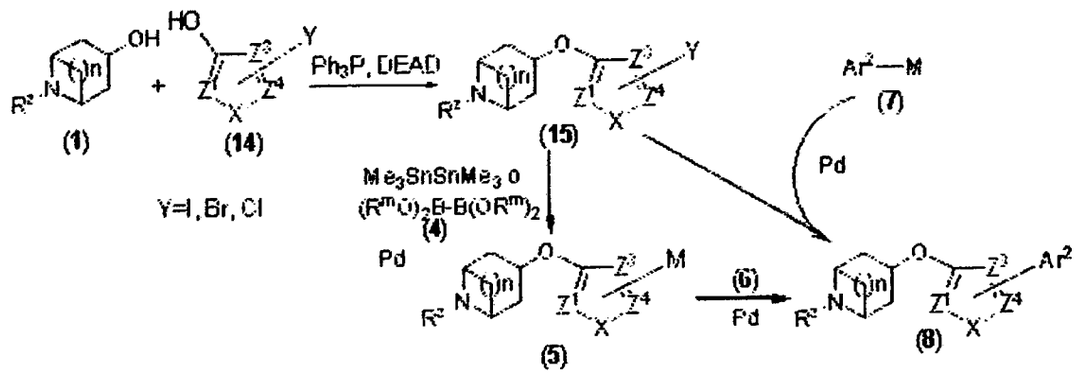
Esquema 2



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 hexametildiitina 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, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, 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, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, dan como resultado un compuesto de fórmula (13).

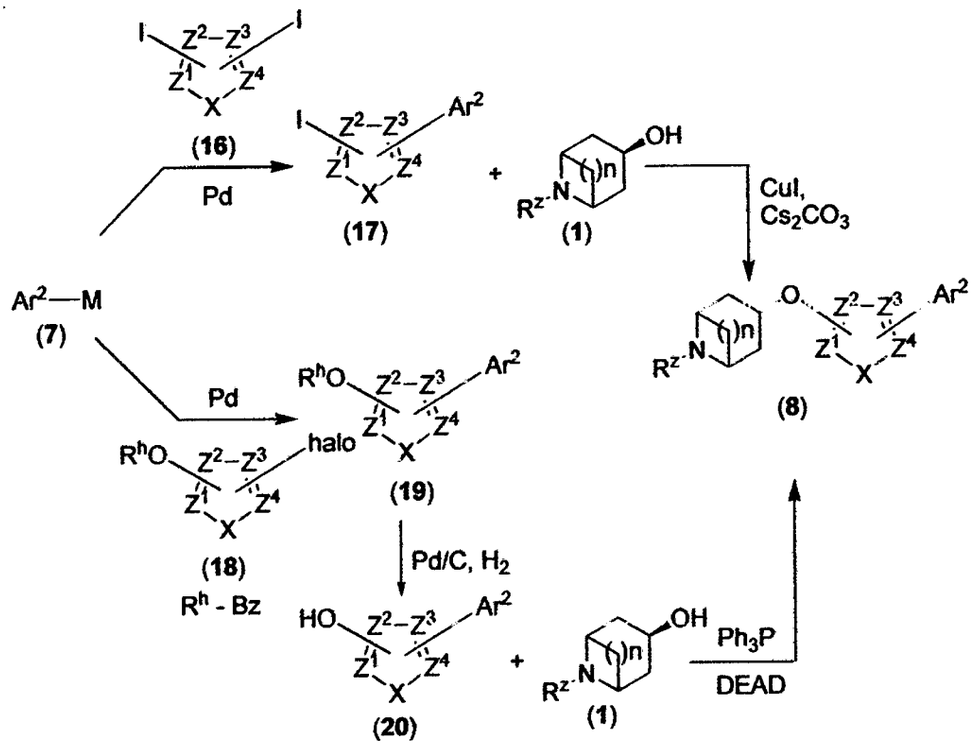
Esquema 3



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, iodo 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.

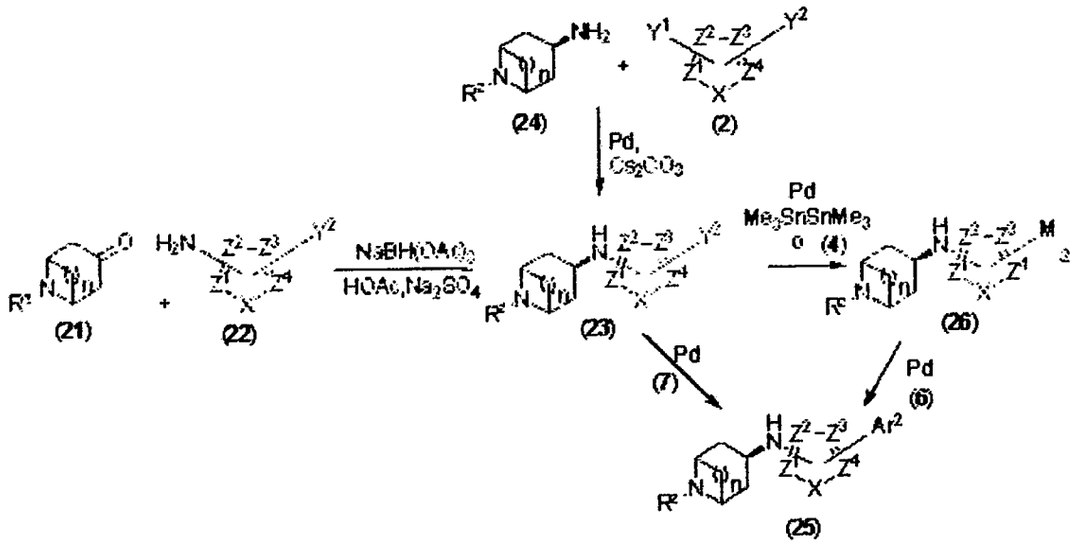
Esquema 4



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 hetreoarilo, 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, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, 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).

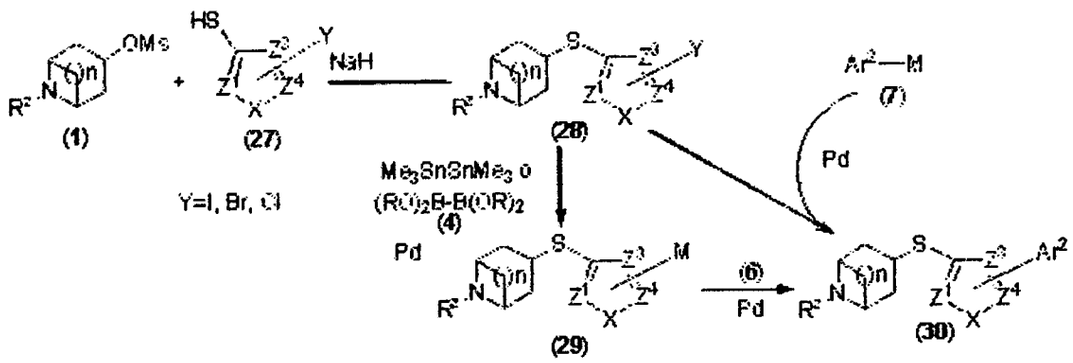
Esquema 5



Los compuestos de fórmula (25), que son representativos de los compuestos de fórmula (I), donde L es -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, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd_2(dba)_3$, 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°C y aproximadamente 80°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 descriptos. 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-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-5-il)-tiazol

Ejemplo 1A

5-Bromo-2-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,15) para dar el compuesto del título. ^{1}H 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-azabiciclo[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 $Pd(PPh_3)_4$ (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, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10) para dar el compuesto del título. ^{1}H 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $C_{14}H_{16}ClN_3 \cdot 2{,}00HCl \cdot 1{,}40H_2O$: 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-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

Ejemplo 2A

2-[(*endo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,20). ^{1}H 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-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Ejemplo 3

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

Ejemplo 3A

2-[(*endo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/z 302 $(M+1)^+$.

Ejemplo 3B

Clorhidrato de 2-[(*endo*]-8-Metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Ejemplo 4

trifluoroacetato de 5-(1*H*-Indol-6-il)-2-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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/Na_2CO_3 (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 / H_2O 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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{19}H_{21}N_3OS \cdot 1,12\ CF_3CO_2H$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{19}H_{21}N_3OS \cdot CF_3CO_2H \cdot 0,35H_2O$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{19}H_{20}N_2O_2S \cdot 1{,}10\ CF_3CO_2H$: 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-azabiciclo[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® columna, 7 µm, 40 x 100 mm, solvente de elución, MeCN / H_2O (con 0,1 M NH_4HCO_3/NH_4OH, 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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$; Anal. calculado para $C_{19}H_{20}N_2OS_2 \cdot 1{,}10\ C_4H_4O_4$: C, 58,05; H, 5,08; N, 5,79; Hallado C, 58,07; H, 4,98; N, 5,73.

Ejemplo 8

hemifumarato de 5-(2-(trifluorometil)-1*H*-indol-5-il)-2-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi])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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 408 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{20}H_{20}F_3N_3OS \cdot 0{,}90\ C_4H_4O_4$: C, 55,37; H, 4,65; N, 8,21; encontrado C, 55,47; H, 4,69; N,

8,32.

Ejemplo 9

fumarato de 5-(dibenzo[*b,d*]tiofen-2-il)-2-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 407 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{23}H_{22}N_2OS_2 \cdot 1{,}40C_4H_4O_4$: C, 60,36; H, 4,89; N, 4,92; Encontrado C, 60,23; H, 4,94; N, 4,59.

Ejemplo 10

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

Ejemplo 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 SiO_2, EtOAc: MeOH: $NH_3 \cdot H_2O$, 90:10:1, Rf=0,30) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3): 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 $CHCl_3$/^{i}PrOH (v. 90/10, 3 x 100 ml). Los extractos combinados se concentraron bajo presión reducida para

dar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10C

5-Bromo-2-[(*exo*)-8-metil-8-azabiciclo[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, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,40) para dar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+1)^+$. 305 $(M+1)^+$.

Ejemplo 10D

2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10). ^{1}H 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 $(M+1)^+$.

Ejemplo 10E

tri(clorhidrato) de 2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+1)^+$. Anal. calculado para $C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot 3{,}52HCl \cdot 0{,}10EtOAc$: 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-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(1H-indol-6-il)-tiazol

Ejemplo 11A

2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10). ^{1}H 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/NH_3) m/z 340 $(M+1)^+$.

Ejemplo 11B

tri(clorhidrato) de 2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, Piridín-D_5) 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/NH_3) m/z 340 $(M+1)^+$. Anal. calculado para $C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot 3{,}70HCl \cdot 1{,}30H_2O$: 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-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-fenil-tiazol

Ejemplo 12A

2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,40). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Ejemplo 12B

Clorhidrato de 2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, Piridin-D_5) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$.

Ejemplo 13

tri(clorhidrato) de 2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,40). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/z 302 $(M+1)^+$.

Ejemplo 13B

tri(clorhidrato) de 2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 301 $(M+1)^+$. Analítico calculado para $C_{16}H_{19}N_3OS \cdot 3{,}78$ $HCl \cdot 1{,}78$ H_2O: 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-azabiciclo[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 x 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. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 - 7,55 (m, 3 H), 7,85 - 7,94 (m, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/e 241 $(M+H)^+$, 243 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14B

2-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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-butóxido 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 $CHCl_3$ (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 5 ml). La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,15) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 302 $(M+1)^+$.

Ejemplo 15

bis(p-toluensulfonato) de 2-(1H-indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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/NH_3) m/e 243 $(M+H)^+$, 245 $(M+H)^+$, 247 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15B

2-Bromo-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 1,96 - 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/NH_3) m/z 304 $(M+1)^+$. 306 $(M+1)^+$.

Ejemplo 15C

2-(1*H*-Indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$.

Ejemplo 15D

bis(p-toluensulfonato) de 2-(1*H*-Indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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·H_2O (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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$. Anal. calculado para $C_{18}H_{20}N_4OS$·1,90TsOH·1,50H_2O: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$·1,00 $C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{18}H_{19}N_3OS_2$·1,1$C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{16}H_{16}FN_3OS \cdot 1,15C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$;Anal. calculado para $C_{17}H_{21}N_3OS \cdot 1,05C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $C_{16}H_{16}FN_3OS \cdot 1,10C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $C_{16}H_{18}ClN_3OS \cdot 1{,}30\ C_4H_4O_4$: 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-(1*H*-Indol-6-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

Ejemplo 22A

2-(1*H*-Indol-6-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10). ^{1}H 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 Hz1 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-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

El producto de Ejemplo 22A (130 mg, 0,38 mmol) se trató con *p*-TsOH·H_2O (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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,18 - 2,70 (m, 11 H),

2,85 (s, 3 H) 3,86 - 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 $C_{18}H_{20}N_4OS \cdot 1,10TsOH \cdot 0,20H_2O$: 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-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol

Ejemplo 23A

2-(1*H*-Indol-4-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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 (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$, v. 90/10/2, R_f=0,10). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$.

Ejemplo 23B

p-toluensulfonato de 2-(1*H*-Indol-4-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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·H_2O (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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,36-2,63 (m, 11 H), 2,85 (s, 3 H), 3,84 - 4,11 (m, 2 H), 5,36 (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/NH_3) m/z 341 $(M+1)^+$. Anal. calculado para $C_{18}H_{20}N_4OS \cdot 1,00TsOH \cdot 0,40H_2O$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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), 7,98 (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/NH_3) m/z= 327 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{17}H_{18}N_4OS \cdot 1{,}40CF_3CO_2H \cdot 0{,}60H_2O$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{17}H_{18}F_3N_3OS \cdot 1{,}40C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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

$(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{16}H_{18}ClN_3OS \cdot 1,15C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Elemental Anal. calculado para $C_{19}H_{19}F_3N_4OS \cdot 2,5C_4H_4O_4 \cdot 0,7H_2O$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{16}H_{17}ClFN_3OS \cdot 1,10C_4H_4O_4$: C, 50,88; H, 4,48; N, 8,73; Encontrado C, 50,93; H, 4,53; N, 8,67.

Ejemplo 29

fumarato de 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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*=6,5 Hz, 2 H), 8,06 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H),. MS (DCI/NH_3) m/e= 370 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{17}H_{18}F_3N_3OS \cdot 1,15\ C_4H_4O_4$: C, 51,59; H, 4,53; N, 8,36; Encontrado C, 51,38; H, 4,48; N, 8,36.

Ejemplo 30

fumarato de 2-(4-Metoxifenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_2S \cdot 1,15C_4H_4O_4$: C, 55,80; H, 5,55; N, 9,04; Encontrado C, 55,91; H, 5,34; N, 9,20.

Ejemplo 31

hemifumarato de 2-(3-Aminofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 317 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{16}H_{20}N_4OS \cdot 0,65C_4H_4O_4$: C, 57,01; H, 5,81; N, 14,30; Encontrado C, 56,85; H, 5,88; N, 14,37.

Ejemplo 32

fumarato de 2-(4-Etilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 330 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_2S \cdot 1,15\ C_4H_4O_4$: 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-azabiciclo[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. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 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/NH_3) m/z= 344 $(M+H)^+$. Anal. calculado para $C_{18}H_{21}N_3O_2S \cdot 1,20\ CF_3CO_2H$: 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-azabiciclo[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-azabiciclo[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 $CHCl_3$ (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 / H_2O (con 0,1 M NH_4HCO_3/NH_4OH, 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. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,71 - 1,96 (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/NH_3) 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, intracistérnica, 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 α7, 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 α4β2 coincubando un compuesto de prueba con un ligando conocido del nAChR α4β2, 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/$CaCl_2$ 2 mM/$MgCl_2$ 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 C_i/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/$CaCl_2$ 2 mM/$MgCl_2$ 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 IC_{50} 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 IC_{50}, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión a [^{3}H]-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/$CaCl_2$ 2 mM/$MgCl_2$ 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 C_i/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 IC_{50} 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 IC_{50}, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión a [^{3}H]-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 ioduro 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, [^{3}H]-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, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 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 [^{3}H]-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 IC_{50} 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 IC_{50}, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$. El [^{3}H]-DPPB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación que se describirán a continuación.

<u>Preparación del ioduro de [metil-^{3}H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano</u>

El compuesto ioduro de [metil-^{3}H]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 [^{3}H]-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-diazabiciclo[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 [^{3}H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano ([^{3}H]-DPPB)

Se combinó ioduro de [^{3}H]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 [^{3}H]-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 [^{3}H]-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 C^{18}(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 [^{3}H]-MLA, y muchos presentaron un valor de K_i menor que 1 micromolar. Los valores de unión a [^{3}H]-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 α7 que sobre los receptores α4β2. 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 $K_{i\ \text{MLA}}$, 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 α7 que modulan la función de los nAChR α7 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 α7, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor α7 también desencadena procesos de señalización clave que comprenden diversas quinasas y fosfatasas, 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 α7 y de los nAChR α4β2. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar y prevenir los trastornos modulados por el nAChR α7. Típicamente, estos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente el nAChR α7 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 α4β2 además de por nAChR α7, 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 α7 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 α7 pueden usarse para contrarrestar los déficits de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Por consiguiente, los ligandos de α7 pueden usarse en el tratamiento de la esquizofrenia. Los activadores de los receptores α7 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 α7 y un antipsicótico atípico ofrece una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de los antipsicóticos atípicos apropiados incluyen, sin limitaciones, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y semejantes.

Como se ha demostrado que la angiogénesis mejora la activación del nAChR α7, los ligandos del nAChR que presentan selectividad por el subtipo α7 pueden usarse para estimular la angiogénesis con un perfil de efectos colaterales mejorado.

Los ligandos del nAChR α7 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 transplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con los transplantes de

órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con los transplantes 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 α7 sobre una célula de esperma es esencial para la reacción acrosómica, los agentes de la invención con selectividad por α7 pueden usarse para tratar los trastornos de la fertilidad.

Los compuestos de la invención son ligandos de los nAChR α7 que modulan la función de los nAChR α7 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 α7, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor α7 también desencadena procesos de señalización clave que comprenden diversas quinasas y fosfatasas, 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 α4β2, α7, o ambos receptores nicotínicos de acetilcolina α4β2 y α7.

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 α4β2 y α7, 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

α4β2 o α7, o de ambos α4β2 y α7, 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 transplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con los transplantes de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con los transplantes 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 dextrotreometilfenidato, el levotreometilfenidato, la amantadina, la aminaptina, la benzofetamina, el bupropión, la clonidina, el modafinil, la pemolina, la

selegilina, el magnesio, el cinc, *Gingko 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.

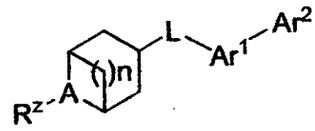
La dosis diaria total de los compuestos de la invención administrados a un ser humano o un animal inferior varía en un rango de entre aproximadamente 0,10 mg/kg de

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.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (I),



(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;

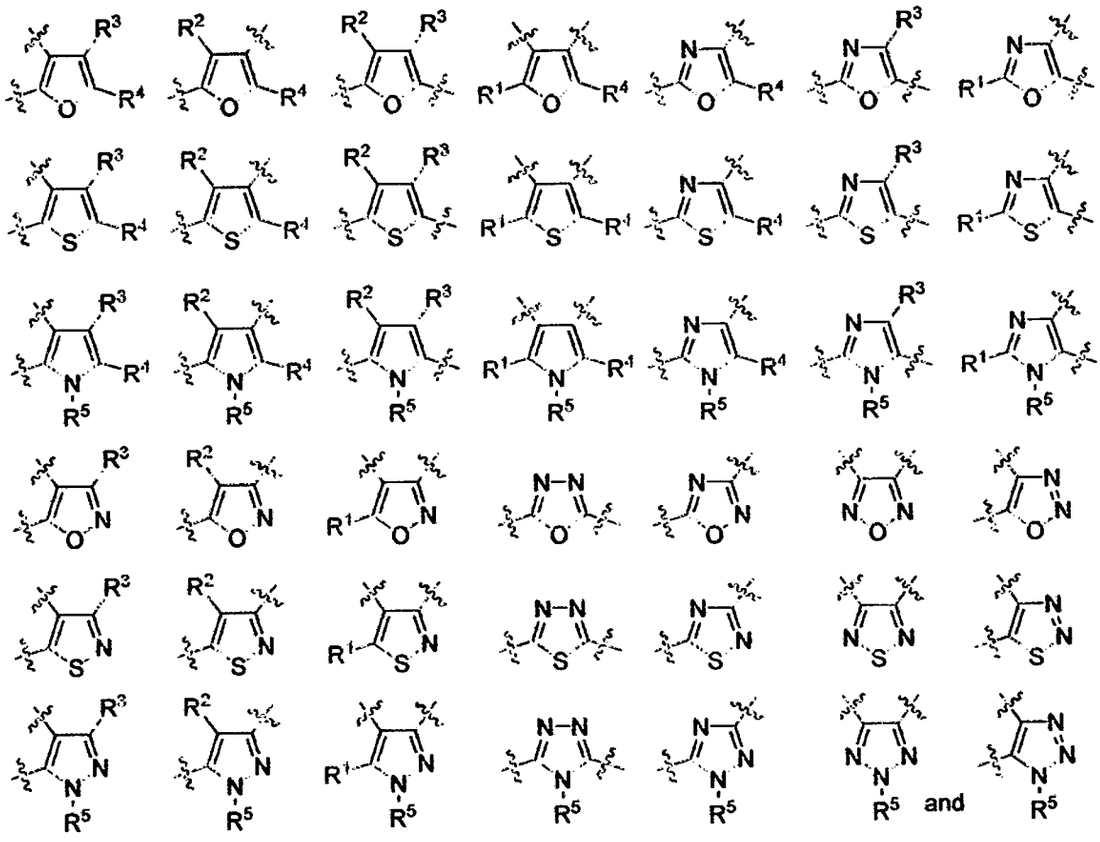
L se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, o $-N(R_a)-$;

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:

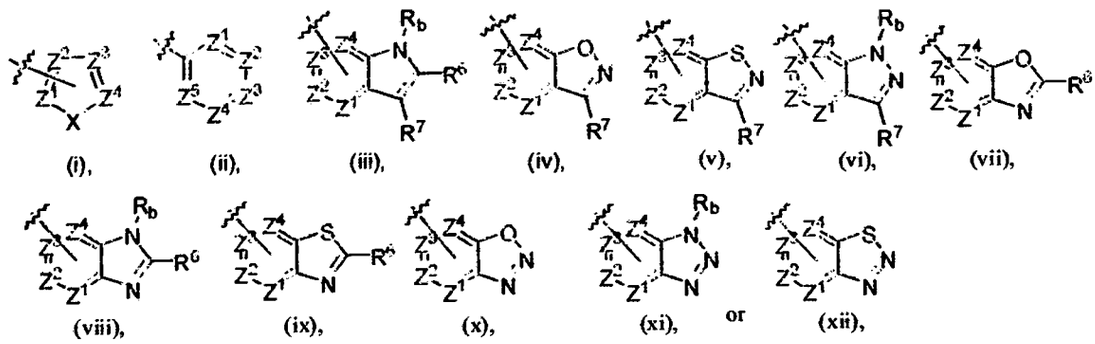


donde

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, hidroxi, 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



donde

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, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxi, 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 hidroxi.

5. El compuesto de la reivindicación 2, donde

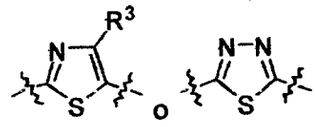
   A es N;

   R^z es H o metilo;

L es O;

n es 2; y

Ar^1 es :



6. El compuesto de la reivindicación 3, donde

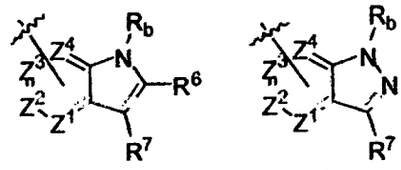
A es N;

R^z es H o metilo;

L es O;

n es 2;

Ar^2 es



(iii), (vi),

7. El compuesto de la reivindicación 2, donde

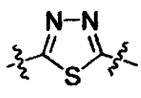
A es N;

R^z es H o metilo;

L es O;

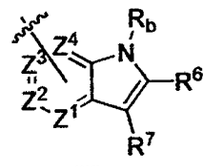
n es 2;

Ar^1 es



; y

Ar^2 es



(iii),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-[(*exo*)-8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-(piridin-3-il)-tiazol;

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

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

2-(Benzofuran-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol;

2-(Benzo[*b*]tiofen-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-[(*endo*)-8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-5-*m*-tolil-1,3,4-tiadiazol;

2-(4-Fluorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Clorofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

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

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

2-(3-Cianofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Trifluorometilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi)-1,3,4-tiadiazol;

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

2-(2-(Trifluorometil)-1*H*-indol-5-il)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

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

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

2-(4-Metoxifenil)-5-[(endo)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(3-Aminofenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(4-Etilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol;

2-(4-Acetilfenil)-5-[(*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-iloxi]-1,3,4-tiadiazol; y

N-[(*endo*)-8-Metil-8-azabiciclo[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.

10. Un método para modular selectivamente los efectos de los receptores nicotínicos de acetilcolina α7, de los receptores nicotínicos de acetilcolina α4β2 o de ambos receptores nicotínicos de acetilcolina α7 y α4β2 en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

11. El método de la reivindicación 10, donde el compuesto de la reivindicación 1 es un agonista de al menos un receptor nicotínico de acetilcolina α7 o α4β2.

12. Un método para tratar una afección o un trastorno mediado por un receptor nicotínico de acetilcolina α7 o α4β2 en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto un compuesto de la reivindicación 1.

13. El método de la reivindicación 12, donde la afección o el trastorno mediado por un receptor nicotínico de acetilcolina α7 o α4β2 se seleccionan del grupo que consiste en el trastorno del déficit atencional, el trastorno de hiperactividad con déficit atencional, la enfermedad de Alzheimer, 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 demencia asociada con el síndrome de Down, 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, la inflamación, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la infertilidad, 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 la falta de circulación, la artritis reumática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la enfermedad inflamatoria intestinal, el rechazo de transplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con los transplantes de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con los transplantes 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.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde la afección o el trastorno mediado por un receptor nicotínico de acetilcolina α7 o α4β2 son una afección o un trastorno mediado por un receptor nicotínico de acetilcolina α7 y se seleccionan del grupo que consiste en un trastorno cognitivo, la neurodegeneración y la esquizofrenia.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde el compuesto de la reivindicación 1 es un agonista de al menos un receptor nicotínico de acetilcolina α7 y donde el método también comprende administrar un antipsicótico atípico.

16. El método de la reivindicación 15, donde el antipsicótico atípico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en la clozapina, la risperidona, la olanzapina, la quietapina, la ziprasidona, la zotepina y la iloperidona.

17. El método de la reivindicación 10, que también comprende administrar un compuesto de la reivindicación 1 con una segunda composición que se usa para tratar trastornos cognitivos.

18. El método de la reivindicación 17, donde el trastorno cognitivo es el trastorno del déficit atencional y donde la segunda composición comprende al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en la dextroanfetamina, la levoanfetamina, el dextrotreometilfenidato, el levotreometilfenidato, la amantadina, la aminaptina, la benzofetamina, el bupropión, la clonidina, el modafinil, la pemolina, la selegilina y el

milnaciprán.

19. El método de la reivindicación 17, donde el trastorno cognitivo es la enfermedad de Alzheimer y donde la segunda composición comprende al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un antagonista del NMDA, la vitamina C y la vitamina E.

DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA

RESUMEN

La invención se relaciona con derivados de alcanos azabicíclicos sustituidos con biarilo, con composiciones que comprenden dichos compuestos y con métodos para tratar afecciones y trastornos usando dichos compuestos y dichas composiciones.

165

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) **JIANGUO JI, TAO LI, KEVIN B. SIPPY, CHIH-HUNG LEE, MURALI GOPALAKRISHNAN**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		60/989.538		21/11/2007		US

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **20/11/2008**
No. de solicitud **PCT/US2008/084148**

(87) Publicación internacional
Fecha: **28/05/2009**
Nº publicación: **WO 2009/067579 A1**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) Nº Prioridad 32) Fecha (33) País
60/989.538 **21/11/2007** **US**

(51) Int. Cl.:

(71)Solicitante(s) **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) **JIANGUO JI**
TAO LI
KEVIN B. SIPPY
Y OTROS

(74) Apoderado: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

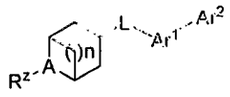
(85) Fecha límite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **20/11/2008**
Nº de solicitud **PCT/US2008/084148**

(87) Publicación internacional
Fecha: **28/05/2009**
Nº publicación: **WO 2009/067579 A1**

(54) Título: **DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BIARILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA**

Reivindicación(es):

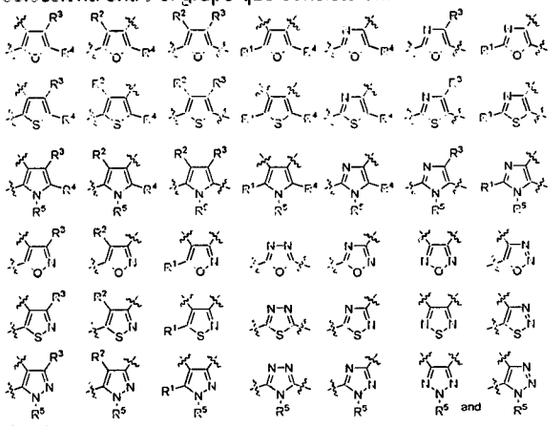
1. Un compuesto de fórmula (I),



(I),

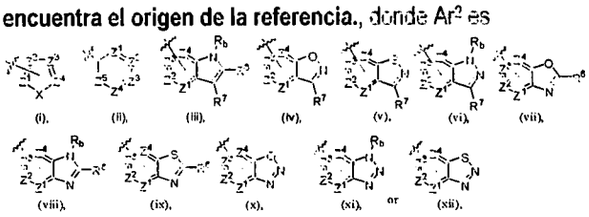
o una sal aceptable farmacéuticamente, o prodroga del mismo, donde
n es 1, 2 o 3;
A es N o N^+-O;
R^z es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilalquilo;
L se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, o $-N(R_a)-$;
Ar^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros;
Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo; y
R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo.

2. El compuesto de la reivindicación **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, 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, hidroxi, 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.

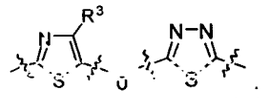
3. El compuesto de la reivindicación **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, donde Ar^2 es



donde
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, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxi, 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 hidroxi.

5. El compuesto de la reivindicación 2, donde
A es N;
R^z 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;
R^z es H o metilo;
L es O;
n es 2;
Ar^2 es
...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-067133- -00000-0000
Fecha: 2010-06-03 14:22:17 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

PATENTE DE INVENCION [ ] **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00**

- [ ] Indicación que se solicita una patente
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCION PCT [X] **MODELO DE UTILIDAD PCT** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única**

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT LABORATORIES

REFERENCIA	Radicación No.	10 067133
	Solicitud internacional	PCT/US2008/084148
	Fecha inicio fase nacional	21/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08739

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 JUL. 2010
adpa11