

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PCT /

PATENTE DE INVENCION

PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

PEDIENTE No.

08-124652

TÍTULO: DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON
BICICLOHETEROCICLOS FUSIONADOS

CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 45/106, A61K 31/4375

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60084, ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA

APODERADO: Dra. MARCARITA CASTELLANOS A.

BOGOTA, D.C.,

24 NOV. 2008



No. 08-124652- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 15:09:31

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASENACIONAL

Folios: 232

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable:

Fecha:

24 nov / 08



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124652- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 15:09:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

19 dic 2008

SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

1

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ 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 ☐
Número _____ Cual _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO (74)**

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**
Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**
Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706**
E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número **39'779.654** TPA **70.819**

INVENTOR (ES) (72)

JIANGUO JI
1973 Sparrow Court
Libertyville, Illinois 60048
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CHRISTOPHER L. LYNCH
23530 112th Street
Trevor, Wisconsin 53179

TAO LI
33524 Gagewood Court
Grayslake, Illinois 60030
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
MURALI GOPALAKRISHNAN
1838 S. Waxwing Lane
Libertyville, Illinois 60048

5

PCT (86)

folio 236

Solicitud Internacional No. _____
Publicación Internacional No. _____

6

Título (54)

(Ver folio 236) Derivados de algunos azabíclicos sustituidos
con bicicloheterociclos fusionados

7

Clasificación Internacional (51)

8

Prioridad

Ver folio 236

SI ☒ NO ☐

9

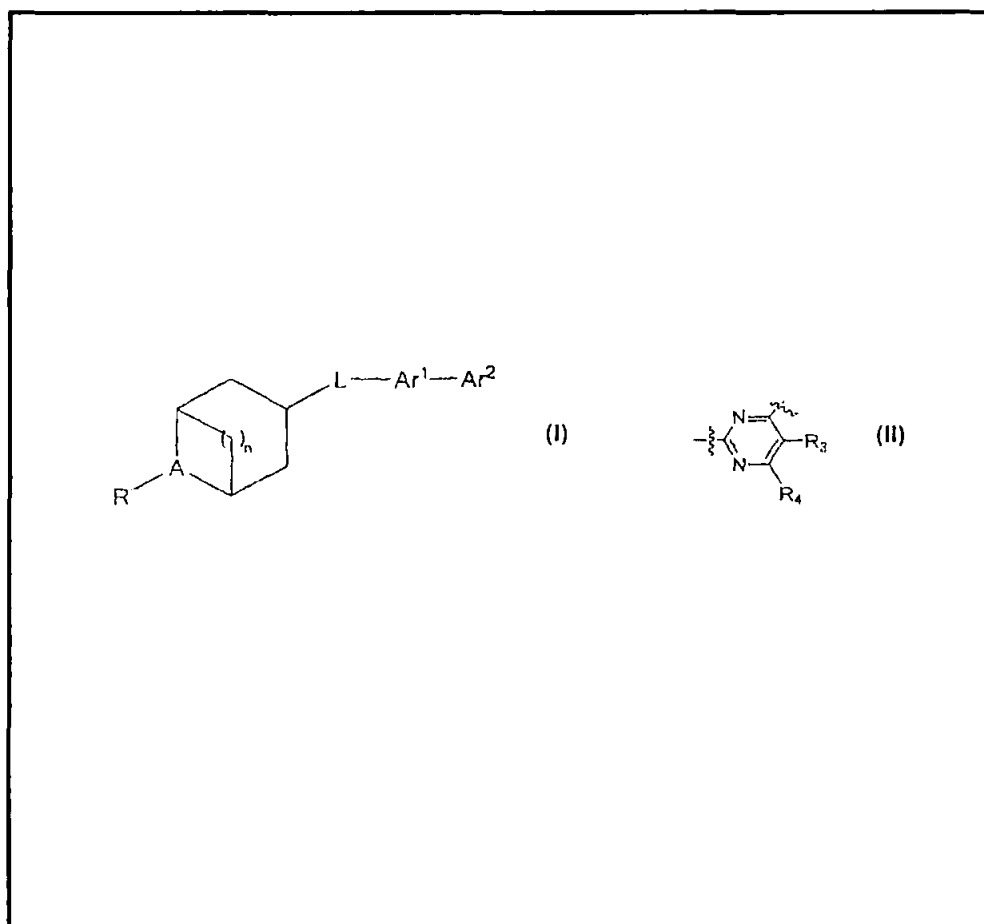
Comprobante de pago No. **08-90,741** Fecha **Noviembre 20 de 2008**

0)

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ 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.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ 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.
- ☒ Otros **Tarjeta Propietario y Extracto para la Publicación**

1) FIGURA CARACTERISTICA:



2) Solicito la concesión de la patente,

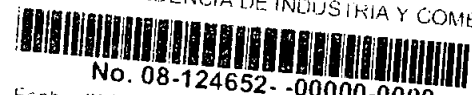
NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

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

24 NOV. 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124652- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 15:09:31
Tra: 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

D OFICIAL DE CAJA : 08 - 90,741
: NOVIEMBRE 20 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

ITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
D CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92611665	20/11/2008	4,985,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

NSABLE : _____

D DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
29 November 2007 (29.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/137030 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 451/08 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 451/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/068930

(22) International Filing Date: 15 May 2007 (15.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/802,195 19 May 2006 (19.05.2006) US

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

(72) Inventors; and

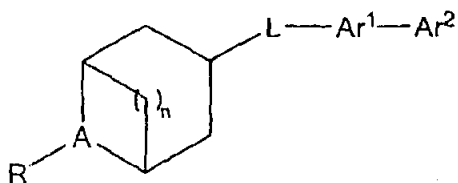
(75) Inventors/Applicants (for US only): JI, Jianguo
[US/US]; 1973 Sparrow Court, Libertyville, Illinois
60048 (US). LI, Tao [CN/US]; 33524 Gagewood Court,
Grayslake, Illinois 60030 (US). LYNCH, Christopher L.
[US/US]; 23530 112th Street, Trevor, Wisconsin 53179
(US). GOPALAKRISHNAN, Murali [US/US]; 1838 S.
Waxwing Lane, Libertyville, Illinois 60048 (US).(74) Agent: SRIVASTAVA, Sonali S.; Abbott Laboratories,
Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbot
Park, Illinois 60064 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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:

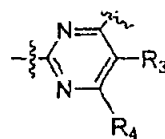
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
24 July 2008

(54) Title: CNS ACTIVE FUSED BICYCLOHETEROCYCLE SUBSTITUTED AZABICYCLIC ALKANE DERIVATIVES



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to fused bicycloheterocycle substituted azabicyclic alkane derivatives of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amid, or prodrug thereof, wherein n is 1, 2 or 3; A is N or N⁺-O⁻; R is hydrogen, alkyl, cycloalkylalkyl and arylalkyl; L is selected from the group consisting of O, S, and -N(R_a)-; Ar¹ is a 6-membered aryl or 6 membered heteroaryl ring; and Ar² is a bicyclic heteroaryl; and R_a is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and alkylcarbonyl; provided that if Ar¹ is Formula (II), then L is O or S. Compositions comprising such compounds, and methods of treating conditions and disorders using such compounds and compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/068930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV: C07D451/08 C07D451/14 C07D519/00 A61K31/4375 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 A61K A61P

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/44755 A (ABBOTT LAB [US]) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document	1-13
A	WO 2004/110990 A2 (ARQUEL, INC., USA) 23 December 2004 (2004-12-23) claims; examples	1-13
X,P	WO 2006/091963 A1 (SERENEX, INC., USA) 31 August 2006 (2006-08-31) claims 1,90-92	1-13
E	WO 2007/063071 A1 (N.V. ORGANON, NETH.) 7 June 2007 (2007-06-07) the whole document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2008

Date of mailing of the international search report

28/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/068930

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/068930

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044755	A	03-08-2000	AT 253067 T	15-11-2003
			AU 773795 B2	03-06-2004
			AU 2856900 A	18-08-2000
			BG 105836 A	29-03-2002
			BR 0007664 A	07-05-2002
			CA 2361525 A1	03-08-2000
			CN 1345320 A	17-04-2002
			CN 1636996 A	13-07-2005
			CZ 20012716 A3	14-11-2001
			DE 60006213 D1	04-12-2003
			DE 60006213 T2	29-07-2004
			DK 1147112 T3	23-02-2004
			EP 1147112 A1	24-10-2001
			ES 2209825 T3	01-07-2004
			HK 1043116 A1	15-10-2004
			HU 0200332 A2	29-06-2002
			JP 2002535409 T	22-10-2002
			NO 20013731 A	18-09-2001
			NZ 512884 A	26-03-2004
			PT 1147112 T	31-03-2004
			SK 10692001 A3	07-01-2002
			TR 200102162 T2	21-12-2001
			ZA 200105835 A	16-10-2002
WO 2004110990	A2	23-12-2004	AU 2004247626 A1	23-12-2004
			CA 2526285 A1	23-12-2004
			EP 1633758 A2	15-03-2006
			JP 2006528983 T	28-12-2006
			KR 20060025141 A	20-03-2006
			MX PA05012377 A	25-05-2006
			US 2007270418 A1	22-11-2007
WO 2006091963	A1	31-08-2006	AR 054186 A1	06-06-2007
			AU 2006216441 A1	31-08-2006
			CA 2598993 A1	31-08-2006
			EP 1856057 A1	21-11-2007
			KR 20070114763 A	04-12-2007
			NO 20074274 B	23-11-2007
WO 2007063071	A1	07-06-2007	AR 058257 A1	30-01-2008

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2007 (29.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/137030 A2

- (51) International Patent Classification: **Not classified**
- (21) International Application Number:
PCT/US2007/068930
- (22) International Filing Date: 15 May 2007 (15.05.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/802,195 19 May 2006 (19.05.2006) 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): **JL, Jlanguo** [US/US]; 1973 Sparrow Court, Libertyville, Illinois 60048 (US). **LI, Tao** [CN/US]; 33524 Gagewood Court, Grayslake, Illinois 60030 (US). **LYNCH, Christopher L.** [US/US]; 23530 112th Street, Trevor, Wisconsin 53179 (US). **GOPALAKRISHNAN, Murali** [US/US]; 1838 S. Waxwing Lane, Libertyville, Illinois 60048 (US).
- (74) Agent: **SRIVASTAVA, Sonali S.**; Abbott Laboratories, Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, **CO**, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/137030 A2

- (54) Title: **FUSED BICYCLOHETEROCYCLE SUBSTITUTED AZABICYCLIC ALKANE DERIVATIVES**
- (57) Abstract: The invention relates to fused bicycloheterocycle substituted azabicyclic alkane derivatives, compositions comprising such compounds, and methods of treating conditions and disorders using such compounds and compositions.

FUSED BICYCLOHETEROCYCLE SUBSTITUTED AZABICYCLIC ALKANE
DERIVATIVES

Related Application Information

This application claims priority to U.S. Application No. 60/802,195 filed on May 19, 2006, the contents of which are herein incorporated by reference.

Technical Field

The invention relates to fused bicycloheterocycle 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, including, but not necessarily limited to 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.

Many subtypes of the nAChR exist in the CNS and periphery. Each subtype has a different effect on regulating the overall physiological function. Typically, nAChRs are ion channels that are constructed from a pentameric assembly of subunit proteins. At least 12 subunit proteins, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ and $\beta 2$ - $\beta 4$, 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 $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ (the $\alpha 4\beta 2$ subtype), while another major population of receptors is comprised of homomeric $(\alpha 7)_5$ (the $\alpha 7$ subtype) receptors.

Certain compounds, like the plant alkaloid nicotine, interact with all subtypes of

the nAChRs, accounting for the physiological effects of this compound. 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 that interfere at therapeutic doses, and its addictive nature and acute toxicity are well-known. Ligands that are selective for interaction with only certain subtypes of the nAChR offer potential for achieving beneficial therapeutic effects with an improved margin for safety.

The $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ 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, $\alpha 7$ nAChRs have been linked to conditions and disorders related to attention deficit disorder, 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 $\alpha 4\beta 2$ receptor subtype is implicated in attention, cognition, schizophrenia, epilepsy, and pain control (Paterson and Norberg, *Progress in Neurobiology* 61 75-111, 2000).

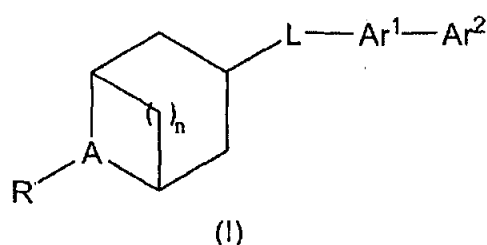
The activity at both $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nAChRs can be modified or regulated by the administration of subtype selective nAChR ligands. The ligands can exhibit antagonist, agonist, or partial agonist properties. Compounds that function as positive allosteric modulators are also known.

Although compounds that nonselectively demonstrate activity at a range of nicotinic receptor subtypes including the $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ nAChRs are known, it would be beneficial to provide compounds that interact selectively with $\alpha 7$ -containing neuronal nAChRs, $\alpha 4\beta 2$ nAChRs, or both $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nAChRs compared to other subtypes.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention is directed to fused bicycloheterocycle 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)



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

n is 1, 2 or 3;

A is N or N^+-O^- ;

R is hydrogen, alkyl, cycloalkylalkyl and arylalkyl;

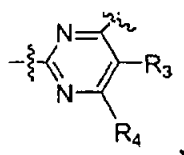
L is selected from the group consisting of O, S, and $-N(R_a)-$;

Ar^1 is a 6-membered aryl or 6 membered heteroaryl ring;

Ar^2 is a bicyclic heteroaryl; and

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

provided that if Ar^1 is



then L is O or S.

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 $\alpha 7$ nAChR activity.

Yet another aspect of the invention relates to a method of selectively modulating to nAChR activity, for example $\alpha 7$ nAChR activity. The method is useful for treating and/or preventing conditions and disorders related to $\alpha 7$ nAChR activity modulation 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), 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, among other systemic activities, for example inflammatory response mediated by TNF.

The compounds, compositions comprising the compounds, and methods for treating or preventing conditions and disorders by administering the compounds are further described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definition of Terms

Certain terms as used in the specification are intended to refer to the following definitions, as detailed below.

The term "acyl", as used herein, means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of acyl include, but are not limited to, acetyl, 1-oxopropyl, 2,2-dimethyl-1-oxopropyl, 1-oxobutyl, and 1-oxopentyl.

The term "acyloxy", as used herein, means an acyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of acyloxy include, but are not limited to, acetyloxy, propionyloxy, and isobutyryloxy.

The term "alkenyl", as used herein, 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 "alkoxy", as used herein, 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", as used herein, 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, 2-methoxyethoxy, and methoxymethoxy.

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

The term "alkoxyimino", as used herein, means an alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an imino group, as defined herein. Representative examples of alkoxyimino include, but are not limited to, ethoxy(imino)methyl and methoxy(imino)methyl.

The term "alkoxysulfonyl", as used herein, 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", as used herein, means a straight or branched chain hydrocarbon containing from 1 to 6 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, and n-hexyl.

The term "alkylcarbonyl", as used herein, 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 "alkylcarbonyloxy", as used herein, 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 "alkylsulfonyl", as used herein, 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 "alkylthio", as used herein, 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 "alkynyl", as used herein, 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-butyne, 2-pentyne, and 1-butyne.

The term "amido", as used herein, means an amino, alkylamino, or dialkylamino group appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of amido include, but are not limited to, aminocarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, and ethylmethylaminocarbonyl.

The term "aryl", as used herein, means a monocyclic or bicyclic aromatic ring system. Representative examples of aryl include, but are not limited to, phenyl and naphthyl.

The aryl groups of this invention are substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from acyl, acyloxy, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxyimino, alkoxy sulfonyl, 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, wherein R_g and R_j are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

The term "arylcarbonyl", as used herein, means an aryl group, as defined herein, or a benzyl group appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, represented by $-C(O)-$, as defined herein. Representative examples of arylcarbonyl include, but are not limited to, phenylcarbonyl and benzylcarbonyl.

The term "aryloxycarbonyl", as used herein, means an aryl-O- group, wherein the

aryl of aryl-O- is as defined herein, or a benzyloxyl group appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, represented by -C(O)-, as defined herein. Representative examples of aryloxy carbonyl include, but are not limited to, phenoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

The term "arylsulfonyl", as used herein, means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfonyl group, as defined herein. Representative examples of arylsulfonyl include, but are not limited to, phenylsulfonyl, (methylanilino)phenylsulfonyl, (dimethylanilino)phenylsulfonyl, and (naphthyl)sulfonyl.

The term "carbonyl", as used herein, means a -C(O)- group.

The term "carboxy", as used herein, means a -CO₂H group.

The term "cyano", as used herein, means a -CN group.

The term "formyl", as used herein, means a -C(O)H group.

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

The term "haloalkoxy", as used herein, 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", as used herein, 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 an aromatic five- or six-membered ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. The heteroaryl groups are connected to the parent molecular moiety through a carbon or nitrogen atom. Representative examples of heteroaryl include, but are not limited to, furyl, imidazolyl, indazolyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazinyl, and triazolyl.

The heteroaryl groups of the invention are substituted with 0, 1, 2, or 3 substituents independently selected from alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylsulfonyl,

alkylthio, alkynyl, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alkyl, (NR_gR_j) alkoxy, (NR_gR_j) carbonyl, and (NR_gR_j) sulfonyl, wherein R_g and R_j are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

The term "bicyclic heteroaryl" refers to fused aromatic nine- and ten-membered bicyclic rings containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. The bicyclic heteroaryl groups are connected to the parent molecular moiety through a carbon or nitrogen atom. Representative examples of bicyclic heteroaryl rings include, but are not limited to, indolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, isoquinolinyl, and quinolinyl. Bicyclic heteroaryl groups of the invention are substituted with 0, 1, 2, or 3 substituents independently selected from alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylsulfonyl, alkylthio, alkynyl, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alkyl, (NR_gR_j) alkoxy, (NR_gR_j) carbonyl, and (NR_gR_j) sulfonyl, wherein R_g and R_j are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

The term "heterocycle" or "heterocyclic" as used herein, means a monocyclic heterocycle or a bicyclic 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 nitrogen, oxygen and sulfur. The 3 or 4 membered ring contains 1 heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. The 5 membered ring contains zero or one double bond and one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. 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 nitrogen, oxygen and sulfur. 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, azetidiny, azepanyl, aziridiny, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, piperaziny, piperidiny, pyranyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl,

thiadiazoliny, thiadiazolidiny, thiazoliny, thiazolidiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxidothiomorpholiny (thiomorpholine sulfone), thiopyrany, and trithiany. The bicyclic heterocycle is a monocyclic heterocycle that is either fused to a cycloalkyl ring, a heteroaryl ring or another heterocyclic ring, or is formed by an alkyl chain attached to two non-adjacent carbons contained within the monocyclic heterocyclic ring. The bicyclic heterocycle is connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the monocyclic heterocycle. Representative examples of bicyclic heterocycle include, but are not limited to, azabicyclo[3.1.1]heptane, azabicyclo[3.2.1]octane, 1,3-benzodioxolyl, 1,3-benzodithiolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1-benzothienyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, and 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny.

The heterocyclic groups of the invention are substituted with 0, 1, 2, or 3 substituents independently selected from alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyacetyl, alkoxyacetyl, alkyl, alkylacetyl, alkylacetyl, alkylsulfonyl, alkylthio, alkynyl, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alkyl, (NR_gR_j)alkoxy, (NR_gR_j)acetyl, and (NR_gR_j)sulfonyl, wherein R_g and R_j are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

The term "hydroxy", as used herein, means an -OH group.

The term "hydroxyalkyl", as used herein, 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 "mercapto", as used herein, means a -SH group.

The term "nitro", as used herein, means a -NO₂ group.

The term "-NR_gR_j", as used herein, means two groups, R_g and R_j, which are appended to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. R_g and R_j are each independently hydrogen or alkyl. Representative examples of -NR_gR_j include, but are not limited to, amino, methylamino, dimethylamino, and methylethylamino.

The term "(NR_gR_j)alkyl", as used herein, means a -NR_gR_j group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined

herein. Representative examples of (NR_gR_j) alkyl include, but are not limited to, (amino)methyl, (dimethylamino)methyl, and (ethylamino)methyl.

The term " (NR_gR_j) alkoxy", as used herein, means a $-NR_gR_j$ group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkoxy group, as defined herein. Representative examples of (NR_gR_j) alkoxy include, but are not limited to, (amino)methoxy, (dimethylamino)methoxy, and (diethylamino)ethoxy.

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

The term " (NR_gR_j) sulfonyl", as used herein, means a $-NR_gR_j$ group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfonyl group, as defined herein. Representative examples of (NR_gR_j) sulfonyl include, but are not limited to, aminosulfonyl, (methylamino)sulfonyl, (dimethylamino)sulfonyl, and (ethylmethylamino)sulfonyl.

The term "sulfonyl", as used herein, means a $-S(O)_2-$ group.

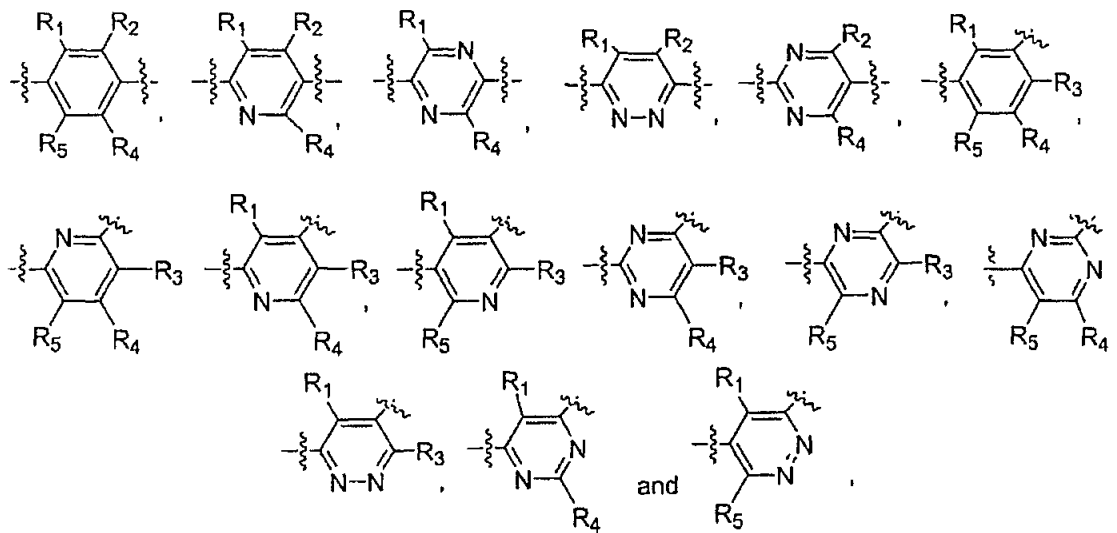
The term "thioalkoxy", as used herein, means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of thioalkoxy include, but are not limited to, methylthio, ethylthio, and propylthio.

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 $\alpha 3\beta 4^*$ indicates a receptor that contains the $\alpha 3$ and $\beta 4$ proteins in combination with other subunits, the term $\alpha 7$ as used herein is intended to include receptors wherein the exact subunit composition is both certain and uncertain. For example, as used herein $\alpha 7$ includes homomeric $(\alpha 7)_5$ receptors and $\alpha 7^*$ receptors, which denote a nAChR containing at least one $\alpha 7$ subunit.

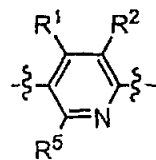
Compounds of the Invention

Compounds of the invention have the formula (I) as described above. More particularly, compounds of formula (I) can include, but are not limited to, compounds wherein A is N, and n is 1 or 2. Certain preferred compounds exist wherein A is N; L is O; n is 2.

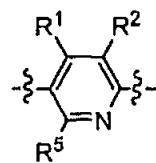
More particularly, in compounds of formula (I) Ar¹ is selected from:



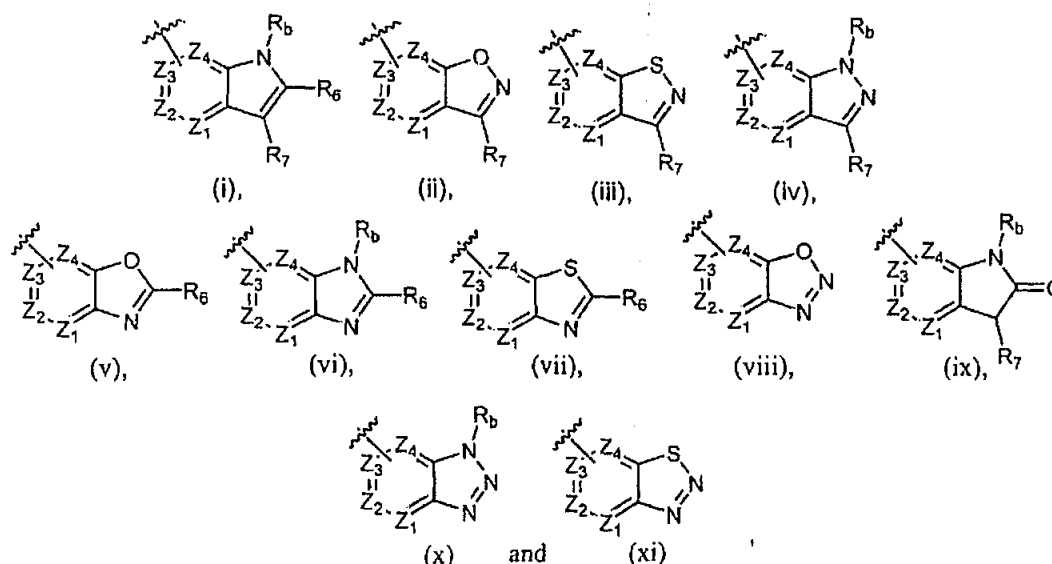
wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are independently acyl, acyloxy, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxyimino, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylsulfonyl, alkynyl, amino, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, thioalkoxy, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alkyl, (NR_gR_j)alkoxy, (NR_gR_j)carbonyl, or (NR_gR_j)sulfonyl; R_g and R_j are each independently hydrogen or alkyl. More preferably, Ar¹ is



Particularly, the invention includes, but is not limited to, compounds of formula (I) wherein A is N; R is methyl; L is O; n is 2; Ar¹ is



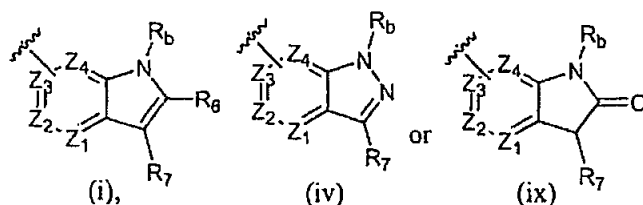
Ar² in compounds of formula (I) is selected from:



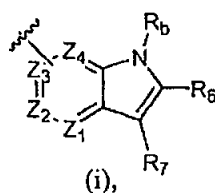
wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 and Z_4 are each independently nitrogen or are carbon, wherein the carbon atom is optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, $-OR_c$, $-alkyl-OR_c$, $-NR_dR_c$, and $-alkyl-NR_dR_c$; R_b is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and alkylcarbonyl; R_c is alkyl; R_d and R_e are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl, 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, $-NR_gR_j$, $(NR_gR_j)alkyl$, $(NR_gR_j)alkoxy$, $(NR_gR_j)carbonyl$, and $(NR_gR_j)sulfonyl$; R_g and R_j are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

R is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkylalkyl, and arylalkyl. Preferred compounds are disclosed wherein R is hydrogen and alkyl. Preferably, R is methyl and hydrogen.

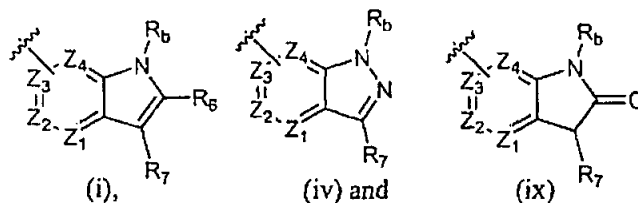
Preferred compounds are disclosed wherein Ar^2 is



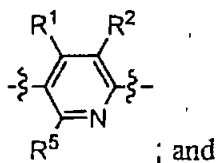
More preferably Ar^2 is



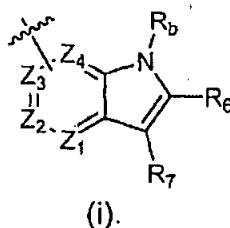
Particularly, the invention relates to compounds of formula (I) wherein A is N; R is selected from methyl and hydrogen; L is O; n is 2; and Ar² is selected from the group of consisting of:



More particularly, the invention relates to compounds of formula (I) wherein A is N; R is methyl or hydrogen; L is O; n is 2; Ar¹ is



Ar² is



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 $\alpha 7$ nAChRs. As $\alpha 7$ nAChRs ligands, the compounds of the invention can be useful for the treatment or prevention of a number of $\alpha 7$ nAChR-mediated diseases or conditions.

Specific examples of compounds that can be useful for the treatment or prevention of $\alpha 7$ nAChR-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, compounds described in the Compounds of the Invention and also in the Examples, and

also compounds such as:

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

(*endo*)-3-(6-benzo[b]thiophen-5-yl-pyridazin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane;

(*endo*)-3-[6-(benzofuran-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane;

6-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indazole;

1-methyl-5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole;

5-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{5-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

(*endo*)-3-(6-benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

(*exo*)-3-[6-(benzofuran-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indazole;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole;

4-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;

(*endo*)-3-(5-benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane;

5-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;

[6-(1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[6-(benzofuran-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[6-(2-trifluoromethyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine;

[6-(1H-indazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[6-(1H-indol-4-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[(*endo*)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine ;

[4-(1H-indol-5-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[4-(1H-indazol-5-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[4-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-phenyl]-amine;

(4-benzo[b]thiophen-5-yl-phenyl)-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[4-(benzofuran-5-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[4-(1H-indol-4-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[3-(1H-indol-5-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[3-(1H-indol-4-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole;

4-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole;

4-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

6-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

5-{5-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;

4-{5-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;

6-{5-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;
 [6-(1H-indol-6-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-
 amine;

5-{6-[(*endo*)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yloxy]pyridazin-3-yl}-1H-
 indole;

(*endo*)-3-[6-(benzo[b]thiophen-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-9-methyl-9-
 azabicyclo[3.3.1]nonane;

5-{5-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-
 pyrrolo[2,3-b]pyridine;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-
 pyrrolo[2,3-b]pyridine;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;
 5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;
 4-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;
 6-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;
 (*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-
 amine;

(*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-4-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-
 amine;

(*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-6-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-
 amine;

(*endo*)-*N*-(5-[2-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-yl]pyridin-3-yl)-8-Methyl-8-
 azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine;

5-{5-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-
 pyrrolo[2,3-b]pyridine;

5-{5-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-
 one;

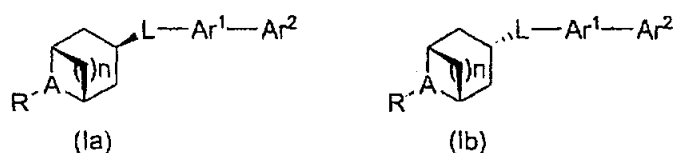
5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole;
 (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-(6-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-
 azabicyclo[3.2.1]octane 8-oxide;

(1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-(6-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-
 azabicyclo[3.2.1]octane 8-oxide;

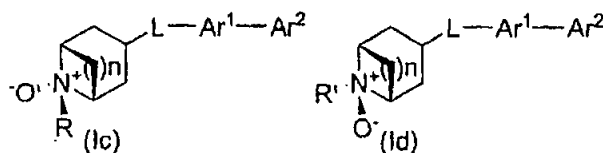
4-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole;
 5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole;
 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-one;
 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-
 b]pyridine;
 5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-
 b]pyridine,
 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.

Compounds of the invention may 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, such as isomer (Ia) and (Ib). The configurational assignment of structures of formula (Ia) are assigned *endo* in accordance with that described in Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994. Structures of formula (Ib) are assigned *exo* using the same methods.



The N⁺-O⁻ portion of isomer (Ic) and isomer (Id) are diastereomers. The configurational assignment of structures of formula (Ic) are assigned (*r*) in accordance

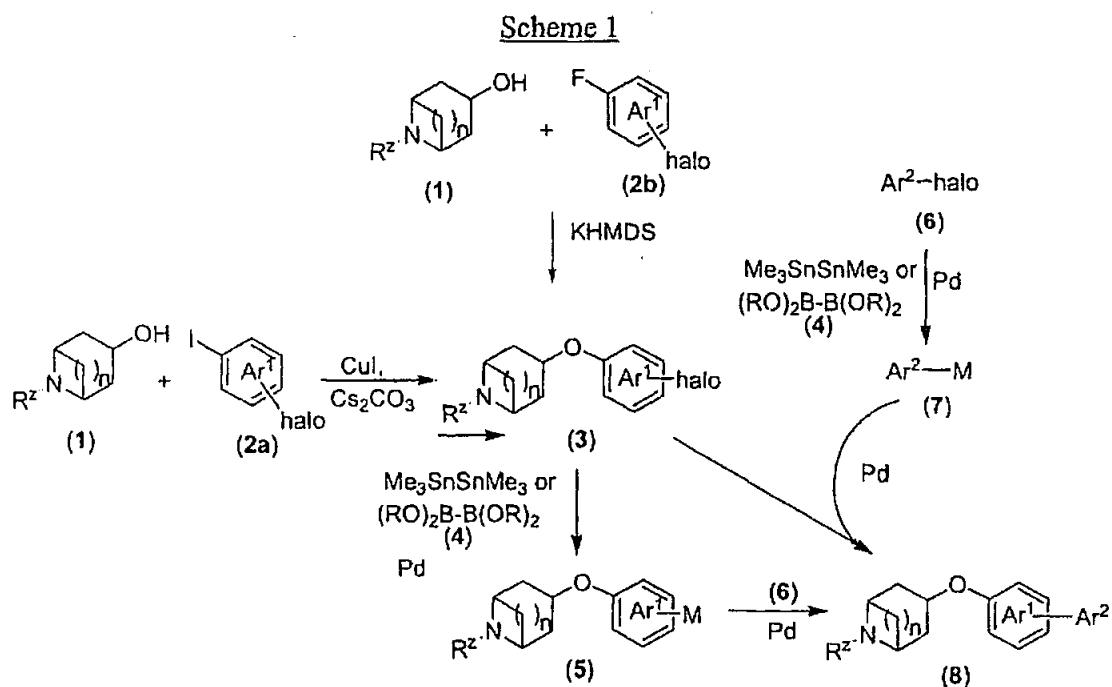
with that described in Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L. and as defined in Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994. In addition the configurational assignment of structures of formula (Id) are assigned (s) using the same methods.

The invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and are 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 may be prepared synthetically from commercially available starting materials which 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 employed 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.



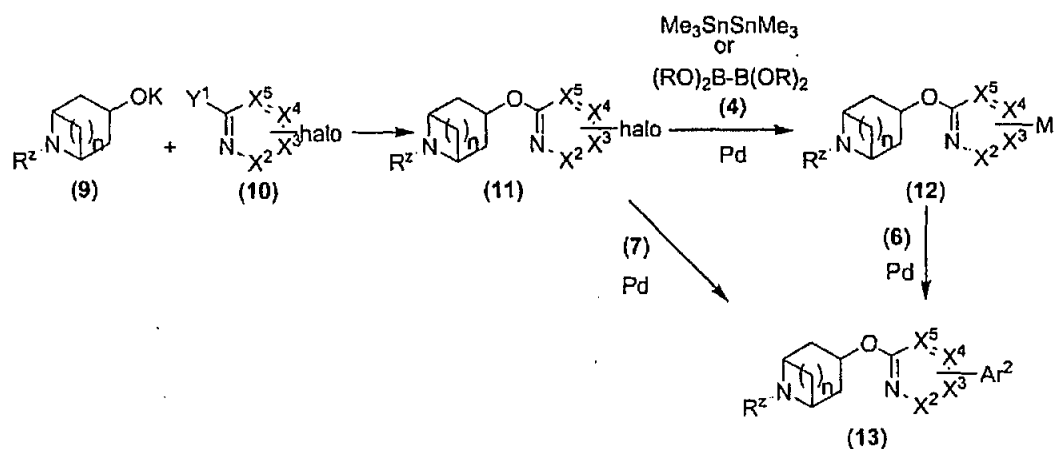
Compounds of formula (8), wherein Ar^1 , Ar^2 are as defined in formula (I), can be prepared as described in Scheme 1. Compounds of formula (1) when treated with a compound of formula (2a), wherein halo is bromide, chloride, or iodide, in the presence of CuI, 1,10-phenanthroline and Cs_2CO_3 in a solvent such as, but not limited to, toluene as described in Org. Lett., 2002, 4, 973, will provide compounds of formula (3).

Compounds of formula (3) can also be prepared through the reaction of compounds of formula (1) with compounds of formula (2b) in the presence of a base, such as, but not limited to, KHMDS, in a solvent such as but not limited to THF, DME and toluene.

Compounds of formula (3) when treated with hexamethylditin or an organo-borane

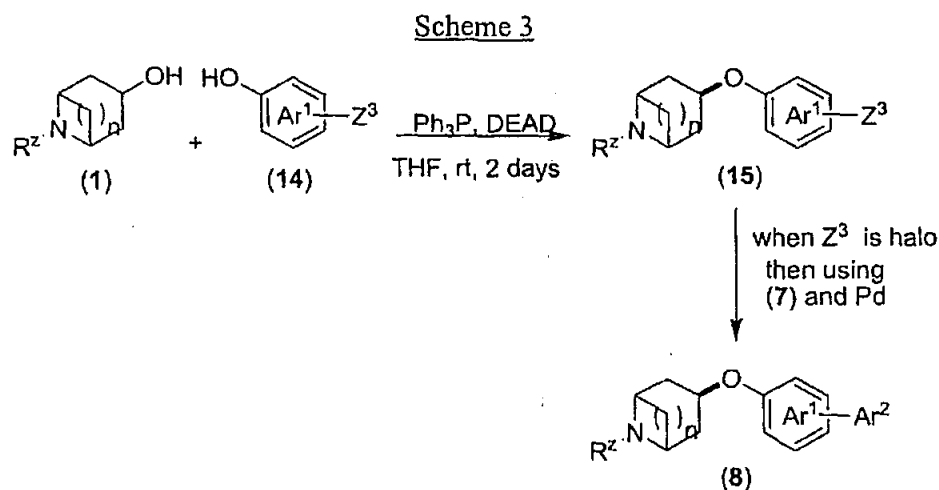
compound of formula (4), such as bis(pinacolato)diboron or bis(catecholato)diboron, wherein R is hydrogen, alkyl or aryl, in the presence of a palladium catalyst will provide the corresponding tin or boronic acid of formula (5), wherein M is $-\text{Sn}-(\text{Me})_3$ or $-\text{B}(\text{OR})_2$. Compounds of formula (5) when treated with compounds of formula (6), Ar^2 -halo, wherein Ar^2 is a bicyclic heteroaryl ring and halo is bromide, chloride, or iodide, in the presence of a palladium catalyst to 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 will provide a corresponding tin or boronic acid containing compound of formula (7), wherein Ar^2 is a bicyclic heteroaryl and wherein M is $-\text{Sn}-(\text{Me})_3$ or $-\text{B}(\text{OR})_2$. Compounds of formula (7) when treated with a compound of formula (3) in the presence of a palladium catalyst will provide a compound of formula (8).

Scheme 2



Compounds of formula (13), wherein Ar^1 is a nitrogen-containing heteroaryl, for examples pyridazine, pyrimidine, pyrazine, 2-pyridyl, and Ar^2 is as defined for formula (I), can be prepared as shown in Scheme 2. Compounds of formula (9), wherein R^z is alkoxyalkyl, alkyl, alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyloxycarbonyl, cycloalkylalkyl, arylcarbonyl and aryloxycarbonyl and K represents the potassium, which are prepared from treating hydroxyl containing heterocycles of similar formula with potassium tert-butoxide in solvents such as but not limited to THF or DMF to provide the

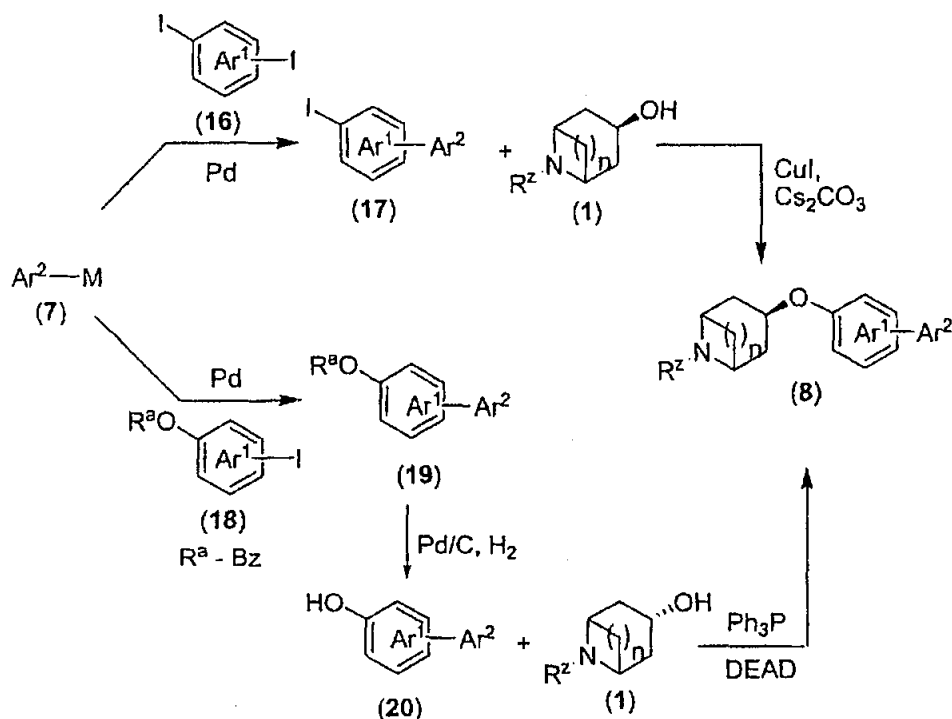
potassium oxide containing compounds of formula (9). The compounds of formula (9) when treated with compounds of formula (10), wherein Y^1 and halo are both bromo, chloro and iodo, and X^2 , X^3 , X^4 and X^5 are independently either carbon or nitrogen, for example, dichloropyridazine, will provide compounds of formula (11). Compounds of formula (11) when treated with hexamethylditin or a di-borane containing compound of formula (4) in the presence of a palladium catalyst according to the procedure outlined in Scheme 1 will provide compounds of formula (12). Compounds of formula (12) treated with compounds of formula 6 in the presence of a palladium catalyst will 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 will provide a compound of formula (13).



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 Z^3 is bromo, chloro or iodo or is Ar^2 , in the presence of diethyl azodicarboxylate or di(isopropyl) azodicarboxylate and a phosphine, such as triphenylphosphine, will provide compounds of formula (15). When Z^3 is Ar^2 , compounds of formula (15) are representative of the present invention. When Z^3 is a halogen, the further treatment of the compound according to conditions outlined in Schemes 1-2 outlining the Suzuki type coupling to provide compounds of formula (8) which are representative of the

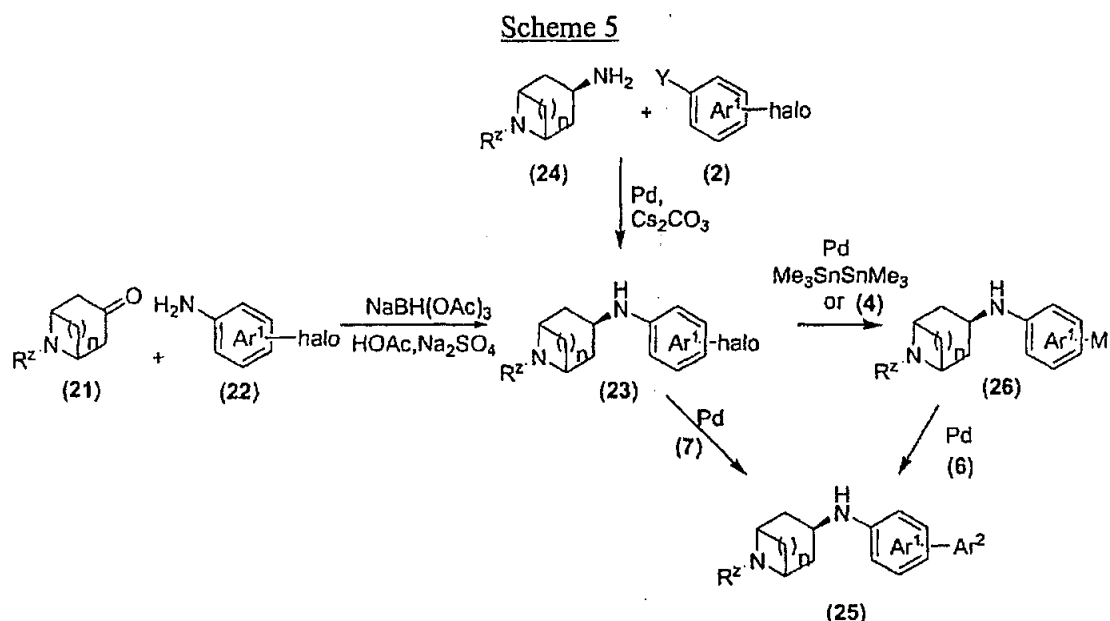
compounds of the present invention.

Scheme 4



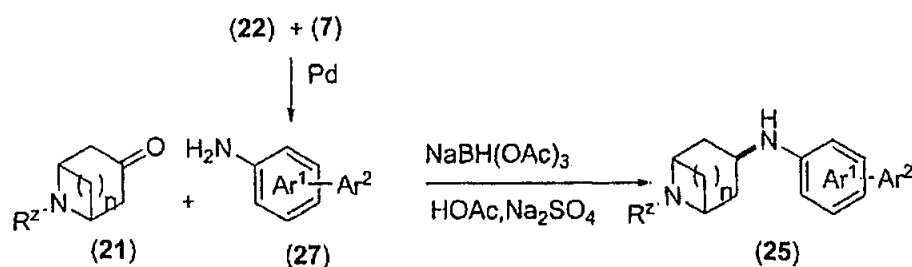
Another method of generating compounds of formula (8) is described in Scheme 4. The activated tin or boronic acid compounds of formula (7) can be coupled with a variety of aryl halides that will provide a method of generating biaryl compounds of formula (17) and of formula (20). For example compounds of formula (7) when treated with diiodobenzene of formula (16) in the presence of a palladium catalyst will provide compounds of formula (17). Compounds of formula (17) when treated with compounds of formula (1) in the presence of cuprous iodide and cesium carbonate and 1, 10-phenanthroline as described in scheme 1, will provide compounds of formula (8). Alternatively, compounds of formula (7) when treated with a compound of formula (18), wherein R^a is benzyl or another appropriate alcohol protecting group, in the presence of a palladium catalyst will provide compounds of formula (19). The deprotection of the alcohol protecting group, for example when R^a is benzyl the deprotection is generally achieved utilizing palladium on carbon and an atmosphere of hydrogen, will provide compounds of formula (20). Compounds of formula (20) when treated with compounds of formula (1) in the presence of triphenylphosphine and diethyldiazocarbonylate or a

similar reagent will provide compounds of formula (8).



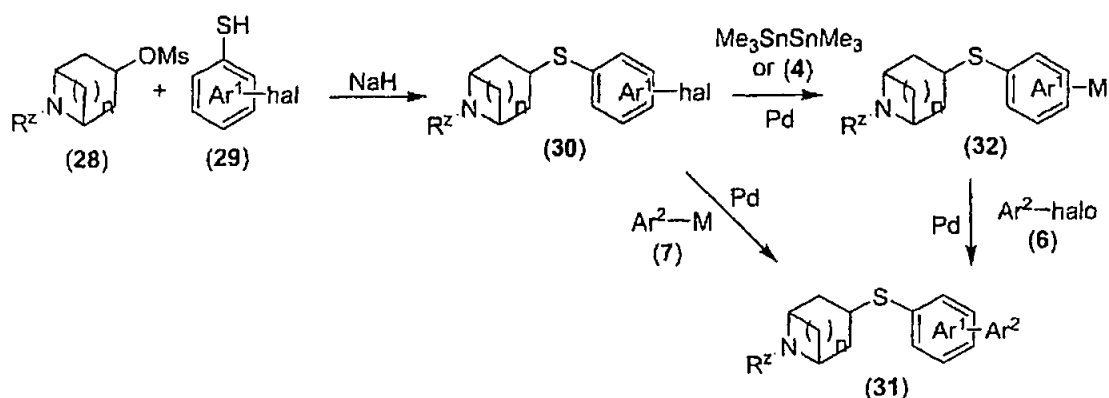
Compounds of formula (25), which are representative of compounds of formula (I), wherein L is -NH-, can be prepared as shown in Scheme 5. Compounds of formula (21) when treated with compounds of formula (22), wherein halo is bromide, chloride, or iodide, along with sodium triacetoxy borohydride and Na₂SO₄ in acetic acid will 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 is bromo or iodo, in the presence of palladium catalyst, preferably in toluene. Compounds of formula (23) when further treated with a tin or diboron of formula (4), such as bis(pinacolato)diboron and bis(catecholato)diboron, under conditions described in Scheme 2, will provide the corresponding tin or boronic acid compounds of formula (26). Compounds of formula (26) when treated with a compound of formula (6) in the presence of a palladium catalyst, will provide the compound of formula (25). Alternatively, the compound of formula (23) when treated with a tin or boronic acid containing compound of formula (7) in the presence of a palladium catalyst will also provide compounds of formula (25).

Scheme 6



In addition, compounds of formula (25) can be prepared as shown in Scheme 6. Ketone containing compounds of formula (21), when treated with compounds of formula (27), prepared via the coupling reaction of haloarylamine of formula (22) and a suitable tin or boron agent of formula (7) in the presence of a palladium catalyst, followed by treatment with sodium triacetate borohydride and Na_2SO_4 in acetic acid will provide compounds of formula (25) as described in Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6045.

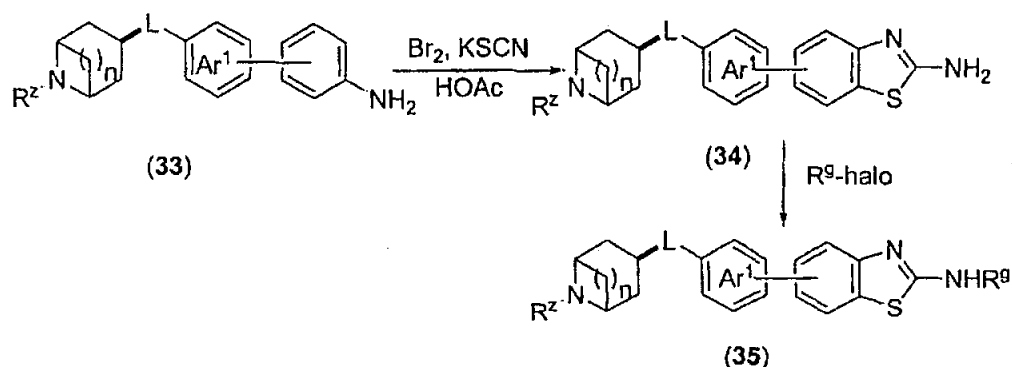
Scheme 7



Compounds of formula (31), wherein L is S and Ar^1 and Ar^2 are as defined in formula (I), can be prepared as shown in Scheme 7. Compounds of formula (29), wherein halo is bromide, chloride, or iodide, when pretreated with sodium hydride in a solvent such as but not limited to DMF followed by treatment with compounds of formula (28) will provide compounds of formula (30). Compounds of formula (30) when treated with a compound of formula (7) as described in Scheme 1, will provide compounds of formula (31), which are representative of compounds of formula (I)

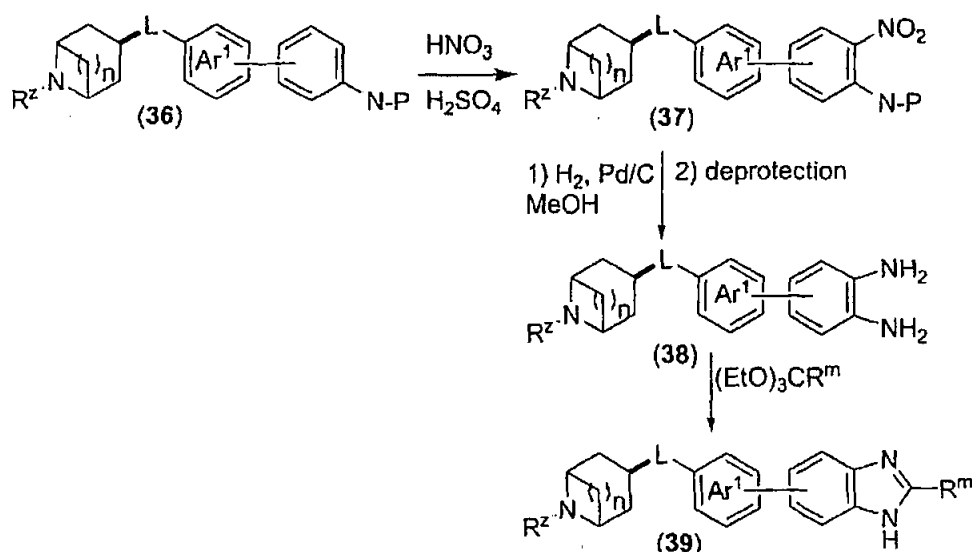
wherein L is S. Alternatively, the compound of formula (30) when treated with a hexamethylditin or diboron reagent of formula (4), such as bis(pinacolato)diboron and bis(catecholato)diboron, in the presence of a palladium catalyst will provide a compound of formula (32). Compounds of formula (32) when treated with compounds of formula (6), wherein halo is bromo, chloro or iodo, in the presence of a palladium catalyst will provide compounds of formula (31).

Scheme 8



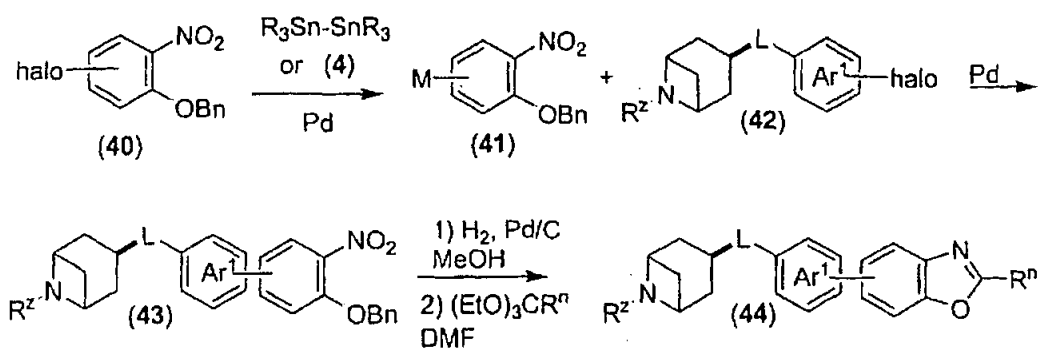
Compounds of formula (35) which are representative of compounds of formula (I), wherein L is O, S, or -N(R₄)-, Ar¹ is as previously defined in formula (I), and Ar² is an aminosubstituted benzothiazole are prepared according to the conditions outlined in Scheme 8. Compounds of formula (33) which are obtained by methods described in Schemes 1-7, wherein Ar² is substituted with -NH₂, when treated with bromine and KSCN in acetic acid will provide compounds of formula (34). Compounds of formula (34) can be further treated with the halide of a desired R^g group, wherein R^g is as defined under the scope compounds of the present invention to provide compounds of formula (35).

Scheme 9



Compounds of formula (39), wherein L is O, NH, or S; Ar^1 is as previously defined in formula (I), Ar^2 is a benzoimidazole as defined for compounds of formula (I), are prepared as outlined in Scheme 9. Compounds of formula (36), are obtained by treating compounds of formula (33) of Scheme 8, using conditions known to one skilled in the art that will incorporate a nitrogen-protecting group to the nitrogen atom of Ar^2 wherein P is *tert*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl or trialkylsilane. Compounds of formula (36) when treated with nitric acid in sulfuric acid will provide compounds of formula (37). Compounds of formula (37) when subjected to reducing conditions such as but not limited to treatment with a palladium catalyst and an atmosphere of hydrogen will reduce the nitro group to the corresponding amine, which is subjected to conditions known to one skilled in the art that will remove the nitrogen protecting group to provide compounds of formula (38). Compounds of formula (38) were then further subjected to treatment with an excess of an orthoester of formula $(EtO)_3CR^m$ will provide compounds of formula (39) wherein R^m is alkyl or aryl.

Scheme 10



Benzooxazole-containing compounds of formula (44), wherein L is O, NH, or S, Ar¹ is as previously defined in formula (I), and Rⁿ is alkyl hydrogen, or aryl, can be prepared as outlined in Scheme 10. Compounds of formula (40) can be treated with a ditin or diboron reagent of formula (4), such as hexamethylditin, bis(pinacolato)diboron and bis(catecholato)diboron, in the presence of a palladium catalyst to provide the corresponding tin or boronic acid of formula (41). Compounds of formula (41) when treated with a halogen containing compound of formula (42) in the presence of a palladium catalyst will provide compounds of formula (43). Compounds of formula (43) when treated according to conditions known to one skilled in the art that will reduce nitro groups to the corresponding amine group, followed by treatment with a Rⁿ substituted ortho ester, wherein Rⁿ is hydrogen, alkyl or aryl will provide compounds of formula (44).

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 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 may 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 may be reacted with an acid at or above room temperature to provide the desired salt, which is deposited, and collected by filtration after cooling. Examples of acids suitable for the reaction include, but are not limited to tartaric acid, lactic acid, succinic acid, as well as mandelic, atrolactic, 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 may 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 may be removed by a hydroxide ion.

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

Example 1

5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole
trifluoroacetate

Example 1A(endo)-3-(6-chloro-pyridazin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

A mixture of (endo)-tropine (Aldrich, 706 mg, 5.0 mmol), 3,6-dichloropyridazine (Aldrich, 745 mg, 5.0 mmol) and potassium t-butoxide (Aldrich, 1.12 g, 10 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 25 mL) was stirred at 60 °C under an atmosphere of nitrogen for 16 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography (150 g SiO₂, EtOAc: MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0.20) to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.03 - 2.36 (m, 8 H), 2.45 (s, 3 H), 3.38 [s (br.), 2 H], 5.40 (t, J=5.09 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=9.16 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺.

Example 1B
5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole trifluoroacetate

The mixture of Example 1A (112 mg, 0.44 mmol), 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (Aldrich, 232 mg, 0.954 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (Aldrich, 7.02 mg, 0.01 mmol) and biphenyl-2-yl-dicyclohexyl-phosphane (Strem Chemicals, 10.5 mg, 0.03 mmol) in dioxane/EtOH/Na₂CO₃ (aq., 1 M) (v. 1/1/1, 3 mL) were heated and microwaved to 150 °C and 300 watts for 15 minutes in an Emrys™ Creator microwave. The solid was filtered off with a syringe filter and the organic solution was directly purified by preparative HPLC (Gilson, column, Xterra® 5 μm, 40 x 100 mm. Eluting Solvent, MeCN / H₂O containing 0.1% v. TFA (90% to 10% over 25 minutes, Flow rate of 40 mL/minute, uv detector set to 254 nm). The fractions containing the desired product were collected and concentrated under reduced pressure and the residue was stirred in ether/ethanol (v. 10/1, 5 mL) at ambient temperature for 16 hours to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.31 - 2.60 (m, 8 H), 2.85 (s, 3 H), 3.97 [s (br.), 2 H], 5.53 - 5.62 (m, 1 H), 6.56 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 7.51 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=8.65, 1.86 Hz, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·1.05 CF₃CO₂H·0.50 C₂H₅OH: C, 58.14; H, 5.50; N, 11.74. Found: C, 58.07; H, 5.44; N, 11.75.

Example 2(endo)-3-(6-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridazin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The product from Example 1A (121 mg, 0.48 mmol) and 2-benzo[b]thiophen-5-yl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Maybridge, 219 mg, 0.84 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.33 - 2.58 (m, 8 H), 2.86 (s, 3 H), 3.94 - 4.02 (m, 2 H), 5.57 - 5.64 (m, 1 H), 7.34 (d, J=9.15 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=5.42 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=5.42 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=9.15 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 352 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₁N₃OS·1.10 CF₃CO₂H: C, 55.91; H, 4.67; N, 8.81. Found: C, 55.90; H, 4.41; N, 8.59.

Example 3(endo)-3-[6-(Benzofuran-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The product from Example 1A (131 mg, 0.52 mmol) and 1-benzofuran-5-ylboronic acid (Apollo, 166 mg, 1.02 mol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.33 - 2.64 (m, 8 H), 2.86 (s, 3 H), 3.94 - 4.02 (m, 2 H), 5.56 - 5.63 (m, 1 H), 6.96 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.82, 2.03 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=9.49 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₁N₃O₂·1.1 CF₃CO₂H: C, 57.86; H, 4.83; N, 9.12. Found: C, 58.10; H, 4.54; N, 9.06.

Example 46-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole
trifluoroacetate

The product of Example 1A (158 mg, 0.62 mmol) was coupled with indole-6-boronic acid (Frontier, 162 mg, 1.01 mol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.33 - 2.59 (m, 8 H), 2.85 (s, 3 H), 3.93 - 4.01 (m, 2 H), 5.58 (t, J=3.05 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (d, J=9.49 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₁N₄O·1.10 CF₃CO₂H: C, 57.99; H, 5.06; N, 12.18. Found: C, 58.09; H, 4.95; N, 11.97.

Example 55-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indazole
fumarateExample 5A5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazole

A flask containing 5-bromo-1H-indazole (Ref. US 2003199511, 9.45 g, 48 mmol) and bis(pinacolato)diboron (Aldrich, 15.5 g, 61 mmol) in dry DMF (160 mL) was added KOAc (16.7 g, 170 mmol). The mixture was degassed and purged with N₂ three times followed by the addition of PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (Aldrich, 985 mg, 1.21 mmol). The mixture was heated to 90°C and stirred for 24 hours. The mixture was cooled to ambient temperature, diluted with ethyl acetate (250 mL), washed with water (2 x 50 mL). The organic phase was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (400 g SiO₂, hexane : EtOAc 90 : 10, R_f=0.6) to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.36 (s, 12 H), 7.51 (dt, J=8.48, 1.02 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8.48, 1.02 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=1.02 Hz, 1 H), 8.23 (t, J=1.02 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 245 (M+H)⁺.

Example 5B

5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indazole

A mixture of Example 1A (158 mg, 0.62 mmol) and the product of Example 5A (308 mg, 1.26 mol) were treated with bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (Aldrich, 7.02 mg, 0.01 mmol) and biphenyl-2-yl-dicyclohexyl-phosphane (Strem Chemicals, 10.5 mg, 0.03 mmol) in dioxane/EtOH/Na₂CO₃ (aq., 1 M) (v. 1/1/1, 3 mL) were heated and microwaved to 150 °C and 300 watts for 15 minutes in an Emrys™ Creator microwave reactor. The mixture was cooled to ambient temperature, solid was filtered off with a syringe filter and the organic solution was directly purified by chromatography (40 g SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f=0.10) to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.02 - 2.33 (m, 8 H), 2.36 (s, 3 H), 3.25 [s (br.), 2 H], 5.47 (t, J=4.92 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.67 (dt, J=8.82, 0.85 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=8.82, 1.70 Hz, 1 H), 8.10 - 8.19 (m, 2 H), 8.36 (dd, J=1.53, 0.85 Hz, 1 H) ppm; MS(DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺.

Example 5C5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indazole fumarate

The product of Example 5B (128 mg, 0.38 mmol) was treated with fumaric acid (46 mg, 0.40 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 1:1, 5 mL) at ambient temperature for 15 hours. The mixture was filtered to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.29 - 2.61 (m, 8 H), 2.86 (s, 3 H), 3.90 - 3.99 (m, 2 H), 5.59 (t, J=4.92 Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 7.32 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J=8.82, 1.70 Hz, 1 H), 8.15 - 8.21 (m, 2 H), 8.38 (dd, J=1.70, 0.68 Hz, 1 H) ppm; MS(DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calcd. for C₁₉H₂₁N₅O·1.20 C₄H₄O₄: C, 60.22; H, 5.48; N, 14.75. Found: C, 60.03; H, 5.17; N, 14.85.

Example 61-Methyl-5-{6-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole trifluoroacetate

The product of Example 1A (121 mg, 0.48 mmol) and N-methylindole-5-boronic acid (Frontier, 175 mg, 1.0 mol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.22 - 2.70

(m, 8 H), 2.86 (s, 3 H), 3.93 - 4.03 (m, 2 H), 5.53 - 5.62 (m, 1 H), 6.57 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=9.49 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=8.65, 1.87 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=9.16 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 349 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄O·1.60 CF₃CO₂H: C, 54.75; H, 4.86; N, 10.55. Found: C, 54.69; H, 4.80; N, 10.58.

Example 7

5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole trifluoroacetate

Example 7A

5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2-trifluoromethyl-1H-indole

A mixture of 5-Bromo-2-trifluoromethyl-1H-indole (Ref. US 2005043347, 6.05 g, 22.9 mmol), bis(pinacolato)diboron (7.74 g, 30.5 mmol), KOAc (8.05 g, 82 mmol) and PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (901 mg, 1.1 mmol) in anhydrous DMF (242 mL) were processed according to the procedure outlined in Example 5A to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.36 (s, 12 H), 6.91 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 312 (M+H)⁺.

Example 7B

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

To a mixture 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) at room temperature was added diisopropyl azodicarboxylate (4.04 g, 20.0 mmol) and the resulting mixture stirred for 40 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography (140 g SiO₂, EtOAc : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f=0.30) to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.74 - 2.23 (m, 8 H), 2.38 (s, 3 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 5.23 - 5.38 (m, 1 H), 8.21 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 8.32 (d, J=8.82 Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 291 (M+H)⁺.

Example 7C

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

The product of Example 7B (5.0 g, 0.017 mol) in ethanol (10 mL) was treated with NaOH (1N, 200 mL) at room temperature for 40 hours. The mixture was extracted with the mixture of 10% isopropanol in chloroform (3 X 100 mL) and the combined extracts concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ^1H 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 7D

(exo)-3-(6-chloro-pyridazin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

The product of Example 7C (721 mg, 5.1 mmol) and 3,6-dichloropyridazine (1.04 g, 7.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1A to provide the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.87 - 2.07 (m, 4 H), 2.23 - 2.31 (m, 2 H), 2.37 (m, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 2 H), 5.54 (m, 1 H), 7.15 (d, $J=9.16$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=9.16$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH_3): 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 7E

5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole trifluoroacetate

The product of Example 7D (128 mg, 0.5 mmol) and the product of Example 7A (311 mg, 1.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.01 - 2.73 (m, 8 H), 2.85 (s, 3 H), 4.01 - 4.10 (m, 2 H), 5.64 - 5.80 (m, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.23 (d, $J=9.15$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H), 7.95 (dd, $J=8.48$, 1.70 Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=9.49$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J=1.02$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH_3): m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}\cdot 1.55 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 49.98; H, 3.92; N, 9.67. Found: C, 49.93; H, 4.09; N, 9.69.

Example 85-{6-[(*exo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole
fumarate

The product of Example 7D (154 mg, 0.61 mmol) and 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (Aldrich, 243 mg, 1.0 mmol) were treated with bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (Aldrich, 7.02 mg, 0.01 mmol) and biphenyl-2-yl-dicyclohexyl-phosphane (Strem Chemicals, 10.5 mg, 0.03 mmol) in dioxane/EtOH/ aqueous 1M Na₂CO₃ (v. 1/1/1, 3 mL) were heated and microwaved to 150 °C and 300 watts for 15 minutes in an Emrys™ Creator microwave. The mixture was cooled to ambient temperature, the solid was filtered off with a syringe filter and the organic solution was directly purified by preparative HPLC (Gilson, Xterra® column, 7 µm, 40 x 100 mm, eluting solvent, MeCN / H₂O (with 0.1 M NH₄HCO₃/NH₄OH, 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 treated with fumaric acid (65 mg, 0.57 mmol) according to the procedure of Example 5C to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.04 - 2.50 (m, 6 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 3.99 - 4.05 (m, 2 H), 5.63 - 5.78 (m, 1 H), 6.56 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 7.20 (d, J=9.15 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=9.49 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=1.02 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·1.20 C₄H₄O₄: C, 62.88; H, 5.70; N, 11.83. Found: C, 62.63; H, 5.70; N, 11.96.

Example 95-{5-[(*endo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole
bistosylateExample 9A(*endo*)-3-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

The mixture of (*endo*)-tropine (Aldrich, 2.82 g, 20 mmol), 2-chloro-5-iodo-pyridine (Aldrich, 2.39 g, 24 mmol), CuI (Strem Chemicals, 0.19 g, 1 mmol) and 1,10-phenanthroline (Aldrich, 0.36 g, 2 mmol), Cs₂CO₃ (Aldrich, 6.52 g, 20 mmol) in toluene

(anhydrous, Aldrich, 25 mL) was stirred at 110 °C for 40 hours. The mixture allowed to cool to ambient temperature and was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with water (2 x 10 mL). The organic solution was concentrated and the title compound was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0.10) to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.97 - 2.08 (d, J=14.5 Hz, 2 H), 2.13 - 2.18 (d, J=2.37 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 4.66 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.96 - 8.04 (dd, J=2.3, 1.0 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Example 9B

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole

The mixture of the product from Example 9A (150 mg, 0.59 mmol), 5-indolylboronic acid (Rsyncor, 143.3 mg, 0.89 mmol), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6.8 mg, 0.006 mmol) and K₂CO₃ (2 M, 1 mL) was heated to 85 °C in dioxane(4 mL) for 12 hours. The mixture was cooled to ambient, filtered and purified by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 column, 30x100 mm, eluting solvents, MeCN / H₂O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v. 90/10 to 10/90 over 20 min.), flow rate 40 mL/min, uv, 250 nm] to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.94 - 2.06 (m, 2 H), 2.06 - 2.27 (m, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.21 [s(br.), 2 H], 4.67 (t, J=4.75 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J=3.05, 1.00 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=8.82, 3.05 Hz, 1 H), 7.45 (dt, J=8.48, 0.7 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8.65, 1.87 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.82, 0.70 Hz, 1 H), 7.99 - 8.08 (m, 1 H), 8.18 (d, J=3.05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

Example 9C

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole bistosylate

The product of Example 9B (40 mg, 0.12 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0.2mmol) in a mixture of 25 % isopropanol in iso-propylacetate (5 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was filtered to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.25-2.56 (m, 13 H), 2.77 - 2.89 (m, 4 H), 3.87 - 4.03 (m, 2 H), 4.90-2.04 (m, 1H), 6.66

(dd, $J=3.1, 0.7$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=8.10$ Hz, 4H), 7.43 (d, $J=3.39$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.68 (d, $J=8.14$ Hz, 4 H), 8.10 - 8.17 (m, 1 H), 8.22 - 8.38 (m, 2 H), 8.46 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 2.05 \text{ C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 2.00 \text{ H}_2\text{O}$: C, 57.52; H, 6.17; N, 5.72. Found: C, 57.88; H, 5.99; N, 5.33.

Example 10

(endo)-3-(6-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane bistosylate

Example 10A

2-Benzo[b]thiophen-5-yl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane

A mixture of 5-bromo-benzo[b]thiophene (Maybridge, 4.26 g, 0.0200 mol), bis(pinacolato)diboron (Aldrich, 6.09 g, 0.0240 mol) and potassium acetate (Aldrich, 2.94 g, 0.0300 mol) in 1,4-dioxane (Aldrich, 50 mL) was degassed and purged with N_2 three times. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300 mg, 0.4 mmol, Aldrich) was added and the solution was heated to 100°C for 20 hours. The mixture was then cooled to room temperature, diluted with 300 mL of EtOAc and washed with brine (2 x 20 mL). The organic solution was concentrated under reduced pressure and the residue was chromatographed to provide the title product. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 - 1.41 (s, 12 H), 7.35 (d, $J=5.50$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=5.70$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.14$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.14$ Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 278 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Example 10B

(endo)-3-(6-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

The product from Example 9A (150 mg, 0.59 mmol) and the product of 10A (231.6 mg, 0.89 mmol) was treated with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich, 6.8 mg, 0.006 mmol) according to the procedure of outlined in Example 9B. The title product was purified by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 column, 30x100 mm, eluting solvents, MeCN / H_2O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium

hydroxide) (v. 90/10 to 10/90 over 20 min.), flow rate 40 mL/min, uv, 250 nm]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 2.06 - 2.28 (m, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.21 [s(br.), 2 H], 4.70 (t, $J=5.26$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.61 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 2 H), 7.94 - 8.02 (m, 1 H), 8.25 (d, $J=2.71$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 10C

(endo)-3-(6-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane bistosylate

The product of Example 10B (70 mg, 0.20 mmol) was treated with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 38 mg, 0.2mmol) in a mixture of 25% isopropanol in isopropyl acetate as outlined in Example 9C. The mixture was filtered to provide the titled compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.35 (s, 6 H), 2.48-2.62 (m, 8 H), 2.78 (s, 3H), 3.88 - 4.05 (m, 2 H), 5.02 (t, $J=4.58$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=7.80$ Hz, 4 H), 7.55 (d, $J=5.76$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=8.48$ Hz, 4 H), 7.75 - 7.84 (m, 2 H), 8.12 - 8.22 (m, 2 H), 8.29 (d, $J=9.20$ Hz, 1 H) 8.37 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OS}\cdot 2.00 \text{ C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 1.00 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58.97; H, 5.66; N, 3.93. Found: C, 58.86; H, 5.61; N, 5.71.

Example 11

5-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole tosylate

Example 11A

(exo)-3-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane tosylate

To the mixture of (endo)-tropine (Aldrich, 2.82 g, 20 mmol), 2-chloro-5-hydroxypyridine (Aldrich, 1.29 g, 10 mmol) and Ph_3P (Aldrich, 5.24 g, 20 mmol) was added diisopropyl azadicarboxylate (Aldrich, 4.04 g, 20 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 100 mL) and the mixture was stirred for two days. The mixture was concentrated under reduced pressure and the title product was purified by chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH : $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 90:10:1, R_f 0.40) as solid (1.98 g, yield, 78.3%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.63 - 1.92 (m, 4 H), 1.97 - 2.20 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 3.34 (s, 2 H), 4.51 - 4.75 (m, 1 H), 7.27 - 7.37 (dd, $J=8.80, 0.7$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.49 (dd, $J=8.80, 3.00$

Hz, 1 H), 8.01 (d, J=3.05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Example 11B

5-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole

The mixture of the product from Example 11A (150 mg, 0.59 mmol), 5-Indolylboronic acid (Rsyncor, 143.3 mg, 0.89 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6.8 mg, 0.006 mmol) and K₂CO₃ (2 M, 1 mL) in dioxane (4 mL) was stirred at 85 °C for 12 hours according to the procedure of outlined in Example 9B. The title product was purified by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 column, 30x100 mm, eluting solvents, MeCN / H₂O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v. 90/10 to 10/90 over 20 min.), flow rate 40 mL/min, uv, 250 nm]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.61 - 1.97 (m, 4 H), 2.00 - 2.23 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 3.22 - 3.38 (m, 2 H), 4.56 - 4.78 (m, 1 H), 6.51 (d, J=4.07 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 2 H), 7.62 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.21 (d, J=2.37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

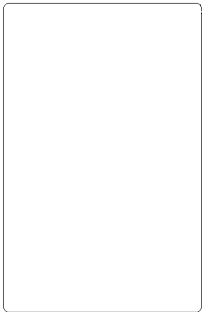
Example 11C

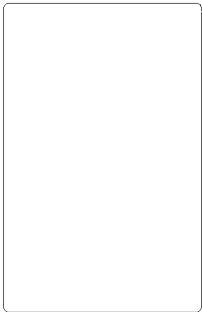
5-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole tosylate

The product of Example 11B (50 mg, 0.15 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0.2 mmol) in a mixture of 25% isopropanol in isopropyl acetate (5 mL) at ambient temperature for 10 hours according to the procedure of Example 9C. The mixture was filtered to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.90 - 2.13 (m, 2 H), 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 2.33-2.42 (m, 5H), 2.44 - 2.58 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 4.02 [s (br.), 2 H], 4.86 - 5.03 (m, 1 H), 6.53 (dd, J=3.22, 0.85 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.47 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.70 (dt, J=8.10, 1.80 Hz, 2 H), 7.82 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=3.05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₃O·1.00 C₇H₈SO₃·1.00 H₂O: C, 64.22; H, 6.35; N, 8.02. Found: C, 64.07; H, 6.16; N, 7.69.

Example 12

(exo)-3-[6-(Benzofuran-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane





Example 154-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole
bistrifluoroacetate

The product of Example 11A (130 mg, 0.52 mmol) and indole-4-boronic acid (Apollo, 165 mg, 1.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.03 - 2.64 (m, 8 H), 2.85 (s, 3 H), 4.00 - 4.10 (m, 2 H), 5.02 - 5.16 (m, 1 H), 6.70 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 7.25 - 7.40 (m, 2 H), 7.44 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 8.01 - 8.17 (m, 2 H), 8.50 (d, J=2.71 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₃O·2.00 C₂F₃O₂H: C, 53.48; H, 4.49; N, 7.48. Found: C, 53.29; H, 4.17; N, 7.35.

Example 164-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-phenylamine
bistrifluoroacetateExample 16A4-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-phenylamine

The product of Example 11A (379 mg, 1.5 mmol) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamine (Aldrich, 552 mg, 2.5 mmol) were processed according to the procedure of Example 5B. The mixture was purified by chromatography (140 g SiO₂, EtOAc : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1) to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.76 - 1.91 (m, 4 H), 2.08 - 2.21 (m, 4 H), 3.35 - 3.42 [s (br.), 2 H], 4.62 - 4.76 (m, 1 H), 6.73 - 6.81 (m, 2 H), 7.42 (dd, J=8.81, 3.05 Hz, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 3 H), 8.15 (d, J=2.37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 310 (M+H)⁺.

Example 16B4-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-phenylamine
bistrifluoroacetate

The product of Example 16A (135 mg, 0.44 mmol) was repurified by preparative HPLC (Gilson, Xterra® column, 5 μm, 40 x 100 mm. Eluting Solvent, MeCN / H₂O (with 0.1% v. TFA) (v. 90/10 to 10/90 over 25 min.) Flow rate, 40 mL/min., uv, 254 nm).

The fractions of the desired product were collected and concentrated under reduced pressure and the residue was stirred in Ether/Ethanol (v. 10/1, 5 mL) at room temperature for 16 hours. The mixture was filtered to provide the bis trifluoroacetate salt. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.99 - 2.56 (m, 8 H), 4.03 [s (br.), 2 H], 4.93 - 5.07 (m, 1 H), 6.96 - 7.07 (m, 2 H), 7.73 - 7.86 (m, 3 H), 7.88 - 7.98 (m, 1 H), 8.32 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 2.30 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 49.58; H, 4.46; N, 7.53. Found: C, 49.58; H, 4.36; N, 7.44.

Example 17

5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole tosylate

Example 17A

(endo)-3-(5-Bromo-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

(endo)-Tropine (Aldrich, 282 mg, 2 mmol) was treated with $^t\text{BuOK}$ (Aldrich, 224 mg, 2 mmol) in THF(20 mL) at ambient temperature for 1 hour followed by the addition of 3,6-dibromopyridine (Aldrich, 569 mg, 2.4 mmol). The mixture was stirred at 60°C for additional 10 hours and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CHCl_3 /isopropanol (10 : 1, 50 mL) and washed with brine (2 x 5 mL). The organic solution was concentrated under reduced pressure and the title compound was purified by chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH : $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 90:10:1, R_f : 0.10). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.93 (d, $J=14.50$ Hz, 2 H), 2.02 - 2.23 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 3.17 [s (br.), 2 H], 5.16 (t, $J=5.26$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J=8.81, 2.71$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=2.71$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 17B

5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole

The mixture of the product from Example 17A (150 mg, 0.50 mmol), 5-indolylboronic acid (Rsyncor, 121.9 mg, 0.75 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich, 6.8 mg, 0.006 mmol) and K_2CO_3 (2 M, 1 mL) in dioxane(4 mL) was stirred at 85 °C for 12 hours according to the procedure of outlined in Example 9B. The title product was purified by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 column, 30x100 mm, eluting solvents, MeCN /

H₂O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v. 90/10 to 10/90 over 20 min.), flow rate 40 mL/min, uv, 250 nm]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.01 (d, J=14.30 Hz, 2 H), 2.06 - 2.28 (m, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.17 - 3.26 (m, 2 H), 5.19 (t, J=5.26 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.96 (dd, J=8.65, 2.54 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=2.03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

Example 17C

5-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole bistosylate

The product of Example 11B (40 mg, 0.15 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0.2mmol) in a mixture of 25% isopropanol in isopropyl acetate (5 mL) at ambient temperature for 10 hours according to the procedure outlined in Example 9C. The mixture was filtered to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.32-2.58 (m, 14 H), 2.81 - 2.88 (s, 3 H), 3.89 - 4.01 (m, 2 H), 5.27 - 5.41 (m, 1 H), 6.52 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.80 Hz, 4 H), 7.35 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.14 Hz, 4 H), 7.79 (s, 1 H), 8.24 (dd, J=8.65, 2.54 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.71 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₃O·2.20 C₇H₈SO₃·2.00 H₂O: C, 58.42; H, 6.01; N, 5.62. Found: C, 58.02; H, 5.84; N, 5.31.

Example 18

(endo)-3-(5-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane tosylate

Example 18A

(endo)-3-(5-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

The mixture of Example 17A (150 mg, 0.50 mmol), the product of Example 10A (197.0 mg, 0.75 mmol), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6.8 mg, 0.006 mmol) and K₂CO₃ (2 M, 1

mL) in dioxane(4 mL) was processed according to the procedure outlined in Example 9B. The title product was purified by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 column, 30x100 mm, eluting solvents, MeCN / H₂O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v. 90/10 to 10/90 over 20 min.), flow rate 40 mL/min, uv, 250 nm]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.99 (d, J=14.50 Hz, 1 H), 2.03 - 2.28 (m, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 3.14 - 3.25 (m, 2 H), 5.23 (t, J=5.26 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=5.43 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=5.43 Hz, 1 H), 7.91 - 8.09 (m, 3 H), 8.42 (d, J=1.70 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 351 (M+H)⁺.

Example 18B

(endo)-3-(5-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane tosylate

The product of Example 18A (60 mg, 0.17 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0.2 mmol) in a mixture of 25% isopropanol in isopropyl acetate (5 mL) at ambient temperature for 10 hours according to the procedure outlined in Example 9C. The mixture was filtered to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.34-2.45 (m, 9 H), 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.88 - 4.00 (m, 2 H), 5.39 (t, J=4.41 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.80 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=5.43 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=5.76 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.48 Hz, 2 H), 8.00 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=8.82, 2.37 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 351 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₂OS·1.10 C₇H₈SO₃·1.00 H₂O: C, 61.79; H, 5.93; N, 5.02. Found: C, 61.44; H, 5.63; N, 4.68.

Example 19

5-{6-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole fumarate

Example 19A

(exo)-3-(5-Bromo-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

The product of Example 7C (721 mg, 5.1 mmol) and 2,5-dibromopyridine (1.66

g, 7.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1A to provide the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.88 - 2.47 (m, 8 H), 2.74 (s, 3 H), 3.82 - 3.90 (m, 2 H), 5.34 - 5.48 (m, 1 H), 6.71 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J=8.82$, 2.71 Hz, 1 H), 8.20 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3): 2997 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 19B

5-{6-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole fumarate

The product of Example 19A (129 mg, 0.434 mmol) and 5-indolylboronic acid (165 mg, 1.02 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.97 - 2.12 (m, 2 H), 2.20 - 2.46 (m, 4 H), 2.48 - 2.60 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.96 - 4.07 (m, 2 H), 5.43 - 5.60 (m, 1 H), 6.49 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 6.82 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=8.14$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H), 7.95 (dd, $J=8.65$, 2.54 Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3): m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 1.10\text{C}_4\text{O}_4\text{H}_4\cdot 1.00\text{H}_2\text{O}$: C, 63.67; H, 6.18; N, 8.77. Found: C, 63.77; H, 6.26; N, 8.64.

Example 20

[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine
bis(hydrochloride)

Example 20A

(6-Chloro-pyridin-3-yl)-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine

A mixture of tropinone (Aldrich, 2.78 g, 20 mmol), 6-chloro-pyridin-3-ylamine (Aldrich, 2.83 g, 22 mmol), Na₂SO₄ (anhydrous, Aldrich, 21.3 g, 150 mmol) and NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 8.48 g, 40 mmol) in HOAc (50 mL) at ambient temperature was stirred for 15 hours. The mixture was filtered and the filtrate washed with EtOH (2 x 10 mL). The organic solution was concentrated under reduced pressure and the title compound obtained by purified using chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂: MeOH: NH₃·H₂O, 90:10:2, R_f 0.10). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.16 (d, J=15.26 Hz, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 2.37 - 2.60 (m, 4 H), 2.81 (s, 3 H), 3.65 (t, J=5.93 Hz, 1 H), 3.79 - 3.98 (m, J=2.71 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.50, 3.00 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=2.71 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺, 252 (M+H)⁺.

Example 20B

[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine

The mixture of Example 20A (250 mg, 1.0 mmol), 5-indolylboronic acid (Rsyscor, 241.0 mg, 1.50 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (Aldrich, 10.0 mg, 0.01 mmol) and biphenyl-2-yl-dicyclohexyl-phosphane (Strem Chemicals, 11.0 mg, 0.03 mmol) in dioxane/EtOH/ 1M aqueous Na₂CO₃ (v. 1/1/1 3 mL) were heated and microwaved to 130 °C and 300 watts for 15 minutes in an Emry™ Creator microwave. The mixture was filtered through a syringe filter and the liquid was purified by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 column, 30x100 mm, eluting solvents, MeCN / H₂O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v. 90/10 to 10/90 over 20 min.), flow rate 40 mL/min, uv, 250 nm] to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.88 (d, J=15.20 Hz, 2 H) 2.05 - 2.18 (m, 4 H), 2.18 - 2.31 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.26 [s (br.), 2 H], 3.60 (t, J=6.44 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.82, 2.71 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=3.05 Hz, 1 H),

7.42 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.49 - 7.64 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 333 (M+H)⁺.

Example 20C

[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine
bis(hydrochloride)

The solution of Example 20B (160 mg, 0.48 mmol) in EtOAc (10.0 mL) at ambient temperature was treated with 4M hydrochloric acid in dioxane (0.5 mL, 2.0 mmol) for 10 hours. The title compound was obtained by filtration. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.25 (d, J=15.65 Hz, 2 H), 2.32 - 2.53 (m, 4 H), 2.54 - 2.64 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.83 (t, J=6.14 Hz, 1 H), 3.97 [s (br.), 2 H], 6.63 (d, J=3.07 Hz, 1 H), 7.40-7.41 (m, 1 H), 7.54 (dd, J=8.60, 1.90 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 7.83 - 7.95 (m, 2 H), 8.06 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=8.90 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺.
Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄ · 2.30 HCl · 3.35 H₂O: C, 52.92; H, 6.98; N, 11.75.
Found: C, 52.87; H, 6.78; N, 11.35.

Example 21

[6-(Benzofuran-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine
fumarate

The product of Example 20A (136 mg, 0.54 mmol) and 1-benzofuran-5-ylboronic acid (Aldrich, 185 mg, 1.14 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.14 - 2.57 (m, 8 H), 2.83 (s, 3 H), 3.74 (t, J=5.93 Hz, 1 H), 3.90 [s (br.), 2 H], 6.69 (s, 2 H), 6.89 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.65, 2.88 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 7.99 - 8.07 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺.

Example 22[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[6-(2-trifluoromethyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine bistrifluoroacetate

The product of Example 20A (130 mg, 0.52 mmol) and the product of Example 7A (262 mg, 0.84 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.17 - 2.62 (m, 8 H), 2.84 (s, 3 H), 3.82 (t, J=5.93 Hz, 1 H), 3.96 [s (br.), 2 H], 7.06 (s, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 3 H), 7.95 (d, J=2.71 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 401 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₂H₂₂F₃N₃O · 2.00 CF₃CO₂H · 0.70 NH₄OH: C, 47.75; H, 4.24; N, 7.92. Found: C, 47.69; H, 3.91; N, 8.14.

Example 23[6-(1H-Indazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumurate

The product of Example 20A (128 mg, 0.51 mmol) and the product of Example 5A (205 mg, 0.84 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.11 - 2.55 (m, 8 H), 2.79 (s, 3 H), 3.73 (t, J=5.93 Hz, 1 H), 3.85 [s (br.), 2 H], 6.67 (s, 3 H), 7.13 (dd, J=8.65, 2.88 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.82, 1.70 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=2.71 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₀H₂₃N₅ · 1.50 C₄O₄H₄ · 1.00 NH₄OH: C, 57.55; H, 6.32; N, 15.49. Found: C, 57.46; H, 6.26; N, 15.55.

Example 24[6-(1H-Indol-4-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarate

The product of Example 20A (130 mg, 0.52 mmol) and indole-4-boronic acid (Apollo, 165 mg, 1.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.16 - 2.60 (m, 8 H), 2.84 (s, 3 H), 3.76 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 3.88 - 3.95 [s (br.), 2 H], 6.69 (s, 2 H), 6.70 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.14 - 7.32 (m, 4 H), 7.40 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.48 Hz, 1 H),

8.06 (d, J=2.71 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄·1.40 C₄O₄H₄·0.90 H₂O: C, 62.50; H, 6.19; N, 10.96. Found: C, 62.40; H, 6.17; N, 11.04.

Example 25

[(endo)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine

Example 25A

(endo)-3-(6-Chloro-pyridin-3-ylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane]-8-carboxylic acid

tert-butyl ester

The mixture of 3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (Fluka, 3.50 g, 15.50 mmol), 6-chloro-pyridin-3-ylamine (Aldrich, 2.20 g, 17.1 mmol), Na₂SO₄ (anhydrous, Aldrich, 16.6 g, 116 mmol) and NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 6.59 g, 31.1 mmol) in HOAc (40 mL) was stirred at ambient temperature for 15 hours according to the procedure outlined in Example 20A. The title compound was purified by chromatography (SiO₂, hexane : EtOAc, 50 : 50, R_f 0.40). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.41 - 1.56 (m, 9 H), 1.58 - 2.90 (m, 8 H) 4.13 - 4.33 (m, 1 H), 4.37 - 4.54 (m, 2 H), 7.00 (dd, J=8.81, 3.05 Hz, 0.5 H), 7.15 (d, J=8.14 Hz, 0.5 H), 7.26 (dd, J=8.30, 3.10 Hz, 0.5 H) 7.41 (d, J=8.48 Hz, 0.5 H), 7.68 (d, J=3.05 Hz, 0.5 H) 7.84 (d, J=2.37 Hz, 0.5 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+H)⁺, 338 (M+H)⁺.

Example 25B

[(endo)- 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-(6-chloro-pyridin-3-yl)-amine

The product of Example 25A (2.92 g, 8.7 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (5 mL) in dichloromethane (20 mL) at ambient temperature for 4 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:2, R_f 0.10) to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.71 - 1.94 (m, 4 H) 2.03 - 2.22 (m, 4 H), 3.42 - 3.64 (m, 3 H), 6.98 (dd, J=8.82, 3.05 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=3.05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺, 240 (M+H)⁺.

Example 25C

[(endo)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine

The product of Example 20A (250 mg, 1.0 mmol), 5-indolylboronic acid (Rsycor, 241.0 mg, 1.50 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (Aldrich, 10.0 mg, 0.01 mmol) and biphenyl-2-yl-dicyclohexyl-phosphane (Strem Chemicals, 11.0 mg, 0.03 mmol) in dioxane/EtOH/ 1M aqueous Na₂CO₃ (1/1/1 3 mL) were heated and microwaved to 130 °C and 300 watts for 15 minutes in an Emry™ Creator microwave. The solid was filtered off with a syringe filter and the liquid was purified by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 column, 30x100 mm, eluting solvents, MeCN / H₂O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v. 90/10 to 10/90 over 20 min.), flow rate 40 mL/min, uv, 250 nm] to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.96 - 2.17 (m, 4 H), 2.20 - 2.52 (m, 4 H), 3.71 (t, J=6.1 Hz, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 2 H), 6.49 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.82, 3.05 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.92 - 8.00 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺.

Example 26[6-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarateExample 26A[2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-trifluoroacetamide

A mixture of N-(4-Bromo-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoro-acetamide (ref. US 2005-0043347, 4.23 g, 15.0 mmol), bis(pinacolato)diboron (Aldrich, 5.07 g, 20 mmol), KOAc (Aldrich, 5.27 g, 53.7 mmol) and PdCl₂(dppf):CH₂Cl₂ (Aldrich, 203 mg, 0.25 mmol) in anhydrous dioxane (50 mL) at 100°C for 72 hours. The mixture was cooled to ambient temperature, diluted with EtOAc (150 mL), washed with water (2 x 25 mL). The organic solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (140 g SiO₂, hexane : EtOAc, 80:20, R_f 0.6) to provide the titled compound. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 12 H), 2.31 (s, 3 H), 7.66 - 7.80 (m, 3 H), 7.90 (d, J=8.14 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 347 (M+NH₄)⁺.

Example 26B

[6-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarate

The product of Example 20A (130 mg, 0.52 mmol) and the product of Example 26A (277 mg, 0.84 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.12 - 2.57 (m, 11 H), 2.82 (s, 3 H), 3.71 (t, J=6.10 Hz, 1 H), 3.85 - 3.94 (m, 2 H), 6.69 (s, 2 H), 6.77 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.65, 2.88 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.14, 2.37 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.53 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=2.71 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 323 (M+H)⁺.

Example 27

[4-(1H-Indol-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarate

Example 27A

(4-Bromo-phenyl)-(3-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-amine

Tropinone (Aldrich, 2.78 g, 20 mmol) and p-bromoaniline (Aldrich, 3.78 g, 22 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 20A to provide the title compound. The title compound was purified by chromatography (140 g SiO₂, EtOAc: MeOH (v. 2% NH₃·H₂O), 50:50, R_f 0.25). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-D₄) δ 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 2.00 - 2.22 (m, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 3.14 [s (br.), 2 H], 3.46 (t, J=6.61 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=8.81 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=9.15 Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺ 295 (M+H)⁺.

Example 27B

[4-(1H-Indol-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarate

The product of Example 27A (134 mg, 0.45 mmol) and 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indole (Aldrich, 198 mg, 0.81 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.16 - 2.60 (m, 8 H), 2.82 (s, 3 H), 3.72 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 3.89 [s (br.), 2 H], 6.44 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 6.66 - 6.74 (m, 5.3 H), 7.21 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.46 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=1.02

Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₂H₂₅N₃·1.65 C₄O₄H₄: C, 65.68; H, 6.09; N, 8.03. Found: C, 65.62; H, 6.40; N, 8.14.

Example 28

[4-(1H-Indazol-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarate

The product of Example 27A (134 mg, 0.45 mmol) and the product of Example 5A (265 mg, 1.08 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.14 - 2.61 (m, 8 H), 2.82 (s, 3 H), 3.72 (t, J=5.93 Hz, 1 H), 3.89 [s (br.), 2 H], 6.67 - 6.77 (m, 5 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄·1.48 C₄O₄H₄: C, 64.12; H, 5.98; N, 11.11. Found: C, 64.00; H, 5.98; N, 11.22.

Example 29

[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[4-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-phenyl]- amine fumarate

The product of Example 27A (128 mg, 0.43 mmol) and N-methylindole-5-boronic acid (Frontier, 142 mg, 0.81 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.12 - 2.63 (m, 8 H), 2.82 (s, 3 H), 3.72 (t, J=5.93 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.88 [s (br.), 2 H], 6.42 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 6.66 - 6.74 (m, 4 H), 7.13 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=1.0 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=8.48 Hz, 2 H), 7.67 (t, J=1.20 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 346 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₃H₂₇N₃·1.10 C₄O₄H₄: C, 69.55; H, 6.69; N, 8.88. Found: C, 69.29; H, 6.76; N, 8.85.

Example 30(4-Benzo[b]thiophen-5-yl-phenyl)-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine trifluoroacetate

The product of Example 27A (129 mg, 0.44 mmol) and 2-benzo[b]thiophen-5-yl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Maybridge, 189 mg, 0.73 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.17 - 2.60 (m, 8 H), 2.82 (s, 3 H), 3.73 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 3.90 [s (br.), 2 H], 6.73 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=5.76 Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 4 H), 7.88 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.70 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 349 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₂H₂₄N₂S·1.10 C₂F₃O₂H: C, 61.33; H, 5.34; N, 5.91. Found: C, 61.03; H, 5.34; N, 5.76.

Example 31[4-(Benzofuran-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarate

The product of Example 27A (135 mg, 0.46 mmol) and 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzofuran (Maybridge, 189 mg, 0.77 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.15 - 2.60 (m, 8 H), 2.82 (s, 3 H), 3.72 (t, J=5.93 Hz, 1 H), 3.88 [s (br.), 2 H], 6.65 - 6.76 (m, 4 H), 6.83 (d, J=2.71 Hz, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 4 H), 7.69 - 7.75 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₂H₂₄N₂O·1.15 C₄O₄H₄: C, 68.57; H, 6.19; N, 6.01. Found: C, 68.42; H, 6.17; N, 6.02.

Example 32[4-(1H-Indol-4-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine fumarate

The product of Example 27A (125 mg, 0.42 mmol) and indole-4-boronic acid (Apollo, 131 mg, 0.81 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.11 - 2.68 (m, 8 H), 2.83 (s, 3 H), 3.74 (t, J=8.31 Hz, 1 H), 3.89 [s (br.), 2 H] 6.58 (dd, J=3.39, 1.02 Hz, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 6.74 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 6.99 (dd, J=7.12, 1.02 Hz, 1 H), 7.08 -

7.15 (m, 1 H), 7.23 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.81 Hz, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₂H₂₅N₃·1.00 C₄O₄H₄: C, 69.78; H, 6.53; N, 9.39. Found: C, 70.17; H, 6.69; N, 9.58.

Example 33

[3-(1H-Indol-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine
fumarate

Example 33A

(3-Bromo-phenyl)-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine

Tropinone (696 mg, 5.0 mmol) and m-bromoaniline (946 mg, 5.5 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 20A to provide the title compound. The title compound was purified by chromatography [140 g SiO₂, EtOAc: MeOH (v. 2% NH₃·H₂O), 50:50, R_f=0.25]. ¹H NMR (300 MHz, MeOH-D₄) δ 1.72 - 2.23 (m, 8 H), 2.29 (s, 3 H), 3.14 [s (br.), 2 H], 3.47 (t, J=6.44 Hz, 1 H), 6.46 - 6.52 (ddd, J=8.20, 2.00, 1.00 Hz, 1 H), 6.64 - 6.72 (m, 2 H), 6.92 - 7.02 (t, J=8.10 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺, 295 (M+H)⁺.

Example 33B

[3-(1H-Indol-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine
fumarate

The product of Example 33A (128 mg, 0.43 mmol) and indole-5-boronic acid (165 mg, 1.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.19 - 2.61 (m, 8 H), 2.81 (s, 3 H), 3.75 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 3.83 - 3.92 (m, 2 H), 6.47 (dd, J=3.05, 0.70 Hz, 1 H), 6.55 (ddd, J=7.10, 2.60, 0.70 Hz, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 6.89 (t, J=2.03 Hz, 1 H), 6.96 (ddd, J=7.80, 1.70, 1.00 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 7.10 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.50, 1.70 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=8.40 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=1.70, 0.70 Hz 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₂H₂₅N₃·1.10 C₄ H₄O₄·0.40 C₄H₈O₂: C, 68.03; H, 6.65; N, 8.50. Found: C, 67.68; H, 6.85; N, 8.78.

Example 34[3-(1H-Indol-4-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine
trifluoroacetate

The product of Example 33A (128 mg, 0.43 mmol) and indole-4-boronic acid (Apollo, 168 mg, 1.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.22 - 2.64 (m, 8 H), 2.81 (s, 3 H), 3.74 (t, J=5.42 Hz, 1 H), 3.87 - 3.93 (m, 2 H), 6.57 - 6.67 (m, 2 H), 6.92 (t, J=2.10 Hz, 1 H), 6.99 (dt, J=7.80, 1.00 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=7.56 Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.35 (d, J=8.14 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₂H₂₅N₃·1.10 CF₃CO₂H·0.60 EtOH: C, 62.96; H, 6.18; N, 8.67. Found: C, 62.85; H, 5.98; N, 8.65.

Example 355-{6-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-2-
trifluoromethyl-1H-indole trifluoroacetate

The product of Example 1A (89 mg, 0.35 mmol) and the product of Example 7A (299 mg, 0.96 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.22 - 2.67 (m, 8 H), 2.86 (s, 3 H), 3.93 - 4.01 [s (br), 2 H], 5.55 - 5.62 (m, 1 H), 7.02 (t, J=1.02 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=9.15 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.81 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.82, 1.70 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=9.49 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 403 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₁H₂₁F₃N₄O·1.53CF₃CO₂H: C, 50.09; H, 3.94; N, 9.71. Found: C, 50.07; H, 3.94; N, 9.66.

Example 364-{6-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole
fumarate

The product of Example 7D (129 mg, 0.51 mmol) and indole-4-boronic acid (Apollo, 161 mg, 1.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.05 - 2.50 (m, 6 H), 2.66 (ddd, J=14.92, 5.76, 3.05 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 4.03 (dd, J=3.73, 3.05 Hz, 2 H), 5.67 - 5.83 (m, 1 H), 6.79 (dd, J=3.22, 0.85 Hz, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.37 (d,

J=3.05 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=7.29, 0.85 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=9.15 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·1.20 C₄H₄O₄: C, 62.88; H, 5.70; N, 11.83. Found: C, 62.90; H, 5.53; N, 11.79.

Example 37

5-{6-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole fumarate

Example 37A

(exo)-3-(5-Bromo-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

The product of Example 7C (721 mg, 5.1 mmol) and 2,5-dibromo-pyridine (Aldrich, 1.66 g, 7.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 1A to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.90 - 2.46 (m, 8 H), 2.74 (s, 3 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 5.34 - 5.48 (m, 1 H), 6.71 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.82, 2.71 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=2.37 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 299 (M+H)⁺ 297 (M+H)⁺.

Example 37B

5-{6-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole fumarate

The product of Example 37A (129 mg, 0.43 mmol) and indole-5-boronic acid (Ryscor Inc., 165 mg, 1.0 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.96 - 2.62 (m, 8 H), 2.84 (s, 3 H), 3.97 - 4.04 (m, 2 H), 5.44 - 5.58 (m, 1 H), 6.49 (dd, J=3.22, 0.85 Hz, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 6.82 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=8.65, 2.54 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=2.03 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₃O·1.10 C₄H₄O₄·1.00 H₂O: C, 63.67; H, 6.18; N, 8.77. Found: C, 63.77; H, 6.26; N, 8.64.

Example 38

5-{6-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole bisfumarate

The product of Example 37A (129 mg, 0.43 mmol) and 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2-trifluoromethyl-1H-indole (Aldrich, 319 mg, 1.02 mmol) were treated according to the procedure outlined in Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.92 - 2.63 (m, 8 H), 2.85 (s, 3 H), 4.02 [s (br), 2 H], 5.46 - 5.61 (m, 1 H), 6.71 (s, 4 H), 6.84 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=8.65, 2.54 Hz, 2 H), 8.40 (d, J=2.03 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 402 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₂H₂₂F₃N₃O·2.00C₄H₄O₄: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63. Found: C, 56.98; H, 5.09; N, 6.29.

Example 39

4-{6-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole fumarate

The product of Example 7D (129 mg, 0.51 mmol) was coupled with indole-4-boronic acid (Apollo, 161 mg, 1.0 mmol) to give the free base of the title compound (150 mg, 0.45 mmol). It was then treated with fumaric acid (52.0 mg, 0.45 mmol) according to the procedure of Example of 5C to give the title compound as white solid. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.05 - 2.49 (m, 6 H) 2.60 - 2.71 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 4.01 - 4.07 (m, 2 H) 5.69 - 5.81 (m, 1 H) 6.69 (s, 2 H) 6.79 (dd, J=3.22, 0.85 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.37 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=7.29, 0.85 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.15 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·1.2C₄O₄H₄: C, 62.88; H, 5.70; N, 11.83. Found: C, 62.90; H, 5.53; N, 11.79.

Example 40

6-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole
hydrochloride

Example 40A

6-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole

Under N₂, the mixture of the product from Example 11A (240 mg, 0.95 mmol) was coupled with 6-indolylboronic acid (Frontier Scientific, 229 mg, 1.42 mmol) according to the procedure of Example 11B to provide the title product. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.72 - 1.93 (m, 4 H), 2.00 - 2.25 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 3.23-3.35 (m, 2H), 4.56 - 4.82 (m, 1 H), 7.29 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=2.71 Hz, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.53 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.52 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.22 (d, J=3.05 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

Example 40B

6-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole
hydrochloride

The product of Example 40A (210 mg, 0.63 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.5 mL, 2.0 mmol) EtOAc (10 mL) at ambient temperature for 10 hours and concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.14-2.32 (m, 2 H), 2.26 - 2.49 (m, 4 H), 2.49 - 2.65 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 3.99 - 4.18 (m, 2 H), 5.07 - 5.31 (m, 1 H), 6.60 (d, J=4.07 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.82 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.35 (d, J=2.71 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₃O·1.00 HCl·1.20 H₂O: C, 64.42; H, 6.80; N, 10.73. Found: C, 64.54; H, 6.61; N, 10.89.

Example 415-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylateExample 41A5-Bromo-pyrazin-2-ylamine

To the solution of 2-aminopyrazine (Aldrich, 4.75 g, 50 mmol) in anhydrous MeCN (Aldrich, 50 mL) was slowly added the solution of N-bromosuccinimide (Aldrich, 8.90 g, 50 mmol) in MeCN (anhydrous, 50 mL) at 0-10°C. The reaction mixture was then stirred at ambient temperature and quenched with saturated Na₂S₂O₃ (5.0 mL). The mixture was concentrated and the residue was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined extracts were concentrated and the title compound was purified by chromatography (SiO₂, EtOAc/hexane = 1/1, v. R_f=0.50). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm; m/z 174 (M+H)⁺, 174 (M+H)⁺.

Example 41B5-Bromo-2-iodopyrazine

Under N₂, to the mixture of the product of Example 41A (7.50 g, 43 mmol) in DME (anhydrous, Aldrich, 200 mL) was added CsI (Aldrich, 11.20 g, 43 mmol), iodine (Aldrich, 5.52 g, 21.6 mmol), CuI (Stream, 2.52 g, 13.2 mmol) and isoamyl nitrite (34.8 mL, 259.2 mmol) at ambient temperature. It was then heated to 60°C and stirred for 30 min. till no gas evolution was observed. After being cooled down to room temperature, the dark mixtures was poured into a flask containing EtOAc (200 mL) and saturated NH₄Cl (200 mL), stirred for 10 min. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 1000 mL). The combined organic solution was washed with 5% of Na₂S₂O₃ aqueous (2 x 50 mL), brine (50 mL) and dried over MgSO₄. The drying agents were filtered off and the organic solution was concentrated to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm; m/z 284 (M+H)⁺, 286 (M+H)⁺.

Example 41C(endo)-3-(5-Iodo-pyrazin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

Under N₂, the mixture of (endo)-tropine (Aldrich, 1.54 g, 11 mmol) was treated with potassium t-butoxide (Aldrich, 0.96 g, 10 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 50 mL) at ambient temperature for 1 h. The product of Example 41B (2.85 g, 10.0 mmol) and was added. The brown mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours and quenched with water (5 mL). The mixture was concentrated and the residue was purified by chromatography (150 g SiO₂, EtOAc : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0.20) to give the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.16 - 2.60 (m, 8 H), 2.84 (s, 3 H), 3.78 - 4.05 (m, 2 H), 5.17 - 5.40 (m, 1 H), 8.14 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺.

Example 41D5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole

The product from Example 41C (200 mg, 0.58 mmol), was coupled with 5-indolylboronic acid (Rsycor, 143.3 mg, 0.89 mmol) according to the procedure of Example 9B to provide the title product. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.94 - 2.05 (m, 2 H), 2.07 - 2.29 (m, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.15 - 3.27 (m, 2 H), 5.29 (t, J=5.09 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.17 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Example 41E5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylate

The product of Example 41D (90 mg, 0.27 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 57 mg, 0.3 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) at ambient temperature for 10 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.36 (s, 3 H), 2.38 - 2.48 (m, 4 H), 2.48 - 2.61 (m, 4 H), 2.84 (s, 3 H), 3.84 - 4.05 (m, 2 H), 5.41 (t, J=4.41 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.80 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.65 - 7.77 (m, 4 H), 8.13 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·1.38 C₇H₈SO₃·0.80 H₂O:

C, 60.74; H, 5.95; N, 9.55. Found: C, 61.00; H, 5.63; N, 9.17.

Example 42

4-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole bistosylate

Example 42A

4-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole

The product from Example 41C (200 mg, 0.58 mmol), was coupled with 4-indolylboronic acid (Apollo, 143.3 mg, 0.89 mmol) according to the procedure of Example 9B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.97 - 2.06 (m, 2 H), 2.08 - 2.30 (m, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 5.33 (t, J=5.09 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=7.50 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=7.46 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Example 42B

4-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole bistosylate

The product of Example 42A (40 mg, 0.12 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 27 mg, 0.15 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.36 (s, 6 H) 2.40-2.48 (m, 4 H), 2.50 - 2.64 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 3.87 - 4.04 (m, 2 H), 5.26 - 5.63 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 6 H), 7.35 (s, 1 H), 7.42 (d, J=6.44 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.48 Hz, 4 H), 8.38 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·2.00 C₇H₈SO₃·0.50 H₂O: C, 59.37; H, 5.71; N, 8.15. Found: C, 59.56; H, 6.10; N, 8.17.

Example 43

6-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole

tosylateExample 43A6-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole

The product from Example 41C (200 mg, 0.58 mmol), was coupled with 6-indolylboronic acid (Frontier Scientific, 143.3 mg, 0.89 mmol) according to the procedure of Example 9B to provide the title product. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.08 - 2.28 (m, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 5.29 (t, $J=4.92$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=3.39$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.68 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 8.19 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 43B6-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indoletosylate

The product of Example 43A (80 mg, 0.24 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 57 mg, 0.30 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.36 (s, 3 H), 2.37 - 2.48 (m, 6 H), 2.47 - 2.63 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.83 - 4.02 (m, 2 H), 5.27 - 5.50 (m, 1 H), 6.48 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=1.70$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.67 (m, 2 H), 7.71 (d, $J=8.14$ Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}\cdot 1.15 \text{ C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 0.75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61.71; H, 6.04; N, 10.26. Found: C, 61.74; H, 5.72; N, 9.87.

Example 44[6-(1H-Indol-6-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine
trifluoroacetate

The product of Example 20A (139 mg, 0.55 mmol) was coupled with indole-6-boronic acid (Frontier Scientific, 165 mg, 1.02 mmol) according to the procedure of Example 8 to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.18 - 2.63 (m, 8 H) 2.84 (s, 3 H) 3.82 (t, J=6.10 Hz, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 6.57 (dd, J=3.05, 0.68 Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.74 - 7.93 (m, 4 H) 8.10 (d, J=9.16 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄·2.45 CF₃CO₂H: C, 50.85; H, 4.36; N, 9.16. Found: C, 50.72; H, 4.43; N, 9.25.

Example 455-{6-[(endo)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yloxy]pyridazin-3-yl}-1H-indole
trifluoroacetateExample 45A(endo)-9-Methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol

(endo)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol was prepared according to the procedure as described in WO 03062235. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.22 - 1.32 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 3 H), 1.98 (tt, J=13.60, 5.21 Hz, 2 H), 2.30 - 2.56 (m, 6 H), 2.87 - 2.96 (m, 2 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 156 (M+H)⁺.

Example 45B(endo)-3-(6-chloropyridazin-3-yloxy)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane

The product of Example 45A (467 mg, 3.0 mmol) was coupled with 3,6-dichloropyridazine (614 mg, 3.3 mmol) according to the procedure of Example 1A. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.59 (ddd, J=14.41, 6.27, 6.10 Hz, 1 H), 1.77 (dd, J=14.92, 5.76 Hz, 2 H), 2.06 - 2.28 (m, 4 H), 2.52 - 2.82 (m, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 3.51 (t, J=5.76 Hz, 2 H), 5.55 (tt, J=6.91, 1.74 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=9.16 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 268 (M+H)⁺.

Example 45C

5-{6-[(endo)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yloxy]pyridazin-3-yl}-1H-indole trifluoroacetate

The product of example 45B (145 mg, 0.54 mmol) was coupled with indole-5-boronic acid (Ryscor, 165 mg, 1.02 mmol) according to the procedure of Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.57 - 1.81 (m, 2 H) 1.95 - 2.47 (m, 5 H) 2.67 - 2.92 (m, 3 H) 2.98 - 3.06 (m, 3 H) 3.65 (t, J=5.09 Hz, 2 H) 5.61 (t, J=6.95 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.55 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=8.65, 1.86 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 8.20 - 8.27 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 349 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄O·2.10 CF₃CO₂H: C, 51.48; H, 4.47; N, 9.53. Found: C, 51.31; H, 4.33; N, 9.36.

Example 46

(endo)-3-[6-(Benzo[b]thiophen-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane trifluoroacetate

The product of Example 45B (145 mg, 0.54 mmol) was coupled with the product of 10A (280 mg, 1.02 mmol) according to the procedure of Example 1B to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.56 - 1.81 (m, 2 H), 1.94 - 2.48 (m, 5 H), 2.68 - 2.92 (m, 3 H), 2.98 - 3.08 (m, 3 H), 3.65 (t, J=5.09 Hz, 2 H), 5.66 (t, J=6.95 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=5.76 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=5.76 Hz, 1 H), 7.96 - 8.02 (m, 1 H), 8.04 - 8.10 (m, 1 H), 8.20 (d, J=9.49 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 366 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₃OS·1.13 CF₃CO₂H: C, 56.51; H, 4.92; N, 8.50. Found: C, 56.56; H, 4.75; N, 8.44.

Example 47

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine bistosylate

Example 47A

5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

5-Bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (Chemgenx, 0.90 g, 4.57 mmol) was coupled with bis(pinacolato)diboron (Aldrich, 1.27 g, 5.0 mmol) according to the procedure of Example 10A. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 12 H) 6.52 (d, J=3.73 Hz, 1 H),

7.38 (d, J=3.73 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=1.70 Hz, 1 H) ppm; m/z 245 (M+H)⁺.

Example 47B

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine tosylate

The product from Example 41C (207 mg, 0.60 mmol), was coupled with the product of Example 47A (200.0 mg, 0.82 mmol) according to the procedure of Example 10B. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.98 - 2.09 (m, 2 H), 2.10 - 2.32 (m, 6 H), 2.40 (s, 3 H), 5.32 (t, J=5.09 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=3.73 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=2.03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 336 (M+H)⁺.

Example 47C

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine bistosylate

The product of Example 47B (90 mg, 0.27 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 95 mg, 0.5 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 10 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.35 (s, 6H), 2.38 - 2.45 (m, 2 H), 2.45 - 2.61 (m, 6 H), 2.85 (s, 3 H), 3.85 - 4.07 (m, 2 H), 5.46 (t, J=4.75 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=7.80 Hz, 4 H), 7.70 (d, J=8.14 Hz, 4 H), 7.76 (d, J=3.73 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.85 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 9.04 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 9.27 (d, J=1.70 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₁₉H₂₁N₅O·2.17 C₇H₈SO₃·1.00 H₂O: C, 56.48; H, 5.59; N, 9.63. Found: C, 56.48; H, 5.37; N, 9.67.

Example 48

5-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine bistosylate

Example 48A

5-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

The product from Example 11A (152 mg, 0.60 mmol), was coupled with the product of Example 47A (200.0 mg, 0.82 mmol) according to the procedure of Example 9B. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.76 - 1.92 (m, 4 H), 2.06 - 2.20 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 3.18 - 3.31 (m, 2 H), 4.64 - 4.79 (m, 1 H), 6.57 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=3.73 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Example 48B

5-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine bistosylate

The product of Example 48A (100 mg, 0.30 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 95 mg, 0.5 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 10 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.18 - 2.47 (m, 2 H), 2.15-2.40 (m, 10H), 2.46 - 2.60 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 3.99 - 4.06 (m, 2 H), 4.95 - 5.19 (m, 1 H), 6.83 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.14 Hz, 4 H), 7.66 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.48 Hz, 4 H), 8.09 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=2.71 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 8.91 (d, J=2.03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·2.14 C₇H₈SO₃·0.50 H₂O: C, 59.01; H, 5.68; N, 7.87. Found: C, 58.88; H, 5.63; N, 7.47.

Example 49

5-{5-[(*exo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole
tri(hydrochloride)

Example 49A

(*exo*)-3-(5-Chloro-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

(*endo*)-Tropine (Aldrich, 0.56 g, 4.0 mmol), was coupled with 3-chloro-5-hydroxy-pyridine (Aldrich, 0.26 g, 2.0 mmol), in the presence of DIAD (di-isopropyl azadicarboxylate, Aldrich, 0.81 g, 4.0 mmol) and Ph₃P (Aldrich, 1.14 g, 4.0 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 20 mL) at ambient temperature for two days. The reaction mixture was concentrated. The title product was purified by chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0.45). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.66 - 1.91 (m, 4 H), 1.98 - 2.19 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 3.22 - 3.28 (m, 2 H), 4.58 - 4.79 (m, 1 H), 7.49 (dd, J=2.37, 1.70 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Example 49B

5-{5-[(*exo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole

Under N₂, the mixture of the product from Example 49A (250 mg, 1.00 mmol) was coupled with 5-Indolylboronic acid (Rsyacor, 240.0 mg, 1.50 mmol) according to the procedure of Example 9B. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.71 - 1.92 (m, 4 H), 2.02 - 2.21 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 4.63 - 4.80 (m, 1 H), 6.54 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.83 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.71 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=1.70 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

Example 49C

5-{5-[(*exo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole
tri(hydrochloride)

The product of Example 49B (90 mg, 0.27 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.25 mL, 1.0 mmol) in ⁱPrOAc/ⁱPrOH (v. 4:1, 5 mL) at ambient

temperature for 2 hours to provide the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.01 - 2.66 (m, 8 H), 2.83 (s, 3 H), 3.92 - 4.09 (m, 2 H), 4.98 - 5.15 (m, 1 H), 6.61 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 2 H), 8.04 - 8.10 (m, 2 H), 8.44 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 3.00 \text{ HCl} \cdot 4.60 \text{ H}_2\text{O}$: C, 47.98; H, 6.14; N, 7.85. Found: C, 47.62; H, 6.38; N, 7.62.

Example 50

5-{5-[(*exo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylate

Example 50A

(*exo*)-3-(5-Iodo-pyrazin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

Under N_2 , the mixture of product from 7C (0.42 g, 3.0 mmol) was treated with potassium *t*-butoxide (Aldrich, 0.32 g, 3.3 mmol) in THF (anhydrous, Aldrich, 50 mL) at ambient temperature for 1 hours. The product of Example 41B (1.00 g, 3.5 mmol) and was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours and quenched with water (5 mL). The mixture was concentrated and the residue was purified by chromatography (150 g SiO_2 , EtOAc : MeOH : $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 90:10:1, R_f 0.40) to provide the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.90 - 2.25 (m, 4 H), 2.31 - 2.60 (m, 4 H), 2.84 (s, 3 H), 3.94 - 4.11 (m, 2 H), 5.32 - 5.57 (m, 1 H), 8.06 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 50B

5-{5-[(*exo*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole

The product from Example 50A (200 mg, 0.58 mmol), was coupled with 5-indolylboronic acid (Rsyncor, 143.3 mg, 0.89 mmol) according to the procedure of Example 9B. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.95 - 2.17 (m, 2 H), 2.16 - 2.31 (m, 2 H), 2.36 - 2.47 (m, 2 H), 2.48 - 2.67 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 3.90 - 4.17 (m, 1 H), 5.36 - 5.69 (m, 1 H), 6.53 (d, $J=3.39$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J=8.48$, 1.70 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 50C

5-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylate

The product of Example 50B (170 mg, 0.50 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 100 mg, 0.51 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.16 - 2.30 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.39 - 2.49 (m, 2 H), 2.52 - 2.67 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.96 - 4.13 (m, 2 H), 5.43 - 5.70 (m, 1 H), 7.23 (d, J=8.14 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 7.62 - 7.75 (m, 4 H), 8.12 (s, 1 H), 8.22 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.

Example 51

4-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylate

Example 51A

4-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole

The product from Example 50A (200 mg, 0.58 mmol), was coupled with 4-indolylboronic acid (Apollo, 143.3 mg, 0.89 mmol) according to the procedure of Example 9B. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.02 - 2.28 (m, 4 H), 2.34 - 2.48 (m, 2 H), 2.50 - 2.65 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 3.96 - 4.07 (m, 2 H), 5.45 - 5.68 (m, 1 H), 6.82 (d, J=4.07 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=7.60 Hz 1 H), 7.35 (d, J=3.39 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=6.44 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Example 51B

4-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylate

The product of Example 51A (120 mg, 0.36 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 68 mg, 0.36 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.02 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 - 2.32 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.38 - 2.50 (m, 2 H),

2.52 - 2.69 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 4.00 - 4.11 (m, 2 H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.42 (d, J=7.12 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.

Example 52

6-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylate

Example 52A

6-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole

The product from Example 41C (200 mg, 0.58 mmol), was coupled with 6-indolylboronic acid (Frontier Scientific, 143.3 mg, 0.89 mmol) according to the procedure of Example 9B. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.97 - 2.16 (m, 2 H), 2.14 - 2.26 (m, 2 H), 2.31 - 2.65 (m, 4 H), 2.81 (s, 3 H), 3.84 - 4.05 (m, 2 H), 5.33 - 5.71 (m, 1 H), 6.47 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 7.48 - 7.73 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.20 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Example 52B

6-{5-[(exo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole tosylate

The product of Example 52A (90 mg, 0.27 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 57 mg, 0.30 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) at ambient temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 2.16 - 2.31 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.39 - 2.51 (m, 2 H), 2.50 - 2.65 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.98 - 4.08 (m, 2 H), 5.41 - 5.68 (m, 1 H), 6.48 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.80 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.71 (d, J=8.48 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.22 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.

Example 53

(endo)-N-(5-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine

Example 53A

(endo)-N-(5-Bromopyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine

8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one (Aldrich, 695 mg, 5.0 mmol) reacted with bromopyridin-3-amine (950 mg, 5.5 mmol) according to the procedure of Example 20A to give the title compound (650 mg, yield, 44%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.54 - 2.25 (m, 8 H), 2.29 (s, 3 H), 3.16 [s (broad), 2 H], 3.50 (t, *J*=6.61 Hz, 1 H), 7.08 (t, *J*=2.20 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=2.37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): *m/z* 298 (M+H)⁺, 296 (M+H)⁺.

Example 53B(endo)-N-(5-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine p-tosylate

The product of Example 53A (150 mg, 0.5 mmol) was coupled with indole-5-boronic acid (Frontier, 150 mg, 0.93 mmol) according to the procedure of Example 9B to provide the free base of the title compound (82 mg, yield, 50%), which was treated with p-toluenesulfonic acid hydrate (Aldrich, 47 mg, 0.25 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) at room temperature for 16 hours. The precipitate was collected and dried to give the title compound (99.3 mg, yield, 67.2%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.15 - 2.30 (m, 2 H), 2.30 - 2.42 (m, 5.5 H), 2.42 - 2.63 (m, 4 H), 2.82 (s, 3 H), 3.81 (t, *J*=5.9 Hz, 1 H), 3.93 [s (broad), 2 H], 6.54 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=8.1 Hz, 3 H), 7.32 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J*=8.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 3 H), 7.86 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃): *m/z* 333 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄·1.50C₇H₈O₃S·1.20H₂O: C, 61.78; H, 6.32; N, 9.15. Found: C, 61.78; H, 6.19; N, 8.99.

Example 54

(endo)-N-(5-(1H-Indol-4-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine p-tosylate

Example 54A

(endo)-N-(5-(1H-Indol-4-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine

The product of Example 53A (150 mg, 0.5 mmol) was coupled with indole-4-boronic acid (Frontier, 150 mg, 0.93 mmol) according to the procedure of Example 9B to provide the title compound (80 mg, yield, 48%), ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.78 - 1.96 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 4 H), 2.17 - 2.30 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 3.21 [s (broad), 2 H], 3.63 (t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.31 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: *m/z* 333 (M+H)⁺.

Example 54B

(endo)-N-(5-(1H-Indol-4-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine p-tosylate

The product of Example 54A (80 mg, 0.24 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid hydrate (Aldrich, 47 mg, 0.25 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) at room temperature for 16 hours. The precipitate was collected and dried to give the title compound (85.3 mg, yield, 58.5%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 5.8 H), 2.41 - 2.60 (m, 4 H), 2.82 (s, 3 H), 3.79 (t, *J*=5.9 Hz, 1 H), 3.93 [s (broad), 2 H], 7.16 (dd, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.21-7.27 (m, 5.2 H), 7.37 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1.0 H), 7.62 - 7.66 (m, 1.0 H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 3.2 H), 7.99 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃: *m/z* 333 (M+H)⁺.
Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄·1.60C₇H₈O₃S·1.20H₂O: C, 61.43; H, 6.28; N, 8.90.
Found: C, 61.72; H, 6.26; N, 8.64.

Example 55

(endo)-N-(5-(1H-Indol-6-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine p-tosylate

Example 55A

(endo)-N-(5-(1H-Indol-6-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine

The product of Example 53A (150 mg, 0.5 mmol) was coupled with indole-6-boronic acid (Frontier, 150 mg, 0.93 mmol) according to the procedure of Example 9B to provide the free base of the title compound (102 mg, yield, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.80 - 1.98 (m, 2 H), 2.06 - 2.19 (m, 4 H), 2.19-2.32 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.24 [s (broad), 2 H], 3.64 (t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.83 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: *m/z* 333 (M+H)⁺.

Example 55B

(endo)-N-(5-(1H-Indol-6-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine p-tosylate

The product of Example 55A (102 mg, 0.3 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid hydrate (Aldrich, 57 mg, 0.30 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) at room temperature for 16 hours. The precipitate was collected and dried to give the title compound (137.2mg, yield, 59.4%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 2.16 - 2.64 (m, 12.2 H), 2.82 (s, 3 H), 3.78 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H), 3.92 [s (broad), 2 H], 6.48 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 2.8 H), 7.27 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.31 - 7.34 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 2.8 H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃: *m/z* 333 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₄N₄·1.40C₇H₈O₃S·0.70H₂O: C, 63.11; H, 6.29; N, 9.56. Found: C, 63.17; H, 6.61; N, 9.43.

Example 56

(endo)-N-{5-[2-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-yl]pyridin-3-yl}-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine fumarate

The product of Example 9A (110 mg, 0.4 mmol) was coupled with the product of Example 7A (300 mg, 0.97 mmol) according to the procedure described in Example 9B

to provide the free base of the title compound (38 mg, yield, 22.5%), which was (38 mg, 0.09 mmol) was then treated with fumaric acid (12 mg, 0.1 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) at room temperature for 16 hours. The precipitate was filtered and dried to give the title compound (50.4 mg, yield, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.28 - 2.37 (m, 4H), 2.42 - 2.57 (m, 4 H), 2.84 (s, 3 H), 3.02 [s(broad), 2 H], 4.80-4.90 (m, 1 H) 6.72 (s, 2.6 H), 6.97 (s, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃: *m/z* 402 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₂H₂₂F₃N₄O·1.30C₄O₄H₄: C, 59.15; H, 4.96; N, 7.61. Found: C, 59.29; H, 5.07; N, 7.37.

Example 57

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine tosylate

Example 57A

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

The product of Example 9A (200 mg, 0.80 mmol), was coupled with the product of Example 47A (244.0 mg, 1.0 mmol) according to the procedure of Example 9B. to provide the title compound (190 mg, yield, 71%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.93 - 2.27 (m, 8 H), 2.33 (s, 3 H), 3.20 [s (broad), 2 H], 4.69 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.83 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) *m/z* 335 (M+H)⁺.

Example 57B

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine tosylate

The product of Example 48A (80 mg, 0.24 mmol) was treated with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 57 mg, 0.3 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 10 mL) at ambient temperature for 10 hours. The precipitated solid was filtered and dried to provide the title compound (100 mg, yield, 79.6%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.27 - 2.69 (m, 11 H), 2.84 (s, 3 H), 3.84 - 4.08 (m, 2 H), 4.84 -

4.94 (m, 1 H), 6.62 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₀H₂₂N₄O·1.10 C₇H₈SO₃·0.80 H₂O: C, 61.81; H, 6.07; N, 10.41. Found: C, 62.15; H, 5.92; N, 10.05.

Example 58

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-one
bis(hydrochloric acid)

Example 58A

5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-one

Under N₂, 5-Bromoindolin-2-one (Aldrich, 2.11 g, 10.0 mmol) was coupled with bis(pinacolato)diboron (Frontier Scientific, 3.05 g, 12 mmol) in the presence of KOAc (Aldrich, 1.50 g, 15.0 mmol) under the catalysis of PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (Aldrich, 163 mg, 0.2 mmol) in anhydrous dioxane (Aldrich, 50 mL) at 85 °C for 15 hours. After the reaction was completed, it was cooled down to ambient temperature and diluted with EtOAc (100 mL). The mixture was then washed with brine (2 x 10 mL) and concentrated. The residue was purified with chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes, v. 1 : 1, R_f=0.5) to provide the title compound (2.43 g, yield, 93.8%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.24 (s, 12 H), 3.51 (s, 2 H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.75 (m, 2 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 260 (M+H)⁺.

Example 58B

5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-one

The product of Example 9A (200 mg, 0.80 mmol), was coupled with the product of Example 58A (260 mg, 1.0 mmol) according to the procedure of Example 9B. to provide the title compound (130 mg, yield, 46.4%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 2.06 - 2.15 (m, $J=2.4$ Hz, 4 H), 2.14 - 2.25 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 3.20 [s (broad), 2 H], 4.67 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.80 (m, 3 H), 8.18 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

Example 58C5-{5-[(endo)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-one
bis(hydrochloric acid)

The product of Example 48A (80 mg, 0.24 mmol) was treated with p-toluenesulfonic acid monohydrate TsOH·H₂O (Aldrich, 57 mg, 0.3 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 4:1, 10 mL) at ambient temperature for 10 hours. The precipitated solid was filtered and dried to provide the title compound (100 mg, yield, 79.6%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.31 - 2.67 (m, 8 H), 2.85 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 3.90 - 4.08 (m, 2 H), 5.03 (t, *J*=4.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 8.22 - 8.34 (m, 2 H), 8.53 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) *m/z* 350 (M+H)⁺. Anal. Calculated for C₂₁H₂₃N₃O₂·2.00 HCl·3.0 H₂O: C, 52.95; H, 6.56; N, 8.82. Found: C, 52.67; H, 6.47; N, 8.62.

Example 595-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole
bis(hydrochloric acid)Example 59A(endo)-3-(6-Chloropyridin-3-yloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]octane

To a solution of the product of Example 9A (253 mg, 1.0 mmol) in anhydrous 1,2-dichloroethane (Aldrich, 10 mL) was added 1-chloroethyl carbonochloridate (Aldrich, 286 mg, 2.0 mmol). The mixture was heated to reflux for 15 hours. It was then concentrated, the residue was diluted with 5 mL of methanol. The solution was stirred at 65 °C for 1 h. and then concentrated. The residue was purified with chromatography on silica gel (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃·H₂O, v. 90:10:2, R_f=0.1) to give the title compound (180 mg, yield, 75%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.03 - 2.62 (m, 8 H), 4.01 - 4.14 (m, 2 H), 4.75 - 4.82 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.44 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 8.03 - 8.13 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) *m/z* 241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Example 59B5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole

The product of Example 59A (180 mg, 0.75 mmol), was coupled with 1H-indol-5-ylboronic acid (160 mg, 1.0 mmol) according to the procedure of Example 9B. to

provide the title compound (120 mg, yield, 50.1%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.77 - 1.94 (m, 2 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.07 - 2.30 (m, 4 H), 3.46 - 3.59 (m, 2 H), 4.73 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J=4.1$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J=8.8$, 3.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J=8.5$, 1.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 59C

5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole bis(hydrochloric acid)

The product of Example 59B (120 mg, 0.38 mmol) was treated with HCl (4 M, in dioxane, 0.2 mL, 0.8 mmol) in EtOAc (5.0 mL) at ambient temperature for 10 hours. The precipitated solid was filtered and dried to provide the title compound (130 mg, yield, 79.6%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.09 - 2.26 (m, 2 H), 2.28 - 2.43 (m, 2 H), 2.40 - 2.59 (m, 4 H), 4.02 - 4.23 (m, 2 H), 5.02 (t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.71 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.19 (dd, $J=9.1$, 2.7 Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}\cdot 2.00\text{HCl}\cdot 1.18\text{H}_2\text{O}$: C, 58.08; H, 6.18; N, 10.16. Found: C, 57.73; H, 6.37; N, 9.95.

Example 60

(1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane 8-oxide

3-Chlorobenzoperoxoic acid (Aldrich, 70-75%, 240 mg, 1.0 mmol) was added to a solution of product of example 9B (333 mg, 1.0 mmol) in MeOH (10 mL). It was then stirred at ambient temperature for 4 hours. The solution was directly purified by preparative HPLC [Gilson, column, Xterra® 5 μm , 40 x 100 mm. Eluting Solvent, MeCN / H_2O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v.10/90 to 75/25 over 20 minutes, Flow rate of 40 mL/minute, uv detector set to 250 nm]. The fractions with lower retention time were collected and concentrated under reduced pressure to provide the title compound (130 mg, yield, 37.2%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.19 - 2.42 (m, 4 H), 2.45 - 2.74 (m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 3.57 - 3.70 (m, 2 H), 4.72 (t, $J=5.3$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.52

(m, 2 H), 7.64 (dd, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

Example 61

(1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-(6-(1*H*-Indol-5-yl)pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane 8-oxide

3-Chlorobenzoperoxoic acid (Aldrich, 70-75%, 240 mg, 1.0 mmol) was added to a solution of product of example 9B (333 mg, 1.0 mmol) in MeOH (10 mL). It was then stirred at ambient temperature for 4 hours. The solution was directly purified by preparative HPLC [Gilson, column, Xterra® 5 μ m, 40 x 100 mm. Eluting Solvent, MeCN / H₂O (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) (v.10/90 to 75/25 over 20 minutes, Flow rate of 40 mL/minute, uv detector set to 250 nm]. The fractions with higher retention time were collected and concentrated under reduced pressure to provide the title compound (110 mg, yield, 31.5%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.19 - 2.37 (m, 2 H), 2.44 - 2.59 (m, 2 H), 3.06 (dt, $J=15.3, 4.2$ Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.47 - 3.59 (m, 2 H), 4.71 - 4.81 (m, 1 H), 6.52 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.64 (dd, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

Example 62

4-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1*H*-indole trifluoroacetate

The product of Example 59A (120 mg, 0.50 mmol), was coupled with 1*H*-indol-4-ylboronic acid (Frontier, 121 mg, 0.75 mmol) according to the procedure of Example 9B. The crude mixture was purified with preparative HPLC (Gilson, column, Xterra® 5 μ m, 40 x 100 mm. Eluting Solvent, MeCN / H₂O containing 0.1% v. TFA (90% to 10% over 25 minutes, Flow rate of 40 mL/minute, uv detector set to 254 nm). The fractions containing the desired product were collected and concentrated under reduced pressure and the residue was stirred in ether/ethanol (v. 10/1, 5 mL) at ambient temperature for 16 hours to provide the title compound. (80 mg, yield, 29.2%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.06 - 2.24 (m, 2 H), 2.25 - 2.60 (m, 6 H), 4.00 - 4.33 (m, 2 H), 4.90 - 5.02 (m, 1 H), 6.72 (dd, $J=3.39, 1.02$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.43

(d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 7.58 (dt, $J=7.80, 1.02$ Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J=8.99, 2.88$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=2.71$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. Anal. Calc. for C₂₀H₂₁N₃O·2.00CF₃CO₂H·0.50H₂O: C, 51.80; H, 4.35; N, 7.55. Found: C, 51.84; H, 4.28; N, 7.30.

Example 63

5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole bis(hydrochloric acid)

Example 63A

(*exo*)-3-(6-Chloropyridin-3-yloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]octane

To a solution of the product of Example 11A (2.52 g, 9.97 mmol) in 1,2-dichloroethane (25 ml) (anhydrous) was added 1-chloroethyl carbonochloridate (5.54 ml, 49.9 mmol). The mixture was then heated to 100°C for 50h. It was then cooled down to ambient temperature, 25 mL of MeOH was added. The mixture was then heated to reflux for 1 hour. It is concentrated and the crude was purified with chromatography on silica gel (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃·H₂O, v. 90:10:2, R_f=0.15) to give the title compound (180 mg, yield, 75%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.56 - 1.71 (m, 2 H), 1.74 - 1.94 (m, 4 H), 2.01 - 2.26 (m, 2 H), 3.46 - 3.73 (m, 2 H), 4.58 - 4.76 (m, 1 H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Example 63B

5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole

The product of Example 63A (0.24 g, 1.0 mmol) was coupled with 1H-indol-5-ylboronic acid (Frontier, 0.241 g, 1.50 mmol) according to the procedure of Example 9B to provide the title compound (0.25 g, yield, 79 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.69 - 1.83 (m, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 4 H), 2.18 - 2.32 (m, 2 H), 3.67 - 3.87 (m, 2 H), 4.69 - 4.82 (m, 1 H), 6.52 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 7.45 (dt, $J=8.48, 0.85$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J=8.82, 3.05$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.48, 1.70$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J=8.14$ Hz, 2 H), 8.03 (d, $J=1.36$ Hz, 2 H), 8.22 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺.

Example 63C

5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole bis(hydrochloric acid)

The product of Example 63B (0.25 g, 0.79 mmol) was treated with HCl (Aldrich, 4 M in dioxane, 0.5 mL, 2.0 mmol) in EtOAc/EtOH (v. 10/1, 10 mL). The precipitated solid was filtered and dried to give the title compound (0.20 g, yield, 64.9%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.94 - 2.13 (m, 2 H), 2.12 - 2.35 (m, 4 H), 2.42 - 2.68 (m, 2 H), 4.09 - 4.37 (m, 2 H), 5.05 - 5.28 (m, 1 H), 6.67 (d, *J*=3.39 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H), 7.57 - 7.72 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.27 - 8.39 (m, 2 H), 8.52 (d, *J*=2.37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 320 (M+H)⁺. Anal. Calc. for C₂₀H₂₁N₃O·2.00HCl·0.90H₂O: C, 58.80; H, 6.12; N, 10.29. Found: C, 58.50; H, 5.86; N, 10.08

Example 64

5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-one

The product of Example 59A (119 mg, 0.50 mmol), was coupled with the product of Example 58A (194 mg, 0.75 mmol) according to the procedure of Example 9B. to provide the title compound (150 mg, yield, 89.0%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.86 - 2.42 (m, 8 H), 3.54 (s, 2 H), 3.89 - 4.06 (m, 2 H), 4.83 (t, *J*=4.07 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J*=8.82, 3.05 Hz, 1 H), 7.78 - 7.94 (m, 3 H), 8.32 (d, *J*=2.71 Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 336 (M+H)⁺.

Example 65

5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

The product of Example 59A (200 mg, 0.80 mmol), was coupled with the product of Example 47A (183 mg, 0.75 mmol) according to the procedure of Example 9B. to provide the title compound (80 mg, yield, 49.9%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.89 - 2.16 (m, 4 H), 2.17 - 2.40 (m, 4 H), 3.78 - 4.26 (m, 2 H), 4.86 (t, *J*=4.24 Hz, 1 H), 6.51 (dd, *J*=3.39, 1.70 Hz, 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 2 H), 7.97 (d, *J*=8.82 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J*=2.71 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 8.88 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 11.70 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 321 (M+H)⁺.

Example 66

5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

The product of Example 63A (200 mg, 0.80 mmol) was coupled with the product of Example 47A (183 mg, 0.75 mmol) according to the procedure of Example 9B. to provide the title compound (120 mg, yield, 74.9%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.82 - 2.18 (m, 6 H), 2.18 - 2.40 (m, 2 H), 3.91 - 4.30 (m, 2 H), 4.71 - 5.30 (m, 1 H), 6.51 (dd, *J*=3.39, 1.70 Hz, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.82, 3.05 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=8.82 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J*=2.71 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 8.88 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 11.71 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 321 (M+H)⁺.

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.

The term "pharmaceutically acceptable carrier," as used herein, means a non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type. Some examples of materials which 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, as well as other non-toxic compatible lubricants such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of one skilled in the art of formulations.

The pharmaceutical compositions of this invention can be administered to humans

and other mammals orally, rectally, parenterally, intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, topically (as by powders, ointments or drops), buccally 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 comprise 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 may 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 may 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 employed, 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 employed are water, Ringer's solution, U.S.P. and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed 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 a) fillers or extenders such as starches,

lactose, sucrose, glucose, mannitol, and salicylic acid; b) binders such as carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, and acacia; c) humectants such as glycerol; d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate; e) solution retarding agents such as paraffin; f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; g) wetting agents such as cetyl alcohol and glycerol monostearate; h) absorbents such as kaolin and bentonite clay; and i) 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 may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be employed 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 this 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 may 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 (in particular, 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 this invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. A desired compound of the invention is admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic formulation, eardrops, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

The ointments, pastes, creams and gels may contain, in addition to an active compound of this 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 this 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 also can be administered in the form of liposomes. As is known in the art, 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 may be used. The present compositions in liposome form may 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.

Dosage forms for topical administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments and inhalants. The active compound is mixed under sterile

conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives, buffers or propellants. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention. Aqueous liquid compositions of the invention also are particularly useful.

The compounds of the invention can be used in the form of pharmaceutically acceptable salts, esters, or amides derived from inorganic or organic acids. The term "pharmaceutically acceptable salts, esters and amides," as used herein, 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.

The term "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. Pharmaceutically acceptable salts are well-known in the art. 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-hydroxyethansulfonate (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.

Also, the 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 which can be employed 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 this 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 such as. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, and piperazine.

The term "pharmaceutically acceptable ester," as used herein, refers to esters of compounds of the invention which 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 C₁-to-C₆ alkyl esters and C₅-to-C₇ cycloalkyl esters, although C₁-to-C₄ 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 reaction of the compound with base such as triethylamine and an alkyl halide, alkyl triflate, for example with methyl iodide, benzyl iodide, cyclopentyl iodide. They also can be prepared by reaction of 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 C₁-to-C₆ alkyl amines and secondary C₁-to-C₆ 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, C₁-to-C₃ alkyl primary amides and C₁-to-C₂ 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 reaction of the compound that contains the amino 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 reaction of 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 reaction of 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).

Determination of Biological Activity

To determine the effectiveness of representative compounds of this invention as $\alpha 7$ nAChRs, the compounds of the invention were evaluated according to the [^{3} H]-DPPB binding or the [^{3} H]-methyllaconitine (MLA) binding assay (both measures of $\alpha 7$ NNR binding) and considering the [^{3} H]-cytisine binding assay (measure of $\alpha 4\beta 2$ interactions), which were performed as described below.

[^{3} H]-Cytisine binding

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 CaCl₂/2 mM MgCl₂/50 mM Tris-Cl, pH 7.4, 4 °C). Samples containing 100-200 μ g of protein and 0.75 nM [^{3} H]-cytisine (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) were incubated in a final volume of 500 μ L 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 μ M (-)-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 CaCl₂/2 mM MgCl₂). Packard MicroScint-20[®] scintillation cocktail (40 μ L) was added to each well and radioactivity determined using a Packard TopCount[®] instrument. The IC₅₀ values were determined by nonlinear regression in Microsoft Excel[®] software. K_i values were calculated from the IC₅₀s using the Cheng-Prusoff equation, where K_i = IC₅₀/1+[Ligand]/K_D].

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

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 CaCl₂, 2 mM MgCl₂, and 50 mM Tris-Cl, pH 7.4, 22 °C).

Samples containing 100-200 μg of protein, 5 nM [^3H]-MLA (25 Ci/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 $^{\circ}\text{C}$. 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 $K_i = \text{IC}_{50}/1 + [\text{Ligand}]/K_D$.

[^3H]-DPPB binding

[^3H]-DPPB, [^3H]-(*S,S*)-2,2-dimethyl-5-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-5-aza-2-azoniabicyclo[2.2.1]heptane iodide, binding to the $\alpha 7$ 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 $^{\circ}\text{C}$, 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 $^{\circ}\text{C}$). Seven log-dilution concentrations of test compounds containing 100-200 μg of protein, and 0.5 nM [^3H]-DPPB (62.8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) were incubated in a final volume of 500 μL for 75 minutes at 4 $^{\circ}\text{C}$ 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 was 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 $K_i = \text{IC}_{50}/1 + [\text{Ligand}]/K_D$. [^3H]-DPPB was obtained according to the preparation procedures described below.

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

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

Step 1: Preparation of t-Butyl (S,S)-5-(6-Phenyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

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 100 °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/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Step 2: Preparation of (S,S)-2-Methyl 5-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[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 1h, 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 CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH (95:5:1) to provide the title compound as an off-white solid (2.50 g, 96%): MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

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

[³H]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 mmole 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 [^3H]-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 were made onto a Phenomenex Luna C18(2) column (5 micron, 250 mm x 4.6 mm ID) using an Agilent HPLC system. [^3H]-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 [^3H]-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

[^3H]-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 mL 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 C ^{18} (2) column (5 microns, 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.

The radiochemical purity of [^3H]-DPPB was found to be >98%. The specific activity was determined to be 62.78 Ci/mmol by mass spectroscopy.

Compounds of the invention had K_i values of from about 1 nanomolar to about 10 micromolar when tested by the [^3H]-MLA assay, many having a K_i of less than 1 micromolar. [^3H]-Cytisine binding values of compounds of the invention ranged from about 1 nanomolar to at least 100 micromolar. Alternatively, the K_i value as measured by [^3H]-DPPB assay can be used in place of the $K_{i\text{MLA}}$.

Methods of the Invention

Compounds and compositions of the invention are useful for modulating the effects of nAChRs, and more particularly $\alpha 7$ nAChRs. In particular, the compounds and compositions of the invention can be used for treating and preventing disorders modulated by $\alpha 7$ nAChRs. Typically, such disorders can be ameliorated by selectively modulating the $\alpha 7$ nAChRs in a mammal, 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 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs in addition to $\alpha 7$ nAChRs, and selective compounds with dual affinities at both receptor subtypes also are expected to have beneficial effects.

The compounds of the invention, including but not limited to those specified in the examples, possess an affinity for nAChRs, and more particularly $\alpha 7$ nAChRs. As $\alpha 7$ nAChRs ligands, the compounds of the invention can be useful for the treatment and prevention of a number of $\alpha 7$ nAChR-mediated diseases or conditions.

For example, $\alpha 7$ 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). As such, $\alpha 7$ ligands are suitable for the treatment of cognitive disorders including, for example, 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, and dementia associated with Down's syndrome, as well as cognitive deficits associated with schizophrenia.

In addition, $\alpha 7$ -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, including, but not limited to, 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 $\alpha 7$ 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 $\alpha 7$ 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 $\alpha 7$ 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 $\alpha 7$ 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 $\alpha 7$ nAChR (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Thus, $\alpha 7$ ligands demonstrate potential in the treatment schizophrenia.

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 $\alpha 7$ nAChR (Heeschen, C. et al, J. Clin. Invest. 110: 527-536, 2002). Therefore, nAChR ligands that are selective for the $\alpha 7$ subtype offer improved potential for stimulating angiogenesis with an improved side effect profile.

A population of $\alpha 7$ 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 $\alpha 7$ 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, $\alpha 7$ nAChRs are expressed on the surface of primary macrophages that are involved in the inflammation response, and that activation of the $\alpha 7$ receptor inhibits release of TNF and other cytokines that trigger the inflammation response (Wang, H. et al Nature 421: 384-388, 2003). Therefore, selective $\alpha 7$ ligands demonstrate potential 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.

The mammalian sperm acrosome reaction is an exocytosis process important in fertilization of the ovum by sperm. Activation of an $\alpha 7$ nAChR on the sperm cell has been shown to be essential for the acrosome reaction (Son, J.-H. and Meizel, S. Biol. Reproduct. 68: 1348-1353 2003). Consequently, selective $\alpha 7$ agents demonstrate utility for treating fertility disorders.

Compounds of the invention are particularly useful for treating and preventing a condition or disorder affecting cognition, neurodegeneration, and schizophrenia.

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 at $\alpha 7$ receptors. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Thus, activators of $\alpha 7$ receptors can provide useful treatment for enhancing cognitive function in schizophrenic patients who are being treated with atypical antipsychotics. Accordingly, the combination of an $\alpha 7$ nAChR ligand and an atypical antipsychotic would offer improved therapeutic utility. Specific examples of suitable atypical antipsychotics include, but are not limited to, clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, zotepine, iloperidone, and the like.

Actual dosage levels of active ingredients in the pharmaceutical compositions of

this 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 will depend 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 employed in pure form or, where such forms exist, in pharmaceutically acceptable salt, ester, amide or prodrug 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 will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific therapeutically effective dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with the specific compound employed; and like factors well-known in the medical arts. For example, it is well 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.

The total daily dose of the compounds of this 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 may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose.

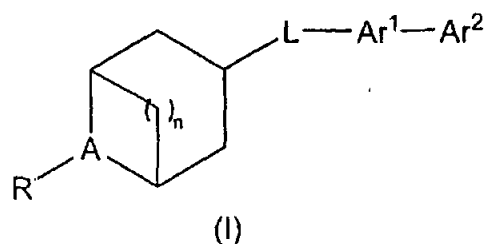
Compounds of the invention are $\alpha 7$ nAChRs ligands that modulate function of $\alpha 7$ nAChRs by altering the activity of the receptor or signaling. The compounds can be inverse agonists that inhibit the basal activity of the receptor or antagonists that completely block the action of receptor-activating agonists. The compounds also can be partial agonists that partially block or partially activate the $\alpha 7$ nAChR receptor or agonists that activate the receptor. Binding to $\alpha 7$ 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. 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 $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, or both $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors.

Furthermore, 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, and rheumatoid spondylitis. More preferred, 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. Furthermore, compounds of formula (I) may also be administered in combination with an atypical antipsychotic.

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, or methods of use of the invention, may be made without departing from the spirit and scope thereof.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. The compound of formula (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 is hydrogen, alkyl, cycloalkylalkyl and arylalkyl;

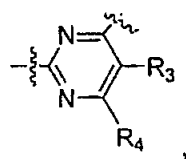
L is selected from the group consisting of O, S, and -N(R_a)-;

Ar¹ is a 6-membered aryl or 6 membered heteroaryl ring; and

Ar² is a bicyclic heteroaryl; and

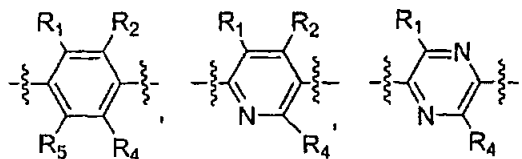
R_a is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and alkylcarbonyl;

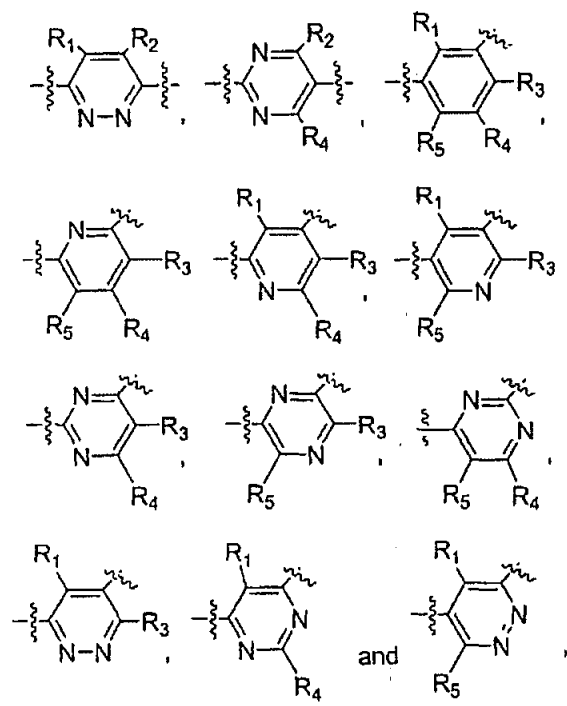
provided that if Ar¹ is



then L is O or S.

2. The compound of claim 1, wherein Ar¹ is selected from the group consisting of:

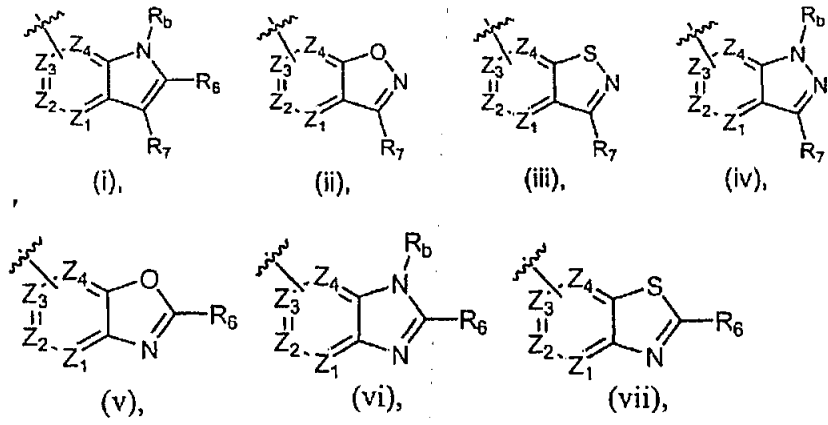


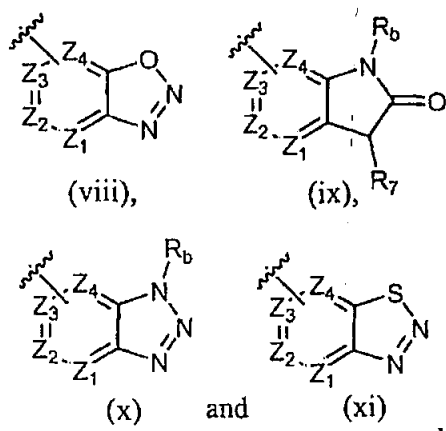


wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of acyl, acyloxy, alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxyimino, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylsulfonyl, alkynyl, amino, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, thioalkoxy, - NR_gR_j , (NR_gR_j)alkyl, (NR_gR_j)alkoxy, (NR_gR_j)carbonyl, and (NR_gR_j)sulfonyl;

R_g and R_j are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

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





wherein Z₁, Z₂, Z₃ and Z₄ 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_b is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and alkylcarbonyl;

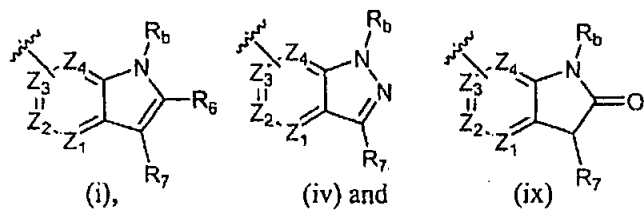
R_c is alkyl;

R_d and R_e are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl,

R₆ and R₇ 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_gR_j, (NR_gR_j)alkyl, (NR_gR_j)alkoxy, (NR_gR_j)carbonyl, and (NR_gR_j)sulfonyl; R_g and R_j are each independently selected from the group consisting of hydrogen and alkyl.

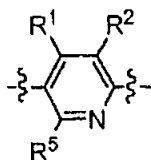
4. The compound of claim 2, wherein

A is N; R is methyl or hydrogen; L is O; n is 2; and Ar² is selected from the group of consisting of:



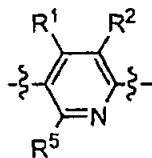
5. The compound of claim 2, wherein

A is N; R is methyl or hydrogen; L is O; n is 2; Ar¹ is



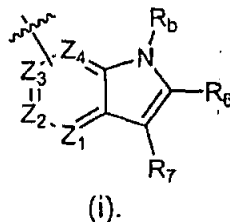
6. The compound of claim 2, wherein

A is N; R is methyl or hydrogen; L is O; n is 2; Ar¹ is



; and

Ar² is



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

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

(*endo*)-3-{6-benzo[b]thiophen-5-yl-pyridazin-3-yloxy}-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane;

(*endo*)-3-{6-(benzofuran-5-yl)-pyridazin-3-yloxy}-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane;

6-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indazole;

1-methyl-5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-2-

trifluoromethyl-1H-indole;

5-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{5-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

(*endo*)-3-(6-benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-aza-

bicyclo[3.2.1]octane;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

(*exo*)-3-[6-(benzofuran-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-8-methyl-8-aza-

bicyclo[3.2.1]octane;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indazole;

5-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-2-

trifluoromethyl-1H-indole;

4-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

5-{6-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;

(*endo*)-3-(5-benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-2-yloxy)-8-methyl-8-aza-

bicyclo[3.2.1]octane;

5-{6-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;

[6-(1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-

amine;

[6-(benzofuran-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-

yl]-amine;

[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[6-(2-trifluoromethyl-1H-indol-5-

yl)-pyridin-3-yl]-amine;

[6-(1H-indazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-

yl]-amine;

[6-(1H-indol-4-yl)-pyridin-3-yl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-

amine;

[(*endo*)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine ;

[4-(1H-indol-5-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[4-(1H-indazol-5-yl)-phenyl]-[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-

amine;

[(*endo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-[4-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-

phenyl]-amine;

(4-benzo[b]thiophen-5-yl-phenyl)-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[4-(benzofuran-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[4-(1H-indol-4-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[3-(1H-indol-5-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

[3-(1H-indol-4-yl)-phenyl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

5-{6-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole;

4-{6-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;

5-{6-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-2-trifluoromethyl-1H-indole;

4-{6-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridazin-3-yl}-1H-indole;

6-{5-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-indole;

5-{5-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;

4-{5-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;

6-{5-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;

[6-(1H-indol-6-yl)-pyridin-3-yl]-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-amine;

5-{6-[(endo)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yloxy]pyridazin-3-yl}-1H-indole;

(endo)-3-{6-(benzo[b]thiophen-5-yl)pyridazin-3-yloxy}-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane;

5-{5-[(endo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

5-{5-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

5-{5-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyridin-3-yl}-1H-indole;

5-{5-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;

4-{5-[(exo)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole;

6-{5-[(*exo*)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-pyrazin-2-yl}-1H-indole.
 (*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine;
 (*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-4-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine;
 (*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-6-yl)pyridin-3-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine;
 (*endo*)-*N*-(5-[2-(trifluoromethyl)-1H-indol-5-yl]pyridin-3-yl)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine;
 5-{5-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine;
 5-{5-[(*endo*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-one;
 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole;
 (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-(6-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane 8-oxide;
 (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-(6-(1H-Indol-5-yl)pyridin-3-yloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane 8-oxide;
 4-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole;
 5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-indole;
 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}indolin-2-one;
 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine;
 5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy]pyridin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine.

8. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A method of selectively modulating the effects of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors, $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors, or both $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in a mammal comprising administering an effective amount of a

compound of claim 1.

10. 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, 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, and rheumatoid spondylitis, comprising the step of administering a compound of claim 1.

11. The method according to claim 10, wherein the condition or disorder is selected from the group consisting of a cognitive disorder, neurodegeneration, and schizophrenia.

12. The method according to claim 10, further comprising administering a compound of claim 1 in combination with an atypical antipsychotic.

13. The method according to claim 10, further comprising administering a compound of claim 1 in combination with a medication used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorders and other cognitive disorders such as Alzheimer's disease.

DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BICICLOHETEROCICLOS FUSIONADOS

Información de una solicitud relacionada

Esta solicitud invoca prioridad de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°:
5 60/802.195 presentada el 19 de mayo, 2006, cuyos contenidos se incorporan en la presente a modo de referencia.

Campo Técnico

La invención se relaciona con derivados de alcanos azabícíclicos sustituidos con bicicloheterociclos fusionados, con composiciones que comprenden dichos
10 compuestos y con métodos de tratamiento de afecciones y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

Descripción de la tecnología relacionada.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) están ampliamente distribuidos en ambos sistemas nerviosos central (CNS) y periférico(PNS). Dichos
15 receptores cumplen un rol importante en la regulación de la función del CNS, en particular porque modulan la liberación de un amplio rango de neurotransmisores, incluyendo, pero no necesariamente en un sentido limitativo, acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. En consecuencia, los receptores nicotínicos intervienen en un rango muy amplio de efectos fisiológicos y se han
20 buscado para el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, neurodegeneración, dolor e inflamación, psicosis y filtrado sensorial, humor y emoción, entre otros.

Existen muchos subtipos del nAChR en el CNS y periférico. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica general.
25 Típicamente, los nAChR son canales iónicos contruidos a partir de un ensamblaje pentamérico de subunidades proteicas. Se han identificado al menos 12 subunidades proteicas, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$, en el tejido neuronal. Estas subunidades proveen una gran variedad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que son responsables de los diversos subtipos de receptores. Por ejemplo, el receptor
30 predominante que es responsable de la unión de gran afinidad de nicotina en

tejido de cerebro tiene la composición $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ (el subtipo $\alpha 4\beta 2$), en tanto otra gran población de receptores está compuesta por receptores homoméricos $(\alpha 7)_5$ (el subtipo $\alpha 7$).

Determinados compuestos, con la nicotina alcaloide de plantas, interactúan con todos los subtipos de los nAChR, responsables de los efectos fisiológicos de este compuesto. Aunque se ha demostrado que la nicotina tiene muchas actividades biológicas, no todos los efectos mediados por nicotina resultan deseables. Por ejemplo, la nicotina ejerce efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares que interfieren a dosis terapéuticas, y su naturaleza adictiva y toxicidad aguda son bien conocidas. Los ligandos que son selectivos para la interacción con solamente determinados subtipos del nAChR ofrecen el potencial para lograr efectos terapéuticos beneficiosos con un margen mejorado de seguridad.

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

La actividad en ambos nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ puede ser modificada o regulada por la administración de ligandos de nAChR selectivos del subtipo. Los ligandos pueden exhibir propiedades antagonistas, agonistas o agonistas parciales. También se conocen compuestos que funcionan como moduladores alostéricos positivos.

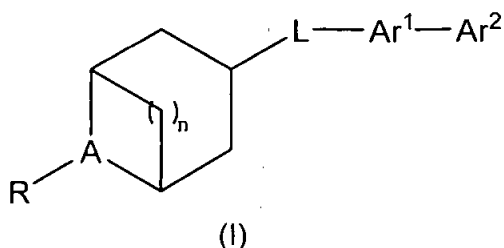
Aunque se conocen compuestos que demuestran actividad no selectiva

para un rango de subtipos de receptores nicotínicos incluyendo los nAChRs $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proveer compuestos que interactúan selectivamente con nAChR neuronales que contienen $\alpha 7$, nAChR $\alpha 4\beta 2$ o ambos nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ en comparación con otros subtipos.

5 SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos azabíclicos sustituidos con bicicloheterociclos fusionados así como a composiciones que comprenden a dichos compuestos y a un método de uso de los mismos.

Un aspecto de la presente invención está dirigido a un compuesto de la
10 fórmula (I)



o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo, en donde

n es 1, 2 ó 3;

15 A es N o N⁺-O⁻;

R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo;

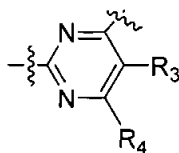
L se selecciona del grupo que consiste de O, S y -N(R_a)-;

Ar¹ es un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros;

Ar² es un heteroarilo bicíclico; y

20 R_a se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

con la salvedad de que si Ar¹ es



entonces L es O o S.

25 Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden a los compuestos de la invención. Dichas composiciones

pueden administrarse de acuerdo con a 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 nAChR y, más particularmente, con la actividad nAChR $\alpha 7$.

5 Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para modular selectivamente la actividad nAChR, por ejemplo la actividad nAChR $\alpha 7$. El método es de utilidad para tratar y/o prevenir las afecciones y los trastornos relacionados con la modulación de la actividad de nAChR $\alpha 7$ en mamíferos. Más particularmente, el método es de utilidad para las afecciones y los trastornos
10 relacionados con el trastorno de déficit atencional, el trastorno de hiperactividad con déficit atencional (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Huntington, función disminuida del CNS
15 asociada con lesión por traumatismo de cerebro, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, esterilidad, necesidad de crecimiento de vasos sanguíneos nuevos asociado con la cicatrización de heridas, necesidad de crecimiento de vasos sanguíneos nuevos asociado con la vascularización de injertos de piel y falta de circulación, más
20 particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, entre otras actividades sistémicas, por ejemplo la respuesta inflamatoria mediada por TNF.

Asimismo, en la presente se describen compuestos, composiciones que comprenden a los compuestos y los métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de dichos compuestos.

25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Definición de términos

Determinados términos usados en la memoria descriptiva hacen referencia a las siguientes definiciones, según se detalla a continuación.

El término "acilo", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo
30 alquilo, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora

a través de un grupo carbonilo, según se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "aciloxi", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo acilo, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetiloxi, propioniloxi e isobutiriloxi.

El término "alquenilo", según se usa en la presente, se refiere 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 "alcoxilo", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo, según 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 "alcoxialcoxi", según se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxilo, según se define en la presente, unido a la porción molecular principal a través de otro grupo alcoxi, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, ter-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.

El término "alcoxialquilo", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo alcoxilo, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, según 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" según se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal

a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, definido en la presente. Los ejemplos representativos de alcóxicarbonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo.

El término "alcoxiimino" según se usa en la presente, se refiere a un grupo
5 alcóxi, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal a través de un grupo imino, definido en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero en un sentido no limitativo, etoxi(imino)metilo y metoxi(imino)metilo.

El término "alcoxisulfonilo", según se usa en la presente, hace referencia a
10 un grupo alcóxi, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo sulfonilo, según se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

El término "alquilo", según se usa en la presente, se refiere a un
15 hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "alquilcarbonilo", según se usa en la presente, se refiere a un
20 grupo alquilo, según se define en la presente, unido a la porción molecular principal a través de un grupo carbonilo, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi", según se usa en la presente, se refiere a un
25 grupo alquilcarbonilo, según se define en la presente, unido a la porción molecular principal a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, acetiloxi, etilcarboniloxi y ter-butilcarboniloxi.

El término "alquilsulfonilo" según se usa en la presente, se refiere a un
30 grupo, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal a

través de un grupo sulfonilo, definido en la presente. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquiltio", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero en un sentido no limitativo, metiltio, etiltio, ter-butiltio y hexiltio.

El término "alquinilo" según se usa en la presente, se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal 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, pero en un sentido no limitativo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "amido", según se usa en la presente, se refiere a un grupo amino, alquilamino o dialquilamino unido a la porción molecular principal a través de un grupo carbonilo, según se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de amido incluyen, pero en un sentido no limitativo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y etilmetilaminocarbonilo.

El término "arilo", según se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, fenilo y naftilo.

Los grupos arilo de esta invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de manera independiente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo y (NR_gR_j)sulfonilo, en donde R_g y R_j se seleccionan, cada uno de manera independiente, entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo.

El término "arilcarbonilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo, según se lo define en la presente, o un grupo bencilo unido a la porción molecular principal a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, según se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, fenilcarbonilo y bencilcarbonilo.

El término "ariloxicarbonilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo aril-O-, en donde el arilo de aril-O- es como se lo define en la presente, o un grupo benciloxilo unido a la porción molecular principal a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, según se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de ariloxicarbonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, fenoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

El término "arilsulfonilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo sulfonilo, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal a través de un grupo sulfonilo, definido en la presente. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, fenilsulfonilo, (metilaminofenil)sulfonilo, (dimetilaminofenil)sulfonilo y (naftil)sulfonilo.

El término "carbonilo" según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi", según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-CO_2H$.

El término "ciano" según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-CN$.

El término "formilo" según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno", según se usa en la presente, se refiere a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxi" según se usa en la presente, se refiere a por lo menos un halógeno, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal a través de un grupo alcoxi, definido en la presente. Los ejemplos representativos de haloalcoxilo incluyen, sin limitaciones, clorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, trifluorometoxilo y pentafluoroetoxilo.

El término "haloalquilo", según se usa en la presente, hace referencia a al menos un halógeno, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, según se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, sin limitaciones, 5 clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo están unidos a la porción molecular principal a través de un 10 átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, furilo, imidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo y triazolilo.

15 Los grupos heteroarilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR_gR_j, 20 (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo y (NR_gR_j)sulfonilo, en donde R_g y R_j se seleccionan, cada uno de manera independiente, entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo.

El término "heteroarilo bicíclico" se refiere a anillos aromáticos bicíclicos fusionados de nueve y diez miembros que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos 25 seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo bicíclicos están unidos a la porción molecular principal a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero en un sentido no limitativo, indolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo y quinolinilo. Los 30 grupos heteroarilo bicíclicos de la invención están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3

sustituyentes seleccionados de manera independiente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR_gR_j,
5 (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo y (NR_gR_j)sulfonilo, en donde R_g y R_j se seleccionan, cada uno de manera independiente, entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se usa en la presente, se refiere a un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo
10 monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres
15 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. 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 de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo monocíclico está unido a la porción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno
20 contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, sin limitaciones, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino,
25 piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolin sulfona), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico que está fusionado a un anillo cicloalquilo, un anillo heteroarilo u otro anillo heterocíclico, o bien, está
30 formado por una cadena de alquilo unida a dos carbonos no adyacentes

contenidos en el anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo bicíclico está unido a la porción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero en un sentido no limitativo, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo.

Los grupos heterocíclicos de la invención están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo y (NR_gR_j)sulfonilo, en donde R_g y R_j se seleccionan, cada uno de manera independiente, entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo.

El término "hidroxilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", según se usa en la presente, hace referencia a por lo menos un grupo hidroxilo, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, según se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxialquilos incluyen, sin limitaciones, hidroximatilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "mercapto", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo -SH.

El término "nitro", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo -NO₂.

El término "-NR_gR_j", según se usa en la presente, significa dos grupos, R_g y R_j, que están unidos a una porción de la molécula principal a través de un átomo de nitrógeno. R_g y R_j son, cada uno de manera independiente, hidrógeno o

alquilo. Los ejemplos representativos de $-NR_gR_j$ incluyen, pero en un sentido no limitativo, amino, metilamino, dimetilamino y metiletilamino.

El término " (NR_gR_j) alquilo", según se usa en la presente, se refiere a dos grupos R_g y R_j , que se unen a la molécula principal a través de un grupo alquilo, definido en la presente. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j) alquilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, (amino)metilo, (dimetilamino)metilo y (etilamino)metilo.

El término " (NR_gR_j) alcoxi" según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR_gR_j$, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal a través de un grupo alcoxi, definido en la presente. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j) alcoxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, (amino)metoxi, (dimetilamino)metoxi y (dietilamino)etoxi.

El término " (NR_gR_j) carbonilo" según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR_gR_j$, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal a través de un grupo carbonilo, definido en la presente. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j) carbonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " (NR_gR_j) sulfonilo" según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NR_gR_j$, definido en la presente, unido a una porción de la molécula principal a través de un grupo sulfonilo, definido en la presente. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j) sulfonilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "sulfonilo", según se usa en la presente, se refiere a un grupo $-S(O)_2-$.

El término "tioalcoxi", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo, según se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, metiltio, etiltio y propiltio.

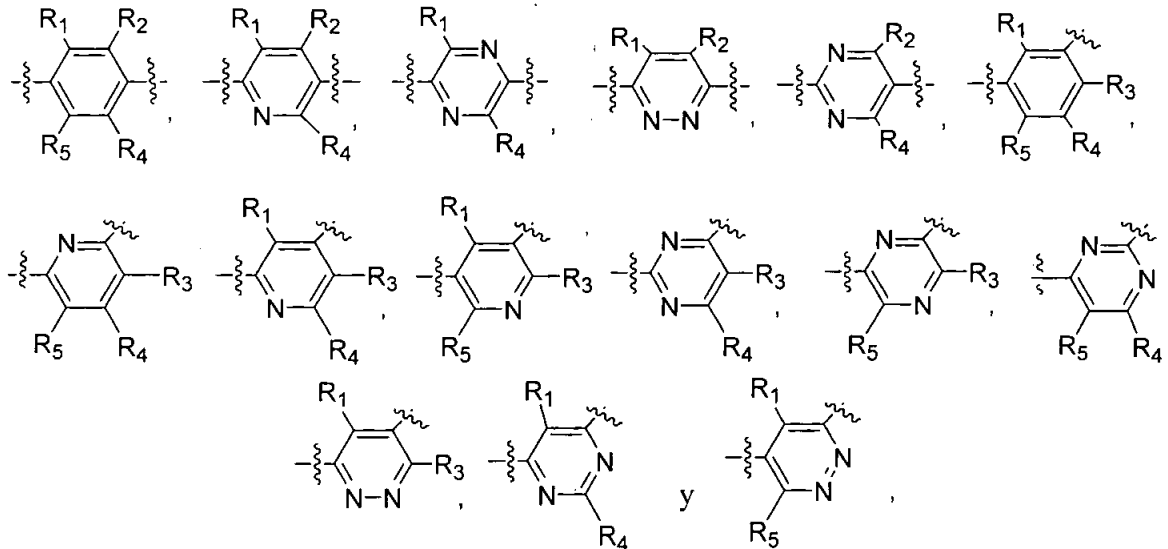
Aunque típicamente se reconoce que se usa un asterisco para indicar que se desconoce la composición exacta de subunidades de un receptor, por ejemplo $\alpha 3 \beta 4^*$ indica un receptor que contiene a las proteínas $\alpha 3$ y $\beta 4$ en combinación con otras subunidades, el término $\alpha 7$ según se usa en la presente, pretende incluir a los receptores en donde la composición exacta de subunidades sea tanto conocida como desconocida. Por ejemplo, según se usa en la presente $\alpha 7$ incluye a los receptores homoméricos $(\alpha 7)_5$ y a los receptores $\alpha 7^*$, que indican un nAChR que contiene al menos una subunidad $\alpha 7$.

Compuestos de la invención

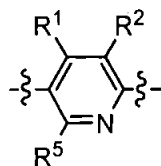
Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I) como se ha descrito. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos donde A es N, y n es 1 o 2. Existen algunos compuestos preferidos donde A es N; L es O; n es 2.

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

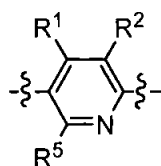
entre:



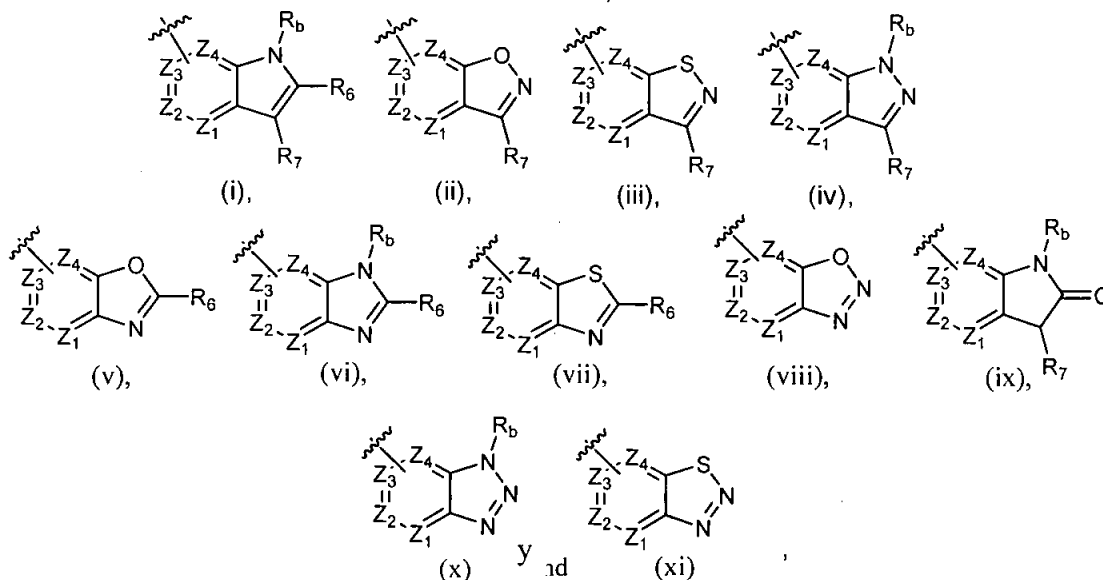
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son en forma independiente acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcaxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -
NR_gR_j, (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo, o (NR_gR_j)sulfonilo; R_g y R_j son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo. Más preferentemente, Ar^1 es



Particularmente, la invención incluye, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I) donde A es N; R es metilo; L es O; n es 2; Ar¹ es



Ar² en compuestos de fórmula (I) se selecciona entre:

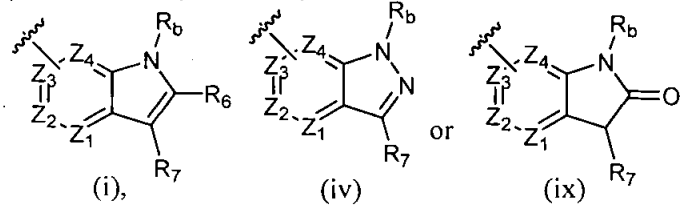


donde Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son cada uno en forma independiente nitrógeno o son carbono, donde el átomo de carbono se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, -OR_c, -alquil-OR_c, -NR_dR_e, y -alquil-NR_dR_e; R_b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; R_c es alquilo; R_d y R_e cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, R₆ y R₇ cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -

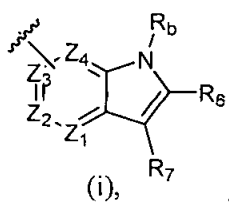
NR_gR_j , (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo, y (NR_gR_j) sulfonilo; R_g y R_j cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, y arilalquilo. Se describen los compuestos preferidos donde R es hidrógeno y alquilo. Preferentemente, R es metilo e hidrógeno.

Se describen los compuestos preferidos donde Ar^2 es

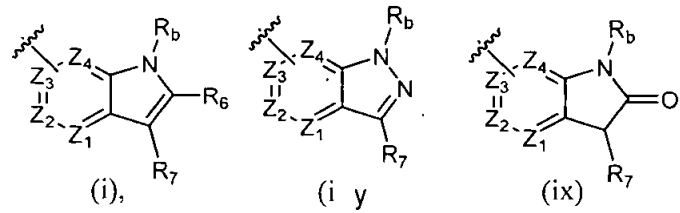


Más preferentemente Ar^2 es



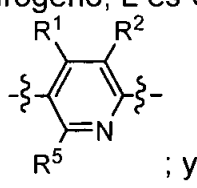
10

Particularmente, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) donde A es N; R se selecciona entre metilo e hidrógeno; L es O; n es 2; y Ar^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

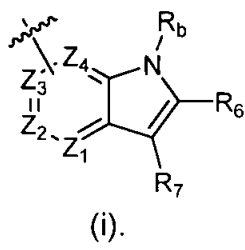


15

Más particularmente, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) donde A es N; R es metilo o hidrógeno; L es O; n es 2; Ar^1 es



Ar^2 es



Los compuestos para el método de la invención, incluyendo en un sentido no limitativo los que se especifican en los ejemplos o que se nombran específicamente de otra manera, pueden modular, y a menudo poseen afinidad por, los nAChR y más particularmente los nAChR $\alpha 7$. Como ligandos de los nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención pueden ser de utilidad para el tratamiento o la prevención de un número de enfermedades o afecciones mediadas por el nAChR $\alpha 7$.

Los ejemplos específicos de compuestos que pueden ser de utilidad para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones mediadas por nAChR $\alpha 7$ incluyen, pero en un sentido no limitativo, los compuestos descritos en los Compuestos de la invención y también en los Ejemplos, y también compuestos tales como:

- 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
(endo)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
- 15 (endo)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridazin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
- 6-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indazol;
- 20 1-metil-5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
- 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol;
- 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
- 25 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
(endo)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
- 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
(exo)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
- 30 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indazol;

- 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-2-trifluorometil-1H-indol;
- 4-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
- 5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
- 5 (endo)-3-(5-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
- 5-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
- [6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 10 [6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
- [6-(1H-indazol-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 15 amina;
- [6-(1H-indol-4-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [(*endo*)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina ;
- [4-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 20 [4-(1H-indazol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-amina;
- (4-benzo[b]tiofen-5-il-fenil)-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [4-(benzofuran-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 25 [4-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [3-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [3-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol;
- 30 4-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;

- 5-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
 5-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-2-trifluorometil-
 1H-indol;
 4-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
 5 6-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
 5-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 4-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 6-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 [6-(1H-indol-6-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-
 10 amina;
 5-{6-[(*endo*)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxi]piridazin-3-il}-1H-indol;
 (*endo*)-3-[6-(benzo[b]tiofen-5-il)piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-
 azabicyclo[3,3,1]nonano;
 5-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-
 15 pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-
b]piridina;
 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 20 4-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 6-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 (*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-
 amina;
 (*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-
 25 amina;
 (*endo*)-*N*-(5-(1H-Indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-
 amina;
 (*endo*)-*N*-{5-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]piridin-3-il}-8-Metil-8-
 azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 30 5-{5-[(*endo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-

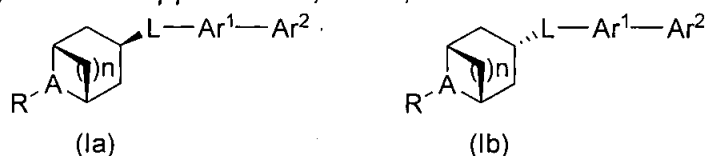
- pirrolo[2,3-b]piridina;
- 5-{5-[(*endo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona;
- 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
- 8-óxido de (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-
- 5 azabicyclo[3,2,1]octano;
- 8-óxido de (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-
- azabicyclo[3,2,1]octano;
- 4-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
- 5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
- 10 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona;
- 5-{5-[(*endo*)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-
- b]piridina;
- 5-{5-[(*exo*)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-
- b]piridina,
- 15 o sales, ésteres, amidas y prodrogas aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

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,

20 Alemania, y que forma parte del paquete de software CHEMDRAW® ULTRA v. 6.0.2.

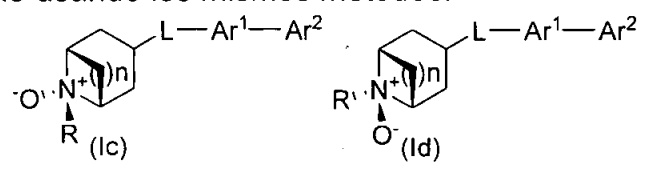
Cuando hay centros asimétricos o quirales presentes, los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros. Estos estereoisómeros son "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del elemento

25 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.



Se puede considerar que la unión de L al alcano azabíclico abarca ambas

geometrías endo y exo, tal como los isómeros (Ia) y (Ib). La asignación de configuración de las estructuras de la fórmula (Ia) fue asignada como *endo* de acuerdo con lo descrito en *Stereochemistry of Organic Compounds*, E.L. Eliel, S.H Wilen; John Wiley y Sons, Inc. 1994. Las estructuras de la fórmula (Ib) fueron
 5 asignadas como *exo* usando los mismos métodos.



Las porciones N⁺-O⁻ del isómero (Ic) y del isómero (Id) son diastereómeros. La asignación de configuración de las estructuras de la fórmula (Ic) fue asignada como (*r*) de acuerdo con lo descrito en *Synthesis*, 1992, 1080, Becker, D. P.;
 10 Flynn, D.L. y como se define en *Stereochemistry of Organic Compounds*, E.L. Eliel, S.H Wilen; John Wiley y Sons, Inc. 1994. Además la asignación de configuración de las estructuras de la fórmula (Id) como (*s*) se efectuó usando los mismos métodos.

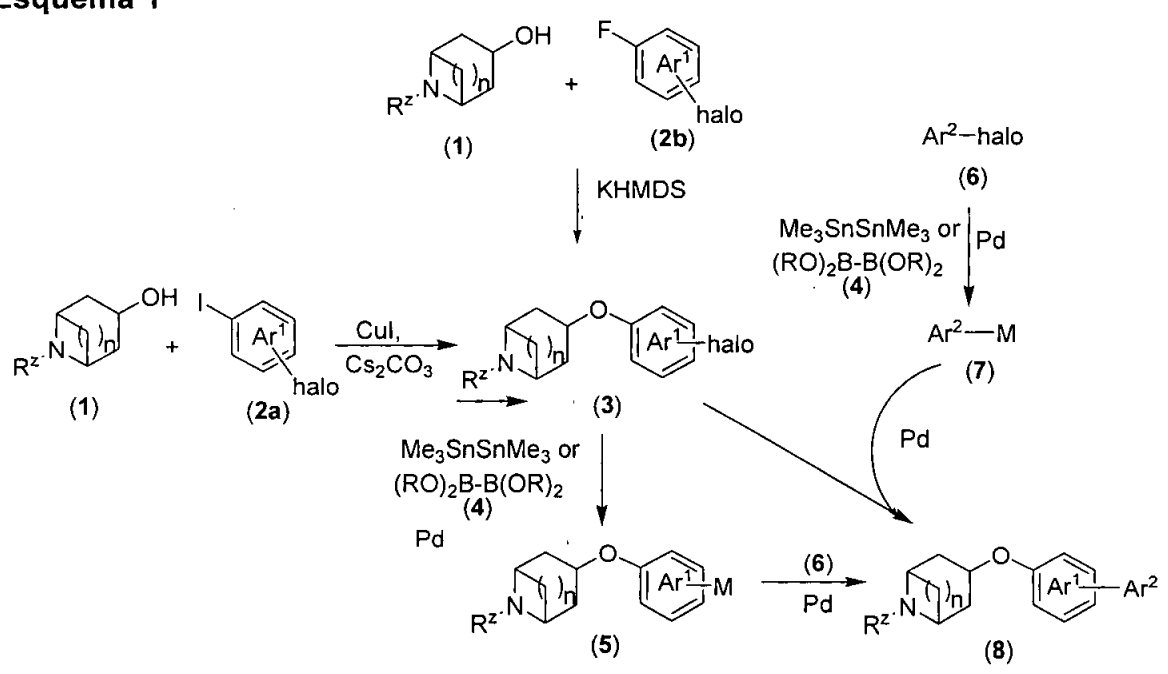
En la invención se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de los
 15 mismos, y se incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros
 20 asimétricos o centros quirales o mediante preparación de mezclas racémicas seguido por resolución como es bien sabido por los especialistas en la técnica. Estos métodos de resolución comprenden, por ejemplo, (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultantes por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto
 25 ópticamente puro a partir del auxiliar como 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, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas de cromatografía quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

Las reacciones ejemplificadas en los esquemas se llevan a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones efectuadas. En las transformaciones descritas puede ser necesario modificar el orden de los pasos de síntesis o seleccionar un esquema de proceso particular frente 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 la estereoquímica se muestra en los Esquemas, solamente se ofrece a efectos ilustrativos.

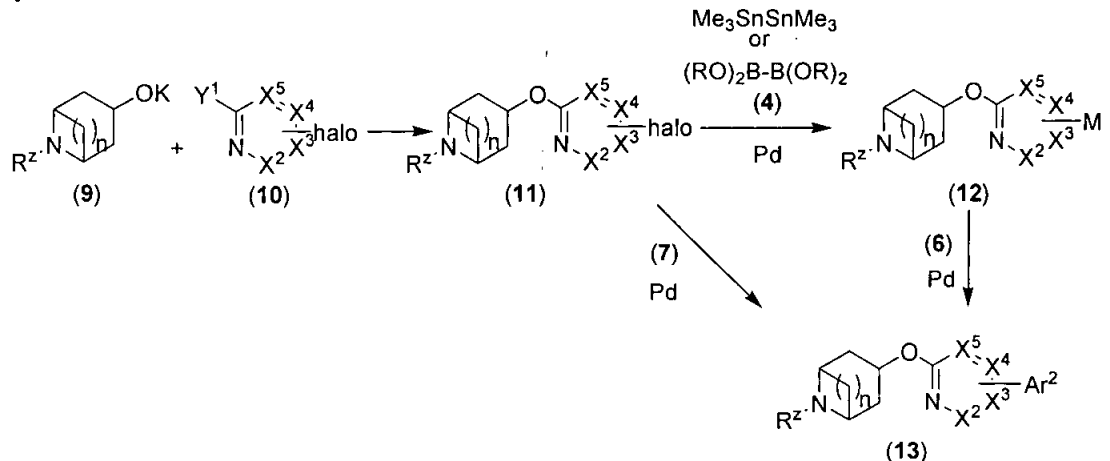
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula (8), en donde Ar¹, Ar² son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de la fórmula (1) cuando son tratados con un compuesto de la fórmula (2a), en donde halo es bromuro, cloruro o ioduro, en presencia de CuI, 1,10-fenantrolina y Cs₂CO₃ en un solvente tal como, pero en un sentido no limitativo, tolueno como se describe en *Org. Lett.*, 2002, 4, 973, proveerá los compuestos de la fórmula (3). Los compuestos de la fórmula (3) también se pueden preparar por medio de la reacción de los compuestos de la fórmula (1) con los compuestos de la fórmula (2b) en presencia de una base, tal como, pero en un sentido no

limitativo, KHMDS, en un solvente tal como, pero en un sentido no limitativo, THF, DME y tolueno. Los compuestos de la fórmula (3), cuando son tratados con hexametildiastaño o un compuesto de organoborano de la fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro o bis(catecolato)diboro, en donde R es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio proveerá el correspondiente ácido de estaño o borónico de la fórmula (5), en donde M es $-\text{Sn}-(\text{Me})_3$ o $-\text{B}(\text{O})_2$. Los compuestos de la fórmula (5), cuando son tratados con compuestos de la fórmula (6), Ar^2 -halo, en donde Ar^2 es un anillo heteroarilo bicíclico y halo es bromuro, cloruro o yoduro, en presencia de un catalizador de paladio, proveerán los compuestos de la fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de la fórmula (6), cuando son tratados con hexametildiastaño o un diborano que contiene al compuesto de la fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, proveerán un correspondiente ácido de estaño o borónico que contiene un compuesto de la fórmula (7), en donde Ar^2 es un heteroarilo bicíclico y en donde M es $-\text{Sn}-(\text{Me})_3$ o $-\text{B}(\text{O})_2$. Los compuestos de la fórmula (7), cuando son tratados con un compuesto de la fórmula (3) en presencia de un catalizador de paladio, proveerán un compuesto de la fórmula (8).

Esquema 2

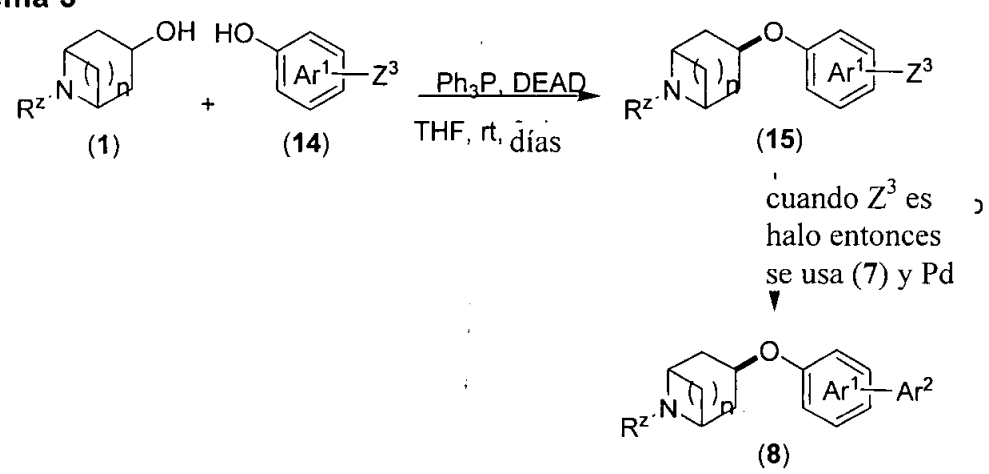


20

Los compuestos de la fórmula (13), en donde Ar^1 es un heteroarilo que contiene nitrógeno, por ejemplo piridazina, pirimidina, pirazina, 2-piridilo, y Ar^2 es como se definió para la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de la fórmula (9), en donde R^z es alcoxialquilo,

alquilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquiloxicarbonilo, cicloalquilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo y K representa potasio, que se preparan por tratamiento de heterociclos contienen hidroxilo de fórmula similar con ter-butóxido de potasio en solventes tales como, pero en un sentido no limitativo, THF o DMF, proveerán los compuestos que contienen óxido de potasio de la fórmula (9). Los compuestos de la fórmula (9), cuando son tratados con compuestos de la fórmula (10), en donde Y¹ y halo son ambos bromo, cloro y iodo, y X², X³, X⁴ y X⁵ son, de manera independiente, ya sea carbono o nitrógeno, por ejemplo, dicloropiridazina, proveerán los compuestos de la fórmula (11). Los compuestos de la fórmula (11), cuando son tratados con hexametildiestaño o un compuesto que contiene diborano de la fórmula (4) en presencia de un catalizador de paladio de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 1, proveerán los compuestos de la fórmula (12). Los compuestos de la fórmula (12), tratados con compuestos de la fórmula 6 en presencia de un catalizador de paladio, proveerán los compuestos de la fórmula (13). Como alternativa, los compuestos de la fórmula (11), cuando son tratados con compuestos que contienen organoestano o ácido organoborónico de la fórmula (7), como se describe en el Esquema 1, en presencia de un catalizador de paladio, proveerán un compuesto de la fórmula (13).

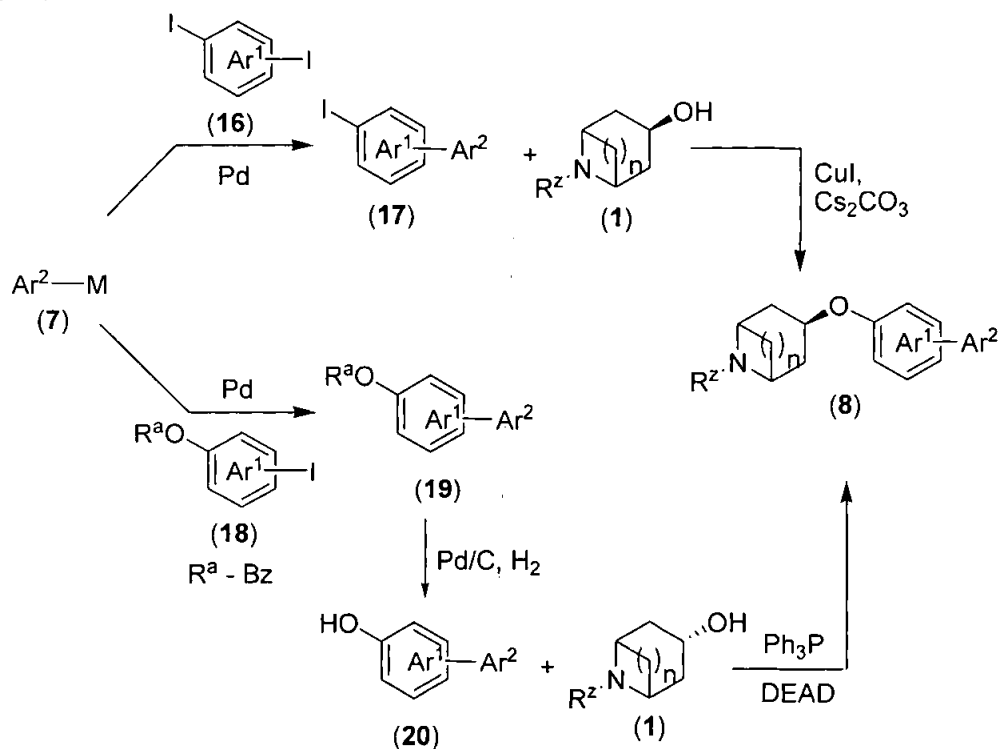
20 **Esquema 3**



Como alternativa, los compuestos de la fórmula (8) se pueden preparar como se indica en el Esquema 3. Los compuestos de la fórmula (1) cuando son tratados con un compuesto de la fórmula (14), en donde Z^3 es bromo, cloro o yodo

o es Ar^2 , en presencia de azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de di(isopropil)l y una fosfina, tal como trifenilfosfina, proveerán los compuestos de la fórmula (15). Cuando Z^3 es Ar^2 , los compuestos de la fórmula (15) son representativos de la presente invención. Cuando Z^3 es un halógeno, el tratamiento adicional del compuesto de acuerdo con las condiciones indicadas en el Esquemas 1-2 que describen el acoplamiento tipo Suzuki provee los compuestos de la fórmula (8) que son representativos de los compuestos de la presente invención.

Esquema 4



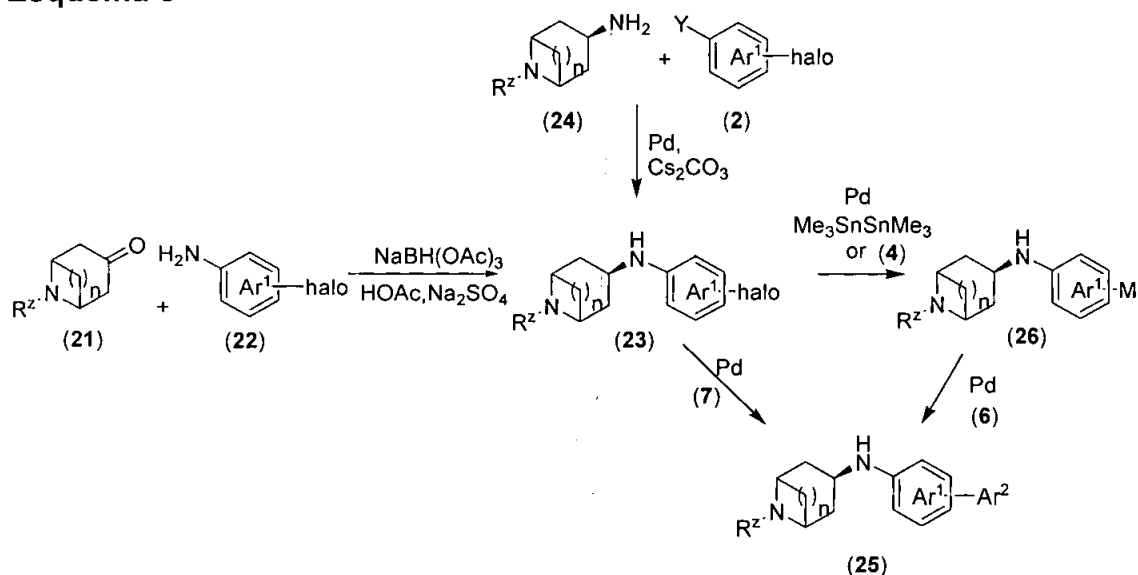
10

Otro método para generar los compuestos de la fórmula (8) se describe en el Esquema 4. Los compuestos de estaño o ácido borónico activados de la fórmula (7) se pueden acoplar con una variedad de haluros de arilo lo que proveerá un método para generar los compuestos biarilo de la fórmula (17) y de la fórmula (20). Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (7), cuando son tratados con un diiodobenceno de la fórmula (16) en presencia de un catalizador de paladio, proveerán los compuestos de la fórmula (17). Los compuestos de la fórmula (17), cuando son tratados con compuestos de la fórmula (1) en presencia de ioduro cuproso y carbonato de cesio y 1,10-fenantrolina como se describe para

15

el Esquema 1, proveerán los compuestos de la fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de la fórmula (7), cuando son tratados con un compuesto de la fórmula (18), en donde R^a es bencilo u otro grupo protector de alcohol apropiado, en presencia de un catalizador de paladio, proveerán los compuestos de la fórmula (19). La desprotección del grupo protector de alcohol, por ejemplo cuando R^a es bencilo, se logra en general utilizando paladio sobre carbón y atmósfera de hidrógeno, y proveerá los compuestos de la fórmula (20). Los compuestos de la fórmula (20), cuando son tratados con los compuestos de la fórmula (1) en presencia de trifenilfosfina y dietildiazocarboxilato o un reactivo similar, proveerán los compuestos de la fórmula (8).

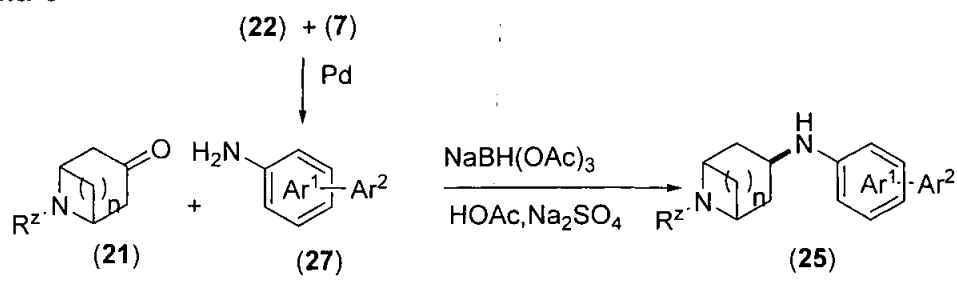
Esquema 5



Los compuestos de la fórmula (25), que son representativos de los compuestos de la fórmula (I), en donde L es -NH-, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5. Los compuestos de la fórmula (21), cuando son tratados con los compuestos de la fórmula (22), en donde halo es bromuro, cloruro o ioduro, junto con triacetoxiborohidruro de sodio y Na_2SO_4 en ácido acético, proveerán los compuestos de la fórmula (23). Como alternativa, un compuesto de la fórmula (23) se puede obtener mediante tratamiento de compuestos de la fórmula (24) con un compuesto de la fórmula (2), en donde Y es bromo o iodo, en presencia de un catalizador de paladio, preferentemente en tolueno. Los compuestos de la fórmula (23), cuando además son tratados con un estaño o

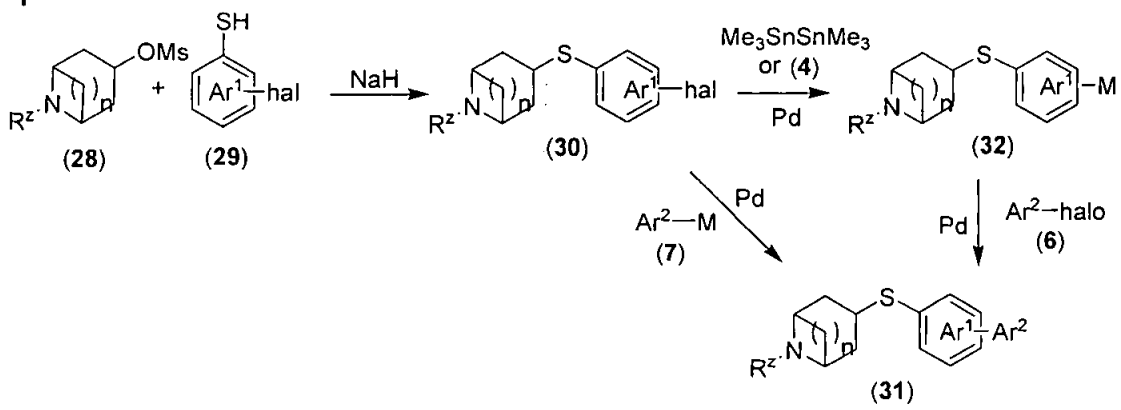
diboro de la fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, bajo las condiciones que se describen en el Esquema 2, proveerán los correspondientes compuestos de estaño o ácido borónico de la fórmula (26). Los compuestos de la fórmula (26), cuando son tratados con un compuesto de la fórmula (6) en presencia de un catalizador de paladio, proveerán el compuesto de la fórmula (25). Como alternativa, el compuesto de la fórmula (23), cuando es tratado con un compuesto que contiene estaño o ácido borónico de la fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio, también proveerá los compuestos de la fórmula (25).

10 **Esquema 6**



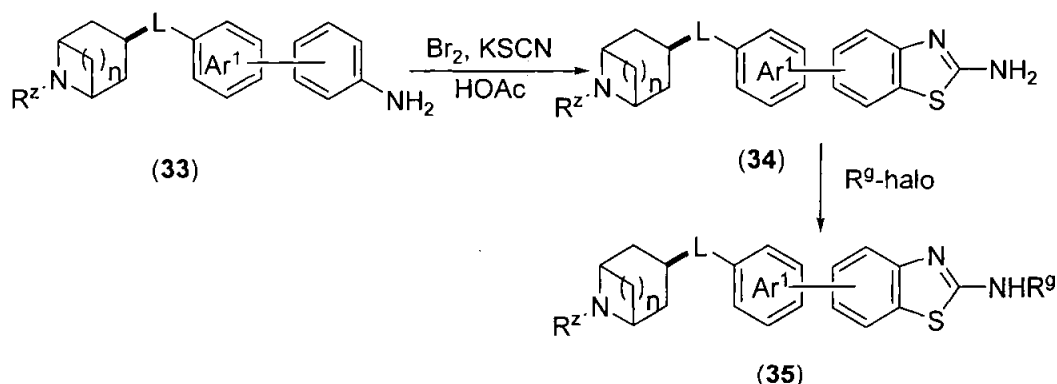
Además, los compuestos de la fórmula (25) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. Los compuestos que contienen cetona de la fórmula (21), cuando son tratados con compuestos de la fórmula (27), preparados mediante una reacción de acoplamiento de la haloarilamina de la fórmula (22) y un agente de estaño o boro adecuado de la fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio, seguido por tratamiento con borohidruro, triacetato de sodio y Na_2SO_4 en ácido acético, proveerán los compuestos de la fórmula (25) como se describe en *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6045.

20 **Esquema 7**



Los compuestos de la fórmula (31), en donde L es S y Ar^1 y Ar^2 son como

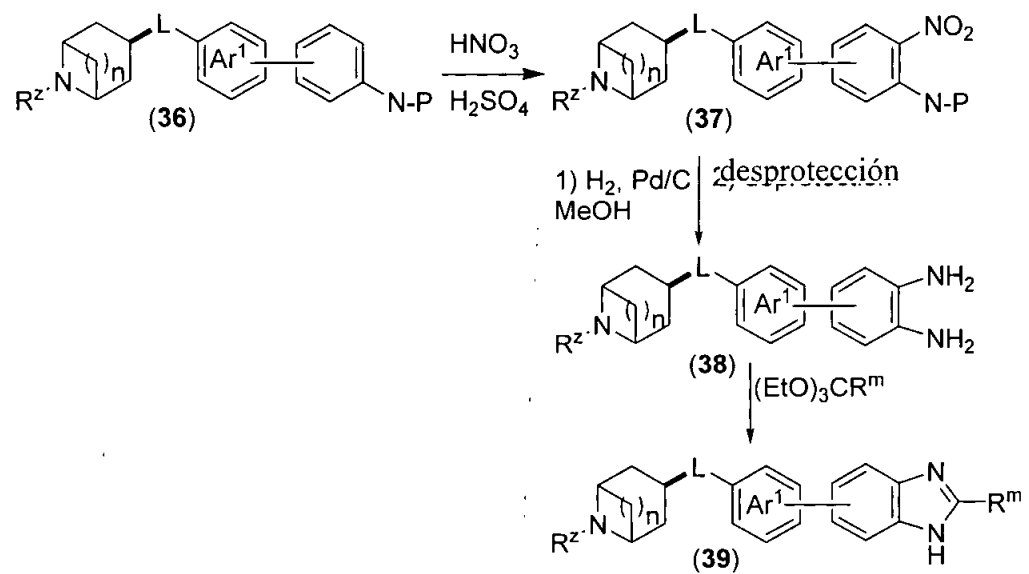
Esquema 8



Los compuestos de la fórmula (35) que son representativos de los compuestos de la fórmula (I), en donde L es O, S o $-N(R_a)-$, Ar^1 es como se definió previamente en la fórmula (I), y Ar^2 es un benzotiazol aminosustituido, se preparan de acuerdo con las condiciones indicadas en el Esquema 8. Los compuestos de la fórmula (33) que se pueden obtener mediante los métodos que se describen en los Esquemas 1-7, en donde Ar^2 está sustituido con $-NH_2$, cuando son tratados con bromo y KSCN en ácido acético, proveerán los compuestos de la fórmula (34). Los compuestos de la fórmula (34) se pueden tratar además con el

haluro de un grupo R⁹ deseado, en donde R⁹ es como se definió bajo los compuestos dentro del alcance de la presente invención para proveer los compuestos de la fórmula (35).

Esquema 9



5

Los compuestos de la fórmula (39), en donde L es O, NH o S; Ar¹ es como se definió previamente en la fórmula (I), Ar² es un benzoimidazol como se definió para los compuestos de la fórmula (I), se preparan como se indica en el Esquema 9. Los compuestos de la fórmula (36), se obtienen mediante tratamiento de los compuestos de la fórmula (33) del Esquema 8, usando las condiciones conocidas por el especialista en la técnica que incorporarán un grupo protector de nitrógeno para el átomo de nitrógeno de Ar², en donde P es ter-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo o trialquilsilano. Los compuestos de la fórmula (36), cuando son tratados con ácido nítrico en ácido sulfúrico, proveerán los compuestos de la fórmula (37). Los compuestos de la fórmula (37), cuando son sometidos a condiciones reductoras tales como, pero en un sentido no limitativo, tratamiento con un catalizador de paladio y atmósfera de hidrógeno, reducirán el grupo nitro en la amina correspondiente, que es sometida a las condiciones conocidas por el especialista en la técnica que eliminarán el grupo protector de nitrógeno para proveer los compuestos de la fórmula (38). Los compuestos de la fórmula (38), cuando además son sometidos a tratamiento con un exceso de un ortoéster de la fórmula (EtO)₃CR^m, proveerán los compuestos de

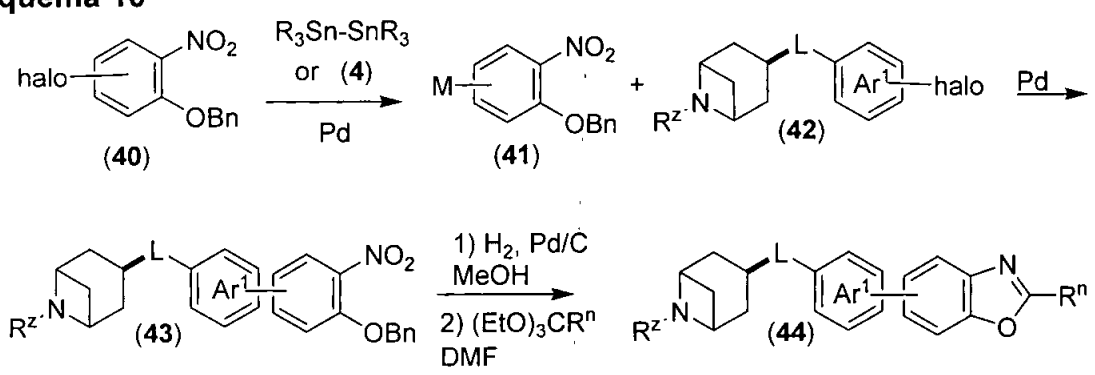
10

15

20

la fórmula (39) en donde R^m es alquilo o arilo.

Esquema 10



Los compuestos que contienen al benzooxazol de la fórmula (44), en donde
5 L es O, NH o S, Ar¹ es como se definió previamente en la fórmula (I) y Rⁿ es alquil
o aril hidrógeno, se pueden preparar como se indica en el Esquema10. Los
compuestos de la fórmula (40) se pueden tratar con un reactivo de diestaño o
diboro de la fórmula (4), tal como hexametildiestaño, bis(pinacolato)diboro y
bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, para proveer el
10 correspondiente estaño o ácido borónico de la fórmula (41). Los compuestos de la
fórmula (41), cuando son tratados con un compuesto que contiene halógeno de la
fórmula (42) en presencia de un catalizador de paladio, proveerán el compuesto
de la fórmula (43). Los compuestos de la fórmula (43), cuando son tratados de
acuerdo con las condiciones conocidas por el especialista en la técnica que
15 reducirán los grupos nitro en el correspondiente grupo amina, seguido por
tratamiento con un ortoéster sustituido con Rⁿ, en donde Rⁿ es hidrógeno, alquilo o
arilo, proveerán los compuestos de la fórmula (44).

Además, los compuestos de la fórmula (I) en donde A es N se pueden
convertir en los compuestos de la fórmula (I) en donde A es N⁺-O⁻ mediante
20 tratamiento con un agente oxidante. Los ejemplos del agente oxidante incluyen,
pero en un sentido no limitativo, peróxido de hidrógeno acuoso y ácido m-
cloroperbenzoico. La reacción se conduce en general en un solvente tal como,
pero en un sentido no limitativo, acetonitrilo, agua, diclorometano, acetona o una
mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de acetonitrilo y agua, a una
25 temperatura entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 80° C, por un
período de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4 días.

Los compuestos y los intermediarios de la invención se pueden aislar y purificar mediante métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de métodos convencionales para aislar y purificar compuestos pueden incluir, pero en un sentido no limitativo, cromatografía sobre
5 soportes sólidos tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizado con grupos alquilsilano, mediante recristalización a temperatura alta o baja con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía en capa delgada, destilación a diversas presiones, sublimación bajo vacío, y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5^a
10 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 el compuesto puede ser tratado con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto con un ácido a o
15 por encima de temperatura ambiente para proveer la sal deseada, que se deposita y luego se recolecta por filtración después de enfriarla. Los ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero en un sentido no limitativo ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, naftalensulfónico, carbónico,
20 fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico o hidroxibutírico, alcanforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico y semejantes.

Se pueden usar grupos protectores de nitrógeno para proteger a los grupos amina presentes en los compuestos descritos. Tales métodos, y algunos grupos
25 protectores de nitrógeno adecuados, se describen en Greene y Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley y Sons, 1999). Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo y trifluoracetilo. Más particularmente, el grupo protector Boc se puede eliminar
30 mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido

clorhídrico. Los grupos protectores Cbz y Bn se pueden eliminar mediante hidrogenación catalítica. Los grupos protectores de acetilo y trifluoracetilo se pueden eliminar mediante un ion hidróxido.

Los compuestos y los procesos de la invención se podrán comprender mejor con referencia a los siguientes Ejemplos, que solamente se ofrecen a modo ilustrativo y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

**trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-
10 piridazin-3-il}-1H-indol**

Ejemplo 1A

(endo)-3-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

Una mezcla de (endo)-tropina (Aldrich, 706 mg, 5,0 mmol), 3,6-
15 dicloropiridazina (Aldrich, 745 mg, 5,0 mmol) y t-butóxido de potasio (Aldrich, 1,12 g, 10 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 25 mL) se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (150 g SiO₂, EtOAc: MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0,20) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ
20 2,03 - 2,36 (m, 8 H), 2,45 (s, 3 H), 3,38 [s (br.), 2 H], 5,40 (t, J=5,09 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=9,16 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺.

Ejemplo 1B

**trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-
25 piridazin-3-il}-1H-indol**

La mezcla del Ejemplo 1A (112 mg, 0,44 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich, 232 mg, 0,954 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-
fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ (aq., 1
30 M) (v. 1/1/1, 3 mL) se calentó en microondas hasta 150 °C y 300 watts durante 15

minutos en un microondas Emry™ Creator. El sólido se retiró por filtración con un filtro de jeringa y la solución orgánica se purificó directamente por HPLC preparativa (Gilson, columna, Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Solvente de elución, MeCN / H₂O que contenía 0,1% v. TFA (90% a 10% a lo largo de 25 minutos, 5 Velocidad de flujo de 40 mL/minuto, detector uv ajustado a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentró bajo presión reducida y el residuo se agitó en éter/etanol (v. 10/1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,31 - 2,60 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,97 [s (br.), 2 H], 5,53 - 5,62 (m, 1 10 H), 6,56 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,24 - 7,34 (m, 2 H), 7,51 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=8,65, 1,86 Hz, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O·1,05 CF₃CO₂H·0,50 C₂H₅OH: C, 58,14; H, 5,50; N, 11,74. Encontrado: C, 58,07; H, 5,44; N, 11,75.

15 Ejemplo 2

trifluoroacetato de (endo)-3-(6-Benzo[b]tiofen-5-il-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

El producto del Ejemplo 1A (121 mg, 0,48 mmol) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (Maybridge, 219 mg, 0,84 mmol) se trataron 20 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,33 - 2,58 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,94 - 4,02 (m, 2 H), 5,57 - 5,64 (m, 1 H), 7,34 (d, J=9,15 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=5,42 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=5,42 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=9,15 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 352 25 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₃OS·1,10 CF₃CO₂H: C, 55,91; H, 4,67; N, 8,81. Encontrado: C, 55,90; H, 4,41; N, 8,59.

Ejemplo 3

30 **trifluoroacetato de (endo)-3-[6-(Benzofuran-5-il)-piridazin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

El producto del Ejemplo 1A (131 mg, 0,52 mmol) y ácido 1-benzofuran-5-ilbórico (Apollo, 166 mg, 1,02 mol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,33 - 2,64 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,94 - 4,02 (m, 2 H), 5,56 - 5,63 (m, 1 H), 6,96 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=8,82, 2,03 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=9,49 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₃O₂·1,1 CF₃CO₂H: C, 57,86; H, 4,83; N, 9,12. Encontrado: C, 58,10; H, 4,54; N, 9,06.

10

Ejemplo 4

trifluoroacetato de 6-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 1A (158 mg, 0,62 mmol) se acopló con ácido indol-6-bórico (Frontier, 162 mg, 1,01 mol) y se trató de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,33 - 2,59 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,93 - 4,01 (m, 2 H), 5,58 (t, J=3,05 Hz, 1 H), 6,51 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,13 (d, J=9,49 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₄O·1,10 CF₃CO₂H: C, 57,99; H, 5,06; N, 12,18. Encontrado: C, 58,09; H, 4,95; N, 11,97.

20

Ejemplo 5

fumarato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indazol

25

Ejemplo 5A

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

A un recipiente que contenía 5-bromo-1H-indazol (Ref. US 2003199511, 9,45 g, 48 mmol) y bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 15,5 g, 61 mmol) en DMF seca

30

(160 mL) se agregó KOAc (16,7 g, 170 mmol) . La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces y luego se agregó PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (Aldrich, 985 mg, 1,21 mmol). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (400 g SiO₂, hexano : EtOAc 90 : 10, R_f=0,6) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (s, 12 H), 7,51 (dt, J=8,48, 1,02 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J=8,48, 1,02 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=1,02 Hz, 1 H), 8,23 (t, J=1,02 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 245 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 5B

5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indazol

Una mezcla del Ejemplo 1A (158 mg, 0,62 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (308 mg, 1,26 mol) se trató con cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ (aq., 1 M) (v. 1/1/1, 3 mL) y se calentó en microondas hasta 150 °C y 300 watts durante 15 minutos en un reactor de microondas Emry™ Creator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se retiró el sólido por filtración con un filtro de jeringa y la solución orgánica se purificó directamente por cromatografía (40 g SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f=0,10) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,02 - 2,33 (m, 8 H), 2,36 (s, 3 H), 3,25 [s (br.), 2 H], 5,47 (t, J=4,92 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 7,67 (dt, J=8,82, 0,85 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=8,82, 1,70 Hz, 1 H), 8,10 - 8,19 (m, 2 H), 8,36 (dd, J=1,53, 0,85 Hz, 1 H) ppm; MS(DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 5C

fumarato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indazol

El producto del Ejemplo 5B (128 mg, 0,38 mmol) se trató con ácido fumárico

30

(46 mg, 0,40 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 1:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,29 - 2,61 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 5,59 (t, $J=4,92$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,32 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 8,08 (dd, $J=8,82$, 1,70 Hz, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 2 H), 8,38 (dd, $J=1,70$, 0,68 Hz, 1 H) ppm; MS(DCI/ NH_3): m/z 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}\cdot 1,20 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 60,22; H, 5,48; N, 14,75. Encontrado: C, 60,03; H, 5,17; N, 14,85.

Ejemplo 6

10 **trifluoroacetato de 1-Metil-5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol**

El producto del Ejemplo 1A (121 mg, 0,48 mmol) y ácido N-metilindol-5-bórico (Frontier, 175 mg, 1,0 mol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,22 - 2,70 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,93 - 4,03 (m, 2 H), 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 6,57 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=9,49$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J=8,65$, 1,87 Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H), 8,21 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3): m/z 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}\cdot 1,60 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 54,75; H, 4,86; N, 10,55. Encontrado: C, 54,69; H, 4,80; N, 10,58.

Ejemplo 7

trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

25

Ejemplo 7A

5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-1H-indol

Una mezcla de 5-Bromo-2-trifluorometil-1H-indol (Ref. US 2005043347, 6,05 g, 22,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,74 g, 30,5 mmol), KOAc (8,05 g, 82 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (901 mg, 1,1 mmol) en DMF anhidra (242 mL) se

30

procesó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5A para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,36 (s, 12 H), 6,91 (s, 1 H), 7,43 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3): 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 7B

(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il-4-nitro-benzoato

A una mezcla 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) a
10 temperatura ambiente se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (4,04 g, 20,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 40 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (140 g SiO_2 , EtOAc : MeOH : $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 90:10:1, $R_f=0,30$) para dar el compuesto del título. ^1H 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),
15 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 7C

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

20 El producto del Ejemplo 7B (5,0 g, 0,017 mol) en etanol (10 mL) se trató con NaOH (1N, 200 mL) a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla se extrajo con la mezcla de 10% isopropanol en cloroformo (3 X 100 mL) y los extractos combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,55 - 1,69 (m, 4 H), 1,80 (m, 2
25 H), 1,99 - 2,09 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 3,14 - 3,21 (m, 2 H), 3,79 - 3,93 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): 142 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 7D

(exo)-3-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

30 El producto del Ejemplo 7C (721 mg, 5,1 mmol) y 3,6-dicloropiridazina (1,04

g, 7,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,87 - 2,07 (m, 4 H), 2,23 - 2,31 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 2 H), 5,54 (m, 1 H), 7,15 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3): 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 7E

trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

El producto del Ejemplo 7D (128 mg, 0,5 mmol) y el producto del Ejemplo 10 7A (311 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,01 - 2,73 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 5,64 - 5,80 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,23 (d, $J=9,15$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,95 (dd, $J=8,48$, 1,70 Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=9,49$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,02$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3): m/z 403 15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} \cdot 1,55 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 49,98; H, 3,92; N, 9,67. Encontrado: C, 49,93; H, 4,09; N, 9,69.

Ejemplo 8

fumarato de 5-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol

 20

El producto del Ejemplo 7D (154 mg, 0,61 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich, 243 mg, 1,0 mmol) se trataron con cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/ $\text{EtOH}/$ 25 Na_2CO_3 acuoso 1M (v. 1/1/1, 3 mL) y se calentó en microondas hasta 150 $^\circ\text{C}$ y 300 watts durante 15 minutos en un microondas EmryTM Creator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración con un filtro de jeringa y la solución orgánica se purificó directamente por HPLC preparativa (Gilson, Columna Xterra®, 7 μm , 40 x 100 mm, solvente de elución, $\text{MeCN} / \text{H}_2\text{O}$ 30 (con 0,1 M $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_4\text{OH}$, $\text{PH}=10$) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 25

minutos), velocidad de flujo, 40 mL/min., uv, 254 nm) para dar la base libre del compuesto del título. La base libre se trató con ácido fumárico (65 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5C para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,04 - 2,50 (m, 6 H), 2,57 - 2,69 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,99 - 4,05 (m, 2 H), 5,63 - 5,78 (m, 1 H), 6,56 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,20 (d, J=9,15 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=9,49 Hz, 1 H), 8,14 (d, J=1,02 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O·1,20 C₄H₄O₄: C, 62,88; H, 5,70; N, 11,83. Encontrado: C, 62,63; H, 5,70; N, 11,96.

10 **Ejemplo 9**

bistosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 9A

15 **(endo)-3-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

La mezcla de (endo)-tropina (Aldrich, 2,82 g, 20 mmol), 2-cloro-5-iodo-piridina (Aldrich, 2,39 g, 24 mmol), CuI (Strem Chemicals, 0,19 g, 1 mmol) y 1,10-fenantrolina (Aldrich, 0,36 g, 2 mmol), Cs₂CO₃ (Aldrich, 6,52 g, 20 mmol) en tolueno (anhidro, Aldrich, 25 mL) se agitó a 110 °C durante 40 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). La solución orgánica se concentró y el compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0,10) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,08 (d, J=14,5 Hz, , 2 H), 2,13 - 2,18 (d, J=2,37 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 3,35 - 3,41 (m, 2 H), 4,66 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,96 - 8,04 (dd, J=2,3, 1,0 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 9B

5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

30 La mezcla del producto del Ejemplo 9A (150 mg, 0,59 mmol), ácido 5-

indolilbórico (Rsycor, 143,3 mg, 0,89 mmol), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (2 M, 1 mL) se calentó a 85 °C en dioxano (4 mL) durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa [Columna Waters XTerra RP18, 30x100 mm, solventes de elución, MeCN / H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 20 min.), velocidad de flujo 40 mL/min, uv, 250 nm] para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,06 - 2,27 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,21 [s(br.), 2 H], 4,67 (t, J=4,75 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J=3,05, 1,00 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J=8,48, 0,7 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=8,65, 1,87 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=8,82, 0,70 Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H), 8,18 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

Ejemplo 9C

bistosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-indol

El producto del Ejemplo 9B (40 mg, 0,12 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2mmol) en una mezcla de 25 % isopropanol en iso-propilacetato (5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,25-2,56 (m, 13 H), 2,77 - 2,89 (m, 4 H), 3,87 - 4,03 (m, 2 H), 4,90-2,04 (m, 1H), 6,66 (dd, J=3,1, 0,7 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=8,10 Hz, 4H), 7,43 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 7,68 (d, J=8,14 Hz, 4 H), 8,10 - 8,17 (m, 1 H), 8,22 - 8,38 (m, 2 H), 8,46 (d, J=2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·2,05 C₇H₈SO₃·2,00 H₂O: C, 57,52; H, 6,17; N, 5,72.

Encontrado: C, 57,88; H, 5,99; N, 5,33.

Ejemplo 10

bistosilato de (endo)-3-(6-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

Ejemplo 10A**2-Benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano**

Una mezcla de 5-bromo-benzo[b]tiofeno (Maybridge, 4,26 g, 0,0200 mol), bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 6,09 g, 0,0240 mol) y acetato de potasio (Aldrich, 2,94 g, 0,0300 mol) en 1,4-dioxano (Aldrich, 50 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces. Se agregó [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (300 mg, 0,4 mmol, Aldrich) y la solución se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 300 mL de EtOAc y se lavó con salmuera (2 x 20 mL). La solución orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía para dar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 - 1,41 (s, 12 H), 7,35 (d, J=5,50 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=5,70 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 10B**(endo)-3-(6-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

El producto del Ejemplo 9A (150 mg, 0,59 mmol) y el producto de 10A (231,6 mg, 0,89 mmol) se trataron con Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [Columna Waters XTerra RP18, 30x100 mm, solventes de elución, MeCN / H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 20 min.), velocidad de flujo 40 mL/min, uv, 250 nm]. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,21 [s(br.), 2 H], 4,70 (t, J=5,26 Hz, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 7,61 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,80 - 7,92 (m, 2 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H), 8,25 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 10C

bistosilato de (endo)-3-(6-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

El producto del Ejemplo 10B (70 mg, 0,20 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2mmol) en una mezcla de 25% isopropanol en acetato de isopropilo como se describe en el Ejemplo 9C. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,35 (s, 6 H), 2,48-2,62 (m, 8 H), 2,78 (s, 3H), 3,88 - 4,05 (m, 2 H), 5,02 (t, J=4,58 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,80 Hz, 4 H), 7,55 (d, J=5,76 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,48 Hz, 4 H), 7,75 - 7,84 (m, 2 H), 8,12 - 8,22 (m, 2 H), 8,29 (d, J=9,20 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=1,70 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 351 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₂OS·2,00 C₇H₈SO₃·1,00 H₂O: C, 58,97; H, 5,66; N, 3,93. Encontrado: C, 58,86; H, 5,61; N, 5,71.

Ejemplo 11

tosilato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 11A

tosilato de (exo)-3-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

A la mezcla de (endo)-tropina (Aldrich, 2,82 g, 20 mmol), 2-cloro-5-hidroxipiridina (Aldrich, 1,29 g, 10 mmol) y Ph₃P (Aldrich, 5,24 g, 20 mmol) se agregó azadicarboxilato de di-isopropilo (Aldrich, 4,04 g, 20 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 100 mL) y la mezcla se agitó por dos días. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0,40) como sólido (1,98 g, rendimiento, 78,3%). ¹H RMN (300 MHz , CD₃OD) δ 1,63 - 1,92 (m, 4 H), 1,97 - 2,20 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 3,34 (s, 2 H), 4,51 - 4,75 (m, 1 H), 7,27 - 7,37 (dd, J=8,80, 0,7 Hz, 1 H), 7,37 - 7,49 (dd, J=8,80, 3,00 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 11B**5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol**

La mezcla del producto del Ejemplo 11A (150 mg, 0,59 mmol), ácido 5-indolilbórico (Rsycor, 143,3 mg, 0,89 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (2 M, 1 mL) en dioxano (4 mL) se agitó a 85 °C durante 12 horas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [Columna Waters XTerra RP18, 30x100 mm, solventes de elución, MeCN / H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 20 min.), velocidad de flujo 40 mL/min, uv, 250 nm]. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,61 - 1,97 (m, 4 H), 2,00 - 2,23 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 3,22 - 3,38 (m, 2 H), 4,56 - 4,78 (m, 1 H), 6,51 (d, J=4,07 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,62 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,21 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 11C**tosilato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol**

El producto del Ejemplo 11B (50 mg, 0,15 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2mmol) en una mezcla de 25% isopropanol en acetato de isopropilo (5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9C. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,90 - 2,13 (m, 2 H), 2,17 - 2,31 (m, 2 H), 2,33-2,42 (m, 5H), 2,44 - 2,58 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 4,02 [s (br.), 2 H], 4,86 - 5,03 (m, 1 H), 6,53 (dd, J=3,22, 0,85 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,47 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 2H), 7,70 (dt, J=8,10, 1,80 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·1,00 C₇H₈SO₃·1,00 H₂O: C, 64,22; H, 6,35; N, 8,02. Encontrado: C, 64,07; H, 6,16; N, 7,69.

30

Ejemplo 12**bistrifluoroacetato de (exo)-3-[6-(Benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

5 El producto del Ejemplo 11A (130 mg, 0,52 mmol) y ácido 1-benzofuran-5-ilbórico (Maybridge, 166 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,98 - 2,58 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H), 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 6,94 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=8,81 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J=8,81, 10 3,05 Hz, 1 H), 7,80 - 7,86 (m, 2 H), 7,92 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₂·2,00 CF₃CO₂H: C, 53,39; H, 4,30; N, 4,98. Encontrado: C, 53,28; H, 4,04; N, 4,95.

Ejemplo 13**hemifumarato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indazol**

El producto del Ejemplo 11A (139 mg, 0,55 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (325 mg, 1,3 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el 20 Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,45 (m, 8 H), 2,73 (s, 3 H), 3,80 - 3,89 (m, 2 H), 4,84 - 4,96 (m, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 7,56 (dd, J=8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=8,82, 1,70 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=1,02 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J=1,53, 0,85 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 14**fumarato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-2-trifluorometil-1H-indol**

El producto del Ejemplo 11A (130 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo 30 7A (319 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el

Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,99 - 2,53 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 3,96 - 4,03 (m, 2 H), 4,85 - 5,02 (m, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,78 - 7,88 (m, 2 H), 8,16 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=2,71 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 402 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₃O·1,20 C₄O₄H₄: C, 59,53; H, 5,00; N, 7,77. Encontrado: C, 59,26; H, 5,06; N, 7,86.

Ejemplo 15

bistrifluoroacetato de 4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 11A (130 mg, 0,52 mmol) y ácido indol-4-bórico (Apollo, 165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,03 - 2,64 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 5,02 - 5,16 (m, 1 H), 6,70 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 7,25 - 7,40 (m, 2 H), 7,44 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 8,01 - 8,17 (m, 2 H), 8,50 (d, J=2,71 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·2,00 C₂F₃O₂H: C, 53,48; H, 4,49; N, 7,48. Encontrado: C, 53,29; H, 4,17; N, 7,35.

Ejemplo 16

bistrifluoroacetato de 4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-fenilamina

Ejemplo 16A

4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-fenilamina

El producto del Ejemplo 11A (379 mg, 1,5 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (Aldrich, 552 mg, 2,5 mmol) se procesaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5B. La mezcla se purificó por cromatografía (140 g SiO₂, EtOAc : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,76 - 1,91 (m, 4 H), 2,08 -

2,21 (m, 4 H), 3,35 - 3,42 [s (br.), 2 H], 4,62 - 4,76 (m, 1 H), 6,73 - 6,81 (m, 2 H), 7,42 (dd, J=8,81, 3,05 Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 3 H), 8,15 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 310 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 16B

bistrifluoroacetato de 4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-fenilamina

El producto del Ejemplo 16A (135 mg, 0,44 mmol) se volvió a purificar por HPLC preparativa (Gilson, Columna Xterra®, 5 µm, 40 x 100 mm. Solvente de elución, MeCN / H₂O (con 0,1% v. TFA) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 25 min.) Velocidad de flujo, 40 mL/min., uv, 254 nm). Las fracciones del producto deseado se recogieron y se concentró bajo presión reducida y el residuo se agitó en éter/etanol (v. 10/1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró para dar la sal bis trifluoroacetato. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,99 - 2,56 (m, 8 H), 4,03 [s (br.), 2 H], 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 2 H), 7,73 - 7,86 (m, 3 H), 7,88 - 7,98 (m, 1 H), 8,32 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 310 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₁₉H₂₃N₃O·2,30 CF₃CO₂H: C, 49,58; H, 4,46; N, 7,53. Encontrado: C, 49,58; H, 4,36; N, 7,44.

20 Ejemplo 17

tosilato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol

Ejemplo 17A

25 **(endo)-3-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

Se trató (endo)-tropina (Aldrich, 282 mg, 2 mmol) con ^tBuOK (Aldrich, 224 mg, 2 mmol) en THF(20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó 3,6-dibromopiridina (Aldrich, 569 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante otras 10 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CHCl₃/isopropanol (10 : 1, 50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 5 mL).

La solución orgánica se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH : $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 90:10:1, R_f 0,10). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,93 (d, $J=14,50$ Hz, 2 H), 2,02 - 2,23 (m, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,17 [s (br.), 2 H], 5,16 (t, $J=5,26$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J=8,81$, 2,71 Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): 299 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 297 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 17B

5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol

La mezcla del producto del Ejemplo 17A (150 mg, 0,50 mmol), ácido 5-indolilbórico (Rsycor, 121,9 mg, 0,75 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K_2CO_3 (2 M, 1 mL) en dioxano (4 mL) se agitó a 85 °C durante 12 horas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [Columna Waters XTerra RP18, 30x100 mm, solventes de elución, MeCN / H_2O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 20 min.), velocidad de flujo 40 mL/min, uv, 250 nm]. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,01 (d, $J=14,30$ Hz, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,17 - 3,26 (m, 2 H), 5,19 (t, $J=5,26$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J=2,37$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J=8,48$, 1,70 Hz, 1 H), 7,45 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,96 (dd, $J=8,65$, 2,54 Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 17C

25 bistosilato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 11B (40 mg, 0,15 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 38 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de 25% isopropanol en acetato de isopropilo (5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9C. La

mezcla se filtró para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,32-2,58 (m, 14 H), 2,81 - 2,88 (s, 3 H), 3,89 - 4,01 (m, 2 H), 5,27 - 5,41 (m, 1 H), 6,52 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=7,80$ Hz, 4 H), 7,35 (dd, $J=8,48$, 2,03 Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=8,14$ Hz, 4 H), 7,79 (s, 1 H), 8,24 (dd, $J=8,65$, 2,54 Hz, 1 H), 8,47 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 2,20 \text{ C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 2,00 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,42; H, 6,01; N, 5,62. Encontrado: C, 58,02; H, 5,84; N, 5,31.

Ejemplo 18

10 **tosilato de (endo)-3-(5-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

Ejemplo 18A

15 **(endo)-3-(5-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

La mezcla del Ejemplo 17A (150 mg, 0,50 mmol), el producto del Ejemplo 10A (197,0 mg, 0,75 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K_2CO_3 (2 M, 1 mL) en dioxano (4 mL) se procesó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [Columna Waters XTerra RP18, 30x100 mm, solventes de elución, MeCN / H_2O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 20 min.), velocidad de flujo 40 mL/min, uv, 250 nm]. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,99 (d, $J=14,50$ Hz, 1 H), 2,03 - 2,28 (m, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 2 H), 5,23 (t, $J=5,26$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H), 7,57 (dd, $J=8,48$, 1,70 Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H), 7,91 - 8,09 (m, 3 H), 8,42 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 18B

30 **tosilato de (endo)-3-(5-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano**

El producto del Ejemplo 18A (60 mg, 0,17 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de 25% isopropanol en acetato de isopropilo (5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9C. La
5 mezcla se filtró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,34-2,45 (m, 9 H), 2,48-2,55 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,88 - 4,00 (m, 2 H), 5,39 (t, J=4,41 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,80 Hz, 2 H), 7,45 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=5,76 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 8,00 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=8,82, 2,37
10 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 351 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₂OS·1,10 C₇H₈SO₃·1,00 H₂O: C, 61,79; H, 5,93; N, 5,02. Encontrado: C, 61,44; H, 5,63; N, 4,68.

Ejemplo 19

15 **fumarato de 5-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol**

Ejemplo 19A

(exo)-3-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

20 El producto del Ejemplo 7C (721 mg, 5,1 mmol) y 2,5-dibromopiridina (1,66 g, 7,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,88 - 2,47 (m, 8 H), 2,74 (s, 3 H), 3,82 - 3,90 (m, 2 H), 5,34 - 5,48 (m, 1 H), 6,71 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,82, 2,71 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃):
25 2997 (M+H)⁺, 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 19B

fumarato de 5-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol

30 El producto del Ejemplo 19A (129 mg, 0,434 mmol) y ácido 5-indolilbórico

(165 mg, 1,02 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,97 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 - 2,46 (m, 4 H), 2,48 - 2,60 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 5,43 - 5,60 (m, 1 H), 6,49 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 6,82 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H), 7,95 (dd, $J=8,65$, 2,54 Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3 : m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 1,10\text{C}_4\text{O}_4\text{H}_4 \cdot 1,00 \text{H}_2\text{O}$: C, 63,67; H, 6,18; N, 8,77. Encontrado: C, 63,77; H, 6,26; N, 8,64.

10 Ejemplo 20

bis(clorhidrato de) [6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

Ejemplo 20A

15 (6-Cloro-piridin-3-il)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

Una mezcla de tropinona (Aldrich, 2,78 g, 20 mmol), 6-cloro-piridin-3-ilamina (Aldrich, 2,83 g, 22 mmol), Na_2SO_4 (anhidro, Aldrich, 21,3 g, 150 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Aldrich, 8,48 g, 40 mmol) en HOAc (50 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 15 horas. La mezcla se filtró y el material filtrado se lavó con EtOH (2 x 10 mL). La solución orgánica se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título obtenido se purificó usando cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH : $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 90:10:2, R_f 0,10). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,16 (d, $J=15,26$ Hz, 2 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,37 - 2,60 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 3,65 (t, $J=5,93$ Hz, 1 H), 3,79 - 3,98 (m, $J=2,71$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J=8,50$, 3,00 Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 252 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 20B

[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

30 La mezcla del Ejemplo 20A (250 mg, 1,0 mmol), ácido 5-indolilbórico

(Rsyncor, 241,0 mg, 1,50 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Aldrich, 10,0 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 11,0 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/ Na₂CO₃ acuoso 1M (v. 1/1/1 3 mL) y se calentó en microondas hasta 130 °C y 300 watts durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y el líquido se purificó por HPLC preparativa [Columna Waters XTerra RP18, 30x100 mm, solventes de elución, MeCN / H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 20 min.), velocidad de flujo 40 mL/min, uv, 250 nm] para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,88 (d, J=15,20 Hz, 2 H) 2,05 - 2,18 (m, 4 H), 2,18 - 2,31 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 3,26 [s (br.), 2 H], 3,60 (t, J=6,44 Hz, 1 H), 6,49 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J=8,82, 2,71 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 333 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 20C

bis(clorhidrato de) [6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

La solución del Ejemplo 20B (160 mg, 0,48 mmol) en EtOAc (10,0 mL) a temperatura ambiente se trató con ácido clorhídrico 4M en dioxano (0,5 mL, 2,0 mmol) durante 10 horas. El compuesto del título se obtuvo por filtración. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,25 (d, J=15,65 Hz, 2 H), 2,32 - 2,53 (m, 4 H), 2,54 - 2,64 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,83 (t, J=6,14 Hz, 1 H), 3,97 [s (br.), 2 H], 6,63 (d, J=3,07 Hz, 1 H), 7,40-7,41 (m, 1 H), 7,54 (dd, J=8,60, 1,90Hz, 1 H), 7,62 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,83 - 7,95 (m, 2 H), 8,06 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=8,90 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄ · 2,30 HCl · 3,35 H₂O: C, 52,92; H, 6,98; N, 11,75. Encontrado: C, 52,87; H, 6,78; N, 11,35.

Ejemplo 21

fumarato de [6-(Benzofuran-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-

30

biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 20A (136 mg, 0,54 mmol) y ácido 1-benzofuran-5-ilbórico (Aldrich, 185 mg, 1,14 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,14 - 2,57 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 3,74 (t, J=5,93 Hz, 1 H), 3,90 [s (br.), 2 H], 6,69 (s, 2 H), 6,89 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J=8,65, 2,88 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,99 - 8,07 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 334 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 22**bistrifluoroacetato de [(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina**

El producto del Ejemplo 20A (130 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo 7A (262 mg, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,17 - 2,62 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,82 (t, J=5,93 Hz, 1 H), 3,96 [s (br.), 2 H], 7,06 (s, 1 H), 7,63 - 7,80 (m, 3 H), 7,95 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 401 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₃O · 2,00 CF₃CO₂H · 0,70 NH₄OH: C, 47,75; H, 4,24; N, 7,92. Encontrado: C, 47,69; H, 3,91; N, 8,14.

Ejemplo 23**fumarato de [6-(1H-Indazol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina**

El producto del Ejemplo 20A (128 mg, 0,51 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (205 mg, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,11 - 2,55 (m, 8 H), 2,79 (s, 3 H), 3,73 (t, J=5,93 Hz, 1 H), 3,85 [s (br.), 2 H], 6,67 (s, 3 H), 7,13 (dd, J=8,65, 2,88 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J=8,82, 1,70 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,18 (s,

1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₀H₂₃N₅·1,50 C₄O₄H₄· 1,00 NH₄OH: C, 57,55; H, 6,32; N, 15,49. Encontrado: C, 57,46; H, 6,26; N, 15,55.

5 Ejemplo 24

fumarato de [6-(1H-Indol-4-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 20A (130 mg, 0,52 mmol) y ácido indol-4-bórico (Apollo, 165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 - 2,60 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,76 (t, J=5,76 Hz, 1 H), 3,88 - 3,95 [s (br.), 2 H], 6,69 (s, 2 H), 6,70 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 4 H), 7,40 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=2,71 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,40 C₄O₄H₄·0,90 H₂O: C, 62,50; H, 6,19; N, 10,96. Encontrado: C, 62,40; H, 6,17; N, 11,04.

Ejemplo 25

[(endo)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina

20 Ejemplo 25A

tert-butiléster de ácido (endo)-3-(6-Cloro-piridin-3-ilamino)-8-aza-biciclo[3,2,1]octan]-8-carboxílico

La mezcla de tert-butiléster de ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (Fluka, 3,50 g, 15,50 mmol), 6-cloro-piridin-3-ilamina (Aldrich, 2,20 g, 17,1 mmol), Na₂SO₄ (anhidro, Aldrich, 16,6 g, 116 mmol) y NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 6,59 g, 31,1 mmol) en HOAc (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20A. El compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano : EtOAc, 50 : 50, R_f 0,40). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,41 - 1,56 (m, 9 H), 1,58 - 2,90 (m, 8 H) 4,13 - 4,33 (m, 1 H), 4,37 - 4,54 (m, 2 H), 7,00 (dd, J=8,81, 3,05 Hz, 0,5 H), 7,15 (d, J=8,14

Hz, 0,5 H), 7,26 (dd, J=8,30, 3,10 Hz, 0,5 H) 7,41 (d, J=8,48 Hz, 0,5 H), 7,68 (d, J=3,05 Hz, 0,5 H) 7,84 (d, J=2,37 Hz, 0,5 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+H)⁺, 338 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 25B

[(endo)- 8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-(6-cloro-piridin-3-il)-amina

El producto del Ejemplo 25A (2,92 g, 8,7 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por
10 cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:2, R_f 0,10) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,71 - 1,94 (m, 4 H) 2,03 - 2,22 (m, 4 H), 3,42 - 3,64 (m, 3 H), 6,98 (dd, J=8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺, 240 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 25C

[(endo)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 20A (250 mg, 1,0 mmol), ácido 5-indolilbórico (Rsyncor, 241,0 mg, 1,50 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Aldrich, 10,0 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 11,0 mg, 0,03
20 mmol) en dioxano/EtOH/ Na₂CO₃ acuoso 1M (1/1/1 3 mL) y se calentó en microondas hasta 130 °C y 300 watts durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. El sólido se retiró por filtración con un filtro de jeringa y el líquido se purificó por HPLC preparativa [Columna Waters XTerra RP18, 30x100 mm, solventes de elución, MeCN / H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado
25 a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 hasta 10/90 a lo largo de 20 min.), velocidad de flujo 40 mL/min, uv, 250 nm] para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,96 - 2,17 (m, 4 H), 2,20 - 2,52 (m, 4 H), 3,71 (t, J=6,1 Hz, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 2 H), 6,49 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1
30 H), 7,63 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,92 - 8,00 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 319

(M+H)⁺.

Ejemplo 26

fumarato de [6-(4-Amino-3-metil-fenil)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-

5 biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

Ejemplo 26A

[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-trifluoroacetamida

Una mezcla de N-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (ref. US
10 2005-0043347, 4,23 g, 15,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 5,07 g, 20
mmol), KOAc (Aldrich, 5,27 g, 53,7 mmol) y PdCl₂(dppf):CH₂Cl₂ (Aldrich, 203 mg,
0,25 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) a 100°C durante 72 horas. La mezcla se
enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con agua (2
x 25 mL). La solución orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se
15 purificó por cromatografía (140 g SiO₂, hexano : EtOAc, 80:20, R_f 0,6) para dar el
compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 12 H), 2,31 (s, 3 H),
7,66 - 7,80 (m, 3 H), 7,90 (d, J=8,14 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 347 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 26B

20 fumarato de [6-(4-Amino-3-metil-fenil)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-
biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 20A (130 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo
26A (277 mg, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,12 -
25 2,57 (m, 11 H), 2,82 (s, 3 H), 3,71 (t, J=6,10 Hz, 1 H), 3,85 - 3,94 (m, 2 H), 6,69 (s,
2 H), 6,77 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=8,65, 2,88 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=8,14,
2,37 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,53 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=2,71 Hz, 1 H)
ppm; MS DCI/NH₃: m/z 323 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 27

fumarato de [4-(1H-Indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

Ejemplo 27A

5 **(4-Bromo-fenil)-(3-endo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-amina**

Se trataron tropinona (Aldrich, 2,78 g, 20 mmol) y p-bromoanilina (Aldrich, 3,78 g, 22 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20A para dar el compuesto del título. El compuesto del título se purificó por cromatografía (140 g SiO₂, EtOAc: MeOH (v. 2% NH₃·H₂O), 50:50, R_f 0,25). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-D₄) δ 1,71 - 1,82 (m, 2 H), 2,00 - 2,22 (m, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 3,14 [s (br.), 2 H], 3,46 (t, J=6,61 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 7,17 (d, J=9,15 Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺ 295 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 27B

15 **fumarato de [4-(1H-Indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina**

El producto del Ejemplo 27A (134 mg, 0,45 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich, 198 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 - 2,60 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, J=5,76 Hz, 1 H), 3,89 [s (br.), 2 H], 6,44 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 6,66 - 6,74 (m, 5,3 H), 7,21 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,46 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,67 (d, J=1,02 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃·1,65 C₄O₄H₄: C, 65,68; H, 6,09; N, 8,03. Encontrado: C, 65,62; H, 6,40; N, 8,14.

20

25

Ejemplo 28

fumarato de [4-(1H-Indazol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

30 El producto del Ejemplo 27A (134 mg, 0,45 mmol) y el producto del Ejemplo

5A (265 mg, 1,08 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,14 - 2,61 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, $J=5,93$ Hz, 1 H), 3,89 [s (br.), 2 H], 6,67 - 6,77 (m, 5 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3 : m/z 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 1,48 \text{ C}_4\text{O}_4\text{H}_4$: C, 64,12; H, 5,98; N, 11,11. Encontrado: C, 64,00; H, 5,98; N, 11,22.

Ejemplo 29

10 **fumarato de [(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-amina**

El producto del Ejemplo 27A (128 mg, 0,43 mmol) y ácido N-metilindol-5-bórico (Frontier, 142 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,12 - 2,63 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, $J=5,93$ Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,88 [s (br.), 2 H], 6,42 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 6,66 - 6,74 (m, 4 H), 7,13 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J=8,48$ Hz, 2 H), 7,67 (t, $J=1,20$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3 : m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 1,10 \text{ C}_4\text{O}_4\text{H}_4$: C, 69,55; H, 6,69; N, 8,88. Encontrado: C, 69,29; H, 6,76; N, 8,85.

20

Ejemplo 30

trifluoroacetato de (4-Benzo[b]tiofen-5-il-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (129 mg, 0,44 mmol) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (Maybridge, 189 mg, 0,73 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,17 - 2,60 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,73 (t, $J=5,76$ Hz, 1 H), 3,90 [s (br.), 2 H], 6,73 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J=5,76$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 4 H), 7,88 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3 : m/z 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S} \cdot 1,10 \text{ C}_2\text{F}_3\text{O}_2\text{H}$: C,

25

30

61,33; H, 5,34; N, 5,91. Encontrado: C, 61,03; H, 5,34; N, 5,76.

Ejemplo 31

fumarato de [4-(Benzofuran-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (135 mg, 0,46 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano (Maybridge, 189 mg, 0,77 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,15 - 2,60 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, J=5,93 Hz, 1 H), 3,88 [s (br.), 2 H], 6,65 - 6,76 (m, 4 H), 6,83 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 4 H), 7,69 - 7,75 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₄N₂O·1,15 C₄O₄H₄: C, 68,57; H, 6,19; N, 6,01. Encontrado: C, 68,42; H, 6,17; N, 6,02.

Ejemplo 32

fumarato de [4-(1H-Indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (125 mg, 0,42 mmol) y ácido indol-4-bórico (Apollo, 131 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,11 - 2,68 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 3,74 (t, J=8,31 Hz, 1 H), 3,89 [s (br.), 2 H], 6,58 (dd, J=3,39, 1,02 Hz, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 6,74 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,99 (dd, J=7,12, 1,02 Hz, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 7,23 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,81 Hz, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃·1,00 C₄O₄H₄: C, 69,78; H, 6,53; N, 9,39. Encontrado: C, 70,17; H, 6,69; N, 9,58.

Ejemplo 33

fumarato de [3-(1H-Indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

Ejemplo 33A**(3-Bromo-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina**

Se trataron tropinona (696 mg, 5,0 mmol) y m-bromoanilina (946 mg, 5,5
5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20A para dar el
compuesto del título. El compuesto del título se purificó por cromatografía [140 g
SiO₂, EtOAc: MeOH (v. 2% NH₃·H₂O), 50:50, R_f=0,25]. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-
D₄) δ 1,72 - 2,23 (m, 8 H), 2,29 (s, 3 H), 3,14 [s (br.), 2 H], 3,47 (t, J=6,44 Hz, 1 H),
6,46 - 6,52 (ddd, J=8,20, 2,00, 1,00 Hz, 1 H), 6,64 - 6,72 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (t,
10 J=8,10 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺, 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 33B**fumarato de [3-(1H-Indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina**

15 El producto del Ejemplo 33A (128 mg, 0,43 mmol) y ácido indol-5-bórico
(165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,19 -
2,61 (m, 8 H), 2,81 (s, 3 H), 3,75 (t, J=5,76 Hz, 1 H), 3,83 - 3,92 (m, 2 H), 6,47 (dd,
J=3,05, 0,70 Hz, 1 H), 6,55 (ddd, J=7,10, 2,60, 0,70 Hz, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 6,89 (t,
20 J=2,03 Hz, 1 H), 6,96 (ddd, J=7,80, 1,70, 1,00 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=7,80 Hz, 1 H),
7,24 (d, J= 7,10 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=8,50, 1,70 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=8,40 Hz, 1 H),
7,74 (dd, J=1,70, 0,70 Hz 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 332 (M+H)⁺; Anal.
Calculado para C₂₂H₂₅N₃·1,10 C₄ H₄O₄·0,40 C₄H₈O₂: C, 68,03; H, 6,65; N, 8,50.
Encontrado: C, 67,68; H, 6,85; N, 8,78.

25

Ejemplo 34**trifluoroacetato de [3-(1H-Indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina**

El producto del Ejemplo 33A (128 mg, 0,43 mmol) y ácido indol-4-bórico
30 (Apollo, 168 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito

en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,22 - 2,64 (m, 8 H), 2,81 (s, 3 H), 3,74 (t, $J=5,42$ Hz, 1 H), 3,87 - 3,93 (m, 2 H), 6,57 - 6,67 (m, 2 H), 6,92 (t, $J=2,10$ Hz, 1 H), 6,99 (dt, $J=7,80, 1,00$ Hz, 1 H) 7,14 (t, $J=7,56$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,35 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3): m/z 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 1,10 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 0,60 \text{ EtOH}$: C, 62,96; H, 6,18; N, 8,67. Encontrado: C, 62,85; H, 5,98; N, 8,65.

Ejemplo 35

trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

El producto del Ejemplo 1A (89 mg, 0,35 mmol) y el producto del Ejemplo 7A (299 mg, 0,96 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,22 - 2,67 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,93 - 4,01 [s (br), 2 H], 5,55 - 5,62 (m, 1 H), 7,02 (t, $J=1,02$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=9,15$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=8,81$ Hz, 1 H), 7,94 (dd, $J=8,82, 1,70$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=9,49$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3): m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} \cdot 1,53\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 50,09; H, 3,94; N, 9,71. Encontrado: C, 50,07; H, 3,94; N, 9,66.

Ejemplo 36

fumarato de 4-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 7D (129 mg, 0,51 mmol) y ácido indol-4-bórico (Apollo, 161 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,05 - 2,50 (m, 6 H), 2,66 (ddd, $J=14,92, 5,76, 3,05$ Hz, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 4,03 (dd, $J=3,73, 3,05$ Hz, 2 H), 5,67 - 5,83 (m, 1 H), 6,79 (dd, $J=3,22, 0,85$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,37 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J=7,29, 0,85$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=9,15$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3): m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,20 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 62,88; H, 5,70; N, 11,83.

Encontrado: C, 62,90; H, 5,53; N, 11,79.

Ejemplo 37

fumarato de 5-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-

5 **indol**

Ejemplo 37A

(exo)-3-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

El producto del Ejemplo 7C (721 mg, 5,1 mmol) y 2,5-dibromo-piridina
10 (Aldrich, 1,66 g, 7,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1A para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,90
- 2,46 (m, 8 H), 2,74 (s, 3 H), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 5,34 - 5,48 (m, 1 H), 6,71 (d,
J=8,82 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,82, 2,71 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm; MS
DCI/NH₃): m/z 299 (M+H)⁺ 297 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 37B

fumarato de 5-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-

indol

El producto del Ejemplo 37A (129 mg, 0,43 mmol) y ácido indol-5-bórico
20 (Ryscor Inc., 165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento
descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz,
CD₃OD) δ 1,96 - 2,62 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,97 - 4,04 (m, 2 H), 5,44 - 5,58 (m, 1
H), 6,49 (dd, J=3,22, 0,85 Hz, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 6,82 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,27 (d,
J=3,05 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,73 (d,
25 J=1,70 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J=8,65, 2,54 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=2,03 Hz, 1 H) ppm; MS
DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·1,10 C₄H₄O₄·1,00
H₂O: C, 63,67; H, 6,18; N, 8,77. Encontrado: C, 63,77; H, 6,26; N, 8,64.

Ejemplo 38

30 **bisfumarato de 5-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-**

2-trifluorometil-1H-indol

El producto del Ejemplo 37A (129 mg, 0,43 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-1H-indol (Aldrich, 319 mg, 1,02 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,92 - 2,63 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 4,02 [s (br), 2 H], 5,46 - 5,61 (m, 1 H), 6,71 (s, 4 H), 6,84 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,97 (dd, J=8,65, 2,54 Hz, 2 H), 8,40 (d, J=2,03 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 402 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₃O·2,00C₄H₄O₄: C, 56,87; H, 4,77; N, 6,63. Encontrado: C, 56,98; H, 5,09; N, 6,29.

Ejemplo 39

fumarato de 4-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 7D (129 mg, 0,51 mmol) se acopló con ácido indol-4-bórico (Apollo, 161 mg, 1,0 mmol) para dar la base libre del compuesto del título (150 mg, 0,45 mmol). Luego se trató con ácido fumárico (52,0 mg, 0,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de 5C para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,05 - 2,49 (m, 6 H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 4,01 - 4,07 (m, 2 H) 5,69 - 5,81 (m, 1 H) 6,69 (s, 2 H) 6,79 (dd, J=3,22, 0,85 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,37 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=7,29, 0,85 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=9,15 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O·1,2C₄O₄H₄: C, 62,88; H, 5,70; N, 11,83. Encontrado: C, 62,90; H, 5,53; N, 11,79.

Ejemplo 40

clorhidrato de 6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 40A

6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

Bajo N₂, la mezcla del producto del Ejemplo 11A (240 mg, 0,95 mmol) se acopló con ácido 6-indolilbórico (Frontier Scientific, 229 mg, 1,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 11B para dar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,72 - 1,93 (m, 4 H), 2,00 - 2,25 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H), 3,23-3,35 (m, 2H), 4,56 - 4,82 (m, 1 H), 7,29 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 7,53 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,52 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,22 (d, J=3,05 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 40B**clorhidrato de 6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol**

El producto del Ejemplo 40A (210 mg, 0,63 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 mL, 2,0 mmol) EtOAc (10 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,14-2,32 (m, 2 H), 2,26 - 2,49 (m, 4 H), 2,49 - 2,65 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,99 - 4,18 (m, 2 H), 5,07 - 5,31 (m, 1 H), 6,60 (d, J=4,07 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,82 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,35 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·1,00 HCl·1,20 H₂O: C, 64,42; H, 6,80; N, 10,73. Encontrado: C, 64,54; H, 6,61; N, 10,89.

20

Ejemplo 41

tosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

25

Ejemplo 41A**5-Bromo-pirazin-2-ilamina**

A la solución de 2-aminopirazina (Aldrich, 4,75 g, 50 mmol) en MeCN

30

anhidro (Aldrich, 50 mL) se agregó lentamente la solución de N-bromosuccinimida (Aldrich, 8,90 g, 50 mmol) en MeCN (anhidro, 50 mL) a 0-10°C. La mezcla de la reacción luego se agitó a temperatura ambiente y se neutralizó con Na₂S₂O₃ saturado (5,0 mL). La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se concentraron y el compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc/hexano = 1/1, v. R_f=0,50). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm; m/z 174 (M+H)⁺, 174 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 41B

5-Bromo-2-iodopirazina

Bajo N₂, a la mezcla del producto del Ejemplo 41A (7,50 g, 43 mmol) en DME (anhidro, Aldrich, 200 mL) se agregó CsI (Aldrich, 11,20 g, 43 mmol), iodo (Aldrich, 5,52 g, 21,6 mmol), CuI (Stream, 2,52 g, 13,2 mmol) y nitrito de isoamilo (34,8 mL, 259,2 mmol) a temperatura ambiente. Luego se calentó hasta 60°C y se agitó durante 30 min. hasta no observarse más evolución de gas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla oscura se volcó en un recipiente que contenía EtOAc (200 mL) y NH₄Cl saturado (200 mL), se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1000 mL). La solución orgánica combinada se lavó con 5% de Na₂S₂O₃ acuoso (2 x 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. Los agentes de secado se separaron por filtración y la solución orgánica se concentró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm; m/z 284 (M+H)⁺, 286 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 41C

(endo)-3-(5-Iodo-pirazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

Bajo N₂, la mezcla de (endo)-tropina (Aldrich, 1,54 g, 11 mmol) se trató con t-butóxido de potasio (Aldrich, 0,96 g, 10 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 50 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó el producto del Ejemplo 41B (2,85 g,

30

10,0 mmol). La mezcla color marrón se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se neutralizó con agua (5 mL). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (150 g SiO₂, EtOAc : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0,20) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 - 2,60 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,78 - 4,05 (m, 2 H), 5,17 - 5,40 (m, 1 H), 8,14 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 41D

5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol) se acopló con ácido 5-indolilbórico (Rsycor, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para dar el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 - 2,05 (m, 2 H), 2,07 - 2,29 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,15 - 3,27 (m, 2 H), 5,29 (t, J=5,09 Hz, 1 H), 6,53 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,17 (d, J=1,70 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 41E

tosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 41D (90 mg, 0,27 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,3 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,36 (s, 3 H), 2,38 - 2,48 (m, 4 H), 2,48 - 2,61 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,84 - 4,05 (m, 2 H), 5,41 (t, J=4,41 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,80 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 4 H), 8,13 (d, J=1,70 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O·1,38 C₇H₈SO₃·0,80 H₂O: C, 60,74; H, 5,95; N, 9,55. Encontrado: C, 61,00; H, 5,63; N, 9,17.

Ejemplo 42

bistosilato de 4-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 42A

4-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

5 El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol) se acopló con ácido 4-indolilbórico (Apollo, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,06 (m, 2 H), 2,08 - 2,30 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 5,33 (t, J=5,09 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,22 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=3,05
10 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=7,46 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 42B

bistosilato de 4-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

15 El producto del Ejemplo 42A (40 mg, 0,12 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 27 mg, 0,15 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,36 (s, 6 H) 2,40-2,48 (m, 4 H), 2,50 - 2,64 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H),
20 3,87 - 4,04 (m, 2 H), 5,26 - 5,63 (m, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 6 H), 7,35 (s, 1 H), 7,42 (d, J=6,44 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,48 Hz, 4 H), 8,38 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O·2,00 C₇H₈SO₃·0,50 H₂O: C, 59,37; H, 5,71; N, 8,15. Encontrado: C, 59,56; H, 6,10; N, 8,17.

25

Ejemplo 43

tosilato de 6-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 43A

30 **6-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol**

El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol) se acopló con ácido 6-indolilbórico (Frontier Scientific, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para dar el producto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,08 - 2,28 (m, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 3,13 - 3,26 (m, 2 H), 5,29 (t, $J=4,92$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,68 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,19 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H), 8,60 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 43B

tosilato de 6-{5-[(*endo*)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 43A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 57 mg, 0,30 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,36 (s, 3 H), 2,37 - 2,48 (m, 6 H), 2,47 - 2,63 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,83 - 4,02 (m, 2 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 6,48 (d, $J=2,37$ Hz, 1 H), 7,32 (t, $J=1,70$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,67 (m, 2 H), 7,71 (d, $J=8,14$ Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,29 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}\cdot 1,15 \text{ C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61,71; H, 6,04; N, 10,26. Encontrado: C, 61,74; H, 5,72; N, 9,87.

Ejemplo 44

trifluoroacetato de [6-(1H-Indol-6-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 20A (139 mg, 0,55 mmol) se acopló con ácido indol-6-bórico (Frontier Scientific, 165 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,18 - 2,63 (m, 8 H) 2,84 (s, 3 H) 3,82 (t, $J=6,10$ Hz, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 6,57 (dd, $J=3,05, 0,68$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,74 - 7,93 (m, 4 H) 8,10 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para

$C_{21}H_{24}N_4 \cdot 2,45 CF_3CO_2H$: C, 50,85; H, 4,36; N, 9,16. Encontrado: C, 50,72; H, 4,43; N, 9,25.

Ejemplo 45

- 5 **trifluoroacetato de 5-{6-[(*endo*)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxi]piridazin-3-il}-1H-indol**

Ejemplo 45A

(*endo*)-9-Metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ol

- 10 Se preparó (*endo*)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 03062235. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,22 - 1,32 (m, 2 H), 1,35 - 1,47 (m, 3 H), 1,98 (tt, $J=13,60, 5,21$ Hz, 2 H), 2,30 - 2,56 (m, 6 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 156 ($M+H$) $^+$.

15

Ejemplo 45B

(*endo*)-3-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano

- El producto del Ejemplo 45A (467 mg, 3,0 mmol) se acopló con 3,6-dicloropiridazina (614 mg, 3,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20 1A. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,59 (ddd, $J=14,41, 6,27, 6,10$ Hz, 1 H), 1,77 (dd, $J=14,92, 5,76$ Hz, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 4 H), 2,52 - 2,82 (m, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 3,51 (t, $J=5,76$ Hz, 2 H), 5,55 (tt, $J=6,91, 1,74$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J=9,16$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 268 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 45C

- 25 **trifluoroacetato de 5-{6-[(*endo*)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxi]piridazin-3-il}-1H-indol**

- El producto del Ejemplo 45B (145 mg, 0,54 mmol) se acopló con ácido indol-5-bórico (Ryscor, 165 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,57 - 30 1,81 (m, 2 H) 1,95 - 2,47 (m, 5 H) 2,67 - 2,92 (m, 3 H) 2,98 - 3,06 (m, 3 H) 3,65 (t,

J=5,09 Hz, 2 H) 5,61 (t, J=6,95 Hz, 1 H) 6,59 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,55 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,65, 1,86 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 8,20 - 8,27 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 349 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄O·2,10 CF₃CO₂H: C, 51,48; H, 4,47; N, 9,53. Encontrado: C, 51,31; H, 4,33; N, 9,36.

Ejemplo 46

trifluoroacetato de (endo)-3-[6-(Benzo[b]tiofen-5-il)piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano

El producto del Ejemplo 45B (145 mg, 0,54 mmol) se acopló con el producto de 10A (280 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,56 - 1,81 (m, 2 H), 1,94 - 2,48 (m, 5 H), 2,68 - 2,92 (m, 3 H), 2,98 - 3,08 (m, 3 H), 3,65 (t, J=5,09 Hz, 2 H), 5,66 (t, J=6,95 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=5,76 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=5,76 Hz, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 8,20 (d, J=9,49 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 366 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃OS·1,13 CF₃CO₂H: C, 56,51; H, 4,92; N, 8,50. Encontrado: C, 56,56; H, 4,75; N, 8,44.

Ejemplo 47

bistosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Ejemplo 47A

5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Se acopló 5-Bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (Chemgenx, 0,90 g, 4,57 mmol) con bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 1,27 g, 5,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s, 12 H) 6,52 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=1,70 Hz, 1 H) ppm; m/z 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 47B

tosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El producto del Ejemplo 41C (207 mg, 0,60 mmol) se acopló con el producto
5 del Ejemplo 47A (200,0 mg, 0,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 10B. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,98 - 2,09 (m, 2 H), 2,10 - 2,32 (m, 6
H), 2,40 (s, 3 H), 5,32 (t, J=5,09 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=3,73
Hz, 1 H), 8,25 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=2,03 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=1,36 Hz, 1
H), 8,78 (d, J=2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 336 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 47C

**bistosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

El producto del Ejemplo 47B (90 mg, 0,27 mmol) se trató con ácido p-
15 toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 95 mg, 0,5 mmol) en EtOAc/EtOH
(v. 4:1, 10 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró
bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz,
CD₃OD) δ 2,35 (s, 6H), 2,38 - 2,45 (m, 2 H), 2,45 - 2,61 (m, 6 H), 2,85 (s, 3 H),
3,85 - 4,07 (m, 2 H), 5,46 (t, J=4,75 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,22 (d,
20 J=7,80 Hz, 4 H) 7,70 (d, J=8,14 Hz, 4 H), 7,76 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=1,36
Hz, 1 H), 8,85 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 9,04 (d, J=1,70 Hz, 1 H), 9,27 (d, J=1,70 Hz, 1
H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₉H₂₁N₅O·2,17
C₇H₈SO₃·1,00 H₂O: C, 56,48; H, 5,59; N, 9,63. Encontrado: C, 56,48; H, 5,37; N,
9,67.

25

Ejemplo 48

**bistosilato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-
1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

Ejemplo 48A

30 **5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-**

b]piridina

El producto del Ejemplo 11A (152 mg, 0,60 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 47A (200,0 mg, 0,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,76 - 1,92 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 4,64 - 4,79 (m, 1 H), 6,57 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J=3,73$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 8,45 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 48B

10 **bistosilato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

El producto del Ejemplo 48A (100 mg, 0,30 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 95 mg, 0,5 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 10 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,18 - 2,47 (m, 2 H), 2,15-2,40 (m, 10H), 2,46 - 2,60 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,99 - 4,06 (m, 2 H), 4,95 - 5,19 (m, 1 H), 6,83 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=8,14$ Hz, 4 H), 7,66 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=8,48$ Hz, 4 H), 8,09 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 8,48 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H), 8,87 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H), 8,91 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}\cdot 2,14 \text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3\cdot 0,50 \text{H}_2\text{O}$: C, 59,01; H, 5,68; N, 7,87. Encontrado: C, 58,88; H, 5,63; N, 7,47.

Ejemplo 49

25 **tri(clorhidrato de)5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol**

Ejemplo 49A

(exo)-3-(5-Cloro-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

Se acopló (*endo*)-tropina (Aldrich, 0,56 g, 4,0 mmol), con 3-cloro-5-hidroxipiridina (Aldrich, 0,26 g, 2,0 mmol), en presencia de DIAD (azadicarboxilato de di-

isopropilo, Aldrich, 0,81 g, 4,0 mmol) y Ph_3P (Aldrich, 1,14 g, 4,0 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 20 mL) a temperatura ambiente por dos días. La mezcla de la reacción se concentró. El producto del título se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH : $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 90:10:1, R_f 0,45). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,66 - 1,91 (m, 4 H), 1,98 - 2,19 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 4,58 - 4,79 (m, 1 H), 7,49 (dd, $J=2,37$, 1,70 Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=2,37$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49B

10 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol

Bajo N_2 , la mezcla del producto del Ejemplo 49A (250 mg, 1,00 mmol) se acopló con ácido 5-indolilbórico (Rsycor, 240,0 mg, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,71 - 1,92 (m, 4 H), 2,02 - 2,21 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 4,63 - 4,80 (m, 1 H), 6,54 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J=8,48$, 2,03 Hz, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,83 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49C

20 tri(clorhidrato de)5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 49B (90 mg, 0,27 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,25 mL, 1,0 mmol) en PrOAc/PrOH (v. 4:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,01 - 2,66 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 3,92 - 4,09 (m, 2 H), 4,98 - 5,15 (m, 1 H), 6,61 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 8,44 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 3,00 \text{ HCl} \cdot 4,60 \text{ H}_2\text{O}$: C, 47,98; H, 6,14; N, 7,85. Encontrado: C, 47,62; H, 6,38; N, 7,62.

30 Ejemplo 50

tosilato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 50A

5 (exo)-3-(5-Iodo-pirazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

Bajo N₂, la mezcla del producto del Ejemplo 7C (0,42 g, 3,0 mmol) se trató con t-butoxido de potasio (Aldrich, 0,32 g, 3,3 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 50 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó el producto del Ejemplo 41B (1,00 g, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se neutralizó con agua (5 mL). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (150 g SiO₂, EtOAc : MeOH : NH₃·H₂O, 90:10:1, R_f 0,40) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,90 - 2,25 (m, 4 H), 2,31 - 2,60 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,94 - 4,11 (m, 2 H), 5,32 - 5,57 (m, 1 H), 8,06 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 50B

5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 50A (200 mg, 0,58 mmol) se acopló con ácido 5-indolilbórico (Rsycor, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,95 - 2,17 (m, 2 H), 2,16 - 2,31 (m, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 2 H), 2,48 - 2,67 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,90 - 4,17 (m, 1 H), 5,36 - 5,69 (m, 1 H), 6,53 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,20 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 50C

tosilato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 50B (170 mg, 0,50 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 100 mg, 0,51 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla

se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,16 - 2,30 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,39 - 2,49 (m, 2 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,96 - 4,13 (m, 2 H), 5,43 - 5,70 (m, 1 H), 7,23 (d, $J=8,14$ Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,75 (m, 4 H), 8,12 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 51

tosilato de 4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 51A

4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 50A (200 mg, 0,58 mmol) se acopló con ácido 4-indolilbórico (Apollo, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,02 - 2,28 (m, 4 H), 2,34 - 2,48 (m, 2 H), 2,50 - 2,65 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 5,45 - 5,68 (m, 1 H), 6,82 (d, $J=4,07$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=7,60$ Hz 1 H), 7,35 (d, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=6,44$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H), 8,65 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 51B

tosilato de 4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 51A (120 mg, 0,36 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 68 mg, 0,36 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,02 - 2,17 (m, 2 H), 2,18 - 2,32 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,38 - 2,50 (m, 2 H), 2,52 - 2,69 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,42 (d, $J=7,12$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=8,14$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=1,70$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3):

m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

tosilato de 6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 52A

6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol) se acopló con ácido 6-indolilbórico (Frontier Scientific, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,16 (m, 2 H), 2,14 - 2,26 (m, 2 H), 2,31 - 2,65 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 3,84 - 4,05 (m, 2 H), 5,33 - 5,71 (m, 1 H), 6,47 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,48 - 7,73 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,20 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 52B

tosilato de 6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 52A (90 mg, 0,27 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,30 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,01 - 2,14 (m, 2 H), 2,16 - 2,31 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,39 - 2,51 (m, 2 H), 2,50 - 2,65 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 5,41 - 5,68 (m, 1 H), 6,48 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,80 Hz, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 7,71 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,22 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

(endo)-N-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

Ejemplo 53A**(endo)-N-(5-Bromopiridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina**

Se hizo reaccionar 8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (Aldrich, 695 mg, 5,0 mmol) con bromopiridin-3-amina (950 mg, 5,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20A para dar el compuesto del título (650 mg, rendimiento, 44%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,54 - 2,25 (m, 8 H), 2,29 (s, 3 H), 3,16 [s (ancho), 2 H], 3,50 (t, J=6,61 Hz, 1 H), 7,08 (t, J=2,20 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=1,70 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 298 (M+H)⁺, 296 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 53B**p-tosilato de (endo)-N-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina**

El producto del Ejemplo 53A (150 mg, 0,5 mmol) se acopló con ácido indol-5-bórico (Frontier, 150 mg, 0,93 mmol), de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para dar la base libre del compuesto del título (82 mg, rendimiento, 50%), que se trató con hidrato de ácido p-toluensulfónico (Aldrich, 47 mg, 0,25 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (99,3 mg, rendimiento, 67,2%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,15 - 2,30 (m, 2 H), 2,30 - 2,42 (m, 5,5 H), 2,42 - 2,63 (m, 4 H), 2,82 (s, 3 H), 3,81 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 3,93 [s (ancho), 2 H], 6,54 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=8,1 Hz, 3 H), 7,32 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J=8,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 3 H), 7,86 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,50C₇H₈O₃S·1,20H₂O: C, 61,78; H, 6,32; N, 9,15. Encontrado: C, 61,78; H, 6,19; N, 8,99.

20

25

Ejemplo 54**p-tosilato de (endo)-N-(5-(1H-Indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina**

30

Ejemplo 54A

(endo)-N-(5-(1H-Indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

El producto del Ejemplo 53A (150 mg, 0,5 mmol) se acopló con ácido indol-4-bórico (Frontier, 150 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento del
 5 Ejemplo 9B para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento, 48%), ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 4 H), 2,17 - 2,30 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,21 [s (ancho), 2 H], 3,63 (t, J= 6,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,31 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃):
 10 m/z 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 54B

p-tosilato de (endo)-N-(5-(1H-Indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

El producto del Ejemplo 54A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con hidrato de
 15 ácido p-toluensulfónico (Aldrich, 47 mg, 0,25 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (85,3 mg, rendimiento, 58,5%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,17 - 2,31 (m, 2 H), 2,31 - 2,41 (m, 5,8 H), 2,41 - 2,60 (m, 4 H), 2,82 (s, 3 H), 3,79 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 3,93 [s (ancho), 2 H], 7,16 (dd, J=7,5, 1,0 Hz, 1 H),
 20 7,21-7,27 (m, 5,2 H), 7,37 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=8,1 Hz, 1,0 H), 7,62 - 7,66 (m, 1,0 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 3,2 H), 7,99 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=1,4 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,60C₇H₈O₃S·1,20H₂O: C, 61,43; H, 6,28; N, 8,90. Encontrado: C, 61,72; H, 6,26; N, 8,64.

25

Ejemplo 55

p-tosilato de (endo)-N-(5-(1H-Indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

Ejemplo 55A

30 **(endo)-N-(5-(1H-Indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina**

El producto del Ejemplo 53A (150 mg, 0,5 mmol) se acopló con ácido indol-6-bórico (Frontier, 150 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para dar la base libre del compuesto del título (102 mg, rendimiento, 60%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,80 - 1,98 (m, 2 H), 2,06 - 2,19 (m, 4 H), 2,19-2,32 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 3,24 [s (ancho), 2 H], 3,64 (t, $J=6,8$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) ppm; MS DCI/ NH_3 : m/z 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 55B

10 ***p*-tosilato de (endo)-*N*-(5-(1H-Indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina**

El producto del Ejemplo 55A (102 mg, 0,3 mmol) se trató con hidrato de ácido *p*-toluensulfónico (Aldrich, 57 mg, 0,30 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (137,2mg, rendimiento, 59,4%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) 2,16 - 2,64 (m, 12,2 H), 2,82 (s, 3 H), 3,78 (t, $J=6,3$ Hz, 1 H), 3,92 [s (ancho), 2 H], 6,48 (d, $J=4,1$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=7,8$ Hz, 2,8 H), 7,27 (dd, $J=8,1, 1,7$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,34 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 2 H), 7,70 (d, $J=8,1$ Hz, 2,8 H), 7,88 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H) ppm. MS DCI/ NH_3 : m/z 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 1,40\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 0,70\text{H}_2\text{O}$: C, 63,11; H, 6,29; N, 9,56. Encontrado: C, 63,17; H, 6,61; N, 9,43.

Ejemplo 56

25 **fumarato de (endo)-*N*-{5-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]piridin-3-il}-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina**

El producto del Ejemplo 9A (110 mg, 0,4 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 7A (300 mg, 0,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9B para dar la base libre del compuesto del título (38 mg, rendimiento, 22,5%, 0,09 mmol), que luego se trató con ácido fumárico (12 mg, 0,1 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. El

precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (50,4 mg, rendimiento, 99%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,28 – 2,37 (m, 4H), 2,42- 2,57 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,02 [s(ancho), 2 H], 4,80-4,90 (m, 1 H) 6,72 (s, 2,6 H), 6,97 (s, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,85 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 8,17 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) ppm. MS DCI/ NH_3 : m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} \cdot 1,30\text{C}_4\text{O}_4\text{H}_4$: C, 59,15; H, 4,96; N, 7,61. Encontrado: C, 59,29; H, 5,07; N, 7,37.

Ejemplo 57

10 **tosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

Ejemplo 57A

5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

15 El producto del Ejemplo 9A (200 mg, 0,80 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 47A (244,0 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para dar el compuesto del título (190 mg, rendimiento, 71%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,93 - 2,27 (m, 8 H), 2,33 (s, 3 H), 3,20 [s (ancho.), 2 H], 4,69 (t, $J=5,1$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 7,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 57B

tosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

25 El producto del Ejemplo 48A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 57 mg, 0,3 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 10 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento, 79,6%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,27 - 2,69 (m, 11 H), 2,84 (s, 3 H), 3,84 - 4,08 (m, 2 H), 4,84 - 4,94 (m, 1 H), 6,62 (d, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,47 (d,

$J=3,7$ Hz, 1 H), 7,56 (dd, $J=8,8$, 3,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 335 ($M+H$)⁺. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,10 \text{ C}_7\text{H}_8\text{SO}_3 \cdot 0,80 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61,81; H, 6,07; N, 10,41. Encontrado: C, 62,15; H, 5,92; N, 10,05.

Ejemplo 58

bis(clorhidrato) de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona

Ejemplo 58A

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

Bajo N_2 , se acopló 5-Bromoindolin-2-ona (Aldrich, 2,11 g, 10,0 mmol) con bis(pinacolato)diboro (Frontier Scientific, 3,05 g, 12 mmol) en presencia de KOAc (Aldrich, 1,50 g, 15,0 mmol) con catalizador de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (Aldrich, 163 mg, 0,2 mmol) en dioxano anhidro (Aldrich, 50 mL) a 85 °C durante 15 horas. Una vez completa la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla luego se lavó con salmuera (2 x 10 mL) y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, v. 1 : 1, $R_f=0,5$) para dar el compuesto del título (2,43 g, rendimiento, 93,8%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (s, 12 H), 3,51 (s, 2 H), 6,88 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,75 (m, 2 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 260 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 58B

5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona

El producto del Ejemplo 9A (200 mg, 0,80 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 58A (260 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 46,4%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, $J=2,4$ Hz, 4 H), 2,14 - 2,25 (m,

2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,20 [s (ancho), 2 H], 4,67 (t, $J=5,1$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J=8,8, 3,1$ Hz, 1 H), 7,69 - 7,80 (m, 3 H), 8,18 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 58C

5 **bis(clorhidrato) de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona**

El producto del Ejemplo 48A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,3 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 10 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. El sólido precipitado se
10 filtró y se secó para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento, 79,6%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ2,31 - 2,67 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,90 - 4,08 (m, 2 H), 5,03 (t, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 8,22 - 8,34 (m, 2 H), 8,53 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H)ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O₂·2,00 HCl·3,0 H₂O: C, 52,95; H, 6,56; N, 8,82.
15 Encontrado: C, 52,67; H, 6,47; N, 8,62.

Ejemplo 59

bis(clorhidrato) de 5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

20 **Ejemplo 59A**

(endo)-3-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

A una solución del producto del Ejemplo 9A (253 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (Aldrich, 10 mL) se agregó carbonocloridato de 1-cloroetilo (Aldrich, 286 mg, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas.
25 Luego se concentró, el residuo se diluyó con 5 mL de metanol. La solución se agitó a 65 °C durante 1 h. y luego se concentró. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃·H₂O, v. 90:10:2, R_f=0,1) para dar el compuesto del título (180 mg, rendimiento, 75%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ2,03 - 2,62 (m, 8 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), 4,75 - 4,82 (m, 1 H), 7,37 -
30 7,42 (m, 1 H), 7,44 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 8,03 - 8,13 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z

241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 59B

5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

5 El producto del Ejemplo 59A (180 mg, 0,75 mmol) se acopló con ácido 1H-indol-5-ilbórico (160 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para dar el compuesto del título (120 mg, rendimiento, 50,1%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,77 - 1,94 (m, 2 H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,07 - 2,30 (m, 4 H), 3,46 - 3,59 (m, 2 H), 4,73 (t, J=4,9 Hz, 1 H), 6,51 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 59C

bis(clorhidrato) de 5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

15 El producto del Ejemplo 59B (120 mg, 0,38 mmol) se trató con HCl (4 M, en dioxano, 0,2 mL, 0,8 mmol) en EtOAc (5,0 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 79,6%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,09 - 2,26 (m, 2 H), 2,28 - 2,43 (m, 2 H), 2,40 - 2,59 (m, 4 H), 4,02 - 4,23 (m, 2 H), 5,02 (t, J=4,4 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,19 (dd, J=9,1, 2,7 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₃O·2,00 HCl·1,18 H₂O: C, 58,08; H, 6,18; N, 10,16. Encontrado: C, 57,73; H, 6,37; N, 9,95.

25

Ejemplo 60

8-óxido de (1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano

30 Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (Aldrich, 70-75%, 240 mg, 1,0 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 9B (333 mg, 1,0 mmol) en MeOH

(10 mL). Luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se purificó directamente por HPLC preparativa [Gilson, columna Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Solvente de elución, MeCN / H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v,10/90 hasta 75/25 a lo largo de 20 minutos, Velocidad de flujo de 40 mL/minuto, detector uv ajustado a 250 nm]. Las fracciones con menor tiempo de retención se recogieron y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 37,2%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,19 - 2,42 (m, 4 H), 2,45 - 2,74 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H), 3,57 - 3,70 (m, 2 H), 4,72 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=3,1 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

15 8-óxido de (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-(6-(1*H*-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano

Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (Aldrich, 70-75%, 240 mg, 1,0 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 9B (333 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 mL). Luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se purificó directamente por HPLC preparativa [Gilson, columna Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Solvente de elución, MeCN / H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v,10/90 hasta 75/25 a lo largo de 20 minutos, Velocidad de flujo de 40 mL/minuto, detector uv ajustado a 250 nm]. Las fracciones con mayor tiempo de retención se recogieron y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (110 mg, rendimiento, 31,5%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,19 - 2,37 (m, 2 H), 2,44 - 2,59 (m, 2 H), 3,06 (dt, J=15,3, 4,2 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,47 - 3,59 (m, 2 H), 4,71 - 4,81 (m, 1 H), 6,52 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=3,1 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 62**trifluoroacetato de 4-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol**

5 El producto del Ejemplo 59A (120 mg, 0,50 mmol) se acopló con ácido 1H-indol-4-ilbórico (Frontier, 121 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (Gilson, columna Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Solvente de elución, MeCN / H₂O que contenía 0,1% v. TFA (90% a 10% a lo largo de 25 minutos, Velocidad de flujo de 40 mL/minuto, 10 detector uv ajustado a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentró bajo presión reducida y el residuo se agitó en éter/etanol (v. 10/1, 5 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas para dar el compuesto del título. (80 mg, rendimiento, 29,2%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ2,06 - 2,24 (m, 2 H), 2,25 - 2,60 (m, 6 H), 4,00 - 4,33 (m, 2 H), 4,90 - 5,02 (m, 1 H), 6,72 (dd, J=3,39, 1,02 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,43 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,58 (dt, J=7,80, 1,02 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=8,99, 2,88 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=2,71 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₃O·2,00CF₃CO₂H·0,50H₂O: C, 51,80; H, 4,35; N, 7,55. Encontrado: C, 51,84; H, 4,28; N, 7,30.

20

Ejemplo 63**bis(clorhidrato) de 5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol****Ejemplo 63A****25 (exo)-3-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano**

A una solución del producto del Ejemplo 11A (2,52 g, 9,97 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) (anhidro) se agregó carbonocloridato de 1-cloroetilo (5,54 ml, 49,9 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 100°C durante 50h. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregaron 25 mL de MeOH. La mezcla luego se 30 calentó hasta reflujo durante 1 hora. Se concentró y el material crudo se purificó

con cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃·H₂O, v. 90:10:2, R_f=0,15) para dar el compuesto del título (180 mg, rendimiento, 75%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ1,56 - 1,71 (m, 2 H), 1,74 - 1,94 (m, 4 H), 2,01 - 2,26 (m, 2 H), 3,46 - 3,73 (m, 2 H), 4,58 - 4,76 (m, 1 H), 7,32 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 63B

5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 63A (0,24 g, 1,0 mmol) se acopló con ácido 1H-indol-5-ilbórico (Frontier, 0,241 g, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para dar el compuesto del título (0,25 g, rendimiento, 79 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ1,69 - 1,83 (m, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 4 H), 2,18 - 2,32 (m, 2 H), 3,67 - 3,87 (m, 2 H), 4,69 - 4,82 (m, 1 H), 6,52 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J=8,48, 0,85 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=8,82, 3,05 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 2 H), 7,76 (d, J=8,14 Hz, 2 H), 8,03 (d, J=1,36 Hz, 2 H), 8,22 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 63C

bis(clorhidrato) de 5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 63B (0,25 g, 0,79 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 mL, 2,0 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10/1, 10 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,20 g, rendimiento, 64,9%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ1,94 - 2,13 (m, 2 H), 2,12 - 2,35 (m, 4 H), 2,42 - 2,68 (m, 2 H), 4,09 - 4,37 (m, 2 H), 5,05 - 5,28 (m, 1 H), 6,67 (d, J=3,39 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=3,05 Hz, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,27 - 8,39 (m, 2 H), 8,52 (d, J=2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₃O·2,00HCl·0,90H₂O: C, 58,80; H, 6,12; N, 10,29. Encontrado: C, 58,50; H, 5,86; N, 10,08

Ejemplo 64

5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona

El producto del Ejemplo 59A (119 mg, 0,50 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 58A (194 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para dar el compuesto del título (150 mg, rendimiento, 89,0%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,86 - 2,42 (m, 8 H), 3,54 (s, 2 H), 3,89 - 4,06 (m, 2 H), 4,83 (t, J=4,07 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J=8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,78 - 7,94 (m, 3 H), 8,32 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 10,50 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 336 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 65**5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

El producto del Ejemplo 59A (200 mg, 0,80 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 47A (183 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento, 49,9%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,89 - 2,16 (m, 4 H), 2,17 - 2,40 (m, 4 H), 3,78 - 4,26 (m, 2 H), 4,86 (t, J=4,24 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J=3,39, 1,70 Hz, 1 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,97 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 8,52 (d, J=2,03 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,03 Hz, 1 H), 11,70 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 66**5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

El producto del Ejemplo 63A (200 mg, 0,80 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 47A (183 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para dar el compuesto del título (120 mg, rendimiento, 74,9%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,82 - 2,18 (m, 6 H), 2,18 - 2,40 (m, 2 H), 3,91 - 4,30 (m, 2 H), 4,71 - 5,30 (m, 1 H), 6,51 (dd, J=3,39, 1,70 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,61 (dd, J=8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 8,52 (d, J=2,03 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,03 Hz, 1 H), 11,71 (s, 1 H) ppm; MS

30

(DCI/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

Composiciones de la invención

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

El término "vehículo aceptable para uso farmacéutico", según se usa en la presente, hace referencia a un diluyente, un material encapsulante o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos aceptables para uso farmacéutico son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y las soluciones amortiguadoras de fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio; y también puede haber agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes presentes en la composición, de acuerdo con el buen juicio del especialista en la técnica de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar

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

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas, aceptables para uso farmacéutico y polvos estériles que se pueden
10 reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o transportes acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y semejantes, y mezclas apropiadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo, o mezclas
15 apropiadas de los mismos. La fluidez apropiada de la composición se puede mantener, 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
20 agentes preservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar 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
25 semejantes. Es posible proporcionar 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
30 subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida

de un material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción de la droga puede depender de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Como alternativa, la disolución o suspensión de la droga en un vehículo oleoso puede proporcionar una forma de droga para administración por vía parenteral.

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

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

Las formas de depósito [*depo*] inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de droga a polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplee, se puede controlar la velocidad de liberación de la droga. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando la droga en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando esterilizando agentes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

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. Los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear comprenden agua, solución de Ringer, solución isotónica U.S.P. y de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formas de dosificación sólidas para 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 aceptable para uso farmacéutico, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o a) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegradores, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes que demoran la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como kaolín y arcilla bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes reguladores del pH.

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

Las formas de dosificación sólidas en tabletas, grageas, cápsulas, píldoras

y 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 preferentemente 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 administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios, que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta 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 la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables para uso farmacéutico. 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 (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.

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 administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. Un compuesto

deseado de la invención se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo aceptable para uso farmacéutico y cualquier conservante o amortiguador que se considere necesario. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas para los ojos, ungüentos, polvos y soluciones.

5 Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles, además de un compuesto activo de esta 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 los mismos.

10 Los polvos y los rocíos, además de los compuestos de esta invención, pueden contener lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además los propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en la forma
15 de liposomas. Según se sabe en la técnica, los liposomas derivan en general de fosfolípidos u otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, metabolizable y aceptable para uso fisiológico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de
20 liposomas, además de los compuestos de la invención, pueden contener estabilizadores, conservantes 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,
25 por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), pág. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, rocíos, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo aceptable para uso
30 farmacéutico y los conservantes, amortiguadores o propelentes necesarios.

Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones. Las composiciones líquidas acuosas de la invención también son de particular utilidad.

Los compuestos de la invención se pueden usar en forma de sales, ésteres
5 o amidas aceptables para uso farmacéutico, derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. El término "sales, ésteres y amidas aceptables para uso farmacéutico", según se usa en la presente, incluye sales, zwitteriones, ésteres y amidas de los compuestos de la fórmula (I), que dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales
10 inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivas para el uso pretendido.

El término "sal aceptable para uso farmacéutico" hace referencia a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en
15 contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, y satisfacen una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables para uso farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o se pueden
20 preparar por separado, haciendo reaccionar 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,
25 hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromohidrato, iodohidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato.

30 También se pueden cuaternizar los grupos que contienen nitrógeno con

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

Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácida aceptables para uso farmacéutico 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 se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y 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 aceptable para uso farmacéutico", según se usa en la presente, 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 dejar el compuesto original, o una sal del mismo. Los ejemplos de ésteres de la invención no tóxicos y aceptables para uso farmacéutico incluyen los ésteres de C₁ a C₆ alquilo y los ésteres de C₅ a C₇ cicloalquilo, aunque se

prefieren los ésteres de C₁ a C₄ alquilo. Los ésteres de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Los ésteres aceptables para uso farmacéutico se pueden unir 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 de ácidos carboxílicos, los ésteres aceptables para uso farmacéutico se preparan a partir de compuestos que contienen grupos de 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, ioduro de bencilo o ioduro de ciclopentilo. También se pueden preparar 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 aceptable para uso farmacéutico", según se usa en la presente, hace referencia a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoníaco, aminas primarias de C₁ a C₆ alquilo y aminas secundarias de C₁ a C₆ dialquilo. 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 C₁ a C₃ alquilo y las amidas secundarias de C₁ a C₂ dialquilo. Las amidas de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas aceptables para uso farmacéutico se pueden preparar 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 aceptables para uso farmacéutico se preparan a partir de compuestos que contienen grupos de ácidos carboxílicos, por medio de la reacción del compuesto con una base, tal como trietilamina, un agente de deshidratación, tal

como dicitclohexil carbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquil amina o una dialquilamina, por ejemplo, con metilamina, dietilamina, piperidina. También se pueden preparar 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
5 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 aceptable para uso farmacéutico.

El término "prodroga aceptable para uso farmacéutico" o "prodroga", según
10 se usa en la presente, representa aquellas prodrogas de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para el uso pretendido. Las
15 prodrogas de la invención se pueden transformar rápidamente *in vivo* en un compuesto de la 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
20 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 la fórmula (I).

Determinación de la Actividad Biológica

25 Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención fueron evaluados de acuerdo con el ensayo de unión de [^{3} H]-DPPB o el ensayo de unión de [^{3} H]-metillicaconitina (MLA) (en ambos se mide la unión de NNR $\alpha 7$) y considerando el ensayo de unión de [^{3} H]-citisina (una medida de las interacciones $\alpha 4\beta 2$), que se
30 condujeron como se describirá a continuación.

Unión de [³H]-citisina

Las condiciones de unión se modificaron con respecto a los procedimientos que se describen en Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [³H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, Mol. Pharm. 39: 9-12, 1991. Se descongelaron lentamente fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) a 4 °C, se lavaron y se resuspendieron en 30 volúmenes de solución amortiguadora de BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4 °C). Se incubaron muestras que contienen 100-200 µg de proteína 0,75 nM [³H]-citisina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) en un volumen final de 500 µl por 75 minutos a 4 °C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones log de cada compuesto por duplicado. Se determinó la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 10 µM. La radioactividad unida se aisló mediante filtración bajo 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 lavaron rápidamente con 2 ml de solución amortiguadora BSS helada (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM). Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20[®] (40 µl) a cada cavidad y se determinó la radioactividad usando un instrumento Packard TopCount[®]. Los valores de IC₅₀ se determinaron por regresión no lineal con el software Microsoft Excel[®]. Los valores de K_i se calcularon a partir de la IC₅₀s usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde K_i = IC₅₀/1+[Ligando]/K_D].

Unión de [³H]-metillicaconitina (MLA)

Las condiciones de unión eran similares a las empleadas para la unión de [³H]-citisina. Se descongelaron lentamente fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) a 4 °C, se lavaron y se resuspendieron en 30 volúmenes de solución amortiguadora de BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 22 °C). Se incubaron muestras que contienen 100-200 µg de proteína, [³H]-MLA 5 nM (25

Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) y albúmina de suero bovino 0,1% (BSA, Millipore, Bedford, MA) en un volumen final de 500 µl por 60 minutos a 22 °C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones log de cada compuesto por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de
5 MLA 10 µM. Radioactividad unida se aisló mediante filtración bajo vacío sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas con BSA 2% usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT) y luego se lavaron 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 radioactividad
10 usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de IC₅₀ se determinaron por regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de la IC₅₀ usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde K_i = IC₅₀/1+[Ligando]/K_D].

Unión de [³H]-DPPB

15 La unión de yoduro de [³H]-DPPB, [³H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano al subtipo de nAChR α7 se determinó usando fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo o corteza humana (ABS Inc., Wilmington, DE). Se descongelaron pellets a 4°C, se lavaron y se resuspendieron con un Polytron a un ajuste de 7 en 30 volúmenes de
20 solución amortiguadora BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron siete concentraciones de diluciones log de los compuestos de test que contienen 100-200 µg de proteína y [³H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) en un volumen final de 500 µl por 75 minutos a 4°C por duplicado. La unión no específica se determinó en
25 presencia de metillicaconitina 10 µM. La radioactividad unida se recolectó sobre placas de cosecha FB Millipore MultiScreen® preembecidas con PEI 0,3% usando un cosechador celular Packard, se lavaron con 2,5 ml de solución amortiguadora helada, y la radioactividad se determinó usando un contador beta para microplacas Packard TopCount. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante
30 regresión no lineal con Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores de K_i se

calcularon a partir de la IC_{50} s usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/1+[Ligando]/K_D$. Se obtuvo [^3H]-DPPB de acuerdo con los procedimientos de preparación que se describirán a continuación.

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

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

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

Se agregó trietilamina (20 ml) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 ml) y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 15 100 °C por 7 días. La mezcla oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó bajo 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, eluyendo con acetato de etilo, para proveer producto adicional 20 (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 del 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 25 mezcla se calentó a 100 °C durante 1h y la solución marrón se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo 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)⁺.

30 Paso 3: Preparación de yoduro de [^3H]-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,2-dimetil-(S,S)-

aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano (^3H)-DPPB)

Se combinó yoduro de ^3H metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 ml, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) con una solución del producto obtenido del Paso 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 mmol en 0,45 ml). El vial
5 se tapó y la mezcla se dejó reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó metanol y los solventes se evaporaron 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)

Aproximadamente 7 mCi de ^3H -DPPB se evaporó hasta sequedad y el
10 residuo se disolvió en un total de 4,5 ml aproximadamente de acetonitrilo:agua:TFA (15:85:0.1). Se emplearon aproximadamente 0,9 ml por inyección sobre una columna Phenomenex Luna C18(2) (5 micrones, 250 mm x 4,6 mm de DI) usando un sistema de Agilent HPLC. El compuesto ^3H -DPPB se eluyó con una fase móvil en gradiente de 10% de B a 20% de B en 20 min, donde
15 la Fase móvil A = ácido trifluoroacético 0,1% en agua y Fase móvil B = ácido trifluoroacético 0,1% en acetonitrilo a una velocidad de flujo de ap 1 ml/min. La detección de picos y los cromatogramas se obtuvieron con un detector de UV de longitud de onda variable Agilent definido en 275 nm. Las fracciones que contienen ^3H -DPPB se recolectaron a los 14 minutos aproximadamente usando
20 un recolector de fracciones Agilent. Se combinaron las fracciones y los solventes se evaporaron bajo vacío. El residuo se disolvió en etanol 200 proof [*absoluto*] (2 ml) para obtener 0,7 mCi.

Paso 5: Determinación de la pureza y actividad específica

El compuesto ^3H -DPPB se evaluó usando un sistema de HPLC Agilent
25 serie 1100 que consiste de una bomba cuaternaria, un muestreador automático y un detector de UV con arreglo de fotodiodos. Se conectó un detector de radioactividad 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 de cóctel de centelleo Ultima-Flo M a fase móvil de HPLC. Los análisis se efectuaron
30 usando una columna Phenomenex Luna C¹⁸(2) (5 micrones, 250 mm x 4,6 mm

DI). La fase móvil consistía de un gradiente comenzando con 10% de B y luego por rampas hasta 20% de B sobre 20 minutos seguido por aumento por rampas hasta 90% de B en 1 minuto y retención en 90% B por 9 minutos, donde la Fase móvil A = ácido trifluoroacético 0,1% en agua y Fase móvil B = ácido trifluoroacético 0,1% en acetonitrilo. La velocidad de flujo se definió en aproximadamente 1 ml/min y la detección de UV se definió en 275 nm.

Se encontró que la pureza radioquímica de [³H]-DPPB era >98%. Se determinó que la actividad específica era 62,78 Ci/mmol mediante espectroscopía de masa.

Los compuestos de la invención tenían valores de K_i de entre aproximadamente 1 nanomolar y aproximadamente 10 micromolar cuando eran evaluados mediante el ensayo [³H]-MLA, donde muchos tienen un valor de K_i menor que 1 micromolar. Los valores de unión a [³H]-citisina de los compuestos de la invención variaron en un rango entre aproximadamente 1 nanomolar y al menos 100 micromolar. Como alternativa, se puede usar el valor de K_i medido en el ensayo de [³H]-DPPB en lugar de K_i MLA.

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 los nAChR α7. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden usar para tratar y prevenir los trastornos modulados por los nAChR α7. Típicamente, estos trastornos se pueden mejorar modulando selectivamente los nAChR α7 en un mamífero, preferiblemente administrando un compuesto o una composición de la invención, sola o en combinación con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico. Además, algunos compuestos de la invención poseen afinidad por los nAChR α4β2 además de los nAChR α7 y también se espera que algunos compuestos selectivos con afinidades dobles por ambos subtipos de receptores tengan efectos beneficiosos.

Los compuestos de la invención incluyendo, pero en un sentido no limitativo, los que se especificaron en los ejemplos, poseen afinidad por los nAChR

y más particularmente los nAChR $\alpha 7$. Como ligandos de los nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención pueden ser de utilidad para el tratamiento y la prevención de un número de enfermedades o afecciones mediadas por el nAChR $\alpha 7$.

5 Por ejemplo, se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ cumplen un rol significativo en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Como tales, los ligandos $\alpha 7$ son adecuados para el tratamiento de trastornos cognitivos incluyendo, por ejemplo, el trastorno de déficit atencional, trastorno de
10 hiperactividad con déficit atencional (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy y demencia asociada con síndrome de Down, así como déficits cognitivos asociados con esquizofrenia.

Además, se ha mostrado que los nAChR que contienen $\alpha 7$ están
15 comprometidos en los efectos neuroprotectores de la nicotina tanto *in vitro* (Jonnala, R. B. y Buccafusco, J. J., *J. Neurosci. Res.* 66: 565-572, 2001) e *in vivo* (Shimohama, S. et al., *Brain Res.* 779: 359-363, 1998). Más particularmente, la neurodegeneración es el fundamento de diversos trastornos progresivos del CNS, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson,
20 esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como una función disminuida del CNS debida a una lesión por traumatismo de cerebro. Por ejemplo, la función deteriorada de los nAChR $\alpha 7$ con los péptidos β -amiloides ligados al mal de Alzheimer se ha implicado como un factor clave en el desarrollo de las deficiencias cognitivas asociadas con la
25 enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., *PNAS* 98: 4734-4739, 2001). Se ha demostrado que la activación de los nAChR $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Como tales, los ligandos selectivos que mejoran la actividad $\alpha 7$ pueden contrarrestar las deficiencias por Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

30 La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por

anomalías de percepción, conocimiento y emociones. Hay evidencia significativa que relaciona el compromiso de los nAChR $\alpha 7$ con esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Leonard, S. *Eur. J. Pharmacol.* 393: 237-242, 2000). Las deficiencias en el procesamiento sensorial (filtrado) constituyen una característica de la esquizofrenia. Estas deficiencias se pueden normalizar mediante los ligandos nicotínicos que funcionan en el nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., *Schizophrenia Bull.* 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., *Psychopharmacology* 136: 320-327, 1998). Por consiguiente, los ligandos $\alpha 7$ demuestran su potencial en el tratamiento de esquizofrenia.

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

20 Una población de los nAChR $\alpha 7$ en la médula espinal modula la transmisión serotoninérgica que se ha asociado con los efectos para aliviar el dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.-P. *PNAS* 98:2803-2807, 2001). Los ligandos de nAChR $\alpha 7$ demuestran su potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como los estados de dolor crónico incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más aún, los nAChR $\alpha 7$ se expresan sobre la superficie de macrófagos primarios que están relacionados con la respuesta de inflamación, y dicha activación del receptor $\alpha 7$ inhibe la liberación de TNF y otras citoquinas que desencadenan la respuesta de inflamación (Wang, H. et al *Nature* 421: 384-388, 25 2003). Por ello, los ligandos selectivos de $\alpha 7$ demuestran su potencial para el 30

tratamiento de las afecciones que comprenden enfermedades mediadas por TNF, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de intestino inflamatorio, rechazo de transplante de órganos, enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, enfermedad
5 inmune crónica asociada con el transplante de órganos, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, depresión y espondilitis reumatoide.

La reacción del acrosoma del espermatozoide de mamífero es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el espermatozoide. Se ha demostrado que la activación de un nAChR $\alpha 7$ sobre la célula del espermatozoide es
10 esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.-H. y Meizel, S. *Biol. Reproduct.* 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos para $\alpha 7$ demuestran su utilidad para el tratamiento de los trastornos de fertilidad.

Los compuestos de la invención son de particular utilidad para el tratamiento y la prevención de una afección o trastorno que afecta el
15 conocimiento, la neurodegeneración y la esquizofrenia.

El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia a menudo limita la capacidad de los pacientes para funcionar de manera normal, un síntoma que no es tratado adecuadamente por los tratamientos disponibles comúnmente, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico. (Rowley, M. et al., *J. Med.*
20 *Chem.* 44: 477-501, 2001). Dicho déficit cognitivo se ha relacionado con la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular con una menor actividad en los receptores $\alpha 7$. (Friedman, J. I. et al., *Biol Psychiatry*, 51: 349-357, 2002). Por consiguiente, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proveer un tratamiento útil para mejorar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que
25 han sido tratados con antipsicóticos atípicos. Por lo tanto, la combinación de un ligando de nAChR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico ofrecería una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona y semejantes.

30 Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las

composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad de dichos uno o más compuestos activos que son eficaces para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y un modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado
5 dependerá de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la severidad de la afección bajo tratamiento y la condición e historia médica previa del paciente bajo tratamiento. Sin embargo, es propio del conocimiento de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la
10 dosificación hasta obtener el efecto deseado.

Cuando se usa en el tratamiento anterior u otros tratamientos, se puede usar una cantidad eficaz para uso terapéutico de uno de los compuestos de la invención en su forma pura o, cuando tal forma existiese, en la forma de una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga. Como alternativa, el
15 compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica que contiene al compuesto de interés en combinación con uno o more vehículos aceptables para uso farmacéutico. La frase, "cantidad eficaz para uso terapéutico" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto como para tratar trastornos, con una relación de beneficio/riesgo razonable que se
20 puede aplicar a cualquier tratamiento médico. Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para uso terapéutico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se
25 está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se está empleando; la composición específica que se está empleando; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico que se está empleando; la duración del tratamiento; las
30 drogas que se utilizan en combinación o de manera coincidente con el compuesto

específico que se está empleando; y otros factores bien conocidos en la ciencia médica. Por ejemplo, es propio del conocimiento de la técnica iniciar con dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior varía en un rango entre aproximadamente 0,010 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 1 g/kg de peso corporal. Las dosis pueden variar más preferentemente en el rango de entre aproximadamente 0,010 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Si se deseara, la dosis diaria efectiva se puede dividir en múltiples dosis para su administración. En consecuencia, las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas hasta conformar la dosis diaria.

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

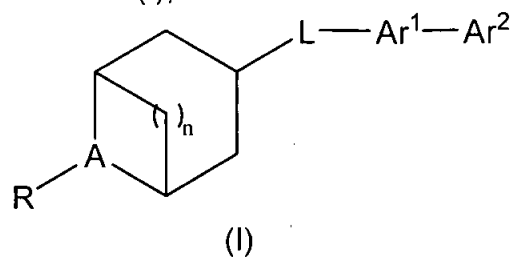
Aún más, la administración de una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula (I) a un mamífero provee un método de

tratamiento o prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastorno de déficit atencional, trastorno de hiperactividad con déficit atencional (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos
5 de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Huntington, función disminuida del CNS asociada con lesión por traumatismo de cerebro, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, esterilidad, necesidad de crecimiento de vasos sanguíneos nuevos asociado con la cicatrización de heridas, necesidad
10 de crecimiento de vasos sanguíneos nuevos asociado con la vascularización de injertos de piel y falta de circulación, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de intestino inflamatorio, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad inmune aguda asociada con el trasplante de órganos, enfermedad
15 inmune crónica asociada con el trasplante de órganos, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, depresión y espondilitis reumatoide. Más preferentemente, la administración de una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula (I) a un mamífero provee un método de tratamiento de trastornos cognitivos, neurodegeneración y esquizofrenia. Aún más, los
20 compuestos de la fórmula (I) también se pueden administrar en combinación con un antipsicótico atípico.

Se comprenderá que la descripción detallada precedente y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y que no deben considerarse como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente mediante las
25 reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones de las realizaciones divulgadas resultarán evidentes para los especialistas en la técnica. Dichos cambios y modificaciones incluyen, en un sentido no limitativo, los que se relacionan con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones o métodos de uso de la invención, pueden
30 efectuarse sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I),



5 o una sal, un éster, una amida o una prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde

n es 1, 2 ó 3;

A es N o N⁺-O⁻;

R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo;

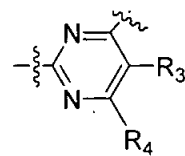
10 L se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y -N(R_a)-;

Ar¹ es un arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros; y

Ar² es un heteroarilo bicíclico; y

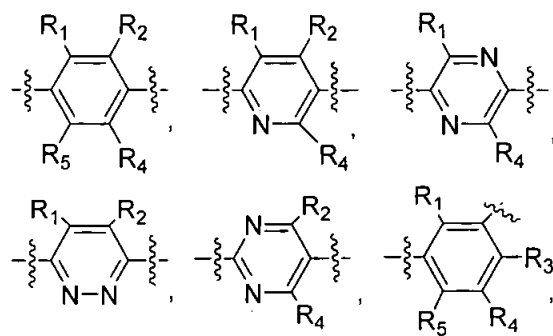
R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

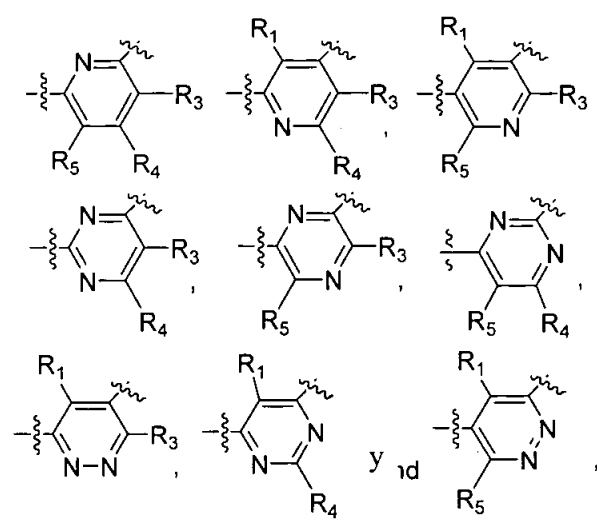
15 con la salvedad de que si Ar¹ es



entonces L es O o S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

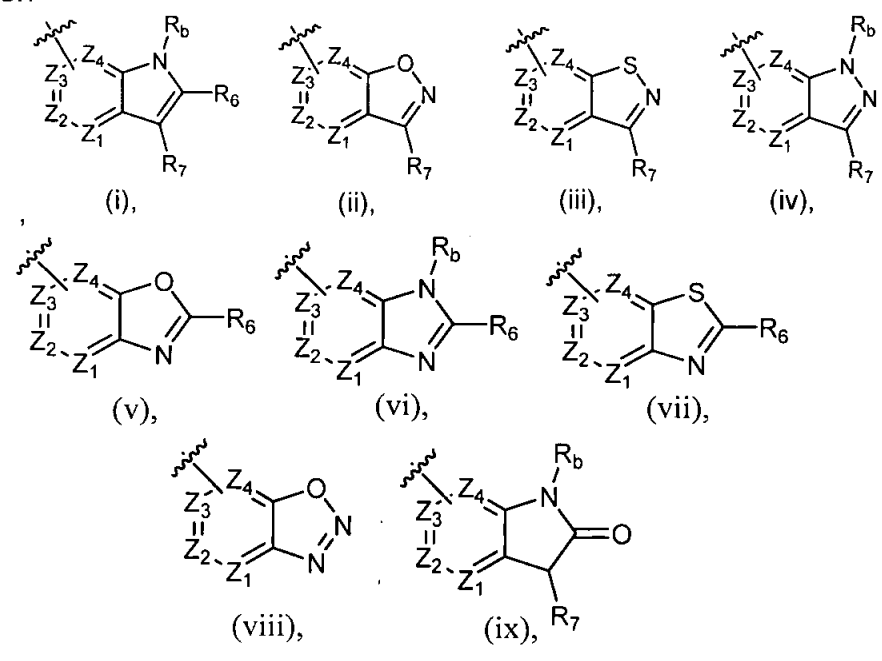




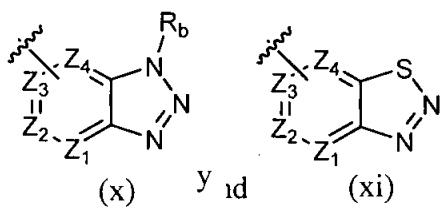
donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo, y (NR_gR_j)sulfonilo;

R_g y R_j cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar² se selecciona entre el grupo que consiste en



15



donde Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son cada uno en forma independiente 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_b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

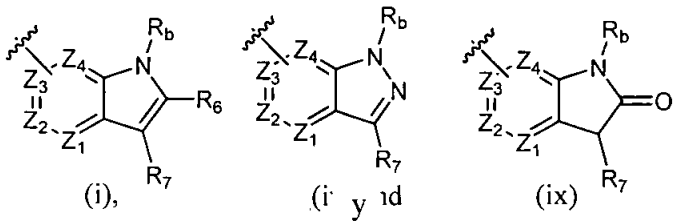
R_c es alquilo;

R_d y R_e cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,

R₆ y R₇ cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo, y (NR_gR_j)sulfonilo; R_g y R_j cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

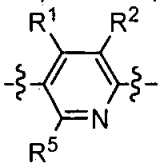
4. El compuesto de la reivindicación 2, donde

A es N; R es metilo o hidrógeno; L es O; n es 2; y Ar² se selecciona entre el grupo que consiste en:

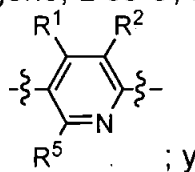


5. El compuesto de la reivindicación 2, donde

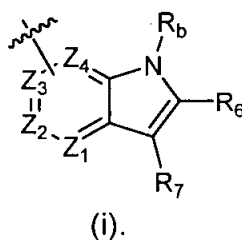
A es N; R es metilo o hidrógeno; L es O; n es 2; Ar¹ es



6. El compuesto de la reivindicación 2, donde
A es N; R es metilo o hidrógeno; L es O; n es 2; Ar¹ es



Ar² es



5

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

- 5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
(*endo*)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-
10 biciclo[3,2,1]octano;
(*endo*)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridazin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-
biciclo[3,2,1]octano;
6-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indazol;
15 1-metil-5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-
indol;
5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-
trifluorometil-1H-indol;
5-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
20 5-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
(*endo*)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-
biciclo[3,2,1]octano;
5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
(*exo*)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
25 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indazol;
5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-2-trifluorometil-

- 1H-indol;
- 4-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
- 5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
- (*endo*)-3-(5-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-
- 5 biciclo[3,2,1]octano;
- 5-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
- [6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-
- amina;
- [6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-
- 10 amina;
- [(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-
- piridin-3-il]-amina;
- [6-(1H-indazol-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-
- amina;
- 15 [6-(1H-indol-4-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-
- amina;
- [(*endo*)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina ;
- [4-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [4-(1H-indazol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 20 [(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-
- amina;
- (4-benzo[b]tiofen-5-il-fenil)-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [4-(benzofuran-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [4-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 25 [3-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- [3-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-
- trifluorometil-1H-indol;
- 4-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
- 30 5-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;

- 5-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol;
- 4-{6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
- 6-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
- 5-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
- 4-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
- 6-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
- [6-(1H-indol-6-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
- 5-{6-[(*endo*)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxi]piridazin-3-il}-1H-indol;
- (*endo*)-3-[6-(benzo[b]tiofen-5-il)piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano;
- 5-{5-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
- 5-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
- 4-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
- 6-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol.
- (*endo*)-N-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
- (*endo*)-N-(5-(1H-Indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
- (*endo*)-N-(5-(1H-Indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
- (*endo*)-N-{5-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]piridin-3-il}-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
- 5-{5-[(*endo*)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;

- 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona;
5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
8-óxido de (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-
azabicyclo[3,2,1]octano;
5 8-óxido de (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-
azabicyclo[3,2,1]octano;
4-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona;
10 5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrólo[2,3-
b]piridina;
5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrólo[2,3-
b]piridina.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz
15 para uso terapéutico de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con
un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
9. Un método para modular selectivamente los efectos de los
receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$, los receptores nicotínicos de acetilcolina
 $\alpha 4\beta 2$ o ambos receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ en un mamífero
20 que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la
reivindicación 1.
10. Un método de tratamiento o prevención de una afección o trastorno
seleccionado del grupo que consiste de trastorno de déficit atencional, trastorno de
hiperactividad con déficit atencional (ADHD), mal de Alzheimer (AD), deterioro
25 cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick,
demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de
Down, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Huntington, función
disminuida del CNS asociada con lesión por traumatismo de cerebro, dolor agudo,
dolor post-quirúrgico, dolor crónico, inflamación, dolor inflamatorio, dolor
30 neuropático, esterilidad, necesidad de crecimiento de vasos sanguíneos nuevos

asociado con la cicatrización de heridas, necesidad de crecimiento de vasos sanguíneos nuevos asociado con la vascularización de injertos de piel y falta de circulación, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de intestino inflamatorio, rechazo de transplante de órganos, enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con el transplante de órganos, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, depresión y espondilitis reumatoide, que comprende el paso de administrar un compuesto de la reivindicación 1.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la afección o el trastorno se selecciona del grupo que consiste de un trastorno cognitivo, neurodegeneración y esquizofrenia.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende administrar un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un antipsicótico atípico.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende administrar un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con una medicación usada en el tratamiento de trastornos de hiperactividad con déficit atencional y otros trastornos cognitivos, tal como el mal de Alzheimer.

**DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON
BICICLOHETEROCICLOS FUSIONADOS**

RESUMEN

Derivados de alcanos azabicíclicos sustituidos con bicicloheterociclos
5 fusionados, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos de
tratamiento de afecciones y trastornos usando dichos compuestos y
composiciones.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

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

(72) Inventor(es) **JIANGUO JI, TAO LI, CHRISTOPHER L. LYNCH, MURALI GOPALAKRISHNAN**

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

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

32)

Fecha

(33) País

60/802.195

19/05/2006

US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **29/11/2007**

Fecha de presentación de la solicitud: **15/05/2007**

N° publicación: **WO 2007/137030 A3**

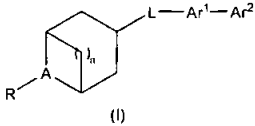
No. de solicitud **PCT/US2007/068930**

(54) Título: **DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BICICLOHETEROCICLOS FUSIONADOS**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) Pais
	60/802.195	19/05/2006	US
		(72) Inventor(es) JIANGUO JI TAO LI CHRISTOPHER L. LYNCH MURALI GOPALAKRISHNAN	
		(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 29/11/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 15/05/2007		N° publicación: WO 2007/137030 A3	
N° de solicitud PCT/US2007/068930			
(54) Titulo: DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BICICLOHETEROCICLOS FUSIONADOS			

Reivindicación(es):

1. El compuesto de fórmula (I),



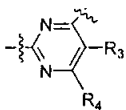
o una sal, un éster, una amida o una prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde

n es 1, 2 ó 3;
A es N o N⁺-O⁻;
R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo;
L se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y -N(R_a)-;

Ar¹ es un arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros; y

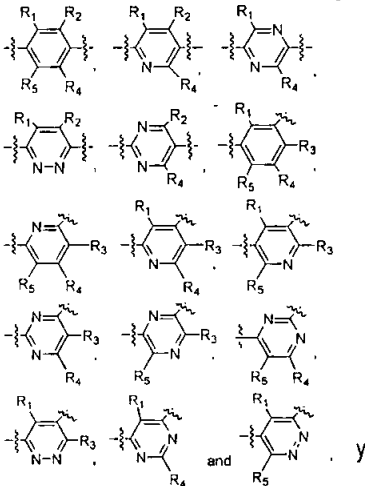
Ar² es un heteroarilo bicyclico; y

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;
con la salvedad de que si Ar¹ es



entonces L es O o S.

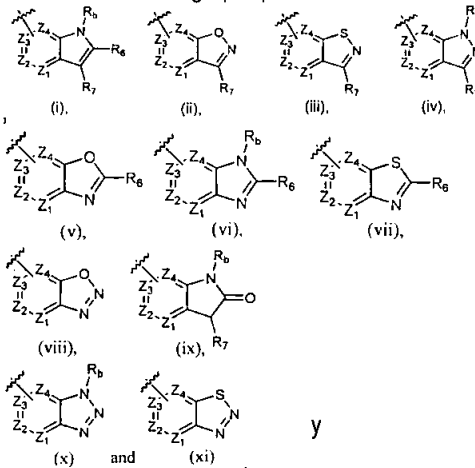
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcocalcoxi, alcocalquilo, alcocalcarbonilo, alcocalximino, alcocalxisulfonilo, 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;

R_g y R_j cada uno se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar² se selecciona entre el grupo que consiste en



donde Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son cada uno en forma independiente 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;

