



No. 09-057911- -00007-0000

Fecha: 2013-01-15 14:16:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 09 057911

Solicitud de Patente de invención para: **“DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y SUS USOS COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES NICOTICOS DE ACETILCOLINA”**

Solicitante: **ABBVIE INC**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma y actuando en representación de **ABBVIE INC**, de conformidad con el poder que adjunto, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.18294** notificado por fijación en lista del 16 de octubre de 2012, estando dentro del término legal, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. En particular, el Examinador pone de presente lo siguiente:

- “Las reivindicaciones 1 y 20 no son claras ni concisas porque la definición de la invención en términos de sustituyentes “heteroarilo”, “arilo”,

“heteroarilobicclico”, “alquilo”, entre otros, son géneros funcionales que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Esto debido a que no se especifica el número de átomos de carbono que los conforman, en el caso de los anillos, ni el número y la clase de heteroátomos que los pueden llegar a conformar en el caso de los “hetero”, motivo por el cual se obtienen un sin número de compuestos que no encuentran soporte en la descripción”.

- “El capítulo reivindicatorio no es conciso, ni está sustentado en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos con los sustituyentes tal como se encuentran allí definidos”.
- “La reivindicación 19 no es clara debido a que reclama el método para preparar un compuesto de formula (I), el cual debe estar definido por una secuencia lógica de pasos especificando las condiciones particulares para llevarlos a cabo, de tal manera que una persona normalmente versada en la materia pueda desarrollarlo”.
- “Las reivindicaciones 27-30 no son claras debido que no caracterizan apropiadamente la forma cristalina, debido que el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°”.
- “El objeto de las reivindicaciones 14-19 no es patentable”

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 14-19 han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

- En este nuevo capítulo reivindicatorio, se ha revisado la redacción del mismo con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma. Específicamente, la nueva reivindicación 1 ha sido limitada significativamente de conformidad con las definiciones para los radicales de la fórmula (I) propuestas por el Señor Examinador y aquellas que se encuentran debidamente soportadas en la descripción.
- En particular, las reivindicaciones han sido modificadas de conformidad con las reivindicaciones de la solicitud de EE.UU. N ° 11/935, 157 concedida como patente de EE.UU. No. 8.314.119. Las reivindicaciones han sido además enmendadas para definir el número de átomos de carbono en el grupo alquilo y los heteroátomos de los grupos heteroarilos, de conformidad con las enseñanzas de la descripción.
- Con respecto a que las reivindicaciones 27-30 no son claras, mi representada desea poner de presente que dichas reivindicaciones tal como están redactadas recitan amplios valores máximos para cada forma cristalina, que son suficientes para comprender el alcance de la reivindicación y para identificar la forma cristalina específica que se reivindica. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada toda vez que las formas cristalinas reivindicadas se encuentran definidas de forma clara y precisa.
- El examinador reconoce el sustento para los compuestos de fórmula (I) donde L1 es -O-o-NRa- en el que Ra es hidrógeno, A es Ar1, Ar2-Ar3-L2, o L3-AR4-Ar5; Ar1 es heterociclo monocíclico o bicíclico; Ar2 es un heterociclo monocíclico; Ar3 es heterociclo monocíclico o bicíclico; AR4 es monocíclico heterociclo; Ar5 es heterociclo monocíclico o bicíclico; L2 es un enlace, y L3 es un enlace.

El nuevo pliego reivindicatorio incluye aquellas definiciones que el Examinador considera sustentadas en la descripción y que se encuentran reveladas en los ejemplos. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto, también se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro, conciso y se encuentra debidamente soportado en la descripción de la presente solicitud.

Novedad

Su Despacho concluye que el documento WO 00/11001 (D1) afecta la novedad de las reivindicaciones 1-3, 5-9 de la presente solicitud de patente. Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea poner de presente lo siguiente:

***“Artículo 16.-** Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”*

En cuanto a las objeciones del examinador deseo poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el examinador, D1 divulga un compuesto de fórmula (I) que tiene en su estructura un anillo aza cíclico de 10 miembros sustituido por un grupo NH que se une a un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que a su vez está sustituido por un grupo R que corresponde a un compuesto aromático seleccionado entre fenilo, fenoxi, benzoilo y bencilo. Por lo tanto, el examinador concluye que D1 permite que el grupo R1 / R2 de la referencia sirva como un punto de unión de Q con el anillo azaadamantano, para obtener la siguiente configuración: azaadamantano-R1-QR, que al parecer corresponde a la presente configuración de la fórmula (I) azaadamantano-L1-A. En otras palabras, el examinador afirma que R1 o R2 son equivalentes al grupo L1 como se expone en las presentes reivindicaciones donde L1 es -NH-.

Respetuosamente deseamos poner de presente, que no compartimos la opinión del Señor Examinador por las siguientes razones:

D1 requiere que el anillo azaadamantano esté directamente ligado a un grupo aromático o heteroaromático referido como "Q". Por lo tanto, los compuestos de D1 requieren la siguiente configuración: azaadamantano-Q. Si bien D1 sostiene que R1 y R2 pueden estar unidos al anillo azaadamantano en cualquier posición, incluso en el punto de unión del heterociclo Q, esto no significa que Q pueda unirse al azaadamantano a través de los grupos R1 o R2. En efecto, D1 no enseña ni sugiere un compuesto donde Q está unido al azaadamantano a través de un heteroátomo que sea -O-o-NRa-.

En contraste, los compuestos incluidos en el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud requieren que L1 se ubique entre el grupo sustituyente A y el anillo azaadamantano. Además, la fórmula (I) de las presentes reivindicaciones requiere que aparte del grupo sustituyente L1-A, el azaadamantano no esté sustituido en los átomos de carbono restantes. Por lo tanto, es claro que al menos dos sustituciones serían necesarias en la estructura de D1 con el fin de tener un enlace heteroátomo fuera del azaadamantano.

De lo anterior, es claro que el documento D1 no anticipa todas las características técnicas esenciales de los compuestos acá reivindicados y por lo tanto, la objeción formulada por novedad se debe tener por superada.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos WO00/011001 (D1) y US5643917 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. Su Despacho enuncia:

- “El hecho de incluir la sustitución de un átomo de oxígeno, L1, sobre el anillo de azaadamantano y este a su vez esta enlazado con un compuesto aromático o heterocíclico mono o bicíclico no evidencia efecto inesperado o sorprendente asociado a la obtención de compuestos derivados de azaadamantano sustituidos ni a su actividad terapéutica en el tratamiento de trastornos relacionados con la función cognitiva y neurodegeneración”.
- “Sin embargo, la obtención de compuestos derivados de azaadamantano ya ha sido divulgada en los documentos D1 y D2. En consecuencia, la persona

del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la sustitución de un átomo de oxígeno como L1 sobre el anillo azaadamantano y éste a su vez enlazarlo a un compuesto aromático o heteroarilo mono o bicíclico para llegar a resolver el mismo problema técnico. Por lo cual se considera obvia”.

En cuanto a las objeciones del examinador deseo poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Del anterior artículo, es claro que en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados D1 y D2 **deberían** revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla.

De conformidad con el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar derivados de azaadamantano, y más particularmente, derivados de azaadamantano sustituidos con éter o amina, con composiciones que comprenden estos compuestos, con métodos para prevenir o tratar condiciones o trastornos usando estos compuestos, e intermediarios obtenidos durante estos procesos.

Ahora bien, el examinador afirma que D1 divulga un compuesto de fórmula (I) que tiene en su estructura un anillo aza cíclico de 10 miembros sustituido por un grupo NH que se une a un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que a su vez está sustituido por un grupo R que corresponde a un compuesto aromático seleccionado entre fenilo, fenoxi, benzoilo y bencilo. Asimismo, el examinador señala que D2 describe un compuesto que tiene un núcleo azaadamantano sustituido por un grupo CH₂-Z, donde Z corresponde a un anillo aromático bicíclico que tiene un

heteroátomo de nitrógeno y reconoce que la combinación mencionada no enseña compuestos donde L1 es oxígeno, pero afirma que hubiera sido obvio proporcionar tales compuestos.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la interpretación del examinador con respecto a D1 no es correcta. D1 requiere que el azaadamantano se una directamente al grupo heterocíclico Q sin que intervenga ningún heteroátomo o enlazador. No hay ninguna enseñanza de "un anillo aza cíclico de 10 miembros sustituido por un grupo NH que se une a un compuesto arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros." D2 no subsana estas deficiencias, ya que no aporta ninguna motivación para proporcionar compuestos de fórmula (I) donde L1 es-O-o-NRa-.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2 citadas por su Despacho por si solas o combinadas no llevan a un técnico versado en la materia a obtener los compuestos acá reivindicados toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los mismos (compuestos de fórmula (I) donde L1 es-O-o-NRa-), es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Nueva solicitud divisional.

Adicionalmente, de conformidad con los lineamientos del artículo 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite dividir su solicitud, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar una (1) solicitud divisional.

La divisional se beneficiará de la fecha de prioridad, de acuerdo con lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486.

El nuevo capítulo descriptivo de la solicitud divisional tendría el siguiente título:
“DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio correspondiente a la solicitud inicial, conformado por veinte (20) reivindicaciones.
- Capítulo descriptivo correspondiente a la solicitud divisional.
- Nuevo pliego reivindicatorio correspondiente a la solicitud divisional, conformado por treinta y cuatro (34) reivindicaciones.
- Formulario de división de la solicitud de patente.
- Comprobantes de pago por concepto de presentación de nueva solicitud.
- 2 Copias del poder otorgado por ABBVIE INC a la Doctora Margarita Castellanos.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

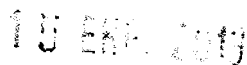
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70.819** de **C.S.J.**

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C.



COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, EE. UU.

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

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

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

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

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

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.

Perry C. Siatis - Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

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

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

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

Given and signed this

in

by

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

8th day of Jan. 2013
in North Chicago,
Illinois
Perry C. Siatis, Assistant
Secretary
for AbbVie
Inc.

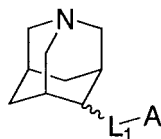
CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09, P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 10 / Fax (571) 610 07 04 - e-mail: info@castellanosyco.com

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (I)



(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

L_1 es $-O-$ o $-NR_a-$;

A es $-Ar_2-L_2-Ar_3$;

Ar_2 es un heteroarilode 5 miembros que contiene al menos un heteroatomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

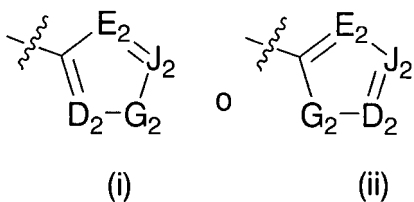
Ar_3 es fenilo;

L_2 es un enlace ; y

R_a es hidrógeno o C_1-C_{10} alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

Ar_2 es un grupo seleccionado entre



(i)

(ii)

D_2 , E_2 , y J_2 , son en forma independiente entre sí $-CT_2$ o N;

G_2 es O, $-NR_{2a}$, o S;

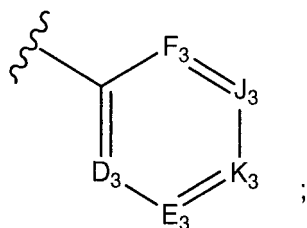
en cada grupo de (i) y (ii), un sustituyente representado por T_2 , o R_{2a} donde R_{2a} es T_2 , es $-L_2-Ar_3$ y los otros sustituyentes representados por T_2 son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, halo, nitro, o $-NR_bR_c$;

R_{2a} es hidrógeno, alquilo, o T_2 ; y

R_b y R_c son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcóxicarbonilo o alquilcarbonilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

Ar_3 es un grupo que se selecciona de



donde D_3 , E_3 , F_3 , J_3 y K_3 son en forma independiente entre sí $-CR_3$;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquylcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, nitro, R_eR_fN- , o aril, donde arilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano; y

R_e y R_f son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo, o alquylcarbonilo, o R_e y R_f se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico, donde el anillo heterocíclico es preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

L_1 es $-NR_a-$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

L_1 es $-O-$

6. Un compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es

(4s)-4-(5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano;

(4s)-4-[5-(4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano;

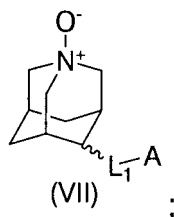
(4s)-4-[5-(3-clorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano;

(4s)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3,5-difluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

 (4s)-4-({5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-({5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il}oxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 4-{2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il}anilina;
 (4s)-4-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-({5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}oxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;o
 (4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-
 il}fenol;

7. Un compuesto de fórmula (VII)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

L_1 es $-O-$ o $-NR_a-$;

A es $-Ar_2-L_2-Ar_3$;

Ar_2 es un heteroarilode 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

Ar_3 es fenilo;

L_2 es un enlace, y

R_a es hidrógeno o C_1-C_{10} alquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, donde el compuesto es

1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano anhidrato, L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano hidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano anhidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano hidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano anhidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano hidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano tetrahidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano sesquihidrato, citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano, o citrato monoácido de (4s)-4-(5-

fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

10. Una sal cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano identificada por difracción de rayos X en polvo donde la sal es:

L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,96±0,20, 9,99±0,20, 11,77±0,20, 14,62±0,20, 14,99±0,20, 18,14±0,20, 18,44±0,20, 19,48±0,20, 20,05±0,20, 21,02±0,20, 21,38±0,20, 22,76±0,20, 24,74±0,20, 26,65±0,20, y 32,19±0,20;

L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,63±0,20, 9,26±0,20, 13,43±0,20, 13,91±0,20, 15,98±0,20, 17,86±0,20, 21,36±0,20, y 22,33±0,20;

fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 5,14±0,20, 10,31±0,20, 11,20±0,20, 13,17±0,20, 13,47±0,20, 15,61±0,20, 16,69±0,20, 17,27±0,20, 17,50±0,20, 18,56±0,20, 18,90±0,20, 19,41±0,20, 20,93±0,20, 21,80±0,20, 22,53±0,20, 23,96±0,20, 26,01±0,20, y 26,44±0,20;

fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 5,28±0,20, 9,82±0,20, 10,61±0,20, 13,79±0,20, 14,24±0,20, 15,13±0,20, 16,65±0,20, 16,95±0,20, 18,35±0,20, 19,52±0,20, 19,84±0,20, 21,55±0,20, 23,85±0,20, 24,26±0,20, y 25,80±0,20;

bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 12,53±0,20, 13,50±0,20, 14,76±0,20, 16,98±0,20, 18,07±0,20, 18,34±0,20, 18,35±0,20, 18,88±0,20, 19,62±0,20, 19,67±0,20, 20,00±0,20, 20,71±0,20, 23,64±0,20, 23,96±0,20, 25,61±0,20, y 36,29±0,20;

bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 8,92±0,20, 10,94±0,20, 11,71±0,20, 13,41±0,20, 14,90±0,20, 17,61±0,20, 17,92±0,20, 18,19±0,20, 19,60±0,20, 22,58±0,20, 26,19±0,20, y 27,07±0,20;

clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano tetrahidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 5,19±0,20, 12,96±0,20, 13,00±0,20, 14,88±0,20, 14,98±0,20, 15,61±0,20, 17,79±0,20, 18,26±0,20, 18,93±0,20, 20,02±0,20, 20,67±0,20, 20,86±0,20, 21,72±0,20, 22,38±0,20, 22,55±0,20, 24,09±0,20, y 26,10±0,20;

clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sesquihidrato cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,94±0,20, 9,93±0,20, 14,09±0,20, 14,90±0,20, 17,85±0,20, 19,92±0,20, 21,72±0,20, 22,43±0,20, 22,63±0,20, y 23,95±0,20;

citratodiácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 7,98±0,20, 11,98±0,20, 12,45±0,20, 15,76±0,20, 16,00±0,20, 17,75±0,20, 18,79±0,20, 18,82±0,20, 20,59±0,20, 22,25±0,20, 22,61±0,20, 24,16±0,20, 24,79±0,20, 25,06±0,20, 26,21±0,20, y 29,43±0,20; o

citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 9,37±0,20, 9,62±0,20, 10,30±0,20, 11,24±0,20, 12,18±0,20, 13,73±0,20, 15,55±0,20, 16,17±0,20, 16,37±0,20, 16,76±0,20, 18,35±0,20, 18,67±0,20, 18,89±0,20, 19,98±0,20, 20,48±0,20, 20,94±0,20, 21,54±0,20, y 22,02±0,20.

11. La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalina que presenta picos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 7,18±0,20, 10,19±0,20, 13,90±0,20, 14,37±0,20, 14,40±0,20, 14,66±0,20, 15,09±0,20, 15,21±0,20,

18,13±0,20, 18,43±0,20, 19,41±0,20, 19,88±0,20 (dos picos), 20,09±0,20, 20,46±0,20, 21,66±0,20, 23,08±0,20, 26,84±0,20, 28,71±0,20, y 30,90±0,20.

12. L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato cristalino, L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano tetrahidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sesquihidrato, citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, o (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sustancialmente puro.

13. El bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 12,958(17) Å, b es 7,561(10) Å, c es 39,66(5) Å, y β es 94,54(2)°.

14. El clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano tetrahidrato cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 19,440(7) Å, b es 9,969(4) Å, c es 35,322(13) Å, y β es 105,325(17)°.

15. El citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 22,651(8) Å, b es 9,992(3) Å, c es 10,338(4) Å, y β es 101,961(5)°.

16. La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalina que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 6,4427(17) Å, b es 9,895(3) Å, c es 13,102(4) Å, α es 70,145(4)°, β es 81,691(4)°, y γ es 73,391(4)°.

17. Un compuesto que es (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

18. Un compuesto que es 1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

19. Un compuesto que es (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 11, 12, 17, 18 o 19 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio libre para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión	☒ División	☐ Fusión
☒ Patente de Invención		
☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☐ Registro de Diseño Industrial		
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados		

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ABBVIE INC.
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	1 North Waukegan Road	North Chicago, Illinois 60064
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO **39.779.654 de Bogotá** **70.819 de C.S.J.**
Apellidos y Nombre Documento de Identificación T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad	
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co	7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente

09 057911

No. de Divisional

UNO (1)

FUSION

Expediente

De:

A:

5. Comprobante de Pago No.

13- 0032 18 13- 0032 19

Fecha

Enero 14 de 2013

6. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☐

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

☐

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☒

Texto de la descripción y reivindicaciones

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Nombre y Apellidos

Margarita Castellanos Abondano

Firma

39.779.654 de Bogotá

70.819 C.S.J.

C.C.

T.P.

15 ENE 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 003218
		Bogotá D.C., Enero 14 de 2013 - 14:30:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO	NI 800.174.641
----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	407297870	14/01/2013	2.304.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00 450.000.00
			\$450.000.00
=====			

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: X

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057911- -00007-0000

Fecha: 2013-01-15 14:16:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 14 de 2013 - 14:30:15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 003217
		Bogotá D.C., Enero 14 de 2013 - 14:30:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO	NI 800.174.641
----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	407297870	14/01/2013	2.304.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITABIO Vr.CONCEPTO
24 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00 720.000.00
			\$720.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-057911- -00007-0000
Fecha: 2013-01-15 14:16:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, EE. UU.

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

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

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

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

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

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.

Perry C. Siatis - Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

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

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

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

Given and signed this 8th day of Jan. 2013
in North Chicago, Illinois
by Perry C. Siatis, Assistant Secretary
(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required) For AbbVie Inc.

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09. P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 24 20 / Fax (571) 610 07 04 - e-mail info@castellanosco.com

SECRETARIA DE ECONOMIA
DEPENDENCIA
HONORABLE

Recorrido	
-----------	--

☐ Radiación. Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Planilla

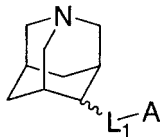
Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro :
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periodico
13	Plano
14	Publicacion Periodica
15	USB
16	Otro

TELETYPE:

folio 23 Sound made in com. 100

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula
(I)



(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo, donde

L_1 es -O- o $-NR_a-$;

A es $-Ar_1$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ o $-Ar_4-L_3-Ar_5$;

Ar_1 es arilo o heteroarilo;

Ar_2 es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar_3 es arilo o heteroarilo;

Ar_4 es un heteroarilo bicíclico;

Ar_5 es arilo o heteroarilo;

L_2 es un enlace, -O-, $-NR_a-$, $-CH_2-$, o $-C(O)NR_a-$;

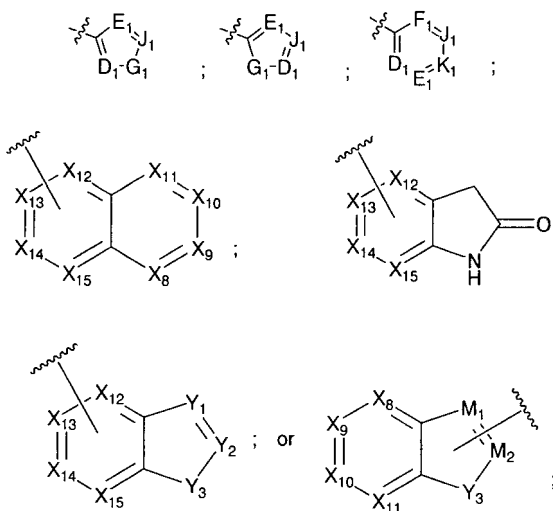
L_3 es un enlace, -O-, $-NR_a-$ o $-CH_2-$; y

R_a es hidrógeno o alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

A es Ar_1 .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE Ar_1 se selecciona entre



donde D_1 , E_1 , F_1 , J_1 , K_1 , X_8 , X_9 , X_{10} , y X_{11} son en forma independiente entre sí $-CR_1$ o N;

X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{15} , M_1 , y M_2 son en forma independiente entre sí $-CR_1$, N o C;

G_1 es O, $-NR_{1a}$, o S;

Y_1 es $-CR_1$ o N;

Y_2 es $-CR_1$ o N;

Y_3 es NH, O, o S

R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, nitro, $-NR_bR_c$, haloalquilo, o $-C(O)NR_bR_c$;

R_{1a} es hidrógeno o alquilo;

R_b y R_c son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo, o alquilcarbonilo;

uno de X_{12} - X_{15} es C; y

M_1 o M_2 es C.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE

L_1 es $-O-$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE

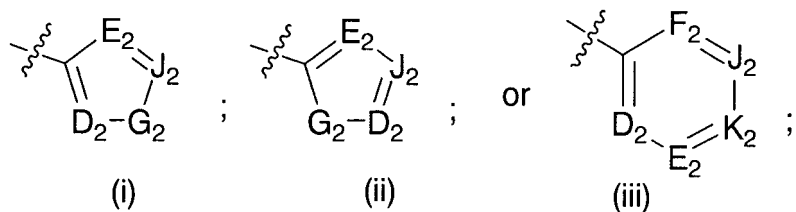
L_1 es $-NR_a-$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

A es $-Ar_2-L_2-Ar_3$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

Ar_2 es un grupo seleccionado entre



D_2 , E_2 , F_2 , J_2 , y K_2 son en forma independiente entre sí $-\text{CT}_2$ o N ;

G_2 es O , $-\text{NR}_{2a}$, o S ;

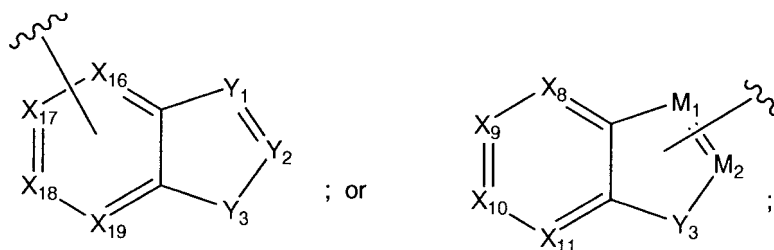
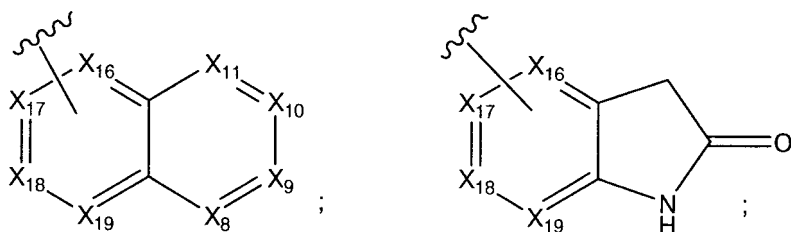
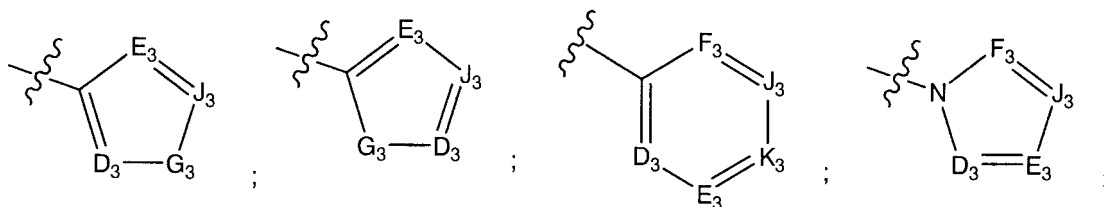
en cada grupo de (i), (ii), y (iii), un sustituyente representado por T_2 , o R_{2a} donde R_{2a} es T_2 , es $-\text{L}_2\text{-Ar}_3$ y los otros sustituyentes representados por T_2 son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, nitro, o $-\text{NR}_b\text{R}_c$;

R_{2a} es hidrógeno, alquilo, o T_2 ; y

R_b y R_c son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo o alquilcarbonilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

Ar_3 es un grupo seleccionado entre



donde D_3 , E_3 , F_3 , J_3 , K_3 , X_8 , X_9 , X_{10} , y X_{11} son en forma independiente entre sí $-\text{CR}_3$ o N ;

X_{16} , X_{17} , X_{18} , X_{19} , M_1 , y M_2 son en forma independiente entre sí $-\text{CR}_3$, N, o C;

G_3 es O, $-\text{NR}_{3a}$, o S;

Y_1 es $-\text{CR}_3$ o N;

Y_2 es $-\text{CR}_3$ o N;

Y_3 es NH, O, o S;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, nitro, $\text{R}_e\text{R}_f\text{N}-$, o aril, donde arilo es preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano;

R_{3a} es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonil, tritilaril, donde arilo es preferentemente fenilo;

R_e y R_f son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo, o alquilcarbonilo, o R_e y R_f se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico, donde el anillo heterocíclico es preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

uno de X_{16} , X_{17} , X_{18} , y X_{19} , es C; y

M_1 o M_2 es C.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

L_1 es $-\text{NR}_a-$; y

L_2 es un enlace.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

L_1 es $-\text{O}-$; y

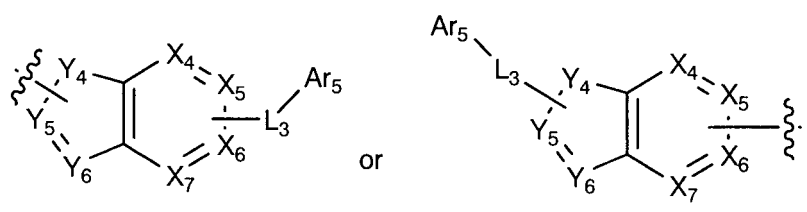
L_2 es un enlace.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

A es $-\text{Ar}_4-\text{L}_3-\text{Ar}_5$.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

-Ar₄-L₃-Ar₅ es



Y₄ es -NR_{4a}, O o S;

Y₅ es N, C o -CR₄;

Y₆ es N, C o -CR₄;

con la condición de que uno de Y₅ y Y₆ es C;

R₄ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, nitro, oxo, o R_eR_fN-;

R_{4a} es hidrógeno o alquilo;

R_e y R_f son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo o alquilcarbonilo, o R_e y R_f se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico, donde el anillo heterocíclico es preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

X₄ es N, C, o -CR_{X4};

X₅ es N, C, o -CR_{X5};

X₆ es N, C, o -CR_{X6};

X₇ es N, C, o -CR_{X7};

con la condición de que sólo uno de X₄, X₅, X₆, o X₇ sea N, sólo uno sea C, y el resto sea diferente de N; y

R_{X4}, R_{X5}, R_{X6}, y R_{X7} son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es

(4s)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*r*)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*r*)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*r*)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*r*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*r*)-4-[5-(benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*r*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*r*)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-(tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-(5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(3-clorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(4-fluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(3,5-difluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

1-óxido de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano; 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-(4*s*)-

iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona;

5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-óxido-(4*s*)-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-

2-ona;

(4*s*)-4-[5-(2-trifluorometil-1*H*-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[5-(piridin-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(furan-2-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(furan-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(tien-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(benzotien-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4r)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[6-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-
 amina;
 (4s)-N-(5-bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-
 amina;
 (4s)-N-[5-(indol-6-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-
 amina;
 (4s)-N-[5-(indol-4-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-
 amina;
 (4s)-N-[5-(3-metilfenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-
 amina;
 (4s)-N-[5-(3-clorofenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-
 amina;
 (4s)-4 N-[5-(3-clorofenilfen-3-il)-piridin-3-il]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]nicotinamida;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo;
 (4s)-4-[(5-tien-2-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5-{5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-il}-1,3-dihidro-2H-
 indol-2-ona;
 (4r)-4-[[6-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5,6-dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 6-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-

carboxamida;

(4s)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4s)-4-(pirimidin-4-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4s)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4s)-4-[(6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(6-piridin-4-ilpirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-[(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

4-{2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il}anilina;

(4s)-4-[(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-[(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[[5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[[5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[[5-(1-acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(5-isoxazol-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4r)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[[4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-[(4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida;

2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

(4s)-4-[[5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol;

(4s)-N-piridin-3-il-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;

(4s)-N-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;

(4s)-N-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;

(4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-

amina;

(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4*r*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
(4*r*)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano; o
(4*r*)-4-[5-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-iloxi]-1-
azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

14. Un método para tratar o prevenir condiciones, trastornos o déficits modulados por receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$, receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\alpha 2$, o receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ y $\alpha 4\alpha 2$, donde la condición, el trastorno o el déficit se seleccionan del grupo que consiste en un trastorno de la memoria, un trastorno cognitivo, la neurodegeneración y un trastorno del desarrollo neural, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I).

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno se seleccionan del grupo que consiste en el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la esquizofrenia, la alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI), la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, el abandono del hábito de fumar, el síndrome de abstinencia de la nicotina, el trastorno esquizoafectivo, los trastornos bipolares y maníacos, la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, y el dolor neuropático.

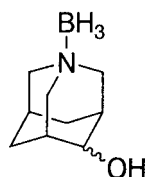
16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno son déficits cognitivos asociados con el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve, la alteración de la memoria asociada con

la edad y los déficits cognitivos de la esquizofrenia.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE comprende además administrar un compuesto de fórmula (I) en combinación con un antipsicótico atípico.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno se seleccionan del grupo que consiste en la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, la isquemia, la inflamación, la artritis y trastornos relacionados, la cicatrización de lesiones, y complicaciones asociadas con la diabetes.

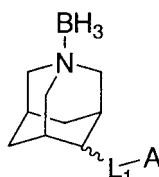
19. Un método para utilizar el compuesto de fórmula (V)



(V),

para preparar compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1.

20. Un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

;

o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo, donde

L_1 es -O- o $-NR_a-$;

A es $-Ar_1$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ o $-Ar_4-L_3-Ar_5$;

Ar_1 es arilo o heteroarilo;

Ar_2 es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar_3 es arilo o heteroarilo;

Ar_4 es heteroarilo bicíclico;

Ar_5 es arilo o heteroarilo;

L₂ es un enlace, -O-, -NR_a-, -CH₂-, o -C(O)NR_a-;

L₃ es un enlace, -O-, -NR_a- o -CH₂-; y

R_a es hidrógeno o alquilo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde el compuesto es una prodroga de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

22. El compuesto de la reivindicación 20, donde el compuesto es complejo (4*r*)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

N-borano;

complejo (4*s*)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

N-borano;

complejo (4*s*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

N-borano;

complejo (4*r*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

N-borano;

complejo (4*s*)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

N-borano;

complejo (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*r*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*s*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*r*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*s*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*r*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*s*)-4-(5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4*r*)-4-(5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

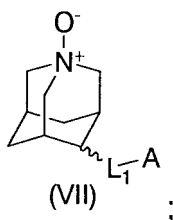
complejo (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano; o

complejo (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano.

23. Un compuesto de fórmula (VII)



o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo, donde

L₁ es -O- o -NR_a-;

A es -Ar₁, -Ar₂-L₂-Ar₃ o -Ar₄-L₃-Ar₅;

Ar₁ es arilo o heteroarilo;

Ar₂ es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar₃ es arilo o heteroarilo;

Ar₄ es heteroarilo bicíclico;

Ar₅ es arilo o heteroarilo;

L₂ es un enlace, -O-, -NR_a-, -CH₂-, o -C(O)NR_a-;

L₃ es un enlace, -O-, -NR_a- o -CH₂-; y

R_a es hidrógeno o alquilo.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde el compuesto es una prodroga de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

25. El compuesto de la reivindicación 23, donde el compuesto es 1-óxido de (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-5-4-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-óxido-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona; o

1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

26. Un compuesto que es L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhídrido, L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhídrido, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhídrido, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano tetrahidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sesquihidrato, citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, o citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

27. Una sal cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano identificada por difracción de rayos X en polvo donde la sal es:

L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhídrido cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,96±0,20, 9,99±0,20, 11,77±0,20, 14,62±0,20, 14,99±0,20, 18,14±0,20, 18,44±0,20, 19,48±0,20, 20,05±0,20, 21,02±0,20, 21,38±0,20, 22,76±0,20, 24,74±0,20, 26,65±0,20, y 32,19±0,20;

L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,63±0,20, 9,26±0,20, 13,43±0,20, 13,91±0,20, 15,98±0,20, 17,86±0,20, 21,36±0,20, y 22,33±0,20;

fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhídrido cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta

de $5,14\pm0,20$, $10,31\pm0,20$, $11,20\pm0,20$, $13,17\pm0,20$, $13,47\pm0,20$, $15,61\pm0,20$, $16,69\pm0,20$, $17,27\pm0,20$, $17,50\pm0,20$, $18,56\pm0,20$, $18,90\pm0,20$, $19,41\pm0,20$, $20,93\pm0,20$, $21,80\pm0,20$, $22,53\pm0,20$, $23,96\pm0,20$, $26,01\pm0,20$, y $26,44\pm0,20$;

fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano hidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de $5,28\pm0,20$, $9,82\pm0,20$, $10,61\pm0,20$, $13,79\pm0,20$, $14,24\pm0,20$, $15,13\pm0,20$, $16,65\pm0,20$, $16,95\pm0,20$, $18,35\pm0,20$, $19,52\pm0,20$, $19,84\pm0,20$, $21,55\pm0,20$, $23,85\pm0,20$, $24,26\pm0,20$, y $25,80\pm0,20$;

bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano anhidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de $12,53\pm0,20$, $13,50\pm0,20$, $14,76\pm0,20$, $16,98\pm0,20$, $18,07\pm0,20$, $18,34\pm0,20$, $18,35\pm0,20$, $18,88\pm0,20$, $19,62\pm0,20$, $19,67\pm0,20$, $20,00\pm0,20$, $20,71\pm0,20$, $23,64\pm0,20$, $23,96\pm0,20$, $25,61\pm0,20$, y $36,29\pm0,20$;

bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano hidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de $8,92\pm0,20$, $10,94\pm0,20$, $11,71\pm0,20$, $13,41\pm0,20$, $14,90\pm0,20$, $17,61\pm0,20$, $17,92\pm0,20$, $18,19\pm0,20$, $19,60\pm0,20$, $22,58\pm0,20$, $26,19\pm0,20$, y $27,07\pm0,20$;

clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano tetrahidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de $5,19\pm0,20$, $12,96\pm0,20$, $13,00\pm0,20$, $14,88\pm0,20$, $14,98\pm0,20$, $15,61\pm0,20$, $17,79\pm0,20$, $18,26\pm0,20$, $18,93\pm0,20$, $20,02\pm0,20$, $20,67\pm0,20$, $20,86\pm0,20$, $21,72\pm0,20$, $22,38\pm0,20$, $22,55\pm0,20$, $24,09\pm0,20$, y $26,10\pm0,20$;

clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano sesquihidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de $4,94\pm0,20$, $9,93\pm0,20$, $14,09\pm0,20$, $14,90\pm0,20$, $17,85\pm0,20$, $19,92\pm0,20$, $21,72\pm0,20$, $22,43\pm0,20$, $22,63\pm0,20$, y $23,95\pm0,20$;

citrate diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de $7,98\pm0,20$, $11,98\pm0,20$, $12,45\pm0,20$, $15,76\pm0,20$, $16,00\pm0,20$, $17,75\pm0,20$,

18,79±0,20, 18,82±0,20, 20,59±0,20, 22,25±0,20, 22,61±0,20, 24,16±0,20, 24,79±0,20, 25,06±0,20, 26,21±0,20, y 29,43±0,20; o

citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 9,37±0,20, 9,62±0,20, 10,30±0,20, 11,24±0,20, 12,18±0,20, 13,73±0,20, 15,55±0,20, 16,17±0,20, 16,37±0,20, 16,76±0,20, 18,35±0,20, 18,67±0,20, 18,89±0,20, 19,98±0,20, 20,48±0,20, 20,94±0,20, 21,54±0,20, y 22,02±0,20.

28. La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalina que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 7,18±0,20, 10,19±0,20, 13,90±0,20, 14,37±0,20, 14,40±0,20, 14,66±0,20, 15,09±0,20, 15,21±0,20, 18,13±0,20, 18,43±0,20, 19,41±0,20, 19,88±0,20 (dos picos), 20,09±0,20, 20,46±0,20, 21,66±0,20, 23,08±0,20, 26,84±0,20, 28,71±0,20, y 30,90±0,20.

29. L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato cristalino, L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano tetrahidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sesquihidrato, citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, o (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sustancialmente puro.

30. El bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidrato cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 12,958(17) Å, b es 7,561(10) Å, c es 39,66(5) Å, y β es

94,54(2)°.

31. El clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano tetrahidrato cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 19,440(7) Å, b es 9,969(4) Å, c es 35,322(13) Å, y β es 105,325(17)°.

32. El citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 22,651(8) Å, b es 9,992(3) Å, c es 10,338(4) Å, y β es 101,961(5)°.

33. La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano cristalina que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 6,4427(17) Å, b es 9,895(3) Å, c es 13,102(4) Å, y β es 70,145(4)°, γ es 81,691(4)°, y δ es 73,391(4)°.

34. Un proceso para preparar una sal de ácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano que comprende recrystalizar (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano en ácido cítrico y metanol.

**DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y SUS USOS COMO LIGANDOS DE LOS
RECEPTORES NICOTICOS DE ACETILCOLINA**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisoria de los EEUU con N° de Acta 60/856992, presentada el 6 de Noviembre de 2006, y la Solicitud de Patente Provisoria de los EEUU con N° de Acta 60/908143, presentada el 26 de Marzo de 2007, cada una de las cuales se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad.

10 Campo Técnico

La invención se relaciona con derivados de azaadamantano, y más particularmente, con derivados de azaadamantano sustituidos con éter o amina, con composiciones que comprenden estos compuestos, con métodos de para prevenir o tratar condiciones y trastornos usando estos compuestos, y con composiciones, procesos para preparar estos compuestos, e intermediarios obtenidos durante estos procesos.

15 Descripción de la tecnología relacionada

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

Existen muchos subtipos del nAChR en el CNS y la periferia. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica general. Típicamente, los nAChR son canales iónicos construidos a partir de un ensamblaje pentamérico de subunidades proteicas. Se han identificado al menos 12 subunidades proteicas, α 1 y α 2, en el tejido neuronal. Estas subunidades proveen una gran variedad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que son responsables de los diversos subtipos de receptores. Por ejemplo, el receptor predominante que es responsable de la unión con gran afinidad a la nicotina en tejido de cerebro tiene la composición $(\alpha 2)(\alpha 3)$ (el subtipo $\alpha 3$), en tanto otra gran población de receptores está compuesta por receptores homoméricos $(\alpha 5)$ (el subtipo $\alpha 5$).

Determinados compuestos, con la nicotina alcaloide de las plantas, interactúan con todos los subtipos de los nAChR responsables de los efectos fisiológicos profundos de este compuesto. Aunque se ha demostrado que la nicotina tiene muchas propiedades beneficiosas, no todos los efectos mediados por la nicotina resultan deseables. Por

ejemplo, la nicotina ejerce efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares que interfieren en dosis terapéuticas, y su naturaleza adictiva y su toxicidad aguda son bien conocidas. Los ligandos que son selectivos para la interacción con solamente determinados subtipos del nAChR presentan potencial para obtener efectos terapéuticos
5 beneficiosos con un margen mejorado de seguridad.

Se ha demostrado que los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ cumplen una función significativa en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, los nAChR $\alpha 7$ han sido asociados con condiciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de
10 atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la demencia asociada con el SIDA y la enfermedad de Pick, y también con la inflamación. El subtipo del receptor $\alpha 4\beta 2$ participa en la atención, la cognición, la
15 epilepsia y el control del dolor (Paterson y Norberg, Progress in Neurobiology 61 75-111, 2000), y también en el abandono del hábito de fumar o el síndrome de abstinencia de la nicotina.

La actividad en ambos nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ puede ser modificada o regulada mediante la administración de ligandos del nAChR con selectividad por cada subtipo. Los
20 ligandos pueden presentar propiedades de antagonismo, agonismo o agonismo parcial. También se conocen compuestos que funcionan como moduladores alostéricos.

Aunque se conocen compuestos que presentan actividad no selectiva para un rango de subtipos de receptores nicotínicos, incluyendo los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proveer compuestos que interactúen selectivamente con nAChR neuronales
25 que contengan $\alpha 7$, nAChR $\alpha 4\beta 2$, o ambos nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, en comparación con otros subtipos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un L-bitartrato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

30 La FIGURA 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

La FIGURA 2A es un termograma de un hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano obtenido mediante un análisis gravimétrico térmico (TGA).

35 La FIGURA 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un dihidrógeno fosfato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

La FIGURA 4 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un hidrato de dihidrógeno fosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

40 La FIGURA 4A es un termograma de un hidrato de dihidrógeno fosfato de (4s)-4-

(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano obtenido mediante un análisis gravimétrico térmico.

La FIGURA 5 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un bisuccinato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

5 La FIGURA 6 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

La FIGURA 6A es un termograma de un hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano obtenido mediante un análisis gravimétrico térmico.

10 La FIGURA 7 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un cuatohidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

La FIGURA 8 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un sesquihidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

15 La FIGURA 8A es un termograma de un sesquihidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano obtenido mediante un análisis gravimétrico térmico.

La FIGURA 9 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un dihidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

20 La FIGURA 10 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un monohidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

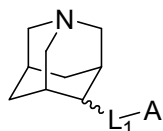
La FIGURA 11 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la base libre del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

25 La FIGURAS 5, 7, 9 y 11 se determinaron a partir de los datos de celdas cristalinas individuales de los compuestos respectivos.

RESUMEN DE LA INVENCION

30 La invención se relaciona con derivados de azaadamantano, composiciones que comprenden estos compuestos, procesos para preparar estos compuestos, e intermediarios obtenidos durante estos procesos. Más particularmente, la invención se relaciona con compuestos de azaadamantano sustituidos con éter o amina, y métodos y procesos relacionados con ellos.

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



(I);

35 o una sal o una prodroga de éste farmacéuticamente aceptable, donde

L1 es -O- o -NRa-;

A es -Ar1, -Ar2-L2-Ar3 o -Ar4-L3-Ar5;

Ar1 es arilo o heteroarilo;

Ar2 es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar3 es arilo o heteroarilo;

Ar4 es un heteroarilo bicíclico;

5 Ar5 es arilo o heteroarilo;

L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -C(O)NRa-, o -CH₂-;

L3 es un enlace, -O-, -NRa- o -CH₂-; y

Ra es hidrógeno o alquilo.

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

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

20 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un método para modular selectivamente la actividad del nAChR, por ejemplo la actividad del nAChR □7. El método es útil para tratar, prevenir o tratar y prevenir condiciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR □7 en mamíferos. También se contempla un método para modular selectivamente la actividad del nAChR □4□2.

25 Estos métodos son útiles para condiciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve, la alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI), la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esquizofrenia, el abandono del hábito de fumar, el síndrome de abstinencia de la nicotina, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, la isquemia, la inflamación, la sepsis, la cicatrización de lesiones, y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomodulatorias.

35 La invención también se relaciona con sales particulares de determinados compuestos de la invención, y también con composiciones que comprenden dichos

40

compuestos y sus sales, y con procesos para prepararlos.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición de términos

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

El término “alquenilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un hidrocarburo de cadena recta 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-dequenilo.

El término “alquenileno” hace referencia a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono, que contiene al menos una unión doble. Los ejemplos representativos de alquenileno incluyen, sin limitaciones, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

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

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

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

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

El término “alcoxialquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora

a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, sin limitaciones, ter-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

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

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

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

El término “alquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilio, sec-butilio, iso-butilio, ter-butilio, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

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

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

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

El término “alquilenio” hace referencia a un grupo divalente derivado de un

hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, sin limitaciones, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

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

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

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

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

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

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

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

El término “alquinileno” hace referencia a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono que contiene al menos una unión triple. Los ejemplos representativos de alquinileno incluyen, sin limitaciones, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, y $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término “alquiniloxilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un

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

El término “arilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a fenilo, un arilo
 5 bicíclico o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fusionado con un cicloalquilo, o un fenilo fusionado con un cicloalquenilo. Los ejemplos representativos de arilo bicíclico incluyen, sin limitaciones, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es antraceno o fenantreno, un arilo bicíclico
 10 fusionado con un cicloalquilo, un arilo bicíclico fusionado con un cicloalquenilo, o un arilo bicíclico fusionado con un fenilo. Los ejemplos representativos de arilo tricíclico anillo incluyen, sin limitaciones, azuleno, dihidroantraceno, fluoreno y tetrahydrofenantreno.

Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5
 sustituyentes seleccionados de manera independiente entre alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo,
 15 alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ1Z2 y (NZ3Z4)carbonilo.

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

El término “arilalcoxycarbonilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a
 un grupo arilalcoxilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular
 25 progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilalcoxycarbonilo incluyen, sin limitaciones, benciloxycarbonilo y naft-2-ilmetoxycarbonilo.

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

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

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

40 El término “ariloxilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo

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

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

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

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

El término “azido”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -N₃.

El término “carbonilo”, como se lo usa en la presente, referencia a un grupo -C(O)-.

20 El término “carboxilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -CO₂H.

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

El término “ciano” como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -CN.

30 El término “cianoalquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo ciano, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, sin limitaciones, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropil.

35 El término “cicloalquenilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un hidrocarburo que contiene entre 3 y 8 carbonos, y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado al quitar dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de cicloalquenilo incluyen, sin limitaciones, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-il y 3-ciclopenten-1-ilo.

40 El término “cicloalquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Los sistemas de anillos monocíclicos son, por ejemplo, un grupo hidrocarburo saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos son, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclicos con puentes, donde hay dos átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo monocíclico unidos por un puente alquileo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, sin limitaciones, 5 biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano y biciclo[4,2,1]nonano. Los sistemas de anillos tricíclicos son, por ejemplo, un sistema de anillos bicíclicos donde hay dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico unidos por un enlace o un puente alquileo de entre uno y 10 tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, sin limitaciones, triciclo[3,3,1,03,7]nonano y triciclo[3,3,1,13,7]decano (adamantano).

Los grupos cicloalquilo de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquileo, alcoxilo, 15 alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NZ1Z2 y (NZ3Z4)carbonilo.

El término “cicloalquilalquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un 20 grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

El término “cicloalquilcarbonilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a 25 un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilcarbonilo, 2-ciclobutilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

El término “cicloalquiloxilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un 30 grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquiloxilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo y ciclooctiloxilo.

El término “cicloalquiltiol”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un 35 grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquiltiol incluyen, sin limitaciones, ciclopropiltiol, ciclobutiltiol, ciclopentiltiol, ciclohexiltiol, cicloheptiltiol y ciclooctiltiol.

El término “etilendioxilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un 40 grupo -O(CH₂)₂O- donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxilo están unidos a la

porción molecular progenitora a través de un átomo de carbono que forma un anillo de 5 miembros, o donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxilo están unidos a la porción molecular progenitora a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

5 El término “formilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -C(O)H.

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

El término “halo” o “halógeno”, como se lo usa en la presente, hace referencia a -Cl, -Br, -I o -F.

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

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

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

bicíclico incluyen, sin limitaciones, azaindolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzooxazol, 1,3-benzotiazolilo, benzotienilo (o benzotiofenilo), cinolinilo, furopiridina, indolilo, indazolilo, indolinonilo, isobenzofurano, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolopiridina, quinolinilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo y tienopiridinilo.

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

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

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

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

El término “heteroarilalquiltiol”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo heteroarilalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heteroarilalquiltiol incluyen, sin limitaciones, fur-3-ilmetiltiol, 1H-imidazol-2-ilmetiltiol, 1H-

imidazol-4-ilmetiltiol, piridin-3-ilmetiltiol, 6-cloropiridin-3-ilmetiltiol, piridin-4-ilmetiltiol, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metiltiol, (6-(ciano)piridin-3-il)metiltiol, (2-(ciano)piridin-4-il)metiltiol, (5-(ciano)piridin-2-il)metiltiol, (2-(cloro)piridin-4-il)metiltiol, pirimidin-5-ilmetiltiol, 2-(pirimidin-2-il)propiltiol, tien-2-ilmetiltiol y tien-3-ilmetiltiol.

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

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

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

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

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

35 El término “heterociclo” o “heterocíclico” como se lo usa en la presente, hace referencia a un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que
40 consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlace doble, y uno, dos

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

Los heterociclos de esta invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halogeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NZ1Z2 y (NZ3Z4)carbonilo.

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

El término “heterocicloalquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un heterociclo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, sin limitaciones, piperidin-4-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, 3-
 5 metil-1-pirrolidin-1-ilbutilo, (1R)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilo, (1S)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilo.

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

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

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

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

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

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

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

El término “heterociclotioalquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo heterociclotiol, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular
 40 progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos

representativos de heterociclotioalquilo incluyen, sin limitaciones, piridin-3-iltiometilo y 2-quinolin-3-iltioetilo.

El término “hidroxilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -OH.

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

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

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

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

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

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

butiltiol.

El término “alquinilo inferior”, como se lo usa en la presente, es un subconjunto de alquinilo, como se lo define en la presente, y hace referencia a un grupo alquinilo que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilos inferiores incluyen
5 etinilo, propinilo y butinilo.

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

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

El término “mercapto”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -SH.

El término “mercaptoalquilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo mercapto, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de mercaptoalquilos incluyen, sin limitaciones, 2-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo.
20

El término “metilendioxilo”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -OCH₂O-, donde los átomos de oxígeno del metilendioxilo están unidos a la porción molecular progenitora a través de dos átomos de carbono adyacentes.
25

El término “grupo protector de nitrógeno”, como se lo usa en la presente, hace referencia a los grupos que se usan para proteger un grupo amino de reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoílo, bencilo, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, ter-butoxicarbonilo (Boc), ter-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (tritilo).
30

El término “nitro”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -NO₂.

El término “NZ₁Z₂”, como se lo usa en la presente, hace referencia a dos grupos, Z₁ y Z₂, que están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z₁ y Z₂ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, formilo y (NZ₅Z₆)carbonilo. En determinadas instancias en la invención, Z₁ y Z₂, tomados con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico. Los ejemplos representativos de NZ₁Z₂ incluyen, sin limitaciones, amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, fenilamino, bencilamino, azetidino, pirrolidino y piperidino.
35

El término “NZ₃Z₄”, como se lo usa en la presente, hace referencia a dos grupos,
40

Z3 y Z4, que están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z3 y Z4 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de NZ3Z4 incluyen, sin limitaciones, amino, metilamino, fenilamino y bencilamino.

5 El término "NZ5Z6", como se lo usa en la presente, hace referencia a dos grupos, Z5 y Z6, que están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z5 y Z6 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de NZ5Z6 incluyen, sin limitaciones, amino, metilamino, fenilamino y bencilamino.

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

15 El término "oxo", como se lo usa en la presente, hace referencia a una porción =O.

El término "sulfinilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -S(O)-.

El término "sulfonilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -SO₂-.

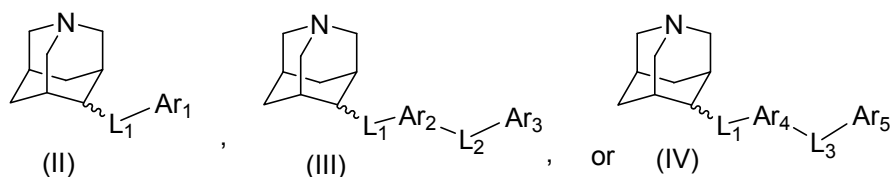
20 El término "tautómero", como se lo usa en la presente, hace referencia a una desviación de un protón, desde un átomo de un compuesto hasta otro átomo del mismo compuesto, donde dos o más compuestos diferentes desde el punto de vista estructural se hallan en equilibrio uno con otro.

Aunque típicamente se reconoce que se usa un asterisco para indicar que se desconoce la composición exacta de las subunidades de un receptor, por ejemplo, □3b4* indica un receptor que contiene a las proteínas □3 y □4 en combinación con otras subunidades, el término □7, como se lo usa en la presente, incluye receptores cuya la composición exacta de subunidades es tanto conocida como desconocida. Por ejemplo, como se lo usa en la presente, □7 incluye los receptores homoméricos (□7)₅ y los receptores □7*, con los que se representa un nAChR que contiene al menos una subunidad □7.

Compuestos de la invención

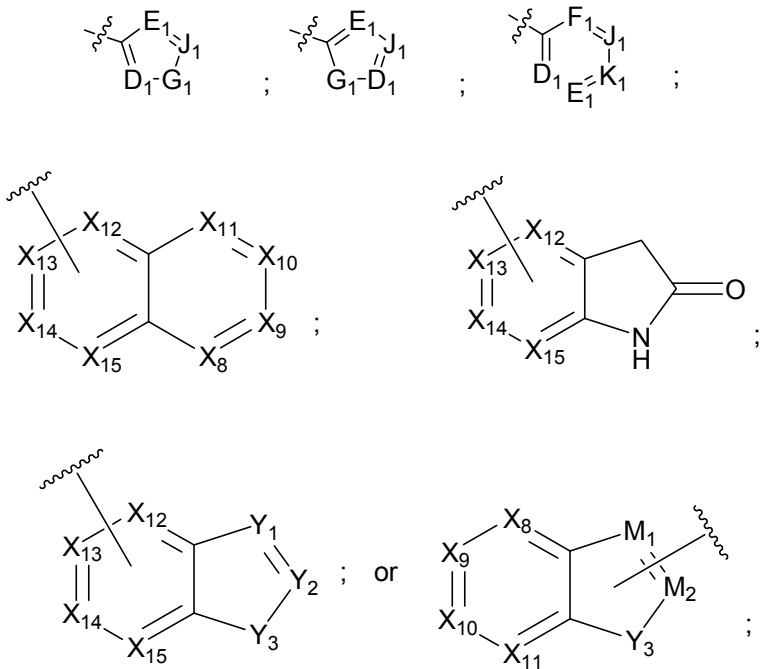
Los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (I) como se describe en el Resumen de la invención.

35 Dentro del alcance de la invención, los compuestos de la invención tienen la fórmula



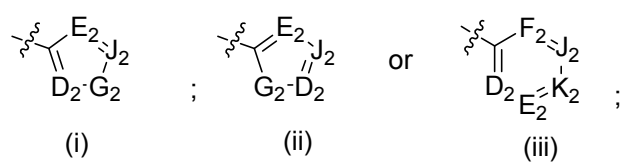
donde L1, Ar1, Ar2, L2, L3, Ar3, Ar4 y Ar5 se definen en la fórmula (I).

En una realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (II) donde L1 y Ar1 son como se han definido para la fórmula (I). En los compuestos de fórmula (II), Ar1 puede seleccionarse en forma más particular entre un grupo con la estructura



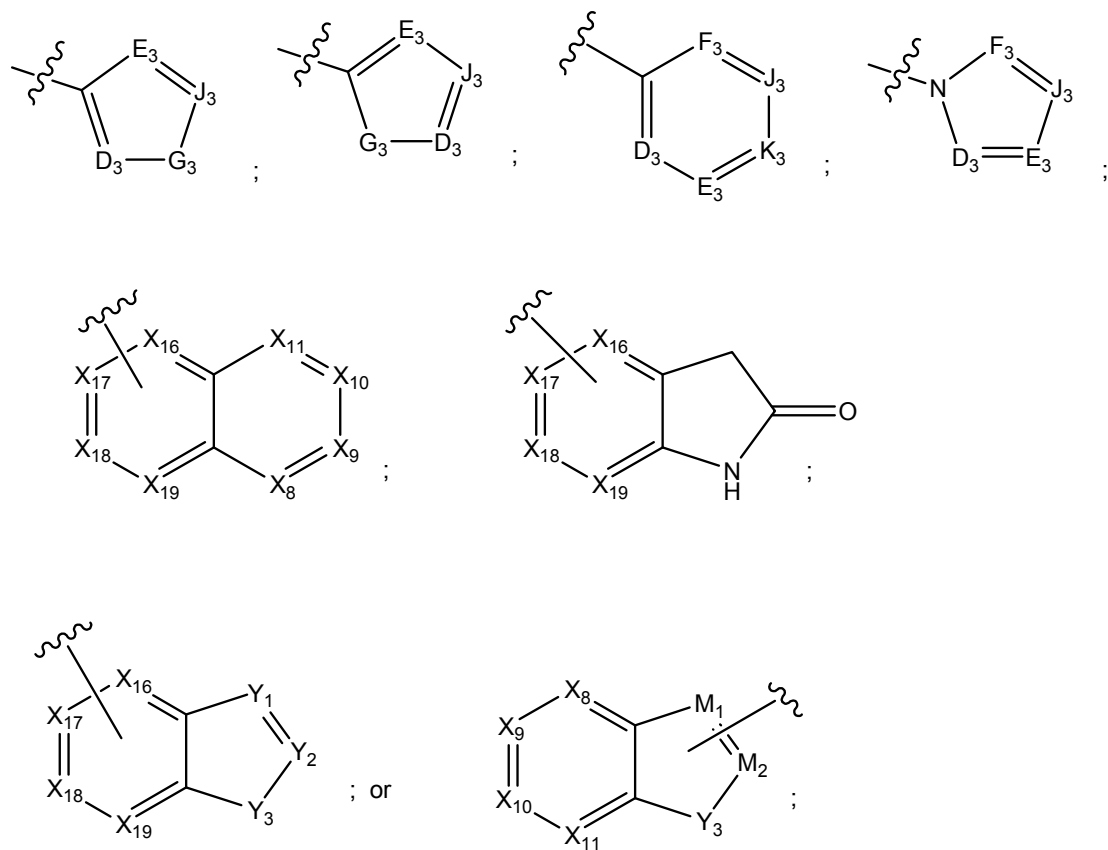
donde D1, E1, F1, J1, K1, y X8-X11 son en forma independiente entre sí -CR1 o N; X12-X15 , M1 y M2 son en forma independiente entre sí CR1, N, o C; G1 es -O-, NR1a, o -S-; Y1 es -CR1 o N; Y2 es -CR1 o N; Y3 es NH, -O-, o -S-; R1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, nitro, -NRbRc, haloalquilo, o -C(O)NRbRc; R1a es hidrógeno o alquilo; Rb y Rc son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo o alquilcarbonilo. En un grupo representado por Ar1, preferentemente no más que dos de D1, E1, F1, J1, y K1 son N. En un grupo representado por Ar1, preferentemente no más que dos entre los grupos X12-X15 o X8-X11 son N. En un grupo representado por Ar1, uno de X12-X15 es C. En un grupo representado por Ar1, M1 o M2 es C. Preferentemente, Ar1 es imidazolilo, isoxazolilo, furilo, oxazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, 1,3-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, benzoxazolilo, o 1,3-benzotiazolilo. Los grupos Ar1 preferidos son piridazinilo, piridinilo, 1,3-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, benzoxazol-2-ilo o 1,3-benzotiazol-2-ilo. En una realización particular, L1 es -O- y Ar1 es como se describe en la presente para la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones particulares o preferidas. En otra realización particular, L1 es -NRa- y Ar1 es como se describe en la presente para la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones particulares o preferidas.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (III), donde L1, Ar2, L2, y Ar3 son como se han descrito para los compuestos de fórmula (I). En los compuestos de fórmula (III), Ar2 puede seleccionarse en forma más particular entre un grupo con la estructura



donde D2, E2, F2, J2, y K2 son en forma independiente entre sí -CT2 o N; G2 es – O-, -NR2a, o –S-; en cada grupo de (i), (ii), y (iii), un sustituyente representado por T2, o R2a donde R2a es T2, es –L2-Ar3 y los otros sustituyentes representados por T2 son

5 hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, nitro, o -NRbRc; R2a es hidrógeno, alquilo, o T2; y Rb y Rc son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo, o alquilcarbonilo. Ar3 puede seleccionarse en forma más particular entre un grupo de la estructura



10

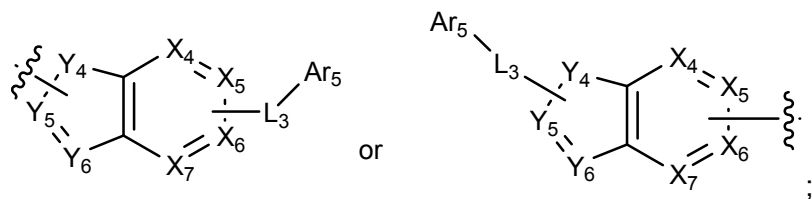
donde D3, E3, F3, J3, K3, y X8, X9, X10, y X11 son en forma independiente entre sí -CR3 o N; X16, X17, X18, X19, M1, y M2 son en forma independiente entre sí -CR3, N, o C; G3 es –O-, -NR3a, o -S-; Y1 y Y2 son -CR3 o N; Y3 es NH, -O-, o –S-; R3 es

15 hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ReRfN-, o aril ; R3a es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, tritilo, o arilo, donde arilo es preferentemente fenilo; Re y Rf son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo o alquilcarbonilo, o Re y Rf se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico.. El grupo arilo preferido para R3 es fenilo opcionalmente sustituido con

20 halo, alquilo o ciano. El anillo heterocíclico preferido donde Re y Rf se toman juntos para formar un anillo es pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo. En un grupo representado por

Ar3, preferentemente no más que dos de D3, E3, F3, J3, y K3 son N. En un grupo representado por Ar3, preferentemente no más que dos entre los grupos X16-X19 o X8-X11 son N. En un grupo representado por Ar3, uno de X16, X17, X18, o X19 es C. En un grupo representado por Ar3, M1 o M2 es C. Una realización particular hace referencia a compuestos de fórmula (III) donde L1 es -O- o -NR1a y L2 es -O-. Los compuestos de fórmula (III) donde L1 es -O- o -NR1a y L2 es un enlace también están dentro del alcance de la invención. Preferentemente, L1 es -O-; y L2 es un enlace en los compuestos de fórmula (III) donde Ar2 y Ar3 son como se han descrito para los compuestos de fórmula (I) o realizaciones particulares o preferidas como se ha descrito. En una realización particular, la invención hace referencia a compuestos de fórmula (III) donde L1 es -O- o -NRa; Ar2 es fenilo o un anillo heteroarilo; L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -CH2-, o -C(O)NRa-; y Ar3 es un anillo arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo, pirazinilo o piridilo.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (IV), donde L1, Ar4, L3, y Ar5 son como se define para los compuestos de fórmula (I). Preferentemente, en los compuestos de fórmula (IV), el grupo Ar4-L3-Ar5 es un grupo seleccionado entre

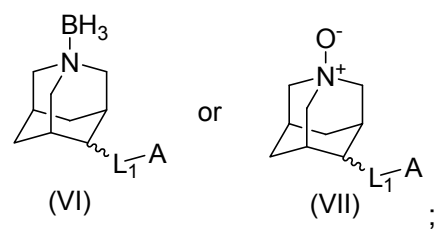


donde Y4 es -NR4a-, -O- o -S-; Y5 y Y6 son -N-, -CR4- o C, con la condición de que uno de Y5 o Y6 sea C; R4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, oxo, o ReRfN-; R4a es hidrógeno o alquilo; Re y Rf son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo, o alquilcarbonilo, o Re y Rf se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico, donde el anillo heterocíclico es preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo; X4 es -N-, -CRX4-, o C, X5 es -N-, -CRX5-, o C, X6 es -N-, -CRX6-, o C, y X7 es -N-,

-CRX7-, o C, con la condición de que sólo uno de X4, X5, X6 o X7 sea -N-, sólo uno sea C, y el resto sea diferente de -N-, y RX4, RX5, RX6 y RX7 son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo. Preferentemente Ar4 es 1,3-benzotiazol-2-ilo.

Los grupos adecuados y preferidos para Ar5 en los compuestos de fórmula (IV) son como se define para Ar1 para los compuestos de fórmula (II) o Ar3 para los compuestos de fórmula (III).

Además, la invención también contempla los compuestos de fórmula (VI) o los compuestos de fórmula (VII)



o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de los mismos, donde L1 es -O- o -NRa-; A es -Ar1, -Ar2-L2-Ar3 o -Ar4-L3-Ar5; Ar1 es arilo o heteroarilo; Ar2 es arilo o heteroarilo; Ar3 es arilo o heteroarilo; Ar4 es un heteroarilo bicíclico; Ar5 es arilo o heteroarilo; L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -CH2-, o -C(O)NRa-; L3 es un enlace, -O-, -NRa- o -CH2-; y Ra es hidrógeno o alquilo.

Además, los compuestos de fórmula (VI) o de fórmula (VII), son útiles como prodrogas de compuestos de fórmula (I).

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (I), o sales o prodrogas de los mismos, por ejemplo:

- (4s)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[5-(benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(3-clorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-

- azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(3,5-difluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 5 1-óxido de (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-(4s)-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona;
- 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-1-óxido-(4s)-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona;
- 10 (4s)-4-[5-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 15 (4s)-4-[5-(piridin-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(furan-2-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(furan-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(tien-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 20 (4s)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano 1-óxido de;
- 25 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 30 (4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 35 (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 40 (4s)-4-[5-(benzotien-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-

- azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 5 (4r)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 10 (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4r)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- 15 (4s)-N-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-[6-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-(5-bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-[5-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-[5-(indol-6-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- 20 (4s)-N-[5-(indol-4-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-[5-(3-metilfenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-[5-(3-clorofenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-4 N-[5-(3-clorofenilfen-3-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-
- amina;
- 25 (4s)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 30 (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 35 (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[(5-iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]nicotinamida;
- (4s)-4-{[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-
- 40 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

- (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 5 (4r)-4-[[6-cloropiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[6-bromopiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo;
 (4s)-4-[[5-tien-2-ilpiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 10 (4r)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 5-{5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-il}-1,3-dihidro-2H-indol-
 2-ona;
 15 (4r)-4-[[6-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[5,6-dibromopiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[5-bromopiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 20 (4s)-4-[[4-bromopiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 25 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 6-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-
 carboxamida;
 (4s)-4-[[2-cloropiridin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[6-metilpiridazin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 30 (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[5-bromopirimidin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-4-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[6-cloropirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 35 (4s)-4-[[6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[[6-piridin-4-ilpirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 40 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

- (4r)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 5 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 4-{2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il}anilina;
 (4s)-4-[(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 10 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 15 (4s)-4-[(5-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 20 (4s)-4-[(5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(1-acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 25 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-isoxazol-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 30 (4r)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 35 (4s)-4-[(4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-
 carboxamida;
 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-
 carboxamida;
 40 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-

carboxamida;

(4s)-4-[[5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

(4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol;

5

(4s)-N-piridin-3-il-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;

(4s)-N-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;

(4s)-N-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;

(4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;

(4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

10

(4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

(4r)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

(4r)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano; y

(4r)-4-[5-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

15

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

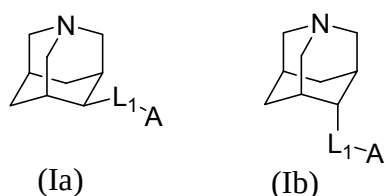
20

25

30

35

Más particularmente, los compuestos de la invención pueden existir en las formas representadas por las fórmulas (Ia) y (Ib)



La porción de aza-adamantano del isómero (Ia) y el isómero (Ib) no es quiral, pero el carbono C-4 donde está unido L1 se considera pseudoasimétrico. Los compuestos representados por las fórmulas (Ia) y (Ib) son diastereómeros. La asignación de la

5 configuración de las estructuras de fórmula (Ia) fue 4r, de acuerdo con lo descrito en Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L., y como se define en Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. Además, la asignación de configuración de las estructuras de fórmula (Ib) como 4s se efectuó usando los mismos métodos.

10 Los isómeros (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse usando los estereoisómeros individuales, de acuerdo con los esquemas o los experimentos que se describen en la presente. Como alternativa, los isómeros (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse juntos, después de lo cual podrán separarse los isómeros individuales con métodos de cromatografía, a partir de la mezcla de ambos isómeros, o cuando se usen mezclas de estereoisómeros en la

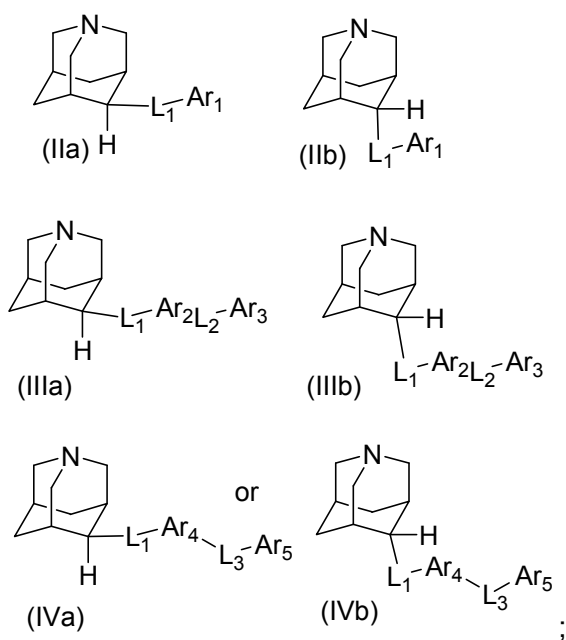
15 síntesis. Las mezclas de isómeros también pueden separarse mediante la cristalización fraccionada de las sales de aminas contenidas en los compuestos de fórmula (I) preparadas con ácidos carboxílicos con pureza enantiomérica.

Se contempla la posibilidad de usar una mezcla de ambos isómeros para modular los efectos del nAChR. Además, se contempla la posibilidad de usar los isómeros

20 individuales de las fórmulas (Ia) y (Ib) por sí solos para modular los efectos del nAChR. Entonces, se contempla que tanto una mezcla de los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib), como los isómeros individuales solos representados por los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib) serán eficaces para modular los efectos del nAChR, y más particularmente el nAChR $\alpha 7$, el nAChR $\alpha 4\beta 2$, o una combinación del nAChR $\alpha 7$ y el

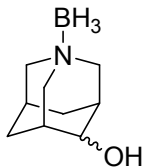
25 nAChR $\alpha 4\beta 2$, por lo que se hallarán dentro del alcance de la invención.

Más específicamente, los compuestos preferidos contemplados como parte de la invención incluyen



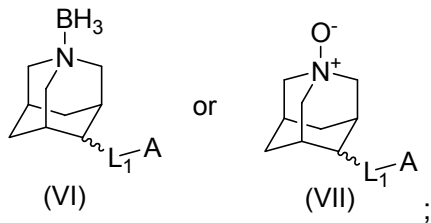
donde L1, L2, L3, Ar1, Ar2, Ar3, Ar4, y Ar5 se definen en la presente.

Además se considera el uso de los compuestos de fórmula (V)



5 que pueden utilizarse para generar compuestos de fórmula (I) dentro del alcance de la invención.

También se consideran los compuestos de fórmula (VI) y compuestos de fórmula (VII) dentro del alcance de la invención,



10 o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de los mismos, donde L1 es -O- o -NRa-; A es -Ar1, -Ar2-L2-Ar3 o -Ar4-L3-Ar5; Ar1 es arilo o heteroarilo; Ar2 es arilo o heteroarilo monocíclico; Ar3 es arilo o heteroarilo; Ar4 es un heteroarilo bicíclico; Ar5 es arilo o heteroarilo; L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -CH2-, o -C(O)NRa-; L3 es un enlace, -O-, -NRa- o -CH2-; y Ra es hidrógeno o alquilo.

15 Además, los compuestos de fórmula (VI) son útiles como prodroga de un compuesto de fórmula (I). Además, los compuestos de fórmula (VII) también son útiles como una prodroga de un compuesto de fórmula (I).

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los compuestos de fórmula (VI), por

20 ejemplo:

complejo (4r)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-

	borano;		
		complejo	(4s)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
	borano;		
		complejo	(4s)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
5	borano;		
		complejo	(4r)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
	borano;		
		complejo	(4s)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
	borano;		
10		complejo	(4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
15	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
20		complejo	(4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-
	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4s)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
25	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4r)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
	azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;		
		complejo	(4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
	borano;		
30		complejo	(4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
	borano;		
		complejo	(4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano
	N-borano;		
		complejo	(4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano
35	N-borano;		
		complejo	(4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
	borano;		
		complejo	(4s)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
		complejo	(4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
40	borano;		

- complejo (4r)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
complejo (4s)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 5 complejo (4s)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 10 complejo (4s)-4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 15 complejo (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 20 complejo 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]nicotinamida N-borano;
- complejo (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 25 complejo (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 30 complejo (4s)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4r)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 35 complejo (4s)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4r)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 40

- complejo 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5,6-dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 5 complejo (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 10 complejo (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 15 complejo (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 20 complejo (4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 25 complejo (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 30 complejo 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- complejo (4r)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano complejo N-borano;
- 35 complejo (4r)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[(5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 40 complejo (4s)-4-[(5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;

complejo (4s)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

N-borano; y

complejo (4s)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

5 N-borano.

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, compuestos de fórmula (VII), por ejemplo:

10 1-óxido de (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

(4s)-5-4-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-1-óxido-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona; o

1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

15 Propiedades de las sales

También se han identificado sales particulares de los compuestos de la invención, y se las describe en la presente. Más particularmente, estas sales son L-bitartrato anhidro, hidrato de L-bitartrato, dihidrógeno fosfato anhidro, hidrato de dihidrógeno fosfato, bisuccinato anhidro, hidrato de bisuccinato, cuatohidrato de clorhidrato, sesquihidrato de clorhidrato, dihidrógeno citrato y monohidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

25 El L-bitartrato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 1). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el L-bitartrato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del L-bitartrato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $4,96 \pm 0,20$, $9,99 \pm 0,20$, $11,77 \pm 0,20$, $14,62 \pm 0,20$, $14,99 \pm 0,20$, $18,14 \pm 0,20$, $18,44 \pm 0,20$, $19,48 \pm 0,20$, $20,05 \pm 0,20$, $21,02 \pm 0,20$, $21,38 \pm 0,20$, $22,76 \pm 0,20$, $24,74 \pm 0,20$, $26,65 \pm 0,20$ y $32,19 \pm 0,20$.

35 El hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 2). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del hidrato de L-

bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $4,63 \pm 0,20$, $9,26 \pm 0,20$, $13,43 \pm 0,20$, $13,91 \pm 0,20$, $15,98 \pm 0,20$, $17,86 \pm 0,20$, $21,36 \pm 0,20$ y $22,33 \pm 0,20$. En el TGA (Figura 2A) se ilustra la deshidratación del hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

El dihidrógeno fosfato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 3). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el dihidrógeno fosfato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del dihidrógeno fosfato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $5,14 \pm 0,20$, $10,31 \pm 0,20$, $11,20 \pm 0,20$, $13,17 \pm 0,20$, $13,47 \pm 0,20$, $15,61 \pm 0,20$, $16,69 \pm 0,20$, $17,27 \pm 0,20$, $17,50 \pm 0,20$, $18,56 \pm 0,20$, $18,90 \pm 0,20$, $19,41 \pm 0,20$, $20,93 \pm 0,20$, $21,80 \pm 0,20$, $22,53 \pm 0,20$, $23,96 \pm 0,20$, $26,01 \pm 0,20$ y $26,44 \pm 0,20$.

El hidrato de dihidrógeno fosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 4). Aquellos
20 entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el hidrato de dihidrógeno fosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del hidrato de
25 dihidrógeno fosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $5,28 \pm 0,20$, $9,82 \pm 0,20$, $10,61 \pm 0,20$, $13,79 \pm 0,20$, $14,24 \pm 0,20$, $15,13 \pm 0,20$, $16,65 \pm 0,20$, $16,95 \pm 0,20$, $18,35 \pm 0,20$, $19,52 \pm 0,20$, $19,84 \pm 0,20$, $21,55 \pm 0,20$, $23,85 \pm 0,20$, $24,26 \pm 0,20$ y $25,80 \pm 0,20$. En el TGA (Figura 4A) se ilustra la deshidratación del hidrato de dihidrógeno fosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-
30 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

El bisuccinato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 5). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el
35 bisuccinato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del bisuccinato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $12,53 \pm 0,20$, $13,50 \pm 0,20$, $14,76 \pm 0,20$, $16,98 \pm$
40 $0,20$, $18,07 \pm 0,20$, $18,34 \pm 0,20$, $18,35 \pm 0,20$, $18,88 \pm 0,20$, $19,62 \pm 0,20$, $19,67 \pm 0,20$,

20,00 $\pm$ 0,20, 20,71 $\pm$ 0,20, 23,64 $\pm$ 0,20, 23,96 $\pm$ 0,20, 25,61 $\pm$ 0,20 y 36,29 $\pm$ 0,20. También se obtuvieron los parámetros de celdas cristalográficas individuales de bisuccinato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, y se los determinó como se indica a continuación: a es 12,958(17) Å, b es 7,561(10) Å, c es 39,66(5) Å y β es 94,54(2)°, para obtener un volumen de celda de 3873,51 Å³, donde cada uno de a, b y c es una longitud representativa de la red cristalina, y β es un ángulo de una celda individual. La sal cristaliza en el grupo de espacio monoclinico P21/c.

El hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 6). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son 8,92 $\pm$ 0,20, 10,94 $\pm$ 0,20, 11,71 $\pm$ 0,20, 13,41 $\pm$ 0,20, 14,90 $\pm$ 0,20, 17,61 $\pm$ 0,20, 17,92 $\pm$ 0,20, 18,19 $\pm$ 0,20, 19,60 $\pm$ 0,20, 22,58 $\pm$ 0,20, 26,19 $\pm$ 0,20 y 27,07 $\pm$ 0,20. En el TGA (Figura 6A) se ilustra la deshidratación del hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

El cuatohidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (1 sal: 0,25 agua) sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 7). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el cuatohidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del cuatohidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son 5,19 $\pm$ 0,20, 12,96 $\pm$ 0,20, 13,00 $\pm$ 0,20, 14,88 $\pm$ 0,20, 14,98 $\pm$ 0,20, 15,61 $\pm$ 0,20, 17,79 $\pm$ 0,20, 18,26 $\pm$ 0,20, 18,93 $\pm$ 0,20, 20,02 $\pm$ 0,20, 20,67 $\pm$ 0,20, 20,86 $\pm$ 0,20, 21,72 $\pm$ 0,20, 22,38 $\pm$ 0,20, 22,55 $\pm$ 0,20, 24,09 $\pm$ 0,20 y 26,10 $\pm$ 0,20. También se obtuvieron los parámetros de celdas cristalográficas individuales de cuatohidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, y se los determinó como se indica a continuación: a es 19,440(7) Å, b es 9,969(4) Å, c es 35,322(13) Å, y β es 105,325(17)°, para obtener un volumen de celda de 6601,91 Å³, donde cada uno de a, b y c es una longitud representativa de la red cristalina, y β es un ángulo de una celda individual. La sal cristaliza en el grupo de espacio monoclinico P21/c.

El sesquihidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (1 sal: 1,5 agua) sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 8). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el sesquihidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del sesquihidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $4,94 \pm 0,20$, $9,93 \pm 0,20$, $14,09 \pm 0,20$, $14,90 \pm 0,20$, $17,85 \pm 0,20$, $19,92 \pm 0,20$, $21,72 \pm 0,20$, $22,43 \pm 0,20$, $22,63 \pm 0,20$ y $23,95 \pm 0,20$. En el TGA (Figura 8A) se ilustra la deshidratación del sesquihidrato de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

El dihidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 9). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el dihidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del dihidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $7,98 \pm 0,20$, $11,98 \pm 0,20$, $12,45 \pm 0,20$, $15,76 \pm 0,20$, $16,00 \pm 0,20$, $17,75 \pm 0,20$, $18,79 \pm 0,20$, $18,82 \pm 0,20$, $20,59 \pm 0,20$, $22,25 \pm 0,20$, $22,61 \pm 0,20$, $24,16 \pm 0,20$, $24,79 \pm 0,20$, $25,06 \pm 0,20$, $26,21 \pm 0,20$ y $29,43 \pm 0,20$. También se obtuvieron los parámetros de celdas cristalográficas individuales de dihidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, y se los determinó como se indica a continuación: a es $22,651(8)$ Å, b es $9,992(3)$ Å, c es $10,338(4)$ Å, y α es $101,961(5)^\circ$, para obtener un volumen de celda de $2288,99$ Å³, donde cada uno de a, b y c es una longitud representativa de la red cristalina, y α es un ángulo de una celda individual. La sal cristaliza en el grupo de espacio monoclinico P21/c.

El monohidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 10). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente el monohidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo del monohidrógeno citrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son $9,37 \pm 0,20$, $9,62 \pm 0,20$, $10,30 \pm 0,20$, $11,24 \pm 0,20$, $12,18 \pm 0,20$, $13,73 \pm 0,20$, $15,55 \pm 0,20$, $16,17 \pm 0,20$, $16,37 \pm 0,20$, $16,76 \pm 0,20$, $18,35 \pm 0,20$, $18,67 \pm 0,20$, $18,89 \pm 0,20$, $19,98 \pm$

0,20, 20,48 ± 0,20, 20,94 ± 0,20, 21,54 ± 0,20 y 22,02 ± 0,20.

La base libre del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 11). Aquellos entrenados en la técnica de la química analítica han de poder identificar fácilmente la base libre del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano incluso a partir de un de un pico característico en su patrón de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de ángulos dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo de la base libre del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano son 7,18 ± 0,20, 10,19 ± 0,20, 13,90 ± 0,20, 14,37 ± 0,20, 14,40 ± 0,20, 14,66 ± 0,20, 15,09 ± 0,20, 15,21 ± 0,20, 18,13 ± 0,20, 18,43 ± 0,20, 19,41 ± 0,20, 19,88 ± 0,20 (dos picos), 20,09 ± 0,20, 20,46 ± 0,20, 21,66 ± 0,20, 23,08 ± 0,20, 26,84 ± 0,20, 28,71 ± 0,20 y 30,90 ± 0,20. También se obtuvieron los parámetros de celdas cristalográficas individuales de la base libre del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, y se los determinó como se indica a continuación: a es 6,4427(17) Å, b es 9,895(3) Å y c es 13,102(4) Å, y α es 70,145(4)°, β es 81,691(4)° y γ es 73,391(4)°, para obtener un volumen de celda de 751,787 Å³, donde cada uno de a, b y c es una longitud representativa de la red cristalina, y cada uno de α , β y γ es un ángulo de una celda individual. La sal cristaliza en el grupo de espacio triclinico P-1.

Como se lo usa en la presente el término “sustancialmente pura”, con relación a una sal de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, hace referencia a una sal que tiene una pureza superior a aproximadamente 90%. La forma cristalina del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano no contiene más de aproximadamente 10% de cualquier otro compuesto, y en particular, no contiene más de aproximadamente 10% de cualquier otra forma del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, tal como formas amorfas, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

Más preferiblemente, una sal “sustancialmente pura” hace referencia a una sal que tiene una pureza superior a aproximadamente 95%, donde la forma cristalina del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otro compuesto, y en particular, no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otra forma del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, tal como formas amorfas, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

Aún más preferiblemente, una sal “sustancialmente pura” hace referencia a una sal que tiene una pureza superior a aproximadamente 97%, donde la forma cristalina del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otro compuesto, y en particular, no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otra forma del (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, tal como formas amorfas, formas solvatadas, formas no

solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

También se contemplan composiciones que comprenden sales de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano. Una composición farmacéutica apropiada comprende una sal de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sustancialmente pura, formulada con uno o más vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, como se describió con anterioridad para las composiciones. Estas composiciones que comprenden sales de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano se administran y pueden usarse en los métodos de la invención, como se describió con anterioridad para los compuestos de la invención, salvo que se reemplaza un compuesto por una sal deseada, como han de poder comprenderlo aquellos entrenados en la técnica.

El análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de las muestras se realizó de la siguiente manera. Las muestras para el análisis de difracción de rayos X se prepararon esparciendo la muestra en una capa delgada sobre el portamuestras, y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopía. Por ejemplo, la muestra pudo haber sido molida con un mortero hasta obtener un polvo fino, o con un portaobjetos de microscopía de vidrio para muestras de cantidades limitadas. Las muestras se analizaron en una de tres configuraciones: circular bulk holder, una placa de cuarzo con cero fondo, o una montura con una etapa caliente (montura similar a una placa de fondo cero).

Los patrones de difracción se recolectaron usando un difractómetro Inel G3000 equipado con un monocromador de germanio para el haz incidente, para administrar radiación de Cu-K α 1. El generador de rayos X se operó con un voltaje de 40 kV y una intensidad de corriente de 30 mA. El dispositivo Inel G3000 está equipado con un detector sensible a la posición que permite monitorear simultáneamente todos los datos de difracción. El detector se calibró recolectando el haz directo atenuado durante siete segundos, a intervalos de 1 grado, a través de un rango dos theta de 90 grados. La calibración se controló contra una referencia de silicio para la posición de la línea (NIST 640c). Las muestras se colocaron sobre un portamuestras de aluminio y se nivelaron con un portaobjetos de vidrio.

Como alternativa, la difracción de rayos X en polvo puede llevarse a cabo usando un difractómetro Rigaku Miniflex (30 kV y 15 mA; fuente de rayos X: Cu; rango: 2,00-40,00° dos Theta; velocidad de barrido: 1-5 grado/minuto) o un difractómetro Scintag X1 o X2 (tubo de rayos X de 2 kW con foco normal, con un detector de estado sólido de germanio refrigerado con nitrógeno líquido o por efecto Peltier; 45 kV y 40 mA; fuente de rayos X: Cu; rango: 2,00-40,00° dos Theta; velocidad de barrido: 1-5 grado/minuto).

Las posiciones de los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo se informan en términos de posiciones angulares (dos theta), con una variabilidad permitida de $\pm 0,20^\circ$. Al comparar dos patrones de difracción de rayos X en polvo, resulta deseable utilizar una variabilidad de $\pm 0,10^\circ$. En la práctica, si a un patrón de picos de difracción de un patrón, se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta) que es

la posición medida del pico $\pm 0,20^\circ$, y a un patrón de picos de difracción de otro patrón se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición medida del pico $\pm 0,20^\circ$, y si dichos rangos de posiciones de los picos se superponen, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos theta). Por ejemplo, si se determina que un patrón de picos de difracción de un patrón tiene una posición del pico de $5,20^\circ$, para los propósitos de comparación, la variabilidad permitida permite asignarle al pico una posición en el rango de $5,00^\circ$ - $5,40^\circ$. Si se determina que un pico para la comparación del otro patrón de difracción tiene una posición de $5,35^\circ$, y la variabilidad permitida permite asignar el pico a una posición en el rango de $5,15^\circ$ - $5,55^\circ$, luego se considera que los dos picos comparados tienen la misma posición angular (dos theta), ya que existe una superposición entre los dos rangos de posiciones de los picos.

El análisis de difracción de rayos X en un único cristal de las muestras se realizó de la siguiente manera. Las muestras para el análisis de difracción de rayos X se prepararon fijando cristales únicos seleccionados a clavijas de vidrio con adhesivo epoxi. Los datos de difracción de rayos X se recolectaron usando un sistema Bruker SMART, con un detector de área APEX (50 kv y 40 mA; fuente de rayos X: Mo). Los datos se recolectaron a -100°C .

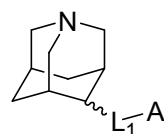
El análisis gravimétrico término de las muestras se realizó como se indica a continuación. Se usó un instrumento para análisis gravimétrico térmico Mettler Toledo modelo TGA/SDTA 851e para determinar la carga de peso contra la temperatura de la muestra. Los experimentos y los análisis se realizaron con el software Mettler STARe. Los parámetros experimentales fueron los que se indican a continuación: peso de la muestra: 2-20 mg, muestra colocada en un recipiente de vidrio abierto; velocidad de calentamiento: 10°C por minuto, velocidad de flujo de la purga con N_2 : 50 ml por minuto. Las muestras se calentaron a temperaturas de entre 25°C y 200°C , a una velocidad de 10°C por minuto.

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 $\square 7$. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar o prevenir los trastornos modulados por nAChR $\square 7$. Típicamente, estos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente el receptor nAChR $\square 7$ 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, la invención se relaciona con un método para tratar o prevenir condiciones, trastornos o déficits modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina $\square 7$ o un receptor nicotínico de acetilcolina $\square 4\square 2$, o por receptores nicotínicos de acetilcolina $\square 7$ y $\square 4\square 2$, donde la condición, el trastorno o el déficit se seleccionan del grupo que consiste en un trastorno de la memoria, un trastorno cognitivo, la neurodegeneración o un trastorno del desarrollo neural, o una combinación de los anteriores, que comprende la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula

(I),



(I),

o una sal o una prodroga de éste farmacéuticamente aceptable, donde L1 es -O- o
5 -NRa-; a es -Ar1, -Ar2-L2-Ar3 o -Ar4-L3-Ar5; Ar1 es arilo o heteroarilo; Ar2 es arilo o
heteroarilo monocíclico; Ar3 es arilo o heteroarilo; Ar4 es un heteroarilo bicíclico; Ar5 es
arilo o heteroarilo; L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -CH2-, -C(O)NRa-; L3 es un enlace, -O-, -
NRa- o -CH2-; y Ra es hidrógeno o alquilo.

En la invención también se contempla un método para tratar o prevenir una
10 condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina □7, que
comprende el paso de administrar un compuesto de fórmula (I), donde la condición o el
trastorno se seleccionan entre un trastorno de la memoria, un trastorno cognitivo, la
neurodegeneración y un trastorno del desarrollo neural.

En la invención también se contempla un método para tratar o prevenir una
15 condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina □7, que
comprende el paso de administrar un compuesto de fórmula (I), donde la condición o el
trastorno se seleccionan entre el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit
de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro
cognitivo leve, la esquizofrenia, la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la
20 enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia
asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de
Huntington, la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas,
el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico y el dolor inflamatorio.

En la invención también se contempla un método para tratar o prevenir una
25 condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina □7, que
comprende el paso de administrar un compuesto de fórmula (I), donde la condición o el
trastorno son esquizofrenia.

En la invención también se contempla un método para tratar o prevenir una
condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina□7, que
30 comprende el paso de administrar un compuesto de fórmula (I) en combinación con un
antipsicótico atípico.

En la invención también se contempla un método para tratar o prevenir una
condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina □7, que
comprende el paso de administrar un compuesto de fórmula (I), donde la condición o el
35 trastorno son la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de desarrollar nuevos
vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, más particularmente la
circulación alrededor de una oclusión vascular, la necesidad de desarrollar nuevos vasos

sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, la isquemia, la inflamación, particularmente aquellas asociadas con la artritis reumática, la cicatrización de lesiones, y otras complicaciones asociadas con la diabetes.

En la invención también se contempla un método para tratar o prevenir una
 5 condición o un trastorno modulados por los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, que comprende el paso de administrar un compuesto de fórmula (I), donde la condición o el trastorno se seleccionan entre un grupo de trastornos donde participan los receptores nicotínicos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$. Dichos trastornos incluyen el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de
 10 Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la esquizofrenia, la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la inflamación, la artritis de diversos tipos, el abandono del hábito de fumar, el síndrome de abstinencia de la nicotina, las lesiones
 15 cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor provocado por la osteoartritis, y los estados de dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico.

Los compuestos para el método de la invención, incluyendo, sin limitaciones, aquellos que se especifican en los ejemplos o se nombran específicamente de otra manera, permiten modular, y a menudo, poseen afinidad por los nAChR, y más
 20 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 una cantidad de enfermedades o condiciones mediadas por el nAChR $\alpha 7$. Además, determinados compuestos de la invención presentan afinidad por el nAChR $\alpha 7$ y afinidad por el nAChR $\alpha 4\beta 2$.

Por ejemplo, se ha demostrado que el nAChR $\alpha 7$ tiene una función significativa en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo aspectos del aprendizaje, la memoria y la atención (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Por consiguiente; los ligandos de $\alpha 7$ son apropiados para el tratamiento de condiciones y trastornos relacionados con la memoria y/o la cognición, incluyendo, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención, el
 30 trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy y la demencia asociada con el síndrome de Down, así como los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Además, se ha demostrado que el nAChR que contiene $\alpha 7$ participa en los efectos de citoprotección de la nicotina 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
 35 progresivos del CNS, incluyendo, sin limitaciones, la enfermedad de Alzheimer, la
 40 enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington,

la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, y también de la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas. Por ejemplo, la función deteriorada de los nAChR $\alpha 7$ con los péptidos β -amiloides relacionada con la enfermedad de Alzheimer ha sido mencionada como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 98: 4734-4739, 2001). Los ligandos selectivos para $\alpha 7$ pueden influir en las vías de neuroprotección, para producir una fosforilación disminuida de la proteína tau, cuya hiperfosforilación es necesaria para la formación de haces neurofibrilares en diversas patologías relacionadas con tau, tales como la enfermedad de Alzheimer y varias otras demencias (Bitner et al., Soc. Neuroscience, 2006 abst 325,6). Se ha demostrado que la activación de los nAChR $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). Por ende, los ligandos selectivos que mejoran la actividad $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits provocados por la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

Los nAChR alfa-7 también han sido implicados en aspectos del desarrollo neural, por ejemplo, la neurogénesis en el cerebro (Falk, L. et al., Developmental Brain Research 142:151-160, 2003; Tsuneki, H., et al., J. Physiol. (Londres) 547:169-179, 2003; Adams, C.E., et al., Developmental Brain Research 139:175-187, 2002). Por consiguiente, el nAChR $\alpha 7$ puede ser útil para prevenir o tratar condiciones o trastornos asociados con el desarrollo neural alterado, por ejemplo, la esquizofrenia (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003).

Se ha demostrado que diversos compuestos que presentan una afinidad elevada por los receptores nicotínicos neuronales (NNR) $\alpha 4\beta 2$ mejoran el desempeño con relación a la atención y la cognición en modelos preclínicos que son relevantes para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), una enfermedad caracterizada por síntomas principales que comprenden hiperactividad, falta de atención e impulsividad. Por ejemplo, ABT-418, un agonista completo contra los NNR $\alpha 4\beta 2$, es eficaz en una variedad de modelos preclínicos de cognición. En una prueba clínica en 32 adultos, se demostró que ABT-418, administrado por vía transdérmica, es eficaz para tratar el ADHD en general, y los déficits de atención/cognitivos en particular (Wilens, T.E.; Biederman, J.; Spencer, T.J.; Bostic, J.; Prince, J.; Monuteaux, M.C.; Soriano, J.; Fince, C.; Abrams, A.; Rater, M.; Polisner, D. The American Journal of Psychiatry (1999) 156(12), 1931-1937). Del mismo modo, ABT-418 dio señales de eficacia en una prueba piloto de la enfermedad de Alzheimer. En modelos animales en roedores y primates, se demostró que ABT-089, un agonista parcial selectivo de $\alpha 4\beta 2$, mejora los déficits de atención, aprendizaje y memoria. ABT-089 y otro agonista de $\alpha 4\beta 2$, la isproniclina, han presentado eficacia en una prueba clínica piloto. Además de sobre la cognición, los compuestos que interactúan con el nAChR $\alpha 4\beta 2$, tales como ABT-594 y otros, también son eficaces en modelos preclínicos y clínicos de dolor. Por lo tanto, los ligandos que modulan la actividad de $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ pueden tener un espectro más amplio de eficacia terapéutica en estados de enfermedad, por ejemplo, aquellos que comprenden déficits de la cognición y la

atención, dolor, enfermedades neurodegenerativas, y otros.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías de la percepción, la cognición y las emociones. Hay evidencias significativas de la participación del nAChR $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003; Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (activación) constituyen una característica de la esquizofrenia. Estos déficits pueden normalizarse con ligandos nicotínicos que operan sobre el nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., Esquizofrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). En estudios más recientes, se ha demostrado que la estimulación del receptor nicotínico $\alpha 4\alpha 2$ también contribuye a los efectos de la nicotina en el modelo de activación sensorial en ratones DBA/2 (Radek et al., Psychopharmacology (Berl). 2006 187:47-55. Por consiguiente; los ligandos de $\alpha 7$ y $\alpha 7/\alpha 4\alpha 2$ presentan potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

La angiogénesis, un proceso relacionado con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, es importante en las funciones sistémicas beneficiosas, tales como la cicatrización de lesiones, la vascularización de injertos de piel y la mejora de la circulación, por ejemplo, una mayor circulación alrededor de una oclusión vascular. Se ha demostrado que los agonistas no selectivos del nAChR del tipo de la nicotina estimulan la angiogénesis (Heeschen, C. et al., Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Se ha demostrado que una mayor angiogénesis comprende la activación del nAChR $\alpha 7$ (Heeschen, C. et al, J. Clin. Invest. 110: 527-536, 2002). Por ejemplo, condiciones mejoradas relacionadas con la inflamación, la isquemia, la isquemia cardiaca y la cicatrización de lesiones, por ejemplo, en personas diabéticas, han sido asociadas con la actividad del nAChR $\alpha 7$ (Jacobi, J., et al., Am. J. Pathol. 161:97-104, 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.

Una población de los nAChR $\alpha 7$ o $\alpha 4\alpha 2$ en la médula espinal modula la neurotransmisión, transmisión que ha sido asociada con los efectos de alivio del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.-P. PNAS 98:2803-2807, 2001). Los ligandos de los nAChR $\alpha 7$ y/o $\alpha 7/\alpha 4\alpha 2$ presentan potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como 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, 2003). Entonces, los ligandos selectivos de $\alpha 7$ presentan potencial para tratar condiciones que comprenden inflamación, incluyendo aquellas asociadas con diversas formas de artritis.

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 esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.H. y Meizel, S. Biol. Reproducto. 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos para $\alpha 7$ presentan utilidad para el tratamiento de trastornos de fertilidad.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una condición o un trastorno que afectan la memoria, la cognición, la neurodegeneración, el desarrollo neural 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 puede ser tratado apropiadamente con los tratamientos disponibles comúnmente, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Dicho déficit cognitivo ha sido relacionado con la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, 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 han sido tratados con antipsicóticos atípicos. Por lo tanto, la combinación de un ligando de nAChR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico presentaría una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos apropiados incluyen, sin limitaciones, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y semejantes.

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

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

diario total de los compuestos y las composiciones de la invención será decidido por el médico a cargo, dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosificación eficaz, específico para el uso terapéutico para cualquier paciente en particular, dependerá de una variedad de factores, que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico a emplear, la composición específica a emplear, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente, el momento de la administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico a emplear, la duración del tratamiento, las drogas utilizadas en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico a emplear, y otros factores bien conocidos en la ciencia médica. Por ejemplo, aquellos entrenados en la técnica han de saber que es posible comenzar la dosificación del compuesto con niveles menores que los requeridos para obtener el efecto terapéutico deseado, para luego aumentar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano o un animal inferior varía en un rango de entre aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Más preferiblemente, las dosis pueden variar en el rango de entre aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Si se lo desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para su administración. En consecuencia, las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades, o submúltiplos de éstas, hasta conformar la dosis diaria.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

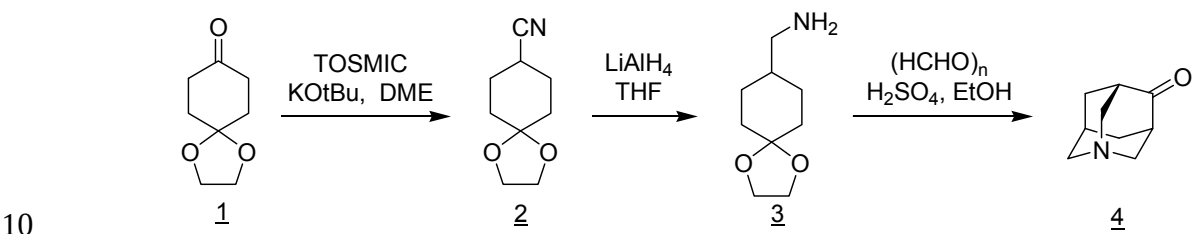
Como se las usa en las descripciones de los esquemas y los ejemplos, las abreviaturas tienen los significados que se indican a continuación. Bu representa butilo; DMAP representa 4-dimetilaminopiridina; DMF representa dimetil formamida; DME representa 1,2-dimetoxietano; EDAC representa clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, Et representa etilo; EtOAc representa acetato de etilo; eq. representa equivalentes; HOBt representa hidroxibenzotriazol; HPLC representa cromatografía líquida de alta presión; mCPBA representa ácido m-cloroperbenzoico; Me representa metilo; MeOH representa metanol; OAc representa acetoxilo; OTf representa trifluorometansulfonato; Pd/C representa paladio en carbón; Ph representa fenilo; THF representa tetrahidrofurano; y TLC representa cromatografía en capa delgada.

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

Es posible usar grupos protectores de nitrógeno para proteger los grupos amina presentes en los compuestos descriptos. Estos métodos, y algunos grupos protectores de

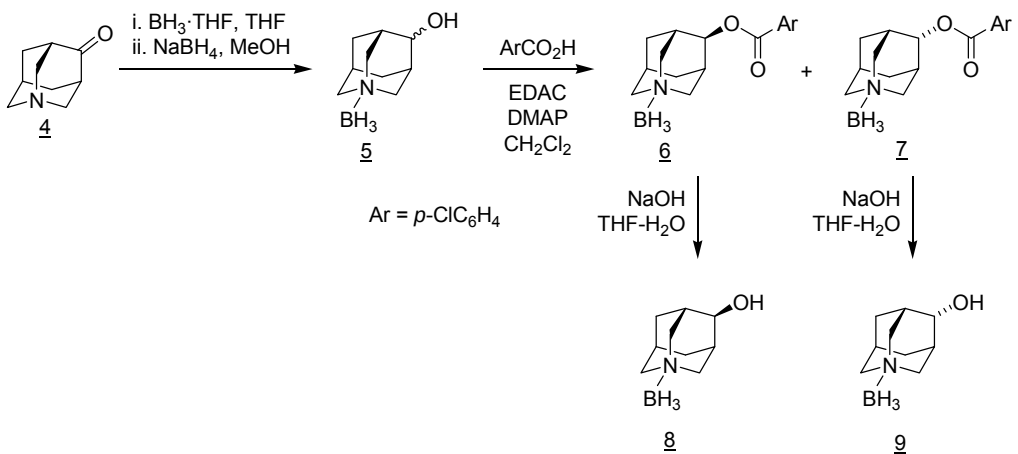
nitrógeno apropiados, se describen en Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno apropiados incluyen, sin limitaciones, ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo y trifluoracetilo. Más particularmente, el grupo protector Boc puede eliminarse mediante un tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los grupos protectores Cbz y Bn pueden eliminarse mediante una hidrogenación catalítica. Los grupos protectores de acetilo y trifluoracetilo pueden eliminarse mediante un ion hidróxido.

Esquema 1



Como se detalla en el Esquema 1, el compuesto de fórmula 1 (disponible comercialmente en Aldrich Chemical Co., [4746-97-8]), al ser tratado con isocianuro de tosilmetil (TOSMIC, disponible comercialmente en Aldrich Chemical Co., [36635-61-7]) en presencia de una base, tal como ter-butóxido de potasio, en un solvente, tal como dimetil éter de etilenglicol, proveerá el compuesto de fórmula 2. El compuesto de fórmula 2, al ser tratado con hidruro de aluminio y litio en THF, proveerá el compuesto de fórmula 3. El compuesto de fórmula 3, al ser tratado con paraformaldehído, junto con ácido sulfúrico en etanol, proveerá el compuesto de fórmula 4 (1-azaadamantan-4-ona). Puede hallarse otra descripción de la síntesis en Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L.

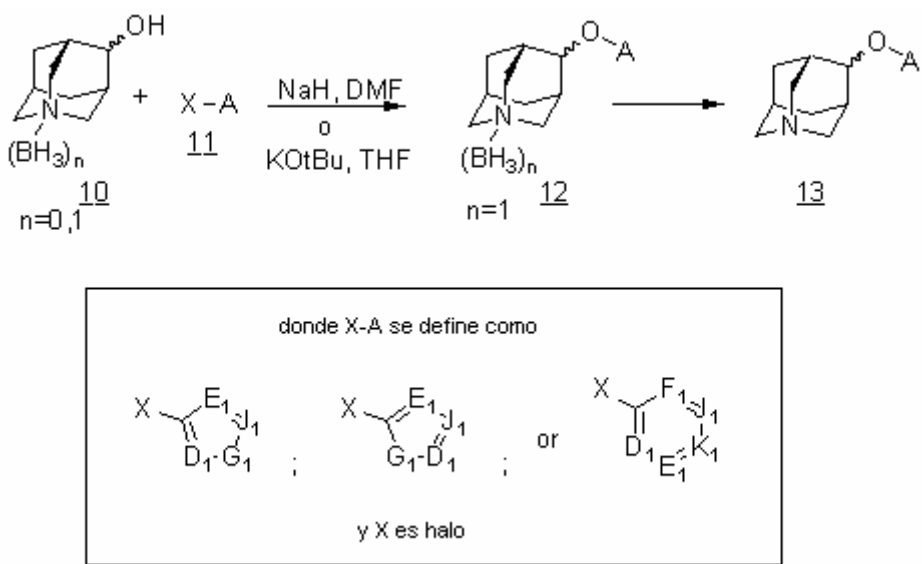
Esquema 2



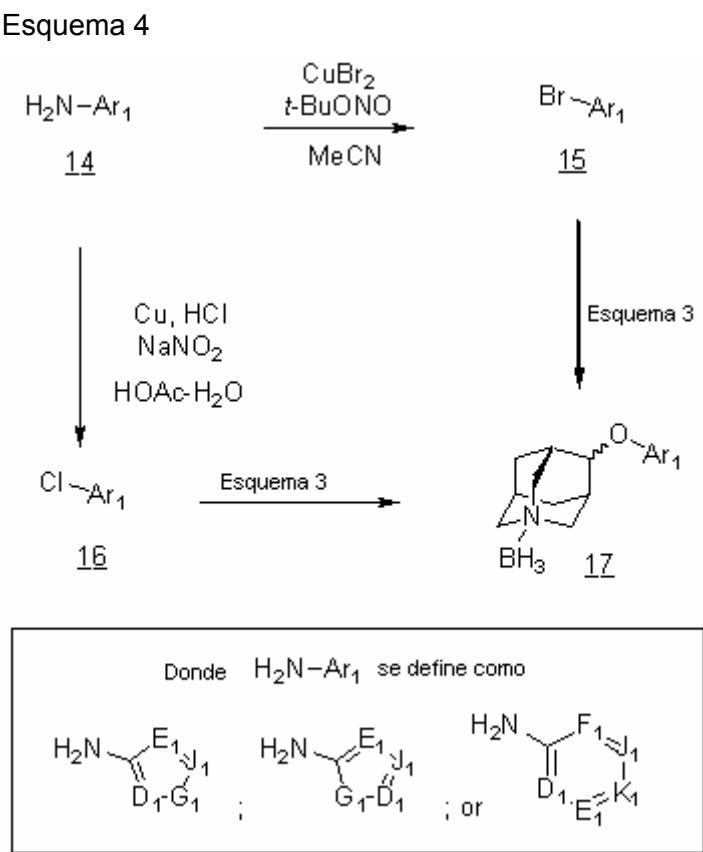
Como se detalla en el Esquema 2, los compuestos de fórmula 4 (1-azaadamantan-4-ona), al ser tratados con complejo de borano-THF en THF, proveerán la amina en complejo con borano, que luego podrá ser tratada con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio en metanol, para proveer los compuestos de fórmula 5, que consisten en una mezcla de los isómeros (r) y (s). El compuesto de fórmula 5 puede

someterse a un tratamiento adicional, de acuerdo con los métodos que se detallan en los Esquemas 3-11, para obtener una mezcla (rs) del compuesto de fórmula (I), o dicha mezcla puede separarse para obtener los isómeros (r) o (s) individuales, y luego puede tratarse de acuerdo con los métodos que se detallan en los Esquemas 3-11, para generar un solo isómero (r) o (s) de los compuestos de fórmula (I). Para efectuar la separación del isómero (r) del isómero (s), puede tratarse el compuesto de fórmula 5 con reactivos tales como ácido benzoico sustituido (por ejemplo, ácido para-clorobenzoico) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC), en presencia de 4-dimetilaminopiridina, en un solvente, tal como diclorometano, para obtener los compuestos de las fórmulas 6 y 7. La mezcla de los compuestos de las fórmulas 6 y 7 puede separarse mediante el uso de procedimientos de cromatografía conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los isómeros individuales, el compuesto de fórmula 6 o el compuesto de fórmula 7, al ser sometidos a un tratamiento adicional con hidróxido de sodio en una mezcla de THF y agua, proveerán el compuesto de fórmula 8 o el compuesto de fórmula 9, respectivamente.

Esquema 3

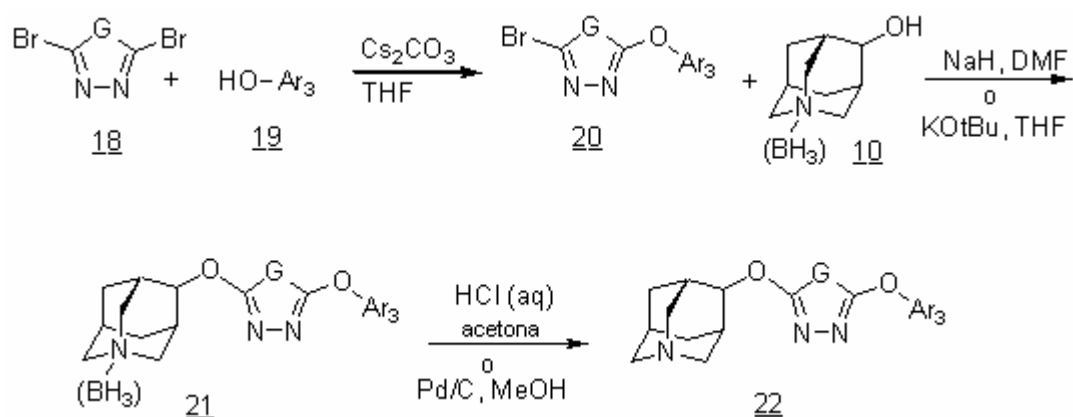


Como se detalla en el Esquema 3, los compuestos de fórmula 10, que pueden ser una mezcla de los compuestos de fórmula 8 y 9, o los isómeros individuales representados por el compuesto de fórmula 8 o el compuesto de fórmula 9, o la amina libre correspondiente que carece del grupo borano, al ser tratados con hidruro de sodio en DMF, ter butóxido de potasio o bis(trimetilsilulamida) de potasio, en THF o DMSO, a lo que sigue un tratamiento con los compuestos de fórmula 11, donde X es cloro, bromo, fluoro o iodo, y a es como se lo define para los compuestos de fórmula (I), y más particularmente, para Ar1 de los compuestos de fórmula (II), o de manera similar, Ar2 de los compuestos de fórmula (III), proveerán compuestos los de fórmula 12. Los compuestos de fórmula 12, al ser tratados con ácido clorhídrico acuoso en acetona o con paladio en carbón en metanol, proveerán los compuestos de fórmula 13, que son representativos de los compuestos de la invención.



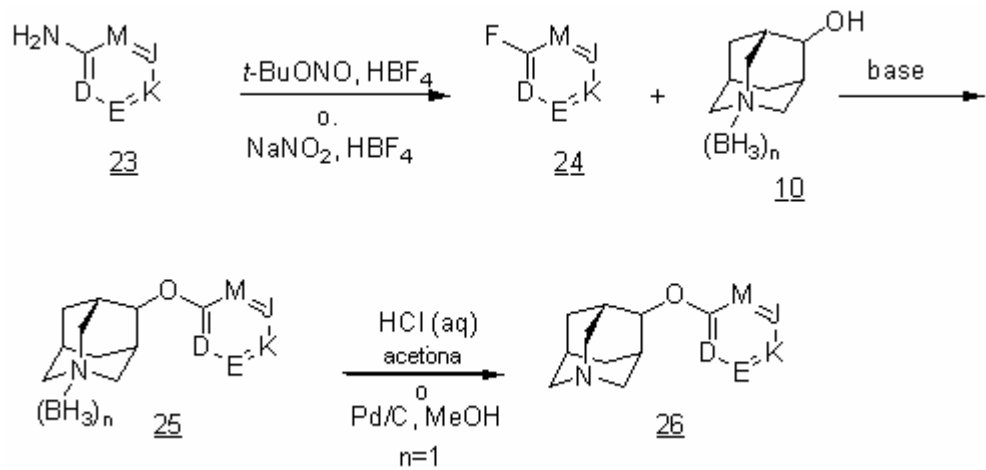
Como se ilustra en el Esquema 4, cada uno de los compuestos de las fórmulas 15 y 16 representa compuestos de fórmula A-X, donde a es Ar1 y se define en la fórmula (I), y X es cloro o bromo. Los compuestos de fórmula 15 y fórmula 16 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula H2N-Ar1, según se ha detallado. Los compuestos de fórmula H2N-Ar1 (fórmula 14), donde cada uno de D1, E1, F1, J1 y K1 es independientemente -CR1a o N, G es -O-, -NR1a o -S-, R1 es hidrógeno, alquilo, alcoilo, alcoxycarbonilo, ciano, halo, nitro o -NRbRc, R1a es hidrógeno o alquilo, cada uno de Rb y Rc es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo o alquylcarbonilo, y n es 0, 1, 2 ó 3, para los grupos que se ilustran en el Esquema 4, al ser tratados con bromuro cuproso y nitrito de ter butilo en acetonitrilo, proveerán los compuestos de fórmula 15. Como alternativa, los compuestos de fórmula 14, donde Ar1 es como se lo definió con anterioridad en el Esquema 4, al ser tratados con polvo de cobre, ácido clorhídrico acuoso y nitrito de sodio en una solución de ácido acético acuoso, proveerán los compuestos de fórmula 16. Además, cuando los compuestos de fórmula 15 o los compuestos de fórmula 16 sean sometidos a las condiciones que se detallan en el Esquema 3, se obtendrán los compuestos de fórmula 17, que son representativos de los compuestos de la invención y contienen un grupo A, que se define como Ar1 o Ar2 en la fórmula (I).

Esquema 5



Como se detalla en el Esquema 5, los compuestos de fórmula 18 , donde G es -O-, NR1a o -S-, y R1a es hidrógeno o alquilo, al ser tratados con los compuestos de fórmula 19, donde Ar3 como se lo define para los compuestos de fórmula (I), en presencia de carbonato de cesio y un solvente, tal como, sin limitaciones, THF, proveerán los compuestos de fórmula 20, que son representativos de los compuestos de fórmula A-X, (compuestos de fórmula 11) descriptos en el Esquema 3, donde a es -Ar2- L2-Ar3, como se lo define en la fórmula (I). Cuando los compuestos de fórmula 20 y los compuestos de fórmula 10 se tratan de acuerdo con las condiciones detalladas en el Esquema 3, se obtienen los compuestos de fórmula 21. Cuando los compuestos de fórmula 21 se tratan con ácido clorhídrico acuoso en acetona o paladio en carbón en metanol, se obtienen los compuestos de fórmula 22, que son representativos de los compuestos de la invención que contienen un grupo A, que es como se define para -Ar2- L2-Ar3 en la fórmula (I).

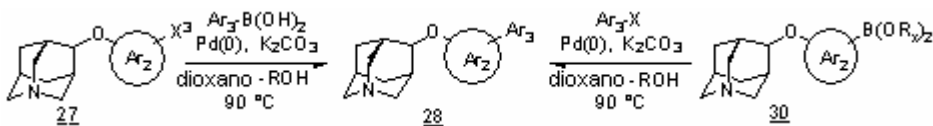
Esquema 6



Como se detalla en el Esquema 6, los compuestos de fórmula 23, donde cada uno de D, E, J, K y M es independientemente -CR2a-, -CX2- o -N-, X2 es halo, haloalquilo, ciano o nitro, al ser tratados con nitrito de ter-butilo y ácido tetrafluorobórico, o nitrito de sodio y ácido tetrafluorobórico, proveerán los compuestos de fórmula 24. Los compuestos de fórmula 24, al ser tratados con los compuestos de fórmula 10, en presencia de una base, tal como, sin limitaciones, hidruro de sodio en DMF, ter butóxido de potasio en THF o bis(hexametildi-sililamina) de potasio en THF, proveerán los compuestos de fórmula 25. Los compuestos de fórmula 25, al ser tratados con ácido clorhídrico acuoso en acetona o

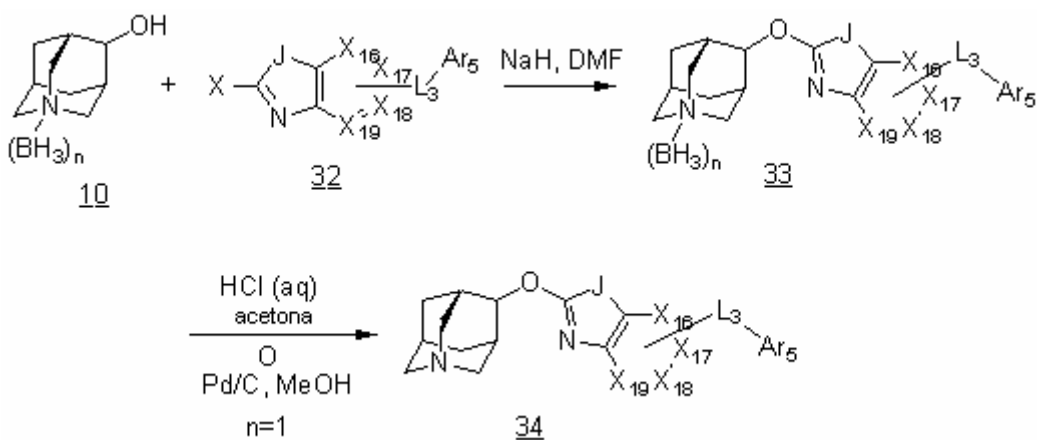
paladio en carbón en metanol, proveerán compuestos de fórmula 26, que son representativos de los compuestos de la invención.

Esquema 7



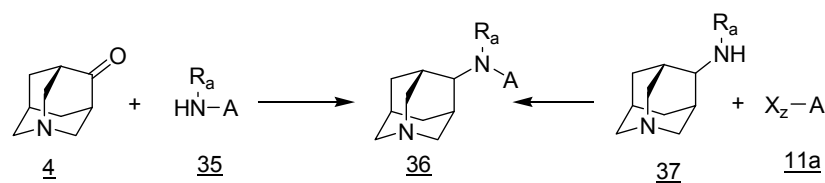
5 Como se detalla en el Esquema 7, los compuestos de fórmula 27, donde Ar2 es como se define en la fórmula (I) y X3 es halo u -O-trifluorometanesulfonilo, que pueden obtenerse de acuerdo con los métodos que se detallan en los Esquemas 3, 4 ó 6, al ser tratados en presencia de Ar3-B(OH)2, un catalizador de paladio, como es conocido por aquellos entrenados en la técnica, y carbonato de potasio, en un solvente, tal como, sin limitaciones, una mezcla de dioxano y agua, o un solvente alcohólico, tal como etanol, bajo condiciones de reducción, proveerán los compuestos de fórmula 28, que son representativos de compuestos de la invención, donde a es -Ar2- L2-Ar3, y L2 es un enlace. Como alternativa, los compuestos de fórmula 30, que contienen un ácido borónico o un éster de ácido borónico, donde Rx es hidrógeno o alquilo, que pueden obtenerse de acuerdo con los métodos que se describen en la presente, al ser tratados con Ar3-X, donde Ar3 es como se define en la fórmula (I) y X es cloro, bromo u -O-trifluorometansulfonilo, en presencia de un catalizador de paladio, como es conocido por aquellos entrenados en la técnica, y carbonato de potasio, en una mezcla de solventes, tal como, sin limitaciones, una mezcla de dioxano y un solvente alcohólico, por ejemplo, etanol, bajo condiciones de reducción, también proveerán los compuestos de fórmula 28.

Esquema 8



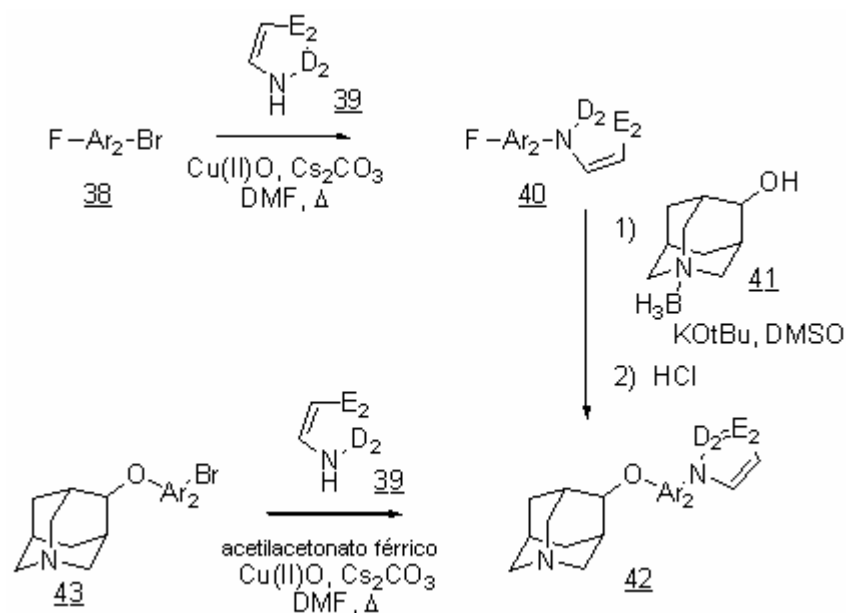
25 Como se detalla en el Esquema 8, los compuestos de fórmula 10, al ser tratados con los compuestos de fórmula 32, donde X es cloro, bromo o yodo, J es -O- o -S-, y X16-X19, L3 y Ar5 son como se los define para los compuestos de fórmula (IV), en presencia de hidruro de sodio en DMF, proveerán los compuestos de fórmula 33. Los compuestos de fórmula 33, al ser tratados con ácido clorhídrico acuoso en acetona o paladio en carbón en metanol, proveerán los compuestos de fórmula 34, que son representativos de los compuestos de la invención donde a es -Ar4-L3-Ar5.

Esquema 9



Como se detalla en el Esquema 9, los compuestos de fórmula 4, al ser tratados con los compuestos de fórmula 35 y un agente reductor, tal como, sin limitaciones, triacetoxiborohidruro de sodio, proveerán los compuestos de fórmula 36. Las condiciones típicas para esta transformación incluyen la agitación del compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 35 en un solvente, tal como THF, en presencia de ácido acético glacial y/o sulfato de magnesio, a lo que sigue la adición de un agente reductor. Como alternativa, los compuestos de fórmula 37, que pueden obtenerse a partir de la aminación reductiva de los compuestos de fórmula 4 con una amina de fórmula Ra-NH2, pueden someterse a un tratamiento adicional con los compuestos de fórmula A-Xz(compuesto 11a), donde a es como se lo define en la fórmula (I) y Xz es halo u -Otf, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, sin limitaciones, tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, y una base, tal como, sin limitaciones, carbonato de sodio, también proveerán los compuestos de fórmula 36, que son representativos de los compuestos de la invención, donde L1 es -NRa- en los compuestos de fórmula (I).

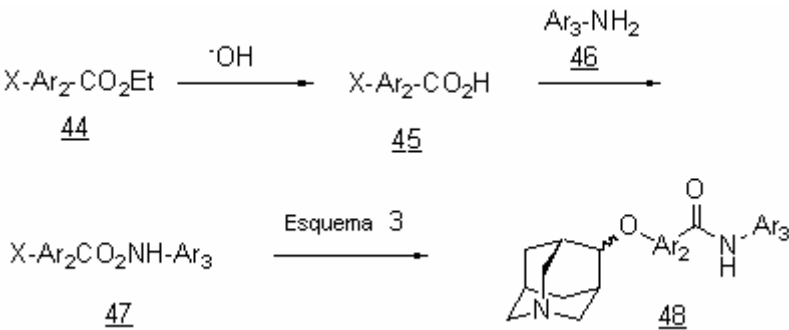
Esquema 10



Como se detalla en el Esquema 10, los compuestos de fórmula 38, donde Ar2, E2 y D2 son como se los define para los compuestos de fórmula (III), al ser tratados con los compuestos de fórmula 39, óxido de cobre (II) y una base, tal como carbonato de cesio, y calentados en un solvente, tal como DMF, proveen los compuestos de fórmula 40. El tratamiento de los compuestos de fórmula 41 con una base, tal como t-butoxido de potasio, en un solvente, tal como dimetil sulfóxido o tetrahidrofurano, seguido por la reacción con los compuestos de fórmula 40, y el tratamiento subsiguiente con un ácido clorhídrico en acetona, provee los compuestos de fórmula 42. Como alternativa, los

compuestos de fórmula 42 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula 43, por medio de un tratamiento con los compuestos de fórmula 39, en presencia de acetilacetonato férrico, óxido de cobre (II), una base, tal como carbonato de cesio, y con un calentamiento en un solvente como la DMF.

5 Esquema 11



Como se detalla en el Esquema 11, los ésteres de fórmula 44, donde Ar2 es como se define para los compuestos de fórmula (III) y X es halógeno, al ser tratados con una base, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, en un solvente, tal como una mezcla de agua y etanol, a una temperatura en el rango de entre 25 y 40°C, durante entre 30 minutos y 2 horas, proveen los compuestos de fórmula 45. Los compuestos de fórmula 45 podrán unirse con los compuestos de fórmula 46, bajo condiciones que permitan formar enlaces y sean conocidas por aquellos entrenados en la técnica, para obtener los compuestos de fórmula 47. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 45 pueden combinarse con los compuestos de fórmula 46, hidroxibenzotriazol, dimetilaminopiridina y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en un solvente, tal como piridina, para proveer los compuestos de fórmula 47. Como alternativa, los compuestos de fórmula 45 pueden convertirse en el cloruro ácido correspondiente haciéndolos reaccionar con cloruro de tionilo puro. Después los cloruros ácidos pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula 46, en presencia de una base, tal como trietilamina, en diclorometano, a temperatura ambiente o una temperatura cercana, para proveer los compuestos de fórmula 47. Los compuestos de fórmula 47 pueden convertirse en los compuestos de fórmula 48 usando las condiciones que se describen en el Esquema 3.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (VII), donde el azaadamantano existe como un N-óxido, por medio de un tratamiento con un agente oxidante. Los ejemplos del agente oxidante incluyen, sin limitaciones, peróxido de hidrógeno acuoso y ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se realiza en general en un solvente tal como, sin limitaciones, acetonitrilo, agua, diclorometano, acetona, o una mezcla éstos, preferiblemente una mezcla de acetonitrilo y agua, a una temperatura de 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 pueden aislarse y purificarse mediante métodos bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica de la síntesis

orgánica. Los ejemplos de métodos convencionales para aislar y purificar los compuestos pueden incluir, sin limitaciones, cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizado con grupos alquilsilano, recristalización a temperatura alta o baja, con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía en capa
 5 delgada, destilación a diversas presiones, sublimación al vacío, y trituración, como se describe, por ejemplo, en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), por Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la invención contienen al menos un nitrógeno básico, por lo
 10 cual pueden ser tratados con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto puede hacerse reaccionar con un ácido para proveer la sal deseada. La sal puede recolectarse por cualquier medio apropiado. Los ejemplos de ácidos apropiados para la reacción incluyen, sin limitaciones ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico,
 15 naftalensulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico o hidroxibutírico, alcanforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y semejantes. Las sales preferidas pueden incluir, sin limitaciones, p-toluensulfonato, L-bitartrato, dihidrógeno fosfato, bisuccinato, clorhidrato, dihidrógeno citrato y monohidrógeno citrato. Las sales de citrato son las más
 20 preferidas.

Los compuestos de la invención y los procesos para preparar los compuestos de acuerdo con el método de la invención han de poder comprenderse mejor con referencia a los siguientes Ejemplos, que se presentan solamente con fines ilustrativos, y no constituyen una limitación del alcance de la invención.

25 EJEMPLOS

Método A: Eterificación

Una solución de complejo 1-azaadamantan-4-ol N-borano (1 eq.) y un haluro de heteroarilo (1,1 eq.) en DMF anhidra (0,5-1 M) se enfrió a entre -20 y 0 °C y se trató con hidruro de sodio (1,5 equiv; 95%, Aldrich). Después de 15 minutos, el baño de
 30 enfriamiento se eliminó y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Cuando el complejo 1-azaadamantan-4-ol N-borano se hubo consumido según lo determinado por el análisis por TLC (generalmente 1-2 horas), la mezcla se diluyó con agua y se agitó durante 1 hora. El producto sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado.

35 Método B: Eterificación

Una solución de 1-azaadamantan-4-ol (o complejo 1-azaadamantan-4-ol N-borano, 1 eq.) y un haluro de heteroarilo (1,1 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (~0,5 M) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con tert-butoxido de potasio en THF (1,0 M; 1 eq.; Aldrich), se agregó por goteo. El baño de hielo se eliminó, y la mezcla
 40 se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de diluir con

agua, la mezcla se extrajo con cloroformo (3×), y los extractos combinados se purificaron por cromatografía flash (gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10% MeOH-CHCl₃ que contiene 1% NH₄OH) para dar el producto deseado.

Método C: Desboronación ácida

5 Una suspensión del complejo 1-azaadamantano N-borano (1 eq.) en acetona (~0,5 M) se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 3 N (4 eq.). Después de 15 minutos, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó hasta que el complejo de borano se hubo consumido según lo indicado por TLC (los complejos de borano pueden visualizarse con mancha básica de KMnO₄). El pH de la solución luego se ajustó con NaOH 5 N hasta ~
10 pH 10, se extrajo con cloroformo (3×), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía flash [cartuchos pre-rellenados de gel de sílice Analogix, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo] o por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40
15 mL/minuto, gradiente 5-95% a lo largo de 22 minutos de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el producto deseado como su base libre. (Stotter, P. L.; Friedman, M. D.; Dorsey, G. O.; Shiely, R. W.; Williams, R. F.; Minter, D. E. *Heterocycles* 1987, 25, 251).

Método D: Desboronación catalizada por Pd/C

20 Una solución del complejo 1-azaadamantano N-borano en metanol se trató con paladio sobre carbón 10% (~10% en peso; Aldrich) hasta que el material de partida se hubo consumido según lo indicado por TLC o HPLC (generalmente durante la noche). En algunas instancias, la solución se calentó brevemente hasta 50 °C para acelerar la reacción. El catalizador se eliminó por filtración y el producto se purificó por cromatografía
25 flash [cartuchos pre-rellenados de gel de sílice Analogix, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo] o por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% a lo largo de 22 minutos de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el producto deseado.

Método E. Acoplamiento de Suzuki

30 Un recipiente con una tapa de septum se cargó con el azaadamantano que contenía haluro de heteroarilo (1 eq.), un ácido heteroaril-borónico o éster de heteroaril-boronato (2 eq.), carbonato de potasio (4 eq.), y tetrakis(trifenilfosfin)-paladio(0) (0,04 eq.; Strem). El recipiente se tapó, se evacuó, se limpió con nitrógeno, y se cargó con la
35 mezcla de solventes 1,4-dioxano-agua (3:1; ~ 0,1 M del haluro), agregados a través del septum. La mezcla luego se calentó hasta 90 °C durante 3-8 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtró. El material resultante se purificó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto,

gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentró bajo vacío, se diluyó con metanol o acetato de etilo, y se filtró para dar el producto deseado.

5 Método F. Acoplamiento de Suzuki anhidro

Un recipiente con una tapa de septum se cargó con el haluro de heteroarilo (1 eq.), un ácido heteroaril-borónico o éster de heteroaril-boronato (2 eq.), carbonato de potasio (3 eq.), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio(II) con CH₂Cl₂ (0,2 eq.; Aldrich) y 1,4-dioxan-etanol anhidro (1:1; ~ 0,1 M del haluro). La mezcla se limpió con nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 µ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentró bajo vacío, se diluyó con metanol o acetato de etilo, y se filtró para dar el producto deseado como base libre.

15 Método G. Acoplamiento de Suzuki en microondas

En un tubo de reacción para microondas se combinaron el haluro de heteroarilo (~0,1 mmol), el ácido heteroaril-borónico o éster de heteroaril-boronato (3 eq.), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paldio(II) (0,1 eq.; Aldrich), y bifeníl-2-ildiciclohexilfosfano (0,03 eq.; Strem), seguidos por los solventes 1,4-dioxano (1,0 mL), etanol (1,0 mL), y carbonato de sodio acuoso (1,0 M; 1,0 mL). El tubo se selló, y la reacción se calentó a 150 °C a 300 W durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 5% Na₂CO₃ y se extrajo con CHCl₃ (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida, y el material resultante se purificó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 µ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el producto como su base libre. Como alternativa, el producto se purificó por HPLC preparativa bajo condiciones ácidas [columna RP18 Waters® XTerra, 5µ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-50% de acetonitrilo en 0,1% aq. TFA] para dar la sal trifluoroacetato.

25 Método H. Formación de sal

35 Una solución bajo agitación rápida de la base libre en acetato de etilo-etanol, etanol, o dioxano se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato (1 eq.; Aldrich; se agregó como una solución en acetato de etilo) o ácido fumárico (1 eq., Aldrich; se agregó como una solución en metanol) o HCl-dioxano (1-2 eq.; 4 M; Aldrich) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2-16 horas, el precipitado se recogió

por filtración, se enjuagó con acetato de etilo, y se secó para dar el compuesto del título.

Método I: Eterificación

Una solución de 1-azaadamantan-4-ol (o complejo 1-azaadamantan-4-ol N-borano, 1 eq.) y tert-butoxido de potasio (1,1 eq.) en dimetilsulfóxido anhidro (~0,5 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un haluro de heteroarilo (2,2 eq.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60Å Prep-Pak® (40 × 100 mm) usando un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo en acetato de amonio acuoso 10 mM a lo largo de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para dar el compuesto deseado.

Método J: Desboronación ácida y aislación de sal clorhidrato

Una suspensión del complejo 1-azaadamantano N-borano (1 eq.) en acetona (~0,5 M) se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 3 N (5-10 eq.). Después de 15 minutos, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó hasta que el complejo borano se hubo consumido según lo indicado por TLC (los complejos de borano pueden visualizarse con mancha básica de KMnO₄). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material resultante se disolvió en MeOH (~0,1 M) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró nuevamente. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de MeOH, luego se trituró por adición lenta de dietiléter/MeOH 9:1 para dar el producto deseado como un polvo. El producto se aisló por filtración, se lavó con más dietiléter y se secó en un horno de vacío durante la noche.

Método K. Acoplamiento de Suzuki

Un recipiente con una tapa de septum se cargó con el haluro de heteroarilo que contiene azaadamantano (1 eq.), un ácido heteroaril-borónico o éster de heteroaril-boronato (1,2-2,0 eq.), carbonato de cesio (2,5 eq.), y diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II) (0,05 eq.). El recipiente se tapó, se evacuó, se limpió con nitrógeno, y se cargó con DMF (~ 0,1 M del haluro), se agregó a través del septum. La mezcla luego se calentó hasta 65 °C durante 18 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró. El material resultante se purificó por HPLC preparativa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak® HR C18 6 µm 60Å Prep-Pak® (40×100 mm) usando un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo en acetato de amonio acuoso 10 mM a lo largo de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para dar el compuesto deseado.

Método L: Eliminación de grupos protectores lábiles en ácido

Una mezcla del compuesto con un grupo protector lábil en ácido (por ejemplo tritilo) (1 eq.) en acetona (~0,5 M) se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 3 N (4 eq.). Después de 15 minutos, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó hasta que el grupo protector se hubo separado según lo indicado por TLC. El pH de la solución luego se ajustó con NaOH 5 N hasta ~ pH 10, se extrajo con cloroformo (3×), y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía flash [cartuchos pre-rellenados de gel de sílice Analogix, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo] o por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 μ , 30 $\times$ 100 mm, 5 velocidad de flujo 40 mL/min, gradiente 5-95% a lo largo de 22 minutos de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el producto deseado como su base libre.

Ejemplo 1

10 p-toluensulfonato de (4s)-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 1A

4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

15 Se preparó a partir de 1-azaadamantan-4-ol (mezcla de diasterómeros 3:2; 150 mg, 0,979 mmol; véase WO 9215579) y 3,6-dicloropiridazina (182 mg, 1,22 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método B para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros: MS (DCI/NH₃) m/z= 266 (M+H)⁺.

Ejemplo 1B

20 (4s)-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Una porción de la mezcla del Ejemplo 1A (100 mg, 0,38 mmol) se purificó adicionalmente por cromatografía flash (25 g de gel de sílice, gradiente 2-12% de NH₄OH-MeOH (1:10) en CHCl₃) para dar el compuesto del título como un único estereoisómero: TLC R_f=0,33 [gel de sílice, NH₄OH-MeOH-CHCl₃ (1:12:87)].

25

Ejemplo 1C

(4r)-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Una porción de la mezcla del Ejemplo 1A (100 mg, 0,38 mmol) se purificó adicionalmente por cromatografía flash (25 g de gel de sílice, gradiente 2-12% de NH₄OH-MeOH (1:10) en CHCl₃) para dar el compuesto del título como un único estereoisómero: TLC R_f=0,28 [gel de sílice, NH₄OH-MeOH-CHCl₃ (1:12:87)].

30

Ejemplo 1D

p-toluensulfonato de (4s)-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

35 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 1B (28 mg, 0,075 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,016 g, 0,083 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,65 (s, 1 H), 1,82 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,17 (s, 2 H), 2,26 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,17 (d, J=12,5 Hz, 4 H), 3,31 (d, J=13,9 Hz, 2 H), 5,55 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=9,2 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃)

$m/z = 226$ (M+H)⁺; Análisis calculado para C₁₃H₁₆ClN₃O·C₇H₈O₃S·0,3H₂O: C, 54,18; H, 5,59; N, 9,84; Encontrado: C, 54,16; H, 5,55; N, 9,22.

Ejemplo 2

5 p-toluensulfonato de (4r)-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 1C (12 mg, 0,045 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (9,5 mg, 0,049 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,74 (s, 1 H), 2,00 - 2,23 (m, 6 H), 3,02 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 3,51 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,57 (s, 1 H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=9,2 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) $m/z = 226$ (M+H)⁺; Análisis calculado para C₁₃H₁₆ClN₃O·C₇H₈O₃S: C, 54,85; H, 5,52; N, 9,59; Encontrado: C, 54,46; H, 5,42; N, 9,37.

Ejemplo 3

15 trifluoroacetato de (4s)-4-(6-Fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 1B (31 mg, 0,11 mmol) y ácido fenilborónico (41 mg, 0,34 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método G, con purificación por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-50% de acetonitrilo en 0,1% aq. TFA] para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,97 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,41 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 5,68 (s, 1 H), 7,37 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 3 H), 7,94 - 8,01 (m, 2 H), 8,12 (d, J=9,2 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) $m/z = 308$ (M+H)⁺; Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O·C₂HF₃O₂·0,5H₂O: C, 58,60; H, 5,39; N, 9,76; Encontrado: C, 58,32; H, 4,98; N, 9,62.

Ejemplo 4

25 clorhidrato de (4r)-4-(6-Fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 1C (50 mg, 0,19 mmol) y ácido fenilborónico (46 mg, 0,37 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método G, y luego se convirtió a la sal de HCl de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,10 - 2,22 (m, 2 H), 2,22 - 2,33 (m, 3 H), 2,66 (s, 2 H), 3,51 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,87 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,60 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,47 - 7,60 (m, 3 H), 7,92 - 8,03 (m, 2 H), 8,13 (d, J=9,5 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) $m/z = 308$ (M+H)⁺; Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O·HCl·0,3H₂O: C, 65,34; H, 6,52; N, 12,03; Encontrado: C, 65,33; H, 6,47; N, 12,01.

Ejemplo 5

35 diclorhidrato de (4s)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-

azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 1B (46 mg, 0,17 mmol) y ácido 5-indolilborónico (84 mg, 0,52 mmol; Maybridge) de acuerdo con el Método G, y luego se convirtió a la sal diclorhidrato de acuerdo con el

5 Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,01 (d, J=13,4 Hz, 2 H), 2,25 (s, 1 H), 2,41 (d, J=13,4 Hz, 2 H), 2,71 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,75 (s, 4 H), 5,63 (s, 1 H), 6,68 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,90 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,62 (d, J=9,5 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 374 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₄O·2HCl·1,4H₂O: C, 56,74; H, 6,08; N, 12,60; Encontrado: C, 56,74; H, 6,05; N, 12,44.

10

Ejemplo 6

diclorhidrato de (4r)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

15 La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 1C (31 mg, 0,11 mmol) y se acopló con ácido 5-indolilborónico (55 mg, 0,34 mmol; Maybridge) de acuerdo con el Método G. Este material se convirtió a la sal diclorhidrato de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,15 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,25 - 2,39 (m, 3 H), 2,69 (s, 2 H), 3,55 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,89 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 5,52 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,78 (m, 2 H), 7,99 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,72 (d, J=9,5 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 347 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₄O·2HCl·H₂O: C, 57,67; H, 5,99; N, 12,81; Encontrado: C, 57,49; H, 5,94; N, 12,56.

20

25

Ejemplo 7

bis(trifluoroacetato) de (4s)-4-[6-(1-Benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir de la mezcla de productos del Ejemplo 1A (125 mg, 0,470 mmol) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (171 mg, 0,658 mmol; Maybridge) de acuerdo con el Método G. El estereoisómero deseado se separó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-50% de acetonitrilo en 0,1% aq. TFA] para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,98 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,42 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,69 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,73 (s, 4 H), 5,70 (s, 1 H), 7,39 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 1 H), 8,03 - 8,11 (m, 1 H), 8,21 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 364 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₁H₂₁N₃OS·1,4C₂HF₃O₂: C, 54,65; H, 4,32; N, 8,03 Encontrado: C, 54,61; H, 4,09; N, 8,04.

30

35

Ejemplo 8

bis(trifluoroacetato) de (4r)-4-[6-(1-Benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

La separación de los estereoisómeros del Ejemplo 7 por HPLC preparativa dio el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,12 - 2,34 (m, 5 H), 2,67 (s, 2 H), 3,51 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,88 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,61 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 1 H), 8,21 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=1,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 364 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₁H₂₁N₃O₅·1,1C₂HF₃O₂·0,25H₂O: C, 56,47; H, 4,62; N, 8,52; Encontrado: C, 56,56; H, 4,33; N, 8,54.

Ejemplo 9

p-toluensulfonato de (4r)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

15 Ejemplo 9A

complejo 1-Azaadamantan-4-ol N-borano.

Una solución de 1-azaadamantan-4-ona (29 g, 190 mmol; véase Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se enfrió en un baño de agua-hielo y se trató con complejo borano-THF (1,0 M en THF; 200 mL, 200 mmol; Aldrich), agregado por goteo. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con metanol (1000 mL) y se trató cuidadosamente con borohidruro de sodio (8,8 g, 230 mmol; Aldrich), manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 5-7 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas, y luego el baño de hielo se eliminó y se continuó la agitación durante 4 horas. Los componentes volátiles se eliminaron en evaporador rotativo y el residuo se disolvió en cloroformo (~500 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtró. El material resultante se purificó por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 400 g 65x220 mm, gradiente 5-95% de acetato de etilo en hexanos a lo largo de 50 minutos) para dar una mezcla 3,7:1,0 inseparable de isómeros [de acuerdo con la integración de las señales ¹H RMN (cloroformo-D) a δ3,96 (t, mayoritario) y δ3,82 (t, minoritario)] (33 g, 200 mmol; 100% de rendimiento). La mancha del producto puede visualizarse en la placa de TLC (gel de sílice) usando mancha de KMnO₄.

35 Ejemplo 9B

complejo (4s)-4-(4-Clorobenzoiloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Ejemplo 9C

complejo (4r)-4-(4-Clorobenzoiloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Una solución del producto del Ejemplo 9A (28 g, 170 mmol; mezcla 3,2:1,0 de diastereómeros), ácido 4-clorobenzoico (28,0 g, 179 mmol; Aldrich), y 4-

dimetilaminopiridina (4,2 g, 34 mmol; Aldrich) en diclorometano (700 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC; 42,0 g, 219 mmol; Aldrich). Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó rápidamente con HCl 1 M (200 mL) seguido por bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El material resultante se purificó en lotes de ~ 5 g por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 400 g 65x220 mm, gradiente 5-55% de acetato de etilo en hexanos a lo largo de 45 minutos).

Ejemplo 9B (4s) estereoisómero: TLC Rf=0,49 (gel de sílice, 3:1 hexanos-EtOAc). ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,76 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,16 - 2,33 (m, 4 H), 3,12 - 3,32 (m, 6 H), 5,26 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J=8,7, 2,4, 2,1 Hz, 2 H), 8,00 (dt, J=8,7, 2,4, 2,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 321/323 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₂₁BCINO₂: C, 62,88; H, 6,93; N, 4,58. Encontrado: C, 63,00; H, 6,80; N, 4,50.

Ejemplo 9C (4r) estereoisómero: TLC Rf=0,34 (gel de sílice, 3:1 hexanos-EtOAc). ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,84 - 2,11 (m, 5 H), 2,24 (s, 2 H), 3,03 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,16 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 321/323 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₂₁BCINO₂: C, 62,88; H, 6,93; N, 4,58; Encontrado: C, 62,83; H, 6,95; N, 4,53.

Ejemplo 9D

complejo (4r)-4-(1-Azatriciclo[3.3.1,13.7]decan-4-ol) N-borano

Una suspensión del producto del Ejemplo 9C (10,0 g, 32,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con hidróxido de sodio 5 M (20 mL) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con agua, y la fase acuosa volvió a extraerse con más cloroformo. El producto se purificó por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 80 g 40x170 mm, gradiente 10-95% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 0,82 - 2,02 (br m, 3 H), 1,76 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 1,83 - 1,99 (m, 6 H), 2,81 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 3,37 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,82 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 183 (M+H)⁺.

Ejemplo 9E

complejo (4r)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (500 mg, 2,99 mmol) y 2-cloro-5-bromopiridina (1,15 g, 5,99 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método B para dar un material que se utilizó en pasos subsiguientes sin purificación adicional: MS (DCI/NH₃) m/z= 309/311 (M-BH₃+H)⁺.

Ejemplo 9F(4r)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9E (732 mg, 2,11 mmol) de acuerdo con el Método C para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,73 (s, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 4 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 2,96 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 3,45 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 5,28 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309/311 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 9Gp-toluensulfonato de (4r)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9F (70 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,16 - 2,26 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,49 (s, 2 H), 3,44 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,79 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 5,31 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J=8,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,70 (ddd, J=8,3, 1,9, 1,7 Hz, 2 H), 7,84 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=2,7, 0,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309/311 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇BrN₂O·C₇H₈O₃S: C 52,39, H 5,23, N 5,82; Encontrado: C 52,29, H 5,17, N 5,73.

20

Ejemplo 10p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 10A25 complejo (4s)-4-(1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ol) N-borano

Una suspensión del producto del Ejemplo 9B (25,0 g, 81,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se trató con hidróxido de sodio 5 M (50 mL). Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. La mayor parte del solvente se eliminó en evaporador rotativo, y el residuo se purificó por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 220 g 65x120 mm, gradiente 5-95% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 0,87 - 2,09 (br m, 3 H; BH₃), 1,59 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 2 H), 2,22 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,97 - 3,18 (m, 6 H), 3,96 (t, J=3,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 183 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 10B(4s)-4-(1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ol)

Una solución del producto del Ejemplo 10A (1,00 g, 6,00 mmol) en acetona (30 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 3 N (10 mL). Después de 10 minutos, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución se concentró a sequedad en evaporador rotativo y se incluyó en una mezcla azeotrópica con metanol

40

(3×). El sólido blanco resultante se suspendió en EtOAc (25 mL), se enfrió a 0 °C, y se burbujeó amoníaco anhidro en la mezcla durante aproximadamente 1 minuto. Después de agitar durante otros 15 minutos, la mezcla se filtró, se enjuagó con EtOAc, y se concentró para dar el producto: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,51 - 1,84 (m, 5 H), 2,26 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 1 H), 2,99 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 3,25 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 4,00 (s, 1 H). MS (ESI) m/z= 154 (M+H)+.

Ejemplo 10C

(4s)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

10 Se preparó a partir de la sal clorhidrato del producto del Ejemplo 10B (220 mg, 1,16 mmol) y 2,5-dibromopiridina (550 mg, 2,30 mmol; Aldrich) usando un exceso de tert-butoxido de potasio en THF (2,4 mL, 2,4 mmol; 1,0 M; Aldrich) de acuerdo con el Método B: MS (DCI/NH₃) m/z= 309/311 (M+H)+.

Ejemplo 10D

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10C (45 mg, 0,14 mmol) y ácido fenilborónico (25 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Método F, y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del
 20 Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,36 (s, 5 H), 2,41 (s, 1 H), 2,57 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,70 (s, 4 H), 5,47 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,56 - 7,63 (m, 2 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H), 8,07 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 307 (M+H)+; Análisis calculado para
 25 C₂₀H₂₂N₂O·1,3C₇H₈O₃S·0,5H₂O: C, 64,81; H, 6,24; N, 5,19 Encontrado: C, 64,77; H, 6,30; N, 5,15.

Ejemplo 11

p-toluensulfonato de (4r)-4-(5-Fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

30

Ejemplo 11A

(4r)-4-(5-Fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9F (496 mg, 1,60 mmol) y ácido fenilborónico (480 mg, 3,1 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN
 35 (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,75 (s, 1 H), 2,00 - 2,25 (m, 6 H), 2,98 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,51 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 5,33 (s, 1 H), 6,90 - 6,96 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 7,94 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z= 307 (M+H)+.

Ejemplo 11Bp-toluensulfonato de (4r)-4-(5-Fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 11A (277 mg, 0,904 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,07 - 2,19 (m, 2 H),
 5 2,20 - 2,31 (m, 3 H), 2,36 (s, 5 H), 2,56 (s, 2 H), 3,49 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H),
 3,85 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 5,38 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,1 Hz,
 3 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 7,66 - 7,74 (m, 3 H),
 8,14 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 307 (M+H)⁺;
 10 Análisis calculado para C₂₀H₂₂N₂O·C₇H₈O₃S: C, 67,76; H, 6,32; N, 5,85; Encontrado: C, 67,70; H, 6,39; N, 5,74.

Ejemplo 12(4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10C (45 mg, 0,14 mmol) y ácido 5-indolilborónico (33 mg, 0,204 mmol; Maybridge) de acuerdo con el Método G: MS (DCI/NH₃) m/z= 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 13(4r)-4-[5-(1H-Indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9F (45 mg, 0,14 mmol) y ácido 5-indolilborónico (33 mg, 0,204 mmol; Maybridge) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃) □ ppm 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,26 (s, 2 H), 2,39 (d, J=11,5 Hz, 2 H), 3,26 - 3,44 (m, 5 H), 5,37 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,61 (t, J=2,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=8,5 Hz, 1 H),
 20 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,86 (dd, J=8,5, 2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 346 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₃O·1,6H₂O: C, 70,79; H, 6,80; N, 11,26; Encontrado: C, 70,78; H, 6,44; N, 10,91.

Ejemplo 14

30 p-toluensulfonato de (4r)-4-[5-(Benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 14A(4r)-4-[5-(Benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

35 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9F (45 mg, 0,14 mmol) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (53 mg, 0,204 mmol; Maybridge), de acuerdo con el Método E: MS (DCI/NH₃) m/z= 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 14B

40 p-toluensulfonato de (4r)-4-[5-(1-Benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 14A (50 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,34 - 2,46 (m, 5 H), 2,58 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,69 (s, 4 H), 5,48 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J=8,5, 0,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,44 (dd, J=5,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,98 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 8,44 (dd, J=2,5, 0,8 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 363 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O₅·C₇H₈O₃S: C, 65,14; H, 5,66; N, 5,24; Encontrado: C, 64,78; H, 5,26; N, 5,18.

10 Ejemplo 15

p-toluensulfonato de (4s)-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 15A

complejo (4s)-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Una mezcla del producto del Ejemplo 10A (1,00 g, 5,99 mmol), 2-cloro-5-iodopiridina (1,44 g, 6,01 mmol; Aldrich), ioduro de cobre(I) (110 mg, 0,60 mmol; Aldrich), o-fenantrolina (220 mg, 1,2 mmol; Aldrich), y carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmol; Aldrich) en tolueno (6 mL) se calentó a 110 °C con agitación vigorosa durante 3 días. La mezcla negra se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se filtró a través de tierras diatomeas. El material crudo se purificó por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 34 g, gradiente 5-60% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,96 (s, 1 H), 2,16 - 2,27 (m, 4 H), 3,14 (s, 2 H), 3,16 - 3,27 (m, 4 H), 4,76 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J=8,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J=3,1, 0,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 279/281 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 15B

(4s)-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15A (210 mg, 0,60 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,67 (s, 1 H), 1,83 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 2,31 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 4 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 4,75 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=3,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 265/267 (M+H)⁺.

Ejemplo 15C

35 p-toluensulfonato de (4s)-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15B (40 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,90 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 5 H), 2,46 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,57 - 3,74 (m, 4 H), 4,88 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,39 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,70 (dt, J=8,1, 1,9 Hz, 2 H), 8,17 (dd, J=3,1, 0,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z=

40

265/267 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O·C₇H₈O₃S·0,05H₂O: C, 57,61; H, 5,78; N, 6,40; Encontrado: C, 57,23; H, 5,71; N, 6,34.

Ejemplo 16

5 clorhidrato de (4s)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 16A

complejo (4s)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

10 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (419 g, 2,51 mmol) y 5-fluoro-2-nitropiridina (420 mg, 2,9 mmol; véase Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 20040209886) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 2,07 (s, 1 H), 2,20 - 2,35 (m, 4 H), 3,19 - 3,34 (m, 6 H), 4,74 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1 H), 8,26 - 8,31 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 290 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 16B

clorhidrato de (4s)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

20 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 16A (599 mg, 2,07 mmol) de acuerdo con el Método C. El producto precipitó de la mezcla de reacción, por lo que se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,38 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,53 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,61 - 3,79 (m, 4 H), 5,11 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 1 H), 8,31 - 8,38 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 276 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 17

diclorhidrato de (4s)-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 17A

(4s)-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

30 Una solución del producto del Ejemplo 16B (380 mg, 1,2 mmol) en THF-MeOH (10 mL, 1:1) se trató con níquel Raney (401 mg, 6,83 mmol) bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi), y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador por filtración, el producto se purificó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-
35 95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se reunieron, se concentró bajo vacío, se diluyó con metanol, y se filtró para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,66 (s, 1 H), 1,80 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 1,99 (s, 2 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 3,01 - 3,12

(m, 4 H), 3,24 (ddd, J=14,1, 2,4, 2,2 Hz, 2 H), 4,45 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J=9,2, 0,7 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=3,1, 0,7 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 246 (M+H)+.

5 Ejemplo 17B

diclorhidrato de (4s)-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 17A (81 mg, 0,33 mmol) y HCl-dioxano (160 µL, 0,66 mmol; Aldrich, 4,0 M) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,34 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,46 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,74 (m, 4 H), 4,77 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=9,5, 0,7 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J=3,1, 0,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=9,5, 2,7 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 246 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₄H₁₉N₃O·2HCl·0,5H₂O: C, 51,38; H, 6,78; N, 12,84; Encontrado: C, 51,06; H, 6,47; N, 12,68.

15 Ejemplo 18

p-toluensulfonato de (4r)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 18A

complejo (4r)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (500 g, 2,99 mmol) y 5-fluoro-2-nitropiridina (500 mg, 3,5 mmol; véase Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 20040209886) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,84 - 1,95 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 3 H), 2,30 (s, 2 H), 3,00 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,48 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 4,60 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,24 - 8,30 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 290 (M+H)+.

Ejemplo 18B

(4r)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 18A (599 mg, 2,07 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄): □ ppm 1,76 (s, 1 H), 2,00 - 2,13 (m, 4 H), 2,16 - 2,28 (m, 2 H), 2,99 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,48 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 4,96 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1 H), 8,25 - 8,36 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 276 (M+H)+.

35 Ejemplo 18C

p-toluensulfonato de (4r)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 18B (25 mg, 0,091 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (17 mg, 0,091 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,07 - 2,30 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,51 (s, 2 H), 3,47 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,83 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,01 (t,

J=3,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,79 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1 H), 8,31 - 8,37 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 276 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇N₃O₃·C₇H₈O₃S·0,9H₂O: C, 54,39; H, 5,83; N, 9,06; Encontrado: C, 54,32; H, 5,87; N, 8,97.

5

Ejemplo 19

diclorhidrato de (4r)-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 19A

10

(4r)-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Una solución del producto del Ejemplo 18B (322 mg, 1,17 mmol) en THF-MeOH (10 mL, 1:1) se trató con níquel Raney (400 mg, 6,82 mmol) bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi), y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador por filtración, el producto se purificó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 µ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se reunieron, se concentró bajo vacío, se diluyó con metanol, y se filtró para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,71 (s, 1 H), 1,89 - 2,01 (m, 4 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 2,93 (dd, J=12,5, 1,0 Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 3,49 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 4,45 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J=8,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J=3,1, 0,7 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 246 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 19B

diclorhidrato de (4r)-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 19A (50 mg, 0,20 mmol) y HCl-dioxano (100 µL, 0,41 mmol; Aldrich, 4,0 M) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 2,16 - 2,29 (m, 3 H), 2,46 (s, 2 H), 3,45 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,81 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 4,64 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J=9,5, 0,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=9,7, 2,9 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 246 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₉N₃O·2HCl·1,1H₂O: C, 49,74; H, 6,92; N, 12,43; Encontrado: C, 49,57; H, 6,75; N, 12,37.

35

Ejemplo 20

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 20A

complejo (4s)-4-(5-Bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (1,67 g, 10,0 mmol) y 2,5-dibromotiazol (2,90 g, 11,9 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,69 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,01 (s, 1 H), 2,19 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,39 (s, 2 H), 3,13 - 3,25 (m, 6 H), 5,19 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 329/331 (M+H)⁺.

Ejemplo 20B

(4s)-4-(5-Bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20A (3,1 g, 9,4 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,87 (d, J=11,5 Hz, 2 H), 2,10 - 2,31 (m, 4 H), 3,04 - 3,17 (m, 6 H), 5,22 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H).

Ejemplo 20C

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (80 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 2 H), 2,28 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,57 - 3,74 (m, 4 H), 5,37 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). Análisis calculado para C₁₂H₁₅BrN₂OS · C₇H₈O₃S · 0,5 H₂O: C, 45,97; H, 4,87; N, 5,64; Encontrado: C, 45,64; H, 4,63; N, 5,57.

Ejemplo 21

p-toluensulfonato de (4s)-4-(Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

25

Ejemplo 21A

(4s)-4-(Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Una solución del producto del Ejemplo 20B (93 mg, 0,30 mmol) en etanol (3 mL) se trató con Pd/C 10% (10 mg; Aldrich) bajo una atmósfera de hidrógeno con agitación vigorosa durante 7 horas. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador, enjuagando con metanol. El compuesto se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,87 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,18 (s, 2 H), 2,27 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,04 - 3,17 (m, 6 H), 5,16 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=3,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 237 (M+H)⁺.

Ejemplo 21Bp-toluensulfonato de (4s)-4-(Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 21A (30 mg, 0,13 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,31 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,74 (m, 4 H), 5,33 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=3,7 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,71 (d, J=8,5 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 237 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₁₂H₁₆N₂OS·C₇H₈O₃S: C, 55,86; H, 5,92; N, 6,86; Encontrado: C, 55,48; H, 5,95; N, 6,84.

Ejemplo 22p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 22A(4s)-4-(5-Feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmol) y ácido fenilborónico (80 mg, 0,66 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,89 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,18 - 2,35 (m, 4 H), 3,09 - 3,19 (m, 4 H), 5,22 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 3 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 22Bp-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 22A (85 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 5,38 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 313 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₈H₂₀N₂OS·C₇H₈O₃S: C, 61,96; H, 5,82; N, 5,78; Encontrado: C, 61,71; H, 5,74; N, 5,71.

Ejemplo 23p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(4-Metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 23A(4s)-4-[5-(4-Metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmol) y ácido 4-metoxifenil-borónico (100 mg, 0,66 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,69 (s, 1 H), 1,89 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,21 (s, 2 H), 2,29 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,08 - 3,17 (m, 4 H), 3,26 - 3,29 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 5,18

5 p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(4-Metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-
azatriciclo[3.3.1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 23A (87 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método H: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) δ ppm 1,95 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, $J=13,6$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,59 - 3,76 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 5,34 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,90 - 6,99 (m, 2 H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,71 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H). MS (ESI) m/z = 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: C, 60,68; H, 5,88; N, 5,44; Encontrado: C, 60,57; H, 5,87; N, 5,37.

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(3-Clorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

20 (4s)-4-[5-(3-Clorofenil)-tiazol-2-iloxil]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmol) y ácido 3-clorofenil-borónico (100 mg, 0,66 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,69 (s, 1 H), 1,89 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,18 - 2,35 (m, 4 H), 3,08 - 3,18 (m, 4 H), 3,26 - 3,29 (m, 2 H), 5,24 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,29 (dt, J=8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,43 (ddd, J=7,6, 1,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,54 (t, J=1,7 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z= 347/349 (M+H)⁺.

30 p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(3-Clorofenil)-tiazol-2-iloxil]-1-
azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 24A (96 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 4 H), 5,40 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,31 (dt, J=7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,44 (dt, J=7,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,55 (t, J=1,9 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H). MS (ESI) m/z= 347/349 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₈H₁₉CIN₂OS·C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 57,45; H, 5,28; N, 5,36; Encontrado: C, 57,13; H, 5,31; N, 5,10.

40 Ejemplo 25

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 25A

5 (4s)-4-[5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmol) y ácido 3-cloro-4-metoxifenil-borónico (120 mg, 0,63 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,89 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 4 H), 3,09 - 3,18 (m, 4 H), 3,26 - 3,30 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 5,21 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,40 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z= 377/379 (M+H)⁺.

Ejemplo 25B

15 p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 25A (105 mg, 0,278 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,32 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,65 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 5,37 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,41 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z= 377/379 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₁ClN₂O₂S·C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 56,50; H, 5,36; N, 5,07; Encontrado: C, 56,15; H, 5,40; N, 5,02.

25 Ejemplo 26

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(4-Fluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

La base libre se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (75 mg, 0,24 mmol) y ácido 4-fluorofenil-borónico (73 mg, 0,46 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, J=13,5 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6H) 5,38 (s, 1 H), 7,14 (d, J=24,1 Hz, 2 H), 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 331. Análisis calculado para C₁₈H₁₉FN₂OS·C₇H₈O₃S: C, 59,74; H, 5,41; N, 5,57; Encontrado: C, 53,36; H, 5,13; N, 5,50.

Ejemplo 27

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(3,5-Difluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

40 La base libre se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (75 mg, 0,24

mmol) y se acopló con ácido 3,5-difluorofenil-borónico (75 mg, 0,46 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=15,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,32 (d, J=14,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,63 (s, 2 H), 3,49 - 3,76 (m, 6 H), 5,41 (s, 1 H), 6,79 - 6,97 (m, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 - 7,24 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,71 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 349. Análisis calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂O₅·C₇H₈SO₃: C, 57,68; H, 5,03; N, 5,38; Encontrado: C, 55,49; H, 5,17; N, 5,14

Ejemplo 28

10 p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 28A

(4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

15 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmol) y ácido 5-indolilborónico (140 mg, 0,72 mmol; Frontier) de acuerdo con el Método E: MS (DCI/NH₃) m/z= 352.

Ejemplo 28B

20 p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

25 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 28A (72 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,29 - 2,38 (m, 5 H), 2,65 (s, 2 H), 3,59 - 3,75 (m, 6 H), 5,34 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 5 H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 3 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 352 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₀H₂₁N₃O₅·C₇H₈O₃·0,25H₂O: C, 61,40; H, 5,63; N, 7,96 Encontrado: C, 61,36; H, 5,64; N, 7,86.

Ejemplo 29

30 1-óxido de (4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

35 Una solución del producto del Ejemplo 28A (105 mg, 0,30 mmol) en metanol (4 mL) se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA; 70-75%; 71,0 mg, 0,30 mmol; Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El material resultante se purificó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 - 2,02 (m, 2 H), 2,10 - 2,29 (m, 1 H), 2,29 - 2,47 (m, 1 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 3,57-3,67 (m, 5 H), 5,32 (t, J=3,3 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 2 H), 7,36 -

7,42 (m, 1 H), 7,66 (d, J=1,3 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 368 (M+H)⁺.

- Ejemplo 30

(4s)-5-4-[2-(1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (200 mg, 0,63 mmol) y 5-
 5 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-indolin-2-ona (260 mg, 1,0 mmol; véase
 Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 20050245531) de acuerdo con el Método
 E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,52 - 1,79 (m, 1 H), 1,80 - 2,00 (m, 2 H), 2,07
 - 2,43 (m, 4 H), 3,00 - 3,20 (m, 5 H), 3,35 (s, 2 H), 5,20 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=8,1
 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,35 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=1,7 Hz, 1 H). MS
 10 (DCI/NH₃) m/z= 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

(4s)-5-4-[2-(1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-1-óxido-4-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona

Una solución del producto del Ejemplo 30 (100 mg, 0,27 mmol) en metanol
 15 (4 mL) se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA; 70-75%; 71,0 mg, 0,30 mmol;
 Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El material resultante se
 purificó por HPLC preparativa [columna RP18 Waters® XTerra, 5 μ, 30×100 mm,
 velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora
 (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio] para
 20 dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,71 - 1,94 (m, 2 H),
 2,07 - 2,26 (m, 2 H), 2,29 - 2,45 (m, 1 H), 2,58 - 2,80 (m, 2 H), 3,44 - 3,75 (m, 8 H), 5,34 (t,
 J=3,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,35 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,43
 (d, J=1,3 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 384 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 32

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del
 Ejemplo 20B (100 mg, 0,30 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-
 30 (trifluorometil)-1H-indol (197 mg, 0,64 mmol; Solicitud de Patente de los Estados Unidos
 2005043347) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal de acuerdo con el
 procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=12,2 Hz,
 2 H), 2,13 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,60 (s, 2 H), 3,48 - 3,71 (m, 6 H), 5,35 (s, 1
 H), 6,91 (s, 1 H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,71 (d, J=8,1
 35 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 420 (M+H)⁺. Análisis calculado para
 C₂₁H₂₀F₃N₃OS·C₇H₈O₃S: C, 56,84; H, 4,77; N, 7,10; Encontrado: C, 55,39; H, 4,57;
 N, 7,02

Ejemplo 33

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmol) y ácido indol-4-borónico (120 mg, 0,72 mmol; Frontier) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,97 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,28 - 2,44 (m, 5 H), 2,68 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,62 - 3,77 (m, 4 H), 5,39 (s, 1 H), 6,71 (dd, J=3,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 352 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₀H₂₁N₃OS·C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 61,50; H, 5,62; N, 7,97 Encontrado: C, 61,48; H, 5,59; N, 7,91.

Ejemplo 34

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-6-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmol) y ácido indol-6-borónico (120 mg, 0,72 mmol; Frontier) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=14,2 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,28 - 2,46 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,77 (m, 4 H), 5,35 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,45 (dd, J=3,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,12 - 7,25 (m, 3 H), 7,27 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,55 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 352 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₀H₂₁N₃OS·C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 61,50; H, 5,62; N, 7,97; Encontrado: C, 61,48; H, 5,59; N, 7,91.

Ejemplo 35

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 35A

(4s)-4-[5-(1-Bencensulfonil-1H-indol-3-il)]-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmol) y ácido 1-fenilsulfonil-1H-indol-3-ilborónico (220 mg, 0,72 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: MS (DCI/NH₃) m/z= 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 35B

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Una solución del producto del Ejemplo 35A (150 mg, 0,31 mmol) y

carbonato de potasio (100 mg, 0,76 mmol) en metanol (3 mL) se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar, el solvente se eliminó, el residuo se disolvió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar la base libre del compuesto del título. Este material se convirtió a la sal de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,30 - 2,40 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,62 - 3,79 (m, 4 H), 5,35 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 3 H). MS (DCI/NH₃) m/z=352 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₀H₂₁N₃OS·C₇H₈O₃S: C, 61,93; H, 5,58; N, 8,02; Encontrado: C, 61,56; H, 5,20; N, 7,77.

Ejemplo 36

bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Piridin-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 36A

(4s)-4-[5-(Piridin-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmol) y ácido 4-piridilborónico (100 mg, 0,814 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,90 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,19 - 2,34 (m, 4 H), 3,09 - 3,19 (m, 4 H), 5,31 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,46 - 8,52 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z=314 (M+H)⁺.

Ejemplo 36B

bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Piridin-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 36A (77 mg, 0,24 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (93 mg, 0,49 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,98 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,26 - 2,39 (m, 8 H), 2,69 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,63 - 3,78 (m, 4 H), 5,57 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 4 H), 7,67 - 7,74 (m, 4 H), 8,12 - 8,17 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H). MS (ESI) m/z=314 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₁₉N₃OS·2C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 56,29; H, 5,39; N, 6,35; Encontrado: C, 56,03; H, 5,29; N, 6,12.

Ejemplo 37

bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Furan-2-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del

Ejemplo 20B (101 mg, 0,32 mmol) y ácido 2-furilborónico (53 mg, 0,48 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 6,52 (d, J=21,0 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,51 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 304 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₇N₂O₂S·C₇H₈O₃S: C, 58,21; H, 5,52; N, 5,90; Encontrado: C, 55,59; H, 5,18; N, 5,55.

10 Ejemplo 38

bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Furan-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (101 mg, 0,32 mmol) y ácido 3-furilborónico (106 mg, 0,99 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 3 H), 7,67 - 7,74 (m, 4 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 304 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₇N₂O₂S·C₇H₈O₃S: C, 58,21; H, 5,52; N, 5,90; Encontrado: C, 55,77; H, 4,99; N, 5,57.

Ejemplo 39

bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Tien-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,35 mmol) y ácido 3-tiofenborónico (77 mg, 0,60 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y luego se convirtió a la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, J=13,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,51 - 3,78 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,30 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 320 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₇N₂O₂S₂·C₇H₈SO₃: C, 53,74; H, 5,13; N, 8,55; Encontrado: C, 53,51; H, 5,37; N, 10,89.

35 Ejemplo 40

bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Pirazol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (111 mg, 0,315 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (272 mg, 0,624 mmol; JP 2005232071) de acuerdo con el Método E, y luego se desprotegió usando el

procedimiento o Método L, y se formó la sal de acuerdo con el Método H: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,96 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, $J=13,9$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,51 - 3,78 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,13 - 7,31 (m, 3 H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,80 (s, 2 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z= 304$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 41

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

10

Ejemplo 41A

complejo (4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (1,3 g, 8,0 mmol) y 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (2,1 g, 8,8 mmol; preparado como se describe en Yasuda, T.; Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. *Macromolecules* 2005, 38, 1500) de acuerdo con el Método A: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo- D) $\square$ ppm 1,72 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H), 2,03 (s, 1 H), 2,17 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 2,48 (s, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 6 H), 5,34 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H).

15

Ejemplo 41B

20 (4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 41A (1,35 g, 4,09 mmol) de acuerdo con el Método C: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,84 - 1,95 (m, 2 H), 2,24 (s, 4 H), 3,07 - 3,17 (m, 4 H), 3,25 - 3,29 (m, 2 H), 5,34 (t, $J=3,1$ Hz, 1 H). MS (ESI) $m/z= 316/318$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 41C

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (80 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método H: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,96 (d, $J=14,2$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,30 (d, $J=13,9$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,68 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,59 - 3,76 (m, 4 H), 5,47 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,66 - 7,74 (m, 2 H). MS (ESI) $m/z= 316/318$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: C, 44,26; H, 4,54; N, 8,60; Encontrado: C, 44,35; H, 4,58; N, 8,61.

35

Ejemplo 42

p-toluensulfonato de (4s)-4-(1,3,4-Tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 42A

(4s)-4-(1,3,4-Tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

40

Una solución del producto del Ejemplo 41B (100 mg, 0,32 mmol) en etanol

(3 mL) se trató con Pd/C 10% (10 mg; Aldrich) bajo una atmósfera de hidrógeno con agitación vigorosa durante 3 días. Dado que la reacción no se completó, se filtró para eliminar el catalizador, se enjuagó con etanol, y volvió a someterse a las condiciones de reacción con más Pd/C. Después de 6 horas, la mezcla se filtró y el compuesto se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 μ , 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título:

1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,69 (s, 1 H), 1,90 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,20 - 2,33 (m, 4 H), 3,07 - 3,20 (m, 4 H), 5,30 (t, J=2,9 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 238 (M+H)⁺.

Ejemplo 42B

15 p-toluensulfonato de (4s)-4-(1,3,4-Tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 42A (38 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el Método H: 1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,31 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,70 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,77 (m, 4 H), 5,46 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 8,94 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 238 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₁H₁₅N₃OS·C₇H₈O₃S·0,3H₂O: C, 52,10; H, 5,73; N, 10,13; Encontrado: C, 51,94; H, 5,69; N, 9,76.

Ejemplo 43

25 (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Ejemplo 43A

complejo 1-Azaadamantan-4-ol N-borano.

Una solución de azaadamantan-4-ona (29 g, 190 mmol, véase Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis, 1992, 1080) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se enfrió en un baño de agua-hielo y se trató con complejo borano-THF (1,0 M en THF; 200 mL, 200 mmol; Aldrich), agregado por goteo. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (1000 mL) y se trató cuidadosamente con borohidruro de sodio (8,8 g, 230 mmol; Aldrich), manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 5-7 °C. La reacción se agitó durante 2 horas, y luego el baño de hielo se eliminó y se continuó la agitación durante 4 horas. Los componentes volátiles se eliminaron en evaporador rotativo y el residuo se disolvió en cloroformo (~500 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio. El material resultante se purificó

por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 400 g 65x220 mm, gradiente 5-95% de acetato de etilo en hexanos a lo largo de 50 minutos) para dar una mezcla inseparable 3,7 : 1,0 de isómeros [de acuerdo con la integración de las señales ¹H RMN (CDCl₃) a δ3,96 (t, mayoritario) y δ3,82 (t, minoritario)]. La mancha del producto puede visualizarse en la placa de TLC (gel de sílice) usando mancha de KMnO₄.

Ejemplo 43B

complejo (4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iléster de ácido 4-clorobenzoico N-borano y

10 Ejemplo 43C

complejo (4r)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iléster de ácido 4-clorobenzoico N-borano.

Una solución de complejo 1-azaadamantan-4-ol N-borano (28 g, 170 mmol; mezcla 3,2 : 1,0 de diastereómeros), ácido 4-clorobenzoico (28,0 g, 179 mmol; Aldrich), y 4-dimetilaminopiridina (4,2 g, 34 mmol; Aldrich) en diclorometano (700 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (42,0 g, 219 mmol; Aldrich). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó rápidamente con HCl 1 M (200 mL) seguido por bicarbonato de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio. El material resultante se purificó en lotes de ~ 5 g por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 400 g 65x220 mm, gradiente 5-55% de acetato de etilo en hexanos a lo largo de 45 minutos).

Ejemplo 43B: Isómero mayoritario (4s): TLC R_f=0,49 (gel de sílice, 3:1 hexanos-EtOAc). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,16 - 2,33 (m, 4 H), 3,12 - 3,32 (m, 6 H), 5,26 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J=8,7, 2,4, 2,1 Hz, 2 H), 8,00 (dt, J=8,7, 2,4, 2,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/e 321/323 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₂₁BClNO₂: C 62,88, H 6,93, N 4,58; encontrado C 63,00, H 6,80, N 4,50.

Ejemplo 43C: Isómero minoritario (4r): TLC R_f=0,34 (gel de sílice, 3:1 hexanos-EtOAc). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,84 - 2,11 (m, 5 H), 2,24 (s, 2 H), 3,03 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,16 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/e 321/323 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₂₁BClNO₂: C 62,88, H 6,93, N 4,58; encontrado C 62,83, H 6,95, N 4,53.

Ejemplo 43D

35 complejo (4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ol N-borano.

Una suspensión de complejo (4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iléster de 4-clorobenzoico ácido N-borano (Ejemplo 43B, 25,0 g, 81,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se trató con hidróxido de sodio 5 M (50 mL). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. La mayor parte del solvente se eliminó en evaporador rotativo, y el residuo se purificó por cromatografía flash (columna de gel de

sílice Analogix de 220 g 65x120 mm, gradiente 5-95% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto del título: ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) $\square$ ppm 0,87 - 2,09 (br m, 3 H; BH_3), 1,59 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 2 H), 2,22 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,97 - 3,18 (m, 6 H), 3,96 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H). MS (DCI/ NH_3) m/e 183 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 43E

2-Cloro-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol

Una suspensión agitada de 2-amino-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol (6,45 g, 36,4 mmol; Aldrich) y cobre (230 mg, 3,6 mmol; Aldrich) en ácido clorhídrico (36 mL, 12 M) y ácido acético glacial (180 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de nitrito de sodio (2,64 g, 38,2 mmol; Aldrich) en agua (12 mL), se agregó por goteo a lo largo de 40 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se volcó sobre agua helada. La solución acuosa se extrajo con cloroformo (3 $\times$), y los extractos combinados se lavaron consecutivamente con bicarbonato de sodio 5% y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con cloroformo para dar el producto del título: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\square$ ppm 7,46 - 7,55 (m, 3 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H). MS (DCI/ NH_3) m/e 197/199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

15

Ejemplo 43F

complejo (4s)-4-(5-Fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

20

Una solución de complejo (4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ol N-borano (Ejemplo 43D, 2,31 g, 13,8 mmol) y 2-cloro-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 43E, 2,78 g, 14,1 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro de sodio (500 mg, 20,8 mmol; Aldrich, 95%). Se observó un burbujeo vigoroso, y la solución se tornó anaranjada. Después de 15 minutos, el baño de enfriamiento se eliminó y la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar el producto del título: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\square$ ppm 1,73 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 2,22 (d, $J=13,2$ Hz, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 6 H), 5,38 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 3 H), 7,77 - 7,87 (m, 2 H). MS (+ESI) m/e 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

30

Ejemplo 43G

(4s)-4-(5-Fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (A-913958,0)

Una suspensión de complejo (4s)-4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (Ejemplo 43F, 580 mg, 1,77 mmol) en acetona (18 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 3 N (6 mL). La suspensión se aclaró lentamente, y luego comenzó a formarse un precipitado. Después de 20 minutos, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución luego se basificó con NaOH 5 N

35

hasta pH 10, se extrajo con cloroformo (3×), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material resultante se purificó por cromatografía flash [columna de gel de sílice Analogix 34 g 25 mm, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo]. Se purificó adicionalmente por HPLC preparativa [columna
 5 Waters XTerra RP18 5μ, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/min, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado (centro del pico solamente) se reunieron y se concentró para dar el producto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) □ ppm 1,71
 10 (s, 1 H), 1,92 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,29 (s, 4 H), 3,10 - 3,21 (m, 4 H), 3,30 - 3,38 (m, 2 H), 5,35 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 3 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H). MS (+ESI) m/e 314 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₁₉NO₃S: C 65,15, H 6,11, N 13,41; encontrado C 64,94, H 6,10, N 13,41.

15 Ejemplo 44

1-óxido de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Una solución del producto del Ejemplo 43B (50 mg, 0,16 mmol) en metanol (3 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (70-75%; 39 mg, 0,16 mmol; Aldrich). Después de 30 minutos el baño de hielo se eliminó y se continuó la
 20 agitación durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix de 15 g, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo) para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,85 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,20 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,37 (s, 1 H), 2,77 (s, 2 H), 3,50 - 3,59 (m, 4 H), 3,63 - 3,72 (m, 2 H), 5,49
 25 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 3 H), 7,82 - 7,88 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

fumarato de (4r)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

30 Ejemplo 45A

complejo (4r)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (500 mg, 2,99 mmol) y 2-cloro-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (600 mg, 3,05 mmol; WO 2003094831) de acuerdo con el
 35 Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,87 - 2,08 (m, 5 H), 2,51 (s, 2 H), 3,00 (dd, J=13,4, 1,2 Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 5,31 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 3 H), 7,80 - 7,85 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 45B

(4r)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 45A (960 mg, 2,90 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,76 (s, 1 H), 2,06 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 4 H), 3,04 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,45 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 5,37 (s, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 45Cfumarato de (4r)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 45B (860 mg, 2,74 mmol) y ácido fumárico (318 mg, 2,74 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,06 - 2,32 (m, 5 H), 2,70 (s, 2 H), 3,49 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,80 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 5,42 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 3 H), 7,82 - 7,88 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 314 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₁₉NO₃S·C₄H₄O₄: C, 58,73; H, 5,40; N, 9,78; Encontrado: C, 58,79; H, 5,52; N, 9,70.

Ejemplo 46p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 46Acomplejo (4s)-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (254 mg, 1,5 mmol) y 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol (402 mg, 1,5 mmol; WO 2003044020) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,26 (s, 1 H), 1,74 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,22 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,33 (m, 6 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H), 7,08 - 7,24 (m, 2 H), 7,76 - 7,96 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 46Bp-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El producto del Ejemplo 46A (204 mg, 0,59 mmol) se protegió de acuerdo con el Método C y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,99 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 4 H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,85 - 7,95 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 332 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS·C₇H₈O₃S: C, 57,24; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 56,08; H, 5,16; N, 8,31.

Ejemplo 47

p-toluensulfonato de (4r)-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

5 Ejemplo 47A

complejo (4r)-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (203 mg, 1,22 mmol) y 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol (316 mg, 1,22 mmol; véase WO 2003044020) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 346 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 47B

p-toluensulfonato de (4r)-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El producto del Ejemplo 47A (204 mg, 0,59 mmol) se protegió de acuerdo con el Método C y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,05 - 2,32 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,71 (s, 2 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,81 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 4 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,90 (dd, J=8,9, 5,2 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 332 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS·C₇H₈O₃S: C, 57,21; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 55,19; H, 5,40; N, 8,02.

25

Ejemplo 48

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(3-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

30 Ejemplo 48A2-Bromo-5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol

Una suspensión bajo agitación vigorosa de bromuro de cobre (II) (1,37 g, 0,615 mmol; Acros) y nitrito de amilo (1,20 g, 10,2 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se trató con 5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamina (1,00 g, 0,512 mmol; Aldrich), se agregó en porciones. La mezcla se agitó durante la noche, se neutralizó con cloruro de amonio saturado, y se extrajo con éter (2×). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix 12 g, gradiente 5-85% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,57

35

(td, J=8,1, 5,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 259/261 (M+H)+.

Ejemplo 48B

complejo (4s)-4-[5-(3-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-

5 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (257 mg, 1,5 mmol) y el producto del Ejemplo 48A (398 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,26 (s, 1 H), 1,74 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,22 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,33 (m, 6 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H), 7,10 - 7,25 (m, 1 H), 7,37 - 7,53 (m, 1 H), 7,54 - 7,70 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 346 (M+H)+.

Ejemplo 48C

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(3-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El producto del Ejemplo 48B (245 mg, 0,71 mmol) se protegió de acuerdo con el Método C y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,99 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 4 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 332 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS·C₇H₈O₃S: C, 57,24; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 56,97; H, 4,90; N, 8,22.

Ejemplo 49

p-toluensulfonato de (4r)-4-[5-(3-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 49A

complejo (4r)-4-[5-(3-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (203 mg, 1,38 mmol) y el producto del Ejemplo 48A (398 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 346 (M+H)+.

Ejemplo 49B

p-toluensulfonato de (4r)-4-[5-(3-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El producto del Ejemplo 49A (245 mg, 0,71 mmol) se protegió de acuerdo con el Método C y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,05 - 2,32 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,71

(s, 2 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,81 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 4 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,90 (dd, J=8,9, 5,3 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 332 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS·C₇H₈O₃S: C, 57,21; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 55,19; H, 5,40; N, 8,02.

5

Ejemplo 50

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

10

Ejemplo 50A

complejo (4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (131 mg, 0,785 mmol) y 2-bromo-5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol (200 mg, 0,714 mmol; véase WO 2003044020) de acuerdo con el Método B, con purificación por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix 80 g 40x120 mm, gradiente 5-95% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,73 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,24 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 3,18 - 3,27 (m, 6 H), 5,36 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 6,64 (ddd, J=3,4, 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J=3,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,46 (ddd, J=8,6, 0,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1 H), 8,04 - 8,07 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H). MS (+ESI) m/z= 353 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 50B

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

25

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 50A (140 mg, 0,38 mmol) de acuerdo con el Método D, y luego se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,99 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,29 - 2,40 (m, 5 H), 2,73 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,63 - 3,79 (m, 4 H), 5,47 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J=3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,34 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,49 (ddd, J=8,6, 0,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J=8,3, 2,0, 1,9 Hz, 2 H), 8,04 (dd, J=1,7, 0,7 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 353 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₀N₄OS·C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 59,12; H, 5,42; N, 10,61; Encontrado: C, 58,77; H, 5,11; N, 10,35.

35

Ejemplo 51

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

40

Ejemplo 51A

(4s)-4-[5-(1H-Indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (100 mg, 0,316 mmol) y ácido indol-6-borónico (102 mg, 0,632 mmol; Frontier) de acuerdo con el Método F: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,71 (s, 1 H), 1,92 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,26 - 2,37 (m, 5 H), 3,12 - 3,22 (m, 5 H), 5,33 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z= 353 (M+H)⁺.

Ejemplo 51B

10 p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 51A (18 mg, 0,052 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,99 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 5 H), 2,73 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,64 - 3,78 (m, 4 H), 5,49 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J=3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J=8,3, 2,0, 1,9 Hz, 2 H), 7,89 - 7,92 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z= 353 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₀N₄O₅·C₇H₈O₃S·1,5H₂O: C, 56,61; H, 5,66; N, 10,16; Encontrado: C, 56,65; H, 5,49; N, 9,89.

20

Ejemplo 52

p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(1H-Indol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (190 mg, 0,60 mmol) y ácido indol-4-borónico (192 mg, 1,19 mmol; Frontier) de acuerdo con el Método F, y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, J=13,5 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,04 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 3 H), 7,43 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 354 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₀N₄O₅·C₇H₈O₃S: C, 59,92; H, 5,38; N, 10,68; Encontrado: C, 56,90; H, 5,11; N, 10,13.

25

30

Ejemplo 53

35 p-toluensulfonato de (4s)-4-[5-(Benzotien-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (193 mg, 0,60 mmol) y 2-(benzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (317 mg, 0,74 mmol; Maybridge) de acuerdo con el Método F, y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz,

40

metanol-D4) □ ppm 1,96 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,22 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,49 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 3 H), 7,85 (dd, J=8,4, 1,7 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=1,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH3) m/z= 370 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₁₉N₃O₅S₂·C₇H₈O₃S: C, 57,65; H, 5,02; N, 7,76; Encontrado: C, 56,45; H, 4,59; N, 7,45.

Ejemplo 54

10 bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 54A

15 (4s)-4-[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (120 mg, 0,38 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (335 mg, 0,77 mmol; JP 2005232071) de acuerdo con el Método F: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,16 (dd, J=6,8, 3,0 Hz, 6 H), 7,29 - 7,38 (m, 9 H), 20 7,87 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H). MS (DCI/NH3) m/z= 546 (M+H)⁺.

Ejemplo 54B

25 bis(p-toluensulfonato) de (4s)-4-[5-(Pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 54A (100 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método L, y luego se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D4) □ ppm 1,99 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,71 (d, J=8,1 Hz, 30 2 H), 8,09 (br.s, 2 H). MS (DCI/NH3) m/z= 304 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇N₅O₅·C₇H₈O₃S: C, 53,03; H, 5,30; N, 14,73; Encontrado: C, 52,48; H, 5,03; N, 14,46.

Ejemplo 55

35 p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 55A

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

40 Una solución de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (1,00 g, 4,10 mmol; preparado

como se describe en Yasuda, T.; Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. *Macromolecules* 2005, 38, 1500) y fenol (188 mg, 2,00 mmol; Aldrich) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) se trató con carbonato de cesio (2,0 g, 6,0 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo, se filtró a través de Celite, y el residuo se purificó por cromatografía flash (columna de gel de sílice Analogix 40×120 mm 80 g, cloroformo) para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 7,28 - 7,35 (m, 3 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 257/259 (M+H)+.

Ejemplo 55B

10 (4s)-4-(5-Fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El acoplamiento del producto del Ejemplo 10A (100 mg, 0,599 mmol) y el producto del Ejemplo 55A (180 mg, 0,700 mmol) se llevó a cabo de acuerdo con el Método A, y el producto resultante se convirtió al compuesto del título usando los procedimientos del Método C y luego usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,29 (d, J=13,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,66 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,74 (m, 4 H), 5,41 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 3 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 330 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₇H₁₉N₃O₂S·C₇H₈O₃S·0,5H₂O: C, 56,45; H, 5,53; N, 8,23; Encontrado: C, 56,11; H, 5,38; N, 8,02.

20

Ejemplo 56

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-tert-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

25 Ejemplo 56A

complejo (4s)-4-(5-tert-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (515 mg, 3,1 mmol) y 2-bromo-5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol (682 mg, 3,1 mmol; véase JP 58140084) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,26 (s, 1 H), 1,42 (s, 9H), 1,74 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,22 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,33 (m, 6 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 308 (M+H)+.

Ejemplo 56B

35 p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-tert-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 56A (929 mg, 3,02 mmol) de acuerdo con el Método C, y luego se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,42 (s, 9H) 1,99 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36

(s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 294 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₃N₃OS·C₇H₈O₃S: C, 56,75; H, 6,71; N, 9,02; Encontrado: C, 56,62; H, 6,81; N, 8,98.

5

Ejemplo 57

p-toluensulfonato de (4r)-4-(5-tert-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

10

Ejemplo 57A

complejo (4r)-4-(5-tert-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (200 mg, 1,2 mmol) y 2-bromo-5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol (270 mg, 1,2 mmol; véase JP 58140084) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,42 (s, 9H), 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 308 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 57B

p-toluensulfonato de (4r)-4-(5-tert-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

20

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 57A (106 mg, 0,34 mmol) de acuerdo con el Método C, y luego se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,42 (s, 9H), 2,05 - 2,32 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,71 (s, 2 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,81 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 294 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₃N₃OS·C₇H₈O₃S: C, 56,75; H, 6,71; N, 9,02; Encontrado: C, 54,04; H, 6,43; N, 8,41.

25

30

Ejemplo 58

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 58A

complejo (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

35

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (100 mg, 0,599 mmol) y 2-bromo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (148 mg, 0,658 mmol; Vachl, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157) de acuerdo con el Método A, y luego se convirtió a la amina libre usando el procedimiento del Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,71 (s, 1

40

H), 1,94 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,25 - 2,37 (m, 4 H), 3,09 - 3,21 (m, 4 H), 5,25 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 298 (M+H)+.

Ejemplo 58B

p-toluensulfonato de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 58A (77 mg, 1,77 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,00 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 5 H), 2,73 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,63 - 3,80 (m, 4 H), 5,36 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,51 - 7,63 (m, 3 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H), 7,92 - 7,99 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 298 (M+H)+.

Ejemplo 59

p-toluensulfonato de (4r)-4-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

15

Ejemplo 59A

complejo (4r)-4-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (100 mg, 0,599 mmol) y 2-bromo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (148 mg, 0,658 mmol; Vachl, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157) de acuerdo con el Método A, y luego se convirtió a la amina libre usando el procedimiento del Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,76 (s, 1 H), 2,05 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 2,19 - 2,30 (m, 4 H), 3,05 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,46 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 7,91 - 7,97 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 298 (M+H)+.

Ejemplo 59B

p-toluensulfonato de (4r)-4-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 59A (45 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,05 - 2,17 (m, 2 H), 2,21 - 2,34 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,53 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,82 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,27 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,50 - 7,63 (m, 3 H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,90 - 7,98 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 298 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₇H₁₉N₃O₂: C, 61,39; H, 5,80; N, 8,95; Encontrado: C, 61,11; H, 5,83; N, 8,91.

Ejemplo 60

p-toluensulfonato de (4s)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

40

Ejemplo 60A

complejo (4s)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (100 mg, 0,599 mmol) y 2-clorobenzotiazol (102 mg, 0,599 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,71 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,00 - 2,07 (m, 1 H), 2,25 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 3,18 - 3,35 (m, 6 H), 5,43 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 301 (M+H)⁺.

Ejemplo 60B

(4s)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 60A (180 mg, 0,60 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 - 2,35 (m, 4 H), 3,13 - 3,22 (m, 4 H), 5,43 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,25 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,37 (td, J=7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z= 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 60C

p-toluensulfonato de (4s)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 60B (131 mg, 0,457 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,97 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 5 H), 2,71 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,64 - 3,78 (m, 4 H), 5,57 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,28 (td, J=7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,40 (td, J=7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,71 (dt, J=8,4, 1,9 Hz, 2 H), 7,74 - 7,78 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z= 287 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₂OS·C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 59,77; H, 5,76; N, 6,06; Encontrado: C, 59,63; H, 5,81; N, 5,76.

Ejemplo 61

p-toluensulfonato de (4r)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 61A

complejo (4r)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (100 mg, 0,599 mmol) y 2-clorobenzotiazol (102 mg, 0,599 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,90 - 2,09 (m, 5 H), 2,46 (s, 2 H), 2,99 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,48 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,33 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,24 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 61B

(4r)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 61A (180 mg, 0,60 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,72 - 1,80 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 4 H), 3,03 (dd, J=13,1, 1,2 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,46

(d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,41 - 5,48 (m, 1 H), 7,25 (td, J=7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,37 (td, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (dt, J=8,1, 0,7 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=7,6, 1,2 Hz, 1 H) MS (+ESI) m/z= 287 (M+H)+.

Ejemplo 61C

5 p-toluensulfonato de (4r)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 61B (123 mg, 0,429 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,69 (s, 2 H), 3,50 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,80 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,49 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,28 (td, J=7,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,40 (td, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,63 - 7,79 (m, 4 H) MS (+ESI) m/z= 287 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₂OS·C₇H₈O₃S: C, 60,24; H, 5,71; N, 6,11; Encontrado: C, 60,36; H, 5,73; N, 6,18.

Ejemplo 62

15 p-toluensulfonato de (4s)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 62A

20 complejo (4s)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (102 mg, 0,610 mmol) y 2,6-diclorobenzotiazol (122 mg, 0,599 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,72 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 2,24 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,48 (s, 2 H), 3,17 - 3,34 (m, 6 H), 5,41 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 335/337 (M+H)+.

Ejemplo 62B

30 (4s)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 62A (184 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,65 (s, 1 H), 1,79 - 1,89 (m, 2 H), 2,19 - 2,35 (m, 4 H), 3,12 - 3,22 (m, 4 H), 3,27 - 3,36 (m, 2 H), 5,43 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 62C

35 p-toluensulfonato de (4s)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 62B (138 mg, 0,430 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,97 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 5 H), 2,71 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63 - 3,78 (m, 4 H), 5,58

(t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 321/323 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₆H₁₇CIN₂OS·C₇H₈O₃S: C, 56,03; H, 5,11; N, 5,68; Encontrado: C, 56,12; H, 5,14; N, 5,65.

5 Ejemplo 63

p-toluensulfonato de (4r)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 63A

10 complejo (4r)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-
borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (102 mg, 0,610 mmol) y 2,6-diclorobenzotiazol (122 mg, 0,599 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,88 - 2,10 (m, 5 H), 2,45 (s, 2 H), 2,99 (dd, J=13,2, 1,4 Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,31 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 321/323 (M+H-BH₃)⁺.

Ejemplo 63B

20 (4r)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 63A (190 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,98 - 2,23 (m, 5 H), 3,00 (dd, J=13,2, 1,0 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,51 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 321/323 (M+H)⁺.

Ejemplo 63C

p-toluensulfonato de (4r)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

30 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 63B (152 mg, 0,474 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,68 (s, 2 H), 3,50 (d, J=11,9 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,79 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 5,50 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, J=8,3, 2,0, 1,9 Hz, 2 H), 7,81 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 321/323 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₇CIN₂OS·C₇H₈O₃S·0,4H₂O: C, 55,22; H, 5,20; N, 5,60; Encontrado: C, 55,00; H, 5,19; N, 5,64.

Ejemplo 64

40 p-toluensulfonato de (4s)-4-(Benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 64Acomplejo (4s)-4-(Benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (103 mg, 0,616 mmol) y 2-clorobenzoxazol (100 mg, 0,86 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método A: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,74 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,27 (d, J=12,9 Hz, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 3,19 - 3,34 (m, 6 H), 5,29 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,48 (dd, J=7,5, 1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 64B10 (4s)-4-(Benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 64A (141 mg, 0,496 mmol) de acuerdo con el Método D: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,71 (s, 1 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 2,23 - 2,36 (m, 4 H), 3,11 - 3,22 (m, 4 H), 3,32 - 3,39 (m, 2 H), 5,32 (t, J=2,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 271 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 64Cp-toluensulfonato de (4s)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 64B (124 mg, 0,459 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (87 mg, 0,46 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,00 (d, J=13,2 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,29 - 2,41 (m, 5 H), 2,72 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,63 - 3,80 (m, 4 H), 5,43 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,18 - 7,34 (m, 4 H), 7,45 (dd, J=7,5, 1,4 Hz, 2 H), 7,71 (ddd, J=8,3, 2,0, 1,9 Hz, 2 H). MS (+ESI) m/z= 271 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₂O₂·C₇H₈O₃S·H₂O: C, 59,98; H, 6,13; N, 6,08; Encontrado: C, 59,77; H, 6,18; N, 6,33.

25 Ejemplo 65clorhidrato de (4s)-4-N-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-aminaEjemplo 65A(4s)-4-N-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina30 Ejemplo 65B(4r)-4-N-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ona (1,51 g, 10 mmol; véase Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080) en HOAc (50 mL) se trató con 3-amino-6-cloropiridina (1,90 g, 15 mmol; Aldrich), Na₂SO₄ anhidro (18,5 g, 0,13 mol; Aldrich), y NaBH(OAc)₃ (4,22 g, 20 mmol; Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez completa la reacción, el sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se basificó cuidadosamente con Na₂CO₃ acuoso saturado (pH 10), se extrajo con CHCl₃ (3×100 mL), y los extractos combinados se purificaron por cromatografía flash [gel de sílice, hidróxido de amonio-metanol-cloroformo

(2:10:90)] para dar los compuestos del título:

Ejemplo 65A (4s) estereoisómero: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,74 - 1,94 (m, 4 H), 1,97 - 2,10 (m, 2 H), 2,18 - 2,43 (m, 2 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 4 H), 3,78 (s, 1 H), 6,84 - 7,36 (m, 2 H), 7,69 - 7,94 (m, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 264/266 (M+H)⁺.

Ejemplo 65B (4r) estereoisómero: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,71 - 1,93 (m, 4 H), 2,02 - 2,26 (m, 4 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,08 - 3,16 (m, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 3,67 (s, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,74 (d, J=3,05 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z=264 (M+H)⁺. 266 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 65C

clorhidrato de (4s)-4-N-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65A (100 mg, 0,38 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,81 - 2,10 (m, 2 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 2,23 - 2,48 (m, 4 H), 3,50 - 3,60 (m, 2 H), 3,64 - 3,81 (m, 4 H), 3,98 (s, 1 H), 7,36 - 7,56 (m, 2 H), 7,98 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 264/266 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₈ClN₃·1,15HCl·1,65H₂O: C, 50,13; H, 6,75; N, 12,53; Encontrado: C, 50,01; H, 6,35; N, 12,15.

20

Ejemplo 66

triclорhidrato de (4r)-4-N-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65B (100 mg, 0,38 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,08 - 2,52 (m, 7 H), 3,40 - 3,61 (m, 4 H), 3,75 - 3,90 (m, 3 H), 7,54 - 7,68 (m, 2 H), 8,03 (d, J=3,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 264/266 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₈ClN₃·3,15HCl·1,2H₂O: C, 42,01; H, 5,93; N, 10,50; Encontrado: C, 42,29; H, 5,56; N, 10,10.

25

Ejemplo 67

diclorhidrato de (4s)-4-N-(6-Fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

30

Ejemplo 67A

(4s)-4-N-(6-Fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65A (200 mg, 0,76 mmol) y ácido fenilborónico (121 mg, 1,0 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,58 - 1,77 (m, 1 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 2,16 - 2,42 (m, 3 H), 3,06 - 3,41 (m, 7 H), 3,75 (s, 1 H), 7,17 (dd, J=8,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 3 H), 7,73 - 7,83 (m, 2 H), 8,09 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 306 (M+H)⁺.

35

40

Ejemplo 67B

diclorhidrato de (4s)-4-N-(6-Fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 67A (150 mg, 0,49 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93 - 2,08 (m, 2 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,26 - 2,51 (m, 4 H), 3,55 - 3,63 (m, 2 H), 3,66 - 3,82 (m, 4 H), 4,12 - 4,19 (m, 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 3 H), 7,76 - 7,85 (m, 2 H), 7,99 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 306 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₀H₂₃N₃·2HCl·0,9H₂O: C, 60,25; H, 7,08; N, 9,58; Encontrado: C, 60,24; H, 6,92; N, 9,47.

10 Ejemplo 68

diclorhidrato de (4s)-4-N-[6-(Indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Ejemplo 68A

15 (4s)-4-N-[6-(Indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65A (200 mg, 0,76 mmol) y ácido 5-indolilborónico (160 mg, 1,0 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 2,21 - 2,39 (m, 2 H), 3,13 - 3,17 (m, 2 H), 3,18 - 3,30 (m, 4 H), 3,77 - 3,86 (m, 1 H), 6,49 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J=8,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,06 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 68B

25 diclorhidrato de (4s)-4-N-[6-(Indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 68A (110 mg, 0,32 mmol) de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,88 - 2,07 (m, 2 H), 2,13 - 2,28 (m, 1 H), 2,28 - 2,51 (m, 4 H), 3,55 - 3,63 (m, 2 H), 3,68 - 3,83 (m, 4 H), 4,09 - 4,14 (m, 1 H), 6,62 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,97 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 1 H), 8,03 - 8,16 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 345 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₀H₂₃N₃·2HCl·2,5H₂O: C, 57,14; H, 6,76; N, 12,12; Encontrado: C, 57,22; H, 6,63; N, 11,77.

35 Ejemplo 69

diclorhidrato de (4s)-4-N-(5-Bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Ejemplo 69A

40 (4s)-4-N-(5-Bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir de 1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ona (1,51 g, 10 mmol; véase Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080) y 3-amino-5-bromopiridina (2,06 g, 12 mmol; Aldrich) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65A: 1H RMN (300 MHz, metanol-D4) □ ppm 1,81 - 1,99 (m, 2 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,17 - 2,40 (m, 4 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,53 - 3,66 (m, 4 H), 3,91 (s, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 1 H), 7,84 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH3) m/z= 308/310 (M+H)+.

Ejemplo 69B

diclorhidrato de (4s)-4-N-(5-Bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (50 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el Método H: 1H RMN (300 MHz, metanol-D4) □ ppm 1,89 - 2,04 (m, 2 H), 2,15 - 2,49 (m, 5 H), 3,53 - 3,61 (m, 2 H), 3,64 - 3,81 (m, 4 H), 4,08 [s (br.), 1 H], 8,03 (dd, J=2,37, 1,70 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=2,37 Hz, 1 H). MS (DCI/NH3) m/z= 308/310 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₄H₁₈BrN₃·2HCl·1,1H₂O: C, 41,94; H, 5,58; N, 10,48; Encontrado: C, 42,13; H, 5,26; N, 10,13.

Ejemplo 70

(4s)-4-N-[5-(Indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (150 mg, 0,50 mmol) y ácido 5-indolilborónico (160 mg, 1,0 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: 1H RMN (300 MHz, metanol-D4) □ ppm 1,59 - 1,77 (m, 1 H), 1,79 - 1,93 (m, 2 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 2,28 - 2,32 (m, 2 H), 3,10 - 3,32 (m, 6 H), 3,88 (s, 1 H), 6,51 (dd, J=3,0, 0,7 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,36 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=1,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH3) m/z= 345 (M+H)+.

Ejemplo 71

bis(trifluoroacetato) de (4s)-4-N-[5-(Indol-6-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmol) y ácido 6-indolilborónico (130 mg, 0,807 mmol; Frontier) de acuerdo con el Método F, con purificación por HPLC usando condiciones ácidas para dar la sal trifluoroacetato: 1H RMN (300 MHz, metanol-D4) □ ppm 1,95-2,04 (m, 2 H), 2,18 - 2,45 (m, 5 H), 3,59 (m, 2 H), 3,72 (m, 4 H), 4,15 (s, 1 H), 6,53 (dd, J=3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,68 - 7,77 (m, 2 H), 8,03 - 8,07 (m, 1 H), 8,10 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=1,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH3) m/z= 345 (M+H)+. Análisis calculado para C₂₂H₂₄N₄·2,3C₂HF₃O₂·H₂O: C, 51,22; H, 4,41; N, 8,98; Encontrado: C, 51,17; H, 4,75; N, 8,98.

Ejemplo 72

fumarato de (4s)-4-N-[5-(Indol-4-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-

amina

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmol) y ácido 4-indolilborónico (130 mg, 0,807 mmol; Frontier) de acuerdo con el Método F, y luego se convirtió a la sal fumarato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,90-1,95 (m, 2 H), 2,15-2,19 (m, 1 H), 2,32-2,45 (m, 4 H), 3,50-3,58 (m, 2 H), 3,62-3,73 (m, 4 H), 4,04 (s, 1 H), 6,56 (dd, J=3,2, 0,8 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,09 (dd, J=7,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,32 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 2 H), 8,04 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=1,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 345 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₄N₄·1,5C₄H₄O₄·0,7H₂O: C, 63,31; H, 5,96; N, 10,55; Encontrado: C, 63,05; H, 5,95; N, 10,74.

Ejemplo 73

fumarato de (4s)-4-N-[5-(3-Metilfenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decan-4-amina

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmol) y ácido m-tolilborónico (110 mg, 0,808 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método F, y luego se convirtió a la sal fumarato usando el procedimiento del Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 2,08 - 2,26 (m, 1 H), 2,27 - 2,40 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 3,60 - 3,80 (m, 4 H), 3,97 - 4,08 (m, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 7,17 - 7,59 (m, 5 H), 7,93 - 8,18 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 320 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₁H₂₅N₃·2C₄H₄O₄·1,6H₂O: C, 60,01; H, 6,29; N, 7,24; Encontrado: C, 59,88; H, 6,55; N, 7,54.

Ejemplo 74

bis(trifluoroacetato) de (4s)-4-N-[5-(3-Clorofenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmol) y ácido m-clorofenil-borónico (101 mg, 0,650 mmol; Aldrich) de acuerdo con el procedimiento del Método F: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,86 - 2,06 (m, 2 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,26 - 2,54 (m, 4 H), 3,53 - 3,65 (m, 2 H), 3,64 - 3,83 (m, 4 H), 4,14 (s, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,10-8,24 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z= 340/342 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₀H₂₂N₃Cl·2,5C₂F₃O₂H·1,2H₂O: C, 46,44; H, 4,19; N, 6,50; Encontrado: C, 46,23; H, 4,17; N, 6,67.

Ejemplo 75

bis(trifluoroacetato de) (4s)-4-N-[5-(3-Clorofenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmol) y

ácido m-clorofenil-borónico (101 mg, 0,650 mmol; Aldrich) de acuerdo con el procedimiento del Método F: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,88 - 2,11 (m, 2 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 2,27 - 2,49 (m, 4 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 3,65 - 3,87 (m, 4 H), 4,07 - 4,28 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H), 7,78 (dt, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 416/418 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₆H₂₆N₃Cl·2,2C₂HF₃O₂: C, 54,76; H, 4,26; N, 6,30; Encontrado: C, 54,75; H, 4,15; N, 6,12.

10 Ejemplo 76

clorhidrato de (4s)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 76A

complejo (4s)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (84,2 mg, 0,51 mmol) y 3-fluoropiridina (66 □L, 0,77 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,65-1,69 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,26-2,31 (m, 4 H), 3,19-3,27 (m, 6 H), 4,58 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,23-7,24 (m, 2 H), 8,25-8,27 (m, 1 H), 8,34-8,36 (m, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 76B

20 clorhidrato de (4s)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 76A (69,8 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94-1,99 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,35-2,38 (m, 2 H), 2,55 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,64-3,77 (m, 4 H), 5,15 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=9,0, 5,6 Hz, 1 H), 8,34-8,38 (m, 1 H), 8,50 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 231 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₈N₂O·2,05 HCl: C, 55,12; H, 6,62; N, 9,18; Cl, 23,82. Encontrado: C, 54,91; H, 6,79; N, 9,04; Cl, 23,59.

Ejemplo 77

30 clorhidrato de (4s)-4-[(1-Oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 77A

complejo (4s)-4-[(1-Oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (85,2 mg, 0,51 mmol) y N-óxido de 3-fluoropiridina (87,2 mg, 0,77 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,19-2,26 (m, 4 H), 3,15-3,27 (m, 6 H), 4,54 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=8,7, 6,4 Hz, 1 H), 7,91-7,93 (m, 1 H), 8,00 (t, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 261 (M+H)⁺.

Ejemplo 77B

clorhidrato de (4s)-4-[(1-Oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

40 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 77A (100,4 mg, 0,39 mmol) de

acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,53 (s ancho, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,64-3,76 (m, 4 H), 5,08 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J=8,8$, 6,1 Hz, 1 H), 7,88 (ddd, $J=8,8$, 2,4, 1,0 Hz, 1 H), 8,37 (ddd, $J=6,1$, 1,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,66 (app t, $J=2,0$ Hz, 1 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z=$ 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$: C, 50,95; H, 6,47; N, 8,49; Cl, 21,48. Encontrado: C, 51,18; H, 6,39; N, 8,48; Cl, 21,27.

Ejemplo 78

clorhidrato de (4r)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

10 Ejemplo 78A

complejo (4r)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (85,0 mg, 0,51 mmol) y 3-fluoropiridina (66 $\square$ L, 0,77 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo- D) $\square$ ppm 1,83-1,87 (m, 2 H), 1,99-2,14 (m, 3 H), 2,26 (s ancho, 2 H), 2,29-2,96 (m, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 3,49-3,53 (m, 2 H), 4,44 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,23-7,24 (m, 2 H), 8,26 (t, $J=3,0$ Hz, 1 H), 8,33-8,34 (m, 1 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z=$ 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 78B

clorhidrato de (4r)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 78A (81,0 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 2,12-2,16 (m, 2 H), 2,25-2,29 (m, 2 H), 2,54 (s ancho, 2 H), 3,47-3,51 (m, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,83-3,87 (m, 2 H), 5,07 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 8,05 (dd, $J=8,72$, 5,55 Hz, 1 H), 8,37-8,41 (m, 1 H), 8,50-8,52 (m, 1 H), 8,79 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z=$ 231 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 2,1 \text{HCl}$: C, 54,80; H, 6,60; N, 9,13; Cl, 24,26. Encontrado: C, 54,72; H, 6,87; N, 9,06; Cl, 24,37.

Ejemplo 79

clorhidrato de (4s)-4-[(2-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 79A

30 complejo (4s)-4-[(2-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (85,1 mg, 0,51 mmol) y 2-cloro-3-fluoropiridina (141,6 mg, 1,08 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo- D) $\square$ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,26 (s ancho, 2 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 3,16-3,28 (m, 6 H), 4,62 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,20-7,21 (m, 2 H), 8,04-8,06 (m, 1 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z=$ 294 ($\text{M}+\text{NH}_3-\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 79B

clorhidrato de (4s)-4-[(2-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 79A (110,6 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H),

2,22 (s ancho, 1 H), 2,41-2,48 (m, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 3,62-3,74 (m, 4 H), 5,02 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=8,3, 4,8 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J=8,1, 1,4 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 265 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O·1,65 HCl·0,4 H₂O: C, 50,63; H, 5,90; N, 8,43; Cl, 28,29. Encontrado: C, 50,80; H, 5,66; N, 8,43; Cl, 28,29.

Ejemplo 80

clorhidrato de (4s)-4-[(2-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 80A

10 complejo (4s)-4-[(2-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (88,0 mg, 0,53 mmol) y 2-bromo-3-fluoropiridina (146,3 mg, 0,83 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,27 (s ancho, 2 H), 2,38-2,42 (m, 2 H), 3,17-3,29 (m, 6 H), 4,64 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,13-7,16 (m, 1 H), 7,20-7,24 (m, 15 1 H), 8,04 (dd, J=4,4, 1,6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 80B

clorhidrato de (4s)-4-[(2-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 80A (92,7 mg, 0,29 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,44-2,49 (m, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 5,05 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=8,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=4,8, 1,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇BrN₂O·2 HCl: C, 44,00; H, 5,01; N, 7,33. Encontrado: C, 44,00; H, 5,16; N, 7,23.

25 Ejemplo 81

clorhidrato de (4s)-4-[(4-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 81A

complejo (4s)-4-[(4-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (81,0 mg, 0,49 mmol) y 4-cloro-3-fluoropiridina (131,7 mg, 1,00 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 1 H), 2,31-2,38 (m, 4 H), 3,16-3,28 (m, 6 H), 4,69 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 294 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 81B

35 clorhidrato de (4s)-4-[(4-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 81A (88,6 mg, 0,32 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96-2,00 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,40-2,44 (m, 2 H), 2,57 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,66-3,77 (m, 4 H), 5,21 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H). MS

(DCI/NH₃) m/z= 265 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O·1,75 HCl·1,65 H₂O: C, 46,93; H, 6,20; N, 7,82; Cl, 27,21. Encontrado: C, 47,03; H, 5,90; N, 7,82; Cl, 26,92.

Ejemplo 82

5 clorhidrato de (4s)-4-[(4-Metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 82A

complejo (4s)-4-[(4-Metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (82,7 mg, 0,50 mmol) y 3-fluoro-4-metilpiridina (117,7 mg, 1,06 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,24-2,31 (m, 7 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 4,65 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,13-8,14 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 259 (M+H)⁺.

Ejemplo 82B

clorhidrato de (4s)-4-[(4-Metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

15 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 82A (46,0 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,97-2,02 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,58-2,60 (m, 5 H), 3,60 (s, 2 H), 3,69-3,79 (m, 4 H), 5,18 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 245 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₀N₂O·2 HCl·1,15 H₂O: C, 53,31; H, 7,25; N, 8,29; Cl, 20,98. Encontrado: C, 53,34; H, 7,27; N, 8,31; Cl, 20,81.

Ejemplo 83

clorhidrato de (4s)-4-{[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

25 Ejemplo 83A

complejo (4s)-4-{[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (86,0 mg, 0,52 mmol) y 3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (139,1 mg, 0,84 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,04 (s ancho, 1 H), 2,26-2,35 (m, 4 H), 3,20-3,31 (m, 6 H), 4,82 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,39-8,43 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 83B

35 clorhidrato de (4s)-4-{[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 83A (76,3 mg, 0,24 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,57 (s ancho, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,65-3,71 (m, 4 H), 5,22 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 299 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₁₇F₃N₂O·1,15 HCl·0,55 H₂O:

40

C, 51,45; H, 5,54; N, 8,00; Cl, 11,64. Encontrado: C, 51,60; H, 5,72; N, 8,03; Cl, 11,59.

Ejemplo 84

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

5

Ejemplo 84A

complejo (4s)-4-[(5-Fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (84,2 mg, 0,50 mmol) y 3,5-difluoropiridina (100,2 mg, 0,87 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,24-2,27 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 4,58 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,98 (dt, J=10,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,18-8,19 (m, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 263 (M+H)⁺.

Ejemplo 84B

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 84A (105,8 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,54 (s ancho, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,65-3,76 (m, 4 H), 5,10 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,09 (dt, J=10,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J=2,3, 1,4 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=2,3 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 249 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇FN₂O·1,85 HCl: C, 53,25; H, 6,02; N, 8,87; Cl, 20,77. Encontrado: C, 53,03; H, 5,97; N, 8,87; Cl, 20,48.

Ejemplo 85

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 85A

complejo (4s)-4-[(5-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (85,9 mg, 0,51 mmol) y 3,5-dicloropiridina (108,0 mg, 0,73 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,23-2,27 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 4,58 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,23-7,25 (m, 1 H), 8,23-8,24 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 279 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 85B

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 85A (57,7 mg, 0,21 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,51 (s ancho, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 5,06 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 8,09-8,10 (m, 1 H), 8,45 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=2,38 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 265 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O·2 HCl: C, 49,80; H, 5,67; N, 8,30; Cl, 31,50. Encontrado: C, 49,64; H, 5,82; N, 8,15; Cl, 31,30.

40

Ejemplo 86

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 86Acomplejo (4s)-4-[(5-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (85,3 mg, 0,51 mmol) y 3-bromo-5-fluoropiridina (141,8 mg, 0,81 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,23-2,26 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 4,57 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,39-7,40 (m, 1 H), 8,26 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 86Bclorhidrato de (4s)-4-[(5-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 86A (105,1 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,51 (s ancho, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,64-3,75 (m, 4 H), 5,07 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 8,26-8,27 (m, 1 H), 8,55-8,62 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇BrN₂O·1,85 HCl: C, 44,54; H, 5,06; N, 7,42. Encontrado: C, 44,51; H, 4,99; N, 7,36.

Ejemplo 87clorhidrato de (4s)-4-[(5-Iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 87Acomplejo (4s)-4-[(5-Iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (86,3 mg, 0,52 mmol) y 3-fluoro-5-iodopiridina (186,1 mg, 0,84 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,23-2,26 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 4,56 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,57-7,57 (m, 1 H), 8,28 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J=1,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 87Bclorhidrato de (4s)-4-[(5-Iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 87A (67,3 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,91-1,95 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,50 (s ancho, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,64-3,75 (m, 4 H), 5,07 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,43-8,45 (m, 1 H), 8,62 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,66 (d, J=1,6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 357 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇IN₂O·2,25 HCl: C, 38,30; H, 4,62; N, 6,34. Encontrado: C, 38,37; H, 4,43; N, 6,39.

Ejemplo 88clorhidrato de 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]nicotinamidaEjemplo 88Acomplejo 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]nicotinamida N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (86,0 mg, 0,52 mmol) y 5-fluoronicotinamida (102,0 mg, 0,73 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300

MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,04 (s ancho, 1 H), 2,23-2,26 (m, 4 H), 3,19-3,23 (m, 6 H), 4,58 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,54-7,56 (m, 1 H), 8,49 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,59 (d, J=1,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 88B

5 clorhidrato de 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-ilo]nicotinamida

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 88A (16,9 mg, 0,059 mmol) de acuerdo con el Método J: 1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94-1,99 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,57 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,67-3,77 (m, 4 H), 5,19 (t, J=3,39 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J=2,7, 1,4 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=1,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 274 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₁₉N₃O₂·2,65 HCl: C, 48,70; H, 5,90; N, 11,36. Encontrado: C, 48,45; H, 6,17; N, 11,44.

Ejemplo 89

15 clorhidrato de (4s)-4-{[5-(1H-Pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 89A

complejo (4s)-4-{[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

20 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 86A (83,6 mg, 0,26 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (155,3 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el Método K: 1H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,76-1,81 (m, 2 H), 1,90 (s ancho, 1 H), 2,23-2,26 (m, 4 H), 3,22-3,26 (m, 4 H), 3,34-3,39 (m, 2 H), 4,65 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,17-7,22 (m, 6 H), 7,32-7,37 (m, 9 H), 7,66 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,16 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 539 (M-BH₃+H)⁺.

Ejemplo 89B

clorhidrato de (4s)-4-{[5-(1H-Pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

30 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 89A (47,0 mg, 0,085 mmol) de acuerdo con el Método J: 1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,39-2,43 (m, 2 H), 2,57 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,68-3,78 (m, 4 H), 5,24 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,34 (s, 2 H), 8,47-8,48 (m, 1 H), 8,55 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=1,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 297 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₄O·2 HCl·2 H₂O: C, 50,38; H, 6,47; N, 13,82. Encontrado: C, 50,51; H, 6,57; N, 13,76.

Ejemplo 90

clorhidrato de (4s)-4-{[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

40 Ejemplo 90A

complejo (4s)-4-{[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 86A (102,7 mg, 0,32 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (94,7 mg, 0,46 mmol) de acuerdo con el Método K: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,04 (s ancho, 1 H), 2,28-2,32 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 3,97 (s, 3 H), 4,63 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,18 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 325 (M+H)⁺.

Ejemplo 90B

10 clorhidrato de (4s)-4-{[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 90A (92,2 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,38-2,42 (m, 2 H), 2,57 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,79 (m, 4 H), 3,98 (s, 3 H), 5,26 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,46-8,47 (m, 1 H), 8,57 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=1,6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 311 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₈H₂₂N₄O·2 HCl·1,55 H₂O: C, 52,57; H, 6,67; N, 13,62; Cl, 17,24. Encontrado: C, 52,79; H, 6,62; N, 13,44; Cl, 17,03.

20 Ejemplo 91

(4s)-4-{[5-(1H-Pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 91A

3-Fluoro-5-(1H-pirazol-1-il)piridina

25 Se suspendieron 3-Bromo-5-fluoropiridina (300 mg, 1,705 mmol), 1H-pirazol (180 mg, 2,64 mmol), acetilacetato férrico (181 mg, 0,511 mmol), óxido de cobre(II) (13,6 mg, 0,170 mmol) y carbonato de cesio (1,11 g, 3,41 mmol) en DMF (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 60 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (3×30 mL) y agua (100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (sulfato de sodio). Luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 6,55 - 6,65 (m, 1 H), 7,80 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 8,10 (dt, J=9,9, 2,3 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 163 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₈H₆FN₃·0,15CH₃OH: C, 61,99; H, 4,48; N, 32,42; Encontrado: C, 62,30; H, 4,12; N, 32,21.

Ejemplo 91B

bisclorhidrato de (4s)-4-{[5-(1H-Pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi}-1-

azatriciclo[3.3.1.1³.7]decano

El producto del Ejemplo 10A (23,7 mg, 0,142 mmol) y tert-butoxido de potasio (18,2 mg, 0,162 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (0,3 mL) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una solución del producto del Ejemplo 91A (22 mg, 0,135 mmol) en DMSO (0,3 mL) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentró bajo vacío y luego se procesó como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,98 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,41 (m, 2 H), 2,60 (s ancho, 2 H), 3,61 (s ancho, 2 H), 3,70 - 3,80 (m, 4 H), 5,33 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,65 - 6,71 (m, 1 H), 7,88 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,56 - 8,77 (m, 3 H), 9,04 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 297 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₄O·2HCl·1,6 H₂O: C, 51,29; H, 6,38; N, 14,07; Cl, 17,81; Encontrado: C, 51,21; H, 6,18; N, 13,87; Cl, 17,96.

20 Ejemplo 92

clorhidrato de (4s)-4-([5-(4-Clorofenil)piridin-3-il]oxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1³.7]decano

Ejemplo 92A

complejo (4s)-4-([5-(4-Clorofenil)piridin-3-il]oxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1³.7]decano N-borano

25 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 86A (82,6 mg, 0,26 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (66,3 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el Método K: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,28-2,32 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 4,66 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,35-7,37 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 4 H), 8,32 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 355 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 92B

clorhidrato de (4s)-4-([5-(4-Clorofenil)piridin-3-il]oxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1³.7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 92A (52,4 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,40-2,44 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,68-3,78 (m, 4 H), 5,26 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,58-7,62 (m, 2 H), 7,81-7,85 (m, 2 H), 8,51 (dd, J=2,7, 1,4 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=1,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 341 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₀H₂₁ClN₂O·2 HCl·1,5 H₂O: C, 54,50; H, 5,95; N, 6,36; Cl, 24,13. Encontrado: C, 54,80; H, 5,86; N, 6,31; Cl, 23,79.

Ejemplo 93clorhidrato de (4s)-4-(3,4'-Bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 93A5-Fluoro-3,4'-bipiridina

5 Se preparó a partir de 3-bromo-5-fluoropiridina (439,0 mg, 2,50 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (509,9 mg, 3,73 mmol) de acuerdo con el Método K, salvo que el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo, $R_f = 0,21$) en lugar de HPLC preparativa: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo- D) $\square$ ppm 7,50-7,51 (m, 2 H), 7,65 (dt, $J=9,1, 2,4$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 8,73-8,76 (m, 3 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 175$ (M+H)+.

Ejemplo 93Bcomplejo (4s)-4-(3,4'-Bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (84,0 mg, 0,50 mmol) y el producto del Ejemplo 93A (111,3 mg, 0,64 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo- D) $\square$ ppm 1,68-1,72 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 1 H), 2,30-2,32 (m, 4 H), 3,20-3,30 (m, 6 H), 4,68 (t, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,43-7,44 (m, 1 H), 7,48-7,50 (m, 2 H), 8,40 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 8,72-8,74 (m, 2 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 322$ (M+H)+.

Ejemplo 93Cclorhidrato de (4s)-4-(3,4'-Bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 93B (141,8 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,41-2,45 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,78 (m, 4 H), 5,31 (t, $J=3,39$ Hz, 1 H), 8,52-8,54 (m, 1 H), 8,57-8,60 (m, 2 H), 8,82 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H), 8,95 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H), 9,00-9,02 (m, 2 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 308$ (M+H)+. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 3 \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: C, 50,40; H, 6,23; N, 9,28. Encontrado: C, 50,70; H, 6,23; N, 9,23.

Ejemplo 94clorhidrato de (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 94Acomplejo (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 86A (101,0 mg, 0,31 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (53,1 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el Método K: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo- D) $\square$ ppm 1,68-1,73 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,30-2,32 (m, 4 H), 3,20-3,30 (m, 6 H), 4,70 (t, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,40-7,41 (m, 1 H), 8,44 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,98 (s, 2 H), 9,29 (s, 1 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 323$ (M+H)+.

Ejemplo 94Bclorhidrato de (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 94A (24,0 mg, 0,074 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,41-2,45(m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,78 (m, 4 H), 5,31 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 8,66-8,68 (m, 1 H), 8,88 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 9,26 (s, 2 H), 9,32 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

clorhidrato de (4r)-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano

10 Ejemplos 95A1, 95A2, 95A3, y 95A4

complejo (4s)-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A1),

complejo (4r)-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A2),

15 complejo (4s)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A3), y

complejo (4r)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A4)

Una solución del producto del Ejemplo 9A (mezcla de diastereómeros 2,4:1; 3,34 g, 20 mmol) en THF seco (40 mL) se trató con bis(trimetilsilil)amida de potasio (4,0 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 2-Cloro-5-fluoropiridina (2,6 g, 20 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía flash [200 g de gel de sílice, eluyendo con hexanos-acetato de etilo (gradiente 100% hasta 60% a lo largo de 72 minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto)]. Se recogieron cuatro productos: complejo (4s)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A1); complejo (4r)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A2); complejo (4s)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A3); y complejo (4r)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (95A4).

30

Ejemplo 95B

(4r)-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 95A2 (750 mg, 2,69 mmol) de acuerdo con el Método C para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,75 (s, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 4 H), 2,14 - 2,25 (m, 2 H), 2,95 (s, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 3,14 (s, 2 H), 3,45 (s, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 8,09 (d, J=3,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 265/267 (M+H)⁺.

Ejemplo 95C

40 Clorhidrato de (4r)-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 95B (120 mg, 0,453 mmol) de acuerdo con el Método H para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,04 - 2,29 (m, 5 H), 2,47 (s, 2 H), 3,43 (s, 1 H), 3,46 (s, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 3,80 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,81 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=8,8, 3,4 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=3,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 265, 267 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇N₂ClO·1,5HCl: C, 52,64; H, 5,84; N, 8,77; encontrado C, 52,44; H, 5,86; N, 8,68.

Ejemplo 96

10 clorhidrato de (4s)-4-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 96A

complejo (4s)-4-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (81,6 mg, 0,49 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (160,8 mg, 0,91 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,65-1,69 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,20-2,26 (m, 4 H), 3,15-3,27 (m, 6 H), 4,54 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=3,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 96B

clorhidrato de (4s)-4-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

20 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 96A (111,3 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,89-1,93 (m, 2 H), 2,19 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,47 (s ancho, 2 H), 3,56-3,72 (m, 6 H), 4,90 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=3,2 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇BrN₂O·1,2 HCl: C, 47,62; H, 5,17; N, 7,94. Encontrado: C, 47,62; H, 5,17; N, 7,90.

Ejemplo 97

clorhidrato de 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo

Ejemplo 97A

30 complejo 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (88,1 mg, 0,53 mmol) y 5-fluoropicolinonitrilo (61,5 mg, 0,50 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,69-1,73 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,22-2,27 (m, 4 H), 3,21-3,30 (m, 6 H), 4,68 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,24-7,28 (m, 1 H), 7,66 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=3,6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 287 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 97B

clorhidrato de 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 97A (54,8 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,91-1,95 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,50 (s ancho, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,61-3,74 (m, 4 H), 5,04

(t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=3,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 256 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₁₇N₃O·HCl·H₂O: C, 61,75; H, 6,22; N, 14,40; Cl, 12,15. Encontrado: C, 61,64; H, 6,41; N, 14,36; Cl, 12,24.

5 Ejemplo 98

(4s)-4-[(5-Tien-2-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10C (50 mg, 0,16 mmol) y ácido 2-tiofenborónico (29 mg, 0,23 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método G, y se convirtió a la sal de p-toluensulfonato usando el procedimiento del
 10 Método H: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92 (d, J=13,6 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 - 2,46 (m, 6 H), 2,55 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,68 (s, 4 H), 5,46 (s, 1 H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=5,1, 3,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J=15,3, 4,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,97 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 313 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 99

diclorhidrato de (4s)-4-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15B (165 mg, 0,623 mmol) y ácido
 20 1H-indol-5-ilborónico usando el Método G de acoplamiento de Suzuki en microondas y el Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96 (s, 1 H), 2,00 (s, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 2,40 (s, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,74 (s, 4 H), 5,19 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J=3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 8,16 (dd, J=1,9, 0,8
 25 Hz, 1 H), 8,31 - 8,35 (m, 1 H), 8,36 - 8,41 (m, 1 H), 8,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 346 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₃N₃O·2HCl·H₂O: C, 60,55; H, 6,24; N, 9,63; encontrado C, 60,71; H, 6,38; N, 9,39.

Ejemplo 100

trifluoroacetato de (4r)-4-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 95B (135 mg, 0,510 mmol) y ácido
 1H-indol-5-ilborónico usando el Método G de acoplamiento de Suzuki en microondas y el Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz,
 35 metanol-D₄) □ ppm 2,06 - 2,30 (m, 5 H), 2,52 (s, 2 H), 3,44 (s, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,86 (s, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 4,84 - 4,86 (m, 1 H), 6,52 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,26 - 7,30 (m, 1 H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,83 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 346 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₃N₃O·1,17C₂HF₃O₂: C, 61,05; H, 5,09; N, 8,78; encontrado C, 60,98; H, 4,98; N,
 40 8,75.

Ejemplo 101

triclóridrato de (4s)-4-[6-(1H-Indol-6-il)-piridin-3-iloxi]-1-
azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15B (115 mg, 0,434 mmol) y ácido
5 1H-indol-6-ilborónico usando el Método G de acoplamiento de Suzuki en microondas y el
Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz,
metanol-D₄) □ ppm 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,24 (s, 1 H), 2,40 (s, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 2,59 (s,
2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 4 H), 5,19 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=3,1 Hz, 1 H),
7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,31 - 8,36 (m, 1 H), 8,36 - 8,42
10 (m, 1 H), 8,62 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 346 (M+H)⁺. Análisis calculado
para C₂₂H₂₃N₃O·3HCl·0,3H₂O: C, 57,42; H, 5,83; N, 9,13; encontrado C, 57,46; H, 5,98;
N, 9,01.

Ejemplo 102

15 diclorhidrato de (4r)-4-[6-(1H-Indol-6-il)-piridin-3-iloxi]-1-
azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 95B (125 mg, 0,472 mmol) y ácido
1H-indol-6-ilborónico usando el Método G de acoplamiento de Suzuki en microondas y el
Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz,
20 metanol-D₄) □ ppm 2,11 - 2,34 (m, 5 H), 2,58 (s, 2 H), 3,49 (s, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 3,60 (s,
2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 5,09 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J=3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,49
- 7,54 (m, 2 H), 7,83 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,32 - 8,38 (m, 1 H), 8,38 - 8,43 (m,
1 H), 8,61 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 346 (M+H)⁺. Análisis calculado para
C₂₂H₂₃N₃O·2HCl·2,2H₂O: C, 57,69; H, 6,47; N, 9,17; encontrado C, 57,35; H, 6,26; N,
25 8,95.

Ejemplo 103

diclorhidrato de 5-{5-[(4s)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-il}-1,3-dihidro-
2H-indol-2-ona

30 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15B (185 mg, 0,699 mmol) y 5-
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona usando el Método G de
acoplamiento de Suzuki en microondas y el Método H de formación de sal para dar el
compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93 - 2,00 (m, 2 H), 2,23
(s, 1 H), 2,39 (s, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 2,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,78 (m, 8 H), 5,09 - 5,16 (m, 1 H),
35 7,10 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 8,10 - 8,23 (m, 2 H), 8,57 (d, J=2,7 Hz, 1 H).
MS (DCI/NH₃) m/e= 362 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₃N₃O₂·2HCl·H₂O: C,
58,64.; H, 6,02; N, 9,29; encontrado C, 58,64; H, 5,99; N, 9,11.

Ejemplo 104

40 trifluoroacetato de (4r)-4-[6-(Benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 95B (165 mg, 0,623 mmol) y 2-(benzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano usando el Método G de acoplamiento de Suzuki en microondas y el Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,07 - 2,30 (m, 5 H), 2,52 (s, 2 H), 3,45 (s, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,86 (s, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 4,87 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 3 H), 8,13 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 347 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O₂·1,15C₂H₅F₃O₂: C, 61,12; H, 4,89; N, 5,87; encontrado C, 60,98; H, 4,74; N, 5,87

Ejemplo 105clorhidrato de (4s)-4-[(5,6-Dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 105A

complejo (4s)-4-[(5,6-Dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (108,6 mg, 0,65 mmol) y 2,3-dibromo-5-fluoropiridina (24,5 mg, 0,96 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,22-2,24 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 6 H), 4,55 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 105Bclorhidrato de (4s)-4-[(5,6-Dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 105A (142,3 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,89-1,93 (m, 2 H), 2,18 (s ancho, 1 H), 2,33-2,37 (m, 2 H), 2,46 (s ancho, 2 H), 3,56-3,71 (m, 6 H), 4,92 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=2,8 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 387 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₆Br₂N₂O·1,5 HCl: C, 37,98; H, 3,98; N, 6,33. Encontrado: C, 37,98; H, 4,07; N, 6,30.

Ejemplo 106clorhidrato de (4s)-4-(Piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 106Acomplejo (4s)-4-(Piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (101,3 mg, 0,61 mmol) y 2-cloropiridina (120 mg, 1,06 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,63-1,67 (m, 2 H), 2,01 (s ancho, 1 H), 2,23-2,29 (m, 4 H), 3,17-3,30 (m, 6 H), 5,29 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 7,56-7,62 (m, 1 H), 8,11 (dd, J=5,2, 2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 260 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 106B

clorhidrato de (4s)-4-(Piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 106A (53,7 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,96-2,00 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,58 (s ancho, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,67-3,71 (m, 4 H), 5,44 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,42 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,16-8,22 (m, 1 H), 8,30-8,32 (m, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 231 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₈N₂O·2 HCl: C, 55,45; H, 6,65; N, 9,24; Cl, 23,38. Encontrado: C, 55,43; H, 6,67; N, 9,10; Cl, 23,49.

Ejemplo 107diclorhidrato de (4s)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 95A3 complejo (4s)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano (200 mg, 0,763 mmol) usando el Método C de desboronación ácida y el Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,89 (s, 1 H), 1,94 (s, 1 H), 2,18 (s, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 2,37 (s, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,61 - 3,72 (m, 4 H), 5,38 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J=9,3, 3,9 Hz, 1 H), 7,58 (ddd, J=9,2, 7,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=3,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 249 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇N₂FO·2,9HCl·H₂O: C, 45,20; H, 5,93; N, 7,53; encontrado C, 45,29; H, 6,11; N, 7,48.

Ejemplo 108clorhidrato de (4s)-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 108Acomplejo (4s)-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (419,0 mg, 2,51 mmol) y 5-bromo-2-cloropiridina (592,4 mg, 3,08 mmol) de acuerdo con el Método I, salvo que el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (2,5% acetato de etilo en diclorometano, R_f = 0,39) en lugar de HPLC preparativa: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,63-1,67 (m, 2 H), 1,99 (s ancho, 1 H), 2,23-2,29 (m, 4 H), 3,17-3,28 (m, 6 H), 5,22 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 338 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 108Bclorhidrato de (4s)-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 108A (151,9 mg, 0,47 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,90-1,94 (m, 2 H), 2,18 (s ancho, 1 H), 2,33-2,37 (m, 2 H), 2,52 (s ancho, 2 H), 3,54-3,71 (m, 6 H), 5,41 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=2,7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇BrN₂O·1,15 HCl: C, 47,89; H, 5,21; N, 7,98. Encontrado: C, 47,91; H, 5,14; N, 7,84.

Ejemplo 109clorhidrato de (4s)-4-[(4-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanoEjemplo 109Acomplejo (4s)-4-[(4-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

5 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (86,7 mg, 0,51 mmol) y 4-bromo-2-fluoropiridina (166,3 mg, 0,95 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,63-1,67 (m, 2 H), 2,00 (s ancho, 1 H), 2,20-2,28 (m, 4 H), 3,17-3,28 (m, 6 H), 5,27 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=4,8 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 338 (M+NH₃-H)+.

10 Ejemplo 109Bclorhidrato de (4s)-4-[(4-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 109A (41,8 mg, 0,13 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,90-1,94 (m, 2 H), 2,19 (s ancho, 1 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,53 (s ancho, 2 H), 3,57 (s ancho, 2 H), 3,62-3,72 (m, 4 H), 5,44 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,17-7,21 (m, 2 H), 8,01 (d, J=5,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₄H₁₇BrN₂O·1,15 HCl: C, 47,89; H, 5,21; N, 7,98. Encontrado: C, 47,99; H, 5,06; N, 7,82.

Ejemplo 11020 clorhidrato de (4s)-4-(3,3'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanoEjemplo 110Acomplejo (4s)-4-(3,3'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 108A (118,8 mg, 0,37 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (69,3 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el Método K: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,26-2,34 (m, 4 H), 3,19-3,32 (m, 6 H), 5,35 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 7,38 (dd, J=7,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,80-7,83 (m, 2 H), 8,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,61 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 322 (M+H)+.

Ejemplo 110B30 clorhidrato de (4s)-4-(3,3'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 110A (58,5 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94-1,98 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,66-3,75 (m, 4 H), 5,56 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,14-8,22 (m, 2 H), 8,61 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 8,88-8,92 (m, 1 H), 9,19 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 308 (M+H)+. Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O·2 HCl·H₂O: C, 57,29; H, 6,33; N, 10,55; Cl, 17,80. Encontrado: C, 57,21; H, 6,42; N, 10,46; Cl, 17,63.

Ejemplo 11140 clorhidrato de (4s)-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 111A6-Fluoro-3,4'-bipiridina

Se preparó a partir de 5-bromo-2-fluoropiridina (881 mg, 5,00 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (979 mg, 7,96 mmol) de acuerdo con el Método K, salvo que el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (10% etanol en acetato de etilo, $R_f = 0,32$) en lugar de HPLC preparativa: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo-D) $\square$ ppm 7,08 (dd, $J=8,5$, 3,0 Hz, 1 H), 7,48-7,50 (m, 2 H), 8,01-8,07 (m, 1 H), 8,51 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,72-8,74 (m, 2 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 175$ ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 111B10 complejo (4s)-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (101,1 mg, 0,62 mmol) y el producto del Ejemplo 111A (107,3 mg, 0,62 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo-D) $\square$ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,25-2,34 (m, 4 H), 3,19-3,32 (m, 6 H), 5,35 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,47-7,49 (m, 2 H), 15 7,88 (dd, $J=8,6$, 2,5 Hz, 1 H), 8,43 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,67-8,68 (m, 2 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 322$ ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 111Cclorhidrato de (4s)-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 111B (134,6 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) $\square$ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H); 2,22 (s ancho, 1 H); 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,60 (s ancho, 2 H); 3,36 (s ancho, 2 H); 3,71 (s ancho, 4 H); 5,61 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H); 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 8,36-8,42 (m, 3 H); 8,83-8,87 (m, 3 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 308$ ($M+H$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}\cdot 1,8$ HCl $\cdot 1,45$ H₂O: C, 57,17; H, 6,49; N, 10,53; Cl, 15,99. Encontrado: C, 57,43; H, 6,85; N, 10,17; Cl, 16,12.

Ejemplo 112clorhidrato de (4r)-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanoEjemplo 112A30 complejo (4r)-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (100,1 mg, 0,60 mmol) y el producto del Ejemplo 111A (109,6 mg, 0,63 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo-D) $\square$ ppm 1,97-2,03 (m, 5 H), 2,31 (s ancho, 2 H), 2,94-2,99 (m, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 3,49-3,53 (m, 2 H), 5,24 (t, $J=2,8$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,46- 35 7,48 (m, 2 H), 7,88 (dd, $J=8,8$, 2,7 Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,67-8,68 (m, 2 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z = 322$ ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 112Bclorhidrato de (4r)-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 112A (123,8 mg, 0,39 mmol) de acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) $\square$ ppm 2,11-2,17 (m, 2 H),

2,24-2,28 (m, 3 H), 2,57 (s ancho, 2 H), 3,46-3,52 (m, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,83-3,87 (m, 2 H), 5,52 (t, J=2,8 Hz, 1 H); 7,15 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,35-8,42 (m, 3 H); 8,85-8,86 (m, 3 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 308 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O·2,4 HCl·2,25 H₂O: C, 52,41; H, 6,46; N, 9,65; Cl, 19,54. Encontrado: C, 52,28; H, 6,33; N, 9,54; Cl, 19,69.

Ejemplo 113

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 113A

complejo (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 108A (102,3 mg, 0,32 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (61,1 mg, 0,49 mmol) de acuerdo con el Método K: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,25-2,34 (m, 4 H), 3,19-3,32 (m, 6 H), 5,36 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,91 (s, 2 H), 9,22 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 113B

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 113A (58,5 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94-1,98 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,66-3,75 (m, 4 H), 5,56 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,12-8,17 (m, 2 H), 8,56 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 9,06 (s, 2 H), 9,15 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

clorhidrato de (4s)-4-{[5-(1H-Pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 114A

complejo (4s)-4-{[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 108A (48,5 mg, 0,15 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (109,9 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método K: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,76-1,81 (m, 2 H), 1,99 (s ancho, 1 H), 2,25-2,30 (m, 4 H), 3,16-3,25 (m, 6 H), 5,27 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 6 H), 7,32-7,37 (m, 9 H), 7,56 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1 H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 568 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 114B

clorhidrato de (4s)-4-{[5-(1H-Pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 114A (44,4 mg, 0,080 mmol) de

acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,57 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,66-3,75 (m, 4 H), 5,45 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H), 8,13 (dd, $J=8,6$, 2,5 Hz, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 8,47 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H). MS (DCI/ NH_3) $m/z= 297$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1,15\text{H}_2\text{O}$: C, 52,11; H, 6,30; N, 14,30. Encontrado: C, 52,14; H, 6,33; N, 14,24.

Ejemplo 115

6-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida

10

Ejemplo 115A

6-Cloro-N-(piridin-4-il)picolinamida

Se disolvió ácido 6-cloropicolínico (0,50 g, 3,17 mmol) en cloruro de tionilo (5,0 mL) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. El cloruro de tionilo se evaporó, y se agregaron 4-aminopiridina (0,28 g, 2,98 mmol), trietilamina (0,415 mL, 2,98 mmol) y diclorometano (50 mL). La solución se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano (50 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título: ^1H RMN (500 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 7,71 (dd, $J=7,9$, 0,9 Hz, 1 H), 7,91 - 7,95 (m, 2 H), 8,05 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=7,6$, 0,6 Hz, 1 H), 8,43 - 8,52 (m, 2 H). MS (ESI) $m/z = 335$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Ejemplo 115B

fumarato de 6-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida

25

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 115A (134 mg, 0,574 mmol) y el producto del Ejemplo 10B (80 mg, 0,522 mmol) de acuerdo con el Método B para dar la base libre. Luego se hizo reaccionar con ácido fumárico de acuerdo con el Método H para dar el compuesto del título: ^1H RMN (500 MHz, metanol- D_4) $\square$ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,37 - 2,46 (m, 2 H), 2,58 (s ancho, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 4 H), 5,80 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$), 7,18 (dd, $J=8,2$, 0,6 Hz, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, 3 H), 7,97 (dd, $J=8,2$, 7,3 Hz, 1 H), 8,48 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H). MS (ESI) $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\cdot 1,05\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 61,54; H, 5,59; N, 11,86; Encontrado: C, 61,40; H, 5,76; N, 11,78.

30

35

Ejemplo 116

clorhidrato de (4s)-4-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 116A

complejo (4s)-4-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

40

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (82,8 mg, 0,50 mmol) y 4-bromo-2-cloropiridina (85 μ L, 0,77 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,19-2,27 (m, 4 H), 3,19-3,25 (m, 6 H), 4,64 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J=5,8, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,8 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 279 (M+H)⁺.

Ejemplo 116B

clorhidrato de (4s)-4-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 116A (86,6 mg, 0,31 mmol) de acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,31-2,35 (m, 2 H), 2,52 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,66-3,76 (m, 4 H), 5,17 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 265 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O $\cdot$ 2 HCl $\cdot$ 0,3 H₂O: C, 49,01; H, 5,76; N, 8,17. Encontrado: C, 49,18; H, 5,85; N, 7,92.

Ejemplo 117

clorhidrato de (4s)-4-[(6-Metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Ejemplo 117A

complejo (4s)-4-[(6-Metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (83,7 mg, 0,50 mmol) y 3-cloro-6-metilpiridazina (100,6 mg, 0,78 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65-1,69 (m, 2 H), 2,00 (s ancho, 1 H), 2,20-2,24 (m, 2 H), 2,42 (s ancho, 2 H), 3,18-3,30 (m, 6 H), 5,50 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 117B

clorhidrato de (4s)-4-[(6-Metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 117A (28,2 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el Método J: ^1H RMN (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,97-2,01 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,35-2,39 (m, 2 H), 2,64 (s ancho, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 3,60 (s ancho, 2 H), 3,68-3,78 (m, 4 H), 5,58 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=9,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 246 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₉N₃O $\cdot$ 2,25 HCl: C, 51,37; H, 6,54; N, 12,84. Encontrado: C, 51,37; H, 6,70; N, 12,90.

Ejemplo 118

clorhidrato de (4s)-4-(Pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Ejemplo 118A

complejo (4s)-4-(Pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (86,3 mg, 0,52 mmol) y 2-cloropirimidina (99,2 mg, 0,87 mmol) de acuerdo con el Método I: ^1H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,30-2,40 (m, 4 H), 3,19-

3,29 (m, 6 H), 5,27 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,96 (t, J=4,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J=4,8 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 246 (M+H)⁺.

Ejemplo 118B

clorhidrato de (4s)-4-(Pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

5 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 118A (61,6 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92-1,97 (m, 2 H); 2,21 (s ancho, 1 H); 2,38-2,41 (m, 2 H), 2,57 (s ancho, 2 H); 3,58 (s ancho, 2 H); 3,64-3,74 (m, 4 H); 5,48 (t, J=3,2 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=4,9 Hz, 1 H); 8,60 (d, J=4,8 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 232 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₃H₁₇N₃O·HCl·0,1 H₂O: C, 57,93; H, 6,81; N, 15,59; Cl, 13,15. Encontrado: C, 57,74; H, 6,60; N, 15,55; Cl, 13,38.

Ejemplo 119

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 119A

15 complejo (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (81,5 mg, 0,49 mmol) y 5-bromo-2-cloropirimidina (135,6 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,29-2,33 (m, 4 H), 3,19-3,29 (m, 6 H), 5,21 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,53 (s, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 339 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 119B

clorhidrato de (4s)-4-[(5-Bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

25 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 119A (20,4 mg, 0,063 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,36-2,40 (m, 2 H), 2,56 (s ancho, 2 H), 3,58-3,73 (m, 6 H), 5,42 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 8,68 (s, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 310 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₃H₁₆BrN₃O·HCl: C, 45,04; H, 4,94; N, 12,12. Encontrado: C, 45,22; H, 5,24; N, 11,90.

Ejemplo 120

clorhidrato de (4s)-4-(Pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 120A

complejo (4s)-4-(Pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

35 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (88,4 mg, 0,53 mmol) y 5-fluoropirimidina (92,0 mg, 0,94 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,68-1,73 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 1 H), 2,24-2,29 (m, 4 H), 3,18-3,29 (m, 6 H), 4,65 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,46 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 261 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 120B

40 clorhidrato de (4s)-4-(Pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

- Se preparó a partir del producto del Ejemplo 120A (91,5 mg, 0,37 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,53 (s ancho, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 5,08 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,79 (s, 2 H), 8,93 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 232 (M+H)⁺.
- 5 Análisis calculado para C₁₃H₁₇N₃O·2 HCl: C, 51,33; H, 6,30; N, 13,81. Encontrado: C, 51,59; H, 6,70; N, 13,80.

Ejemplo 121

(4s)-4-(Pirimidin-4-iloxi)-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

- 10 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10B (89 mg, 0,581 mmol) y clorhidrato de 4-cloropirimidina (98 mg, 0,651 mmol) de acuerdo con el Método B para dar la base libre. Luego se hizo reaccionar con ácido fumárico de acuerdo con el Método H para dar el compuesto del título como fumarato: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,90 - 1,99 (m, 2 H), 2,19 (s ancho, 1 H), 2,30 - 2,38 (m, 2 H), 2,55 (s ancho, 2 H), 3,56 (s ancho, 2 H), 3,61 - 3,72 (m, 4 H), 5,59 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H, C₄H₄O₄), 7,01 (dd, J=6,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 232 (M+H)⁺.
- 15

Ejemplo 122

(4s)-4-[(6-Cloropirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

- 20 El producto del Ejemplo 10B (73 mg, 0,437 mmol) y tert-butoxido de potasio (51 mg, 0,454 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2,5 mL) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se agregó 4,6-dicloropirimidina (111 mg, 0,743 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 μm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/min, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 min, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentró bajo vacío y luego se procesó como se describe en el Método C para dar la base libre. Luego se hizo reaccionar con ácido fumárico de acuerdo con el Método H para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,89 - 2,01 (m, 2 H), 2,18 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 2 H), 2,53 (s ancho, 2 H), 3,55 (s ancho, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 4 H), 5,58 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 6,68 (s, 2 H, C₄H₄O₄), 7,10 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 266 (M+H)⁺.
- 25
- 30

Ejemplo 123

(4s)-4-{[6-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 123A

4-Cloro-6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidina

En un tubo de reacción para microondas se combinaron 4,6-dicloropirimidina (480 mg, 3,22 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (1,28 g, 2,93 mmol; JP 2005232071), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (82 mg, 0,117 mmol), carbonato de sodio (776 mg, 7,32 mmol), seguidos por los solventes 2-propanol (9,0 mL) y agua (3,0 mL). El tubo se selló, y la reacción se calentó a 108 °C durante 30 minutos en el reactor de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se particionó entre acetato de etilo (2 × 100 mL) y agua (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida, y el material resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 7,11 - 7,22 (m, 6 H), 7,28 - 7,41 (m, 9 H), 7,81 - 7,83 (m, 1 H), 8,23 - 8,26 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,75 - 8,78 (m, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z = 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 123B

(4s)-4-{[6-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10B (80 mg, 0,522 mmol) y el producto del Ejemplo 123A (243 mg, 0,574 mmol) de acuerdo con el Método B: ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,63 (s ancho, 1 H), 1,76 - 1,85 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 2 H), 2,23 - 2,32 (m, 2 H), 3,11 - 3,21 (m, 4 H), 3,24 - 3,34 (m, 2 H), 5,41 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 6 H), 7,29 - 7,36 (m, 9 H), 8,05 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,62 (d, J=0,9 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z = 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

(4s)-4-{[6-(1H-Pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Una suspensión del producto del Ejemplo 123 (76 mg, 0,141 mmol) en THF (10 mL) se trató con HCl 3 N (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se particionó entre carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 100 mL) y cloroformo-isopropanol (4:1, 200 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida, y el material resultante se purificó por HPLC preparativa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak HR C18 6µm 60Å Prep-Pak (40 × 100 mm) usando un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo en acetato de amonio acuoso 10 mM a lo largo de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para dar el compuesto del título: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 (s ancho, 1 H), 1,88 (m, 2 H), 2,12 (s ancho, 2 H), 2,29 - 2,36 (m, 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 4 H), 3,27 - 3,35 (m, 2 H), 5,47 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,26 (s, 2 H), 8,62 (d, J=0,9 Hz, 1 H). MS (APCI) m/z = 298 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₉N₅O·0,5H₂O: C, 62,73; H, 6,58; N, 22,86; Encontrado: C, 62,66; H, 6,53; N, 22,76.

Ejemplo 125

(4s)-4-[(6-Piridin-4-ilpirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 125A4-Cloro-6-(piridin-4-il)pirimidina

Un tubo sellado se cargó con 4,6-dicloropirimidina (252 mg, 1,690 mmol),
 5 trimetil(fenil)estannano (345 mg, 1,432 mmol), tolueno (10 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)-
 paladio(0) (66,2 mg, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y
 luego se calentó a 120 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura
 ambiente, se agregó carbón activado y la mezcla de reacción se filtró a través de una frita
 y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía
 10 flash en gel de sílice para dar el compuesto del título: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □
 ppm 8,16 - 8,21 (m, 2 H), 8,27 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,71 - 8,79 (m, 2 H), 9,11 (d, J=0,9 Hz, 1
 H). MS (ESI) m/z = 192 (M+H)⁺.

Ejemplo 125B15 (4s)-4-[(6-Piridin-4-ilpirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El complejo borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del
 Ejemplo 10A (48 mg, 0,287 mmol) y el producto del Ejemplo 125A (55 mg, 0,287 mmol)
 de acuerdo con el Método B. Luego se procesó como se describe en el Método C para
 dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,74 (s ancho, 1 H),
 20 1,85 - 1,96 (m, 2 H), 2,18 (s ancho, 2 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 3,15 - 3,24 (m, 4 H), 3,32 -
 3,37 (m, 2 H), 5,55 (t, J=2,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 8,09 - 8,13 (m, 2 H), 8,68 -
 8,72 (m, 2 H), 8,83 (d, J=0,9 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z = 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 12625 clorhidrato de (4s)-4-(Pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 126Acomplejo (4s)-4-(Pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (82,5 mg, 0,49 mmol) y 2-
 cloropirazina (80 □L, 0,91 mmol) de acuerdo con el Método I: MS (DCI/NH₃) m/z= 261
 30 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 126Bclorhidrato de (4s)-4-(Pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 126A (18,2 mg, 0,074 mmol) de
 acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H),
 35 2,21 (s ancho, 1 H), 2,36-2,40 (m, 2 H), 2,56 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,64-3,74
 (m, 4 H), 5,49 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 8,15-8,18 (m, 2 H); 8,32 (d, J=1,4 Hz, 1 H). MS
 (DCI/NH₃) m/z= 232 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₃H₁₇N₃O·1,32 HCl: C, 55,88; H,
 6,61; N, 15,04. Encontrado: C, 56,22; H, 6,43; N, 14,68.

40 Ejemplo 127

clorhidrato de 4-[(6-Metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 127A

complejo 4-[(6-Metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9A (101,4 mg, 0,61 mmol) y 2-cloro-6-metilpirazina (100,7 mg, 0,78 mmol) de acuerdo con el Método I: MS (DCI/NH₃) m/z= 275 (M+NH₃-H)⁺.

Ejemplo 127B

clorhidrato de 4-[(6-Metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 127A (18,2 mg, 0,074 mmol) de acuerdo con el Método J: mezcla de isómeros 3,1:1,0 [de acuerdo con la integración de ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 5,53 (t, J=3,22, mayoritario) y 5,42 (t, J=3,39, minoritario)]. MS (DCI/NH₃) m/z= 246 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₈N₂O·1,5HCl·0,65 H₂O: C, 53,94; H, 7,05; N, 13,48; Cl, 17,06. Encontrado: C, 54,17; H, 7,26; N, 13,52; Cl, 16,80.

Ejemplo 128

(4r)-4-[(6-Fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Ejemplo 128A

2-Cloro-6-fenilpirazina

Se preparó a partir de 2,6-dicloropirazina (1,01 g, 6,78 mmol) y ácido fenilborónico (946,7 mg, 7,76 mmol) de acuerdo con el Método K, salvo que el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM, R_f = 0,37) en lugar de HPLC preparativa: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 7,46-7,53 (m, 3 H), 7,94-7,98 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 191 (M+H)⁺.

Ejemplo 128B

complejo (4r)-4-[(6-Fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (163,6 mg, 0,98 mmol) y el producto del Ejemplo 128A (99,0 mg, 0,52 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,89-2,06 (m, 5 H), 2,37 (s ancho, 1 H), 2,97-3,01 (m, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,51-3,55 (m, 2 H), 5,33 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 3 H), 8,00-8,05 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 128C

clorhidrato de (4r)-4-[(6-Fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 128B (45,1mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,20-2,31 (m, 5 H), 2,62 (s ancho, 2 H), 3,34-3,54 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,86-3,91 (m, 4 H), 5,56 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,47-4,55 (m, 3 H); 8,04-8,08 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 308 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O·1,25HCl·H₂O: C, 61,51; H, 6,59; N, 11,33; Cl, 11,95. Encontrado: C, 61,36; H, 6,49; N, 11,30; Cl, 11,93.

Ejemplo 129clorhidrato de (4r)-4-(1,3-Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplo 129Acomplejo (4r)-4-(1,3-Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

5 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (168,7 mg, 1,01 mmol) y 2-clorotiazol (162,5 mg, 1,36 mmol) de acuerdo con el Método I: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,87-2,01 (m, 5 H), 2,39 (s ancho, 1 H), 2,94-2,98 (m, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 3,43-3,48 (m, 2 H), 5,12 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,70 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=4,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 251 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 129Bclorhidrato de (4r)-4-(1,3-Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 129A (125,7 mg, 0,50 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,07-2,11 (m, 2 H), 2,22-2,28 (m, 3 H), 2,62 (s ancho, 1 H), 3,46-3,57 (m, 4 H), 3,75-3,79 (m, 4 H), 5,25 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=3,73 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=3,73 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 237 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₂H₁₆N₂OS·1,91 HCl: C, 47,11; H, 5,90; N, 9,16. Encontrado: C, 47,47; H, 5,51; N, 9,10.

Ejemplo 13020 tosilato de (4r)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decanoEjemplos 130A1 y 130A2(4r)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano (130A1) y(4s)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano (130A2)

Una solución del producto del Ejemplo 9A (mezcla de diastereómeros 2,4:1; 334 mg, 2,0 mmol) y 2,5-dibromotiazol se somete al Método B de esterificación para dar una mezcla de diastereómeros de complejo N-borano. Los diastereómeros se separaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo para dar el isómero 4r como producto minoritario y el isómero 4s como el producto mayoritario. Luego cada isómero se sometió al Método C de desboronación ácida para dar los compuestos de los

30 títulos 130A1 y 130A2. Producto minoritario 130A1: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 - 1,75 (m, 1 H), 1,95 - 2,13 (m, 4 H), 2,17 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 2,21 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 2,97 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 3,01 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 3,13 (s, 2 H), 3,37 (s, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 5,23 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 315, 317 (M+H)⁺. Producto mayoritario 130A2: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,67 (s, 1 H), 1,85 (s, 1 H),

35 1,89 (s, 1 H), 2,13 - 2,30 (m, 4 H), 3,05 - 3,16 (m, 4 H), 3,26 (s, 1 H), 5,22 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 315, 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 130Btosilato de (4r)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano

40 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 130A1 (32 mg, 0,101 mmol) siguiendo

el Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,00 - 2,28 (m, 5 H), 2,37 (s, 3 H), 2,59 (s, 2 H), 3,46 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,73 (s, 1 H), 3,77 (s, 1 H), 5,28 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/e= 315, 317 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₂H₁₅N₂BrOS·C₇H₈O₃S: C, 46,82; H, 4,76; N, 5,75; encontrado C, 46,72; H, 4,42; N, 5,68.

Ejemplo 131

clorhidrato de (4s)-4-({5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Ejemplo 131A

complejo (4s)-4-({5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20A (65,0 mg, 0,20 mmol) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (74,8 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el Método K: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,69-1,73 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,22-2,26 (m, 2 H), 2,43 (s, 2 H), 3,19-3,24 (m, 6 H), 5,42 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,81-6,84 (m, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,43-7,47 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 131B

clorhidrato de (4s)-4-({5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 131A (45,7 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,31-2,35 (m, 2 H), 2,66 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,63-3,73 (m, 4 H), 5,41 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,30-7,32 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,59-7,64 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 397 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₁₉F₃N₂O₂S·1,15 HCl·0,35 HCl: C, 51,32; H, 4,73; N, 6,30; Cl, 9,17. Encontrado: C, 51,42; H, 4,77; N, 6,29; Cl, 9,05.

Ejemplo 132

(4s)-4-({5-[4-Clorofenil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

El producto del Ejemplo 20A (50 mg, 0,152 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (30,9 mg, 0,198 mmol) se procesaron como se describe en el Ejemplo 123A para dar el complejo N-borano del compuesto del título. Luego se procesó como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 2 H), 2,66 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 4 H), 5,40 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 1334-{2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il}anilina

En un tubo sellado se combinaron el producto del Ejemplo 20A (50 mg, 0,152 mmol), ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)fenilborónico (46,8 mg, 0,198 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (4,3 mg, 6,08 µmol), y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,38 mL), seguidos por 2-propanol (1,2 mL). El tubo se calentó a 93 °C durante 90 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se particionó entre acetato de etilo (2 × 50 mL) y agua (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC preparativa en una columna de cartucho Waters Nova-Pak HR C18 6µm 60Å Prep-Pak (40mm × 100mm) usando un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo en acetato de amonio acuoso 10 mM a lo largo de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para dar un sólido blanco. El sólido luego se procesó como se describe en el Método C para dar la base libre. Luego se hizo reaccionar con HCl-dioxano de acuerdo con el Método H para dar el compuesto del título: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,91 - 2,04 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 2,66 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 4 H), 5,40 (t, J=3,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 134tosilato de (4s)-4-(5-(Piridin-3il)-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto mayoritario del Ejemplo 130A2 (31 mg, 0,098 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico usando el Método G de acoplamiento de Suzuki en microondas y luego el Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95 (s, 1 H), 1,99 (s, 1 H), 2,20 (s, 1 H), 2,31 (s, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,66 (s, 2 H), 3,55 - 3,75 (m, 6 H), 5,43 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,47 (dd, J=8,5, 5,4 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,70 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 8,45 - 8,49 (m, 1 H), 8,72 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e = 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 135tosilato de (4r)-4-(5-(Piridin-3il)-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto minoritario del Ejemplo 130A1 (40 mg, 0,127 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico usando el Método G de acoplamiento de Suzuki en microondas y luego el Método H de formación de sal para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,04 - 2,30 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,65 (s, 2 H), 3,43 - 3,84 (m, 6 H), 5,35 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,47 (dd, J=8,1, 4,7 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,99 (dt, J=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/e = 314 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₁₉N₃O₃S· 1,05C₇H₈O₃S: C, 59,18; H, 5,59; N, 8,50; encontrado C, 59,02; H,

5,43; N, 8,55.

Ejemplo 136

5 clorhidrato de (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Ejemplo 136A

complejo (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

10 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20A (95,2 mg, 0,29 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (59,2 mg, 0,48 mmol) de acuerdo con el Método K: ¹H RMN (300 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,70-1,74 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 1 H), 2,21-2,25 (m, 2 H), 2,45 (s, 2 H), 3,20-3,25 (m, 6 H), 5,29 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 8,81 (s, 2 H), 9,13 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 136B

15 clorhidrato de (4s)-4-[(5-Pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

20 Se preparó a partir del producto del Ejemplo 136A (17,3 mg, 0,053 mmol) de acuerdo con el Método J: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,95-2,00 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,31-2,36 (m, 2 H), 2,68 (s ancho, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 5,47 (t, J=3,6 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,98 (s, 2 H), 9,07 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 315 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₄O₅·2 HCl: C, 49,62; H, 5,20; N, 14,46. Encontrado: C, 49,86; H, 5,23; N, 14,26.

Ejemplo 137

25 (4s)-4-[(5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

30 A una solución del producto del Ejemplo 20A (80 mg, 0,243 mmol) en DMF (2,5 mL) se agregó ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (70,4 mg, 0,457 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (8,5 mg, 0,012 mmol) y carbonato de cesio (206 mg, 0,632 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se particionó entre acetato de etilo (2 × 30 mL) y agua (30 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera (200 mL), se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar el complejo N-borano, que luego se procesó como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,94 - 2,02 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,28 - 2,38 (m, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,62 - 3,79 (m, 4 H), 4,04 (s, 3 H), 5,43 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,71 - 8,75 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 345 (M+H)⁺.

35

Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₄O₂S·1,3 HCl: C, 52,11; H, 5,48; N, 14,30; Encontrado: C, 52,08; H, 5,52; N, 14,33.

Ejemplo 138

5 (4s)-4-{[5-(2-Pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-2-il}oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

A una solución del producto del Ejemplo 20A (62 mg, 0,188 mmol) en DMF (2,0 mL) se agregó 2-(pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (78 mg, 0,283 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (6,6 mg, 9,42 μ mol) y carbonato de cesio (153 mg, 0,471 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (4,0 mL), se filtró, y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 μ m, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el complejo N-borano deseado se reunieron, se concentró bajo vacío y se procesó como se describe en el Método C. La base libre resultante se convirtió a la sal tosilato por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) $\square$ ppm 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,11 - 2,17 (m, 4 H), 2,18 - 2,23 (m, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,36 (s, 12 H), 2,65 (s ancho, 2 H), 3,56 - 3,60 (m, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 8 H), 5,43 (t, J=3,5 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 8 H), 7,55 (s, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 8 H), 8,72 (s, 2 H). MS (APCI) m/z = 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

25 (4s)-4-{[5-(6-Piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2-il}oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

A una solución del producto del Ejemplo 20A (75 mg, 0,228 mmol) en DMF (2,0 mL) se agregó 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (99 mg, 0,342 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (8,0 mg, 0,011 mmol) y carbonato de cesio (186 mg, 0,570 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (2,0 mL), se filtró, y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 μ m, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían la base libre se reunieron, se concentró bajo vacío y luego se procesó como se describe en el Método H para dar la sal tosilato: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) $\square$ ppm 1,92 - 2,00 (m, 2 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,36 (s, 9 H), 2,65 (s ancho, 2 H), 3,39 - 3,45 (m, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 4 H), 3,91 -

3,97 (m, 4 H), 5,41 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 6 H), 7,26 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 6 H), 8,04 (dd, J=9,2, 2,5 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=2,1 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z = 398 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₁H₂₇N₅O₅·2,75TsOH: C, 55,50; H, 5,67; N, 8,04; Encontrado: C, 55,31; H, 5,88; N, 7,93.

5

Ejemplo 140

(4s)-4-{[5-(1H-Pirazol-1-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,304 mmol), 1H-pirazol (32,1 mg, 0,471 mmol), acetilacetato férrico (32,2 mg, 0,091 mmol), óxido de cobre(II) (2,4 mg, 0,030 mmol) y carbonato de cesio (198 mg, 0,608 mmol) se suspendieron en DMF (0,5 mL) y se agitó a 90 °C durante 60 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (3,0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían la base libre se reunieron, se concentró bajo vacío y luego se trató con metanol (0,3 mL) y HCl-dietiléter (0,5 M, 3 mL). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 2 H), 2,66 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 4 H), 5,42 (t, J=3,3 Hz, 1 H), 6,50 (t, J=2,1 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,68 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z = 303 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₁₈N₄O₅·1,2HCl: C, 52,05; H, 5,59; N, 16,19; Encontrado: C, 52,14; H, 5,79; N, 15,83.

Ejemplo 141

(4s)-4-{[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

30

Ejemplo 141A

complejo (4s)-4-{[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

A una solución del producto del Ejemplo 20B (1,06 g, 3,23 mmol) en DMF (32 mL) se agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (1,83 g, 4,20 mmol; JP 2005232071), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (113 mg, 0,161 mmol) y carbonato de cesio (2,57 g, 7,87 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua (250 mL) y acetato de etilo (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo

35

presión reducida, y el material resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 1,96 - 2,03 (m, 1 H), 2,16 - 2,24 (m, 2 H), 2,39 (s ancho, 2 H), 3,11 - 3,24 (m, 6 H), 5,17 (t, J=2,9 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 6 H), 7,29 - 7,36 (m, 9 H), 7,43 (d, J=0,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS (APCI) m/z = 545 (M-BH₃+H)⁺.

Ejemplo 141B

(4s)-4-{[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Una suspensión del producto del Ejemplo 141A (60 mg, 0,107 mmol) en acetona (3,0 mL), se trató con HCl (3 N, 1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó hidróxido de sodio (2,5 M, 2,0 mL) y la mezcla de reacción se particionó entre agua (50 mL) y cloroformo (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida, y el material resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-D) □ ppm 1,79 - 1,88 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,32 - 2,39 (m, 2 H), 2,65 (s ancho, 2 H), 3,43 - 3,59 (m, 6 H), 5,25 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 6 H), 7,29 - 7,36 (m, 9 H), 7,45 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

(4s)-4-{[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Una solución del producto del Ejemplo 20A (120 mg, 0,365 mmol) en 2-propanol (2,5 mL) se combinó con 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (103 mg, 0,438 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (12,8 mg, 0,018 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,91 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó con agitación a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se pasó a través de una fritta de microfibra de vidrio, se concentró, se disolvió en DMF (2 mL), y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían la base libre deseada y el complejo N-borano se reunieron y se concentró bajo vacío. Luego se procesó como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como una sal triclorhidrato: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 0,93 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,91 (hex, 7,4 Hz, 2 H), 1,96 - 2,02 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,37 (m, 2 H), 2,66 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,63 -

3,75 (m, 4 H), 4,19 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 5,38 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 345 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₈H₂₄N₄O₅·2,75HCl·0,7H₂O: C, 47,27; H, 6,20; N, 12,25; Cl, 21,32; Encontrado: C, 46,98; H, 6,21; N, 12,60; Cl, 21,18.

5

Ejemplo 143

(4s)-4-{[5-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

A una solución del producto del Ejemplo 20A (95 mg, 0,289 mmol) en DMF (2,5 mL) se agregaron 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (87 mg, 0,346 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (10,1 mg, 0,014 mmol) y carbonato de cesio (235 mg, 0,722 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó con agitación a 65 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó metanol (2,0 mL) y la mezcla de reacción se pasó a través de una frita de microfibra de vidrio y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el complejo N-borano se reunieron y se concentró bajo vacío. Luego se procesó como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 0,91 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 2,10 - 2,24 (m, 2 H), 2,28 - 2,36 (m, 2 H), 2,64 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 4 H), 3,95 (d, J=7,4 Hz, 2 H), 5,34 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,65 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=0,9 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z = 359 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₆N₄O₅·1HCl·0,25H₂O: C, 57,13; H, 6,94; N, 14,03; Cl, 8,88; Encontrado: C, 57,08; H, 7,07; N, 14,13; Cl, 8,92.

30

Ejemplo 144

(4s)-4-{[5-(1-Acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

Ejemplo 144A

bisclorhidrato de (4s)-4-[5-(Pirazol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

35

El producto del Ejemplo 141A (128 mg, 0,229 mmol) se procesó de acuerdo con el Método L. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como una sal bisclorhidrato: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,27 - 2,37 (m, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 4 H),

5,40 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 8,22 (s, 2 H). MS (APCI) m/z = 303 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₁₈N₄O₂S·2HCl: C, 48,00; H, 5,37; N, 14,93; Cl, 18,89; Encontrado: C, 47,86; H, 5,64; N, 14,57; Cl, 18,58.

5 Ejemplo 144B

(4s)-4-{{[5-(1-Acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

Una suspensión del producto del Ejemplo 144A (80 mg, 0,213 mmol) en ácido acético (1,0 mL) se trató con anhídrido acético (1,00 g, 9,80 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se agregó metanol (1,0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, el precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,35 (m, 2 H), 2,65 (s ancho, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 4 H), 5,39 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 345 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₄O₂S·1,5HCl: C, 51,16; H, 5,43; N, 14,04; Encontrado: C, 51,42; H, 5,19; N, 13,81.

Ejemplo 145

20 (4s)-4-{{[5-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

A una solución del producto del Ejemplo 20A (139 mg, 0,422 mmol) en 2-propanol (2,7 mL) se agregaron 5-metil-1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,352 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (12,4 mg, 0,018 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1,0M, 0,88 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se pasó a través de una frita de microfibra de vidrio, se concentró, se disolvió en MeOH (2,0 mL), y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían la base libre deseada y el complejo N-borano se reunieron, se concentró bajo vacío, y se procesó como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,36 (m, 2 H), 2,37 - 2,43 (m, 3 H), 2,66 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 5,38 (s ancho, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 3 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H). MS (ESI) m/z = 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 146(4s)-4-[(5-Isoxazol-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

A una solución del producto del Ejemplo 20A (100 mg, 0,304 mmol) en 2-propanol (2,0 mL) se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (71,1 mg, 0,365 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (10,7 mg, 0,015 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1,0M, 0,76 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó con agitación a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se pasó a través de una frita de microfibra de vidrio, se concentró, se disolvió en MeOH (2,0 mL), y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5-95% de acetonitrilo en solución reguladora (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) a lo largo de 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían la base libre deseada y el complejo N-borano se reunieron, se concentró bajo vacío, y se procesó como se describe en el Método C. El material resultante se disolvió en HCl 3 N, se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal triclorhidrato: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,25 - 2,39 (m, 2 H), 2,64 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,60 - 3,75 (m, 4 H), 5,36 (t, J=3,3 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 304 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₁₇N₃O₂S·2,95HCl·0,45NH₄Cl: C, 41,42; H, 5,04; N, 11,11; Encontrado: C, 41,35; H, 4,99; N, 11,05.

Ejemplo 147(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

25

Ejemplo 147Acomplejo (4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (600 mg, 3,59 mmol) y 2,4-dibromotiazol (1047 mg, 4,31 mmol) de acuerdo con el Método B: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 - 1,78 (m, 2 H), 1,96 (s ancho, 1 H), 2,11 - 2,19 (m, 2 H), 2,36 (s ancho, 2 H), 3,14 (s ancho, 2 H), 3,15 - 3,24 (m, 4 H), 5,21 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 329 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 147B(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 147A (455 mg, 1,38 mmol) de acuerdo con el Método C: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,68 (s ancho, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 2 H), 2,19 (s ancho, 2 H), 2,21 - 2,30 (m, 2 H), 3,10 - 3,16 (m, 4 H), 3,25

– 3,29 (m, 2 H), 5,22 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 315/317 (M+H)⁺.
Análisis calculado para C₁₂H₁₅BrN₂OS·0,3H₂O: C, 44,95; H, 4,90; N, 8,74; Encontrado: C, 44,78; H, 4,62; N, 8,60.

5 Ejemplo 148

(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano

El complejo N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (117 mg, 0,700 mmol) y 2,4-dibromotiazol (191 mg, 0,784 mmol) de acuerdo con el Método B. Luego se procesó como se describe en el Método C para dar la base libre, que luego se convirtió al fumarato por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 2,05 - 2,12 (m, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 3 H), 2,60 (s ancho, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,54 (s ancho, 2 H), 3,70 - 3,80 (m, 2 H), 5,28 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H; C₄H₄O₄), 6,93 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 315/317 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₂H₁₅BrN₂OS·1,15C₄H₄O₄: C, 44,43; H, 4,40; N, 6,24; Encontrado: C, 44,62; H, 4,36; N, 6,12.

Ejemplo 149

(4s)-4-[(4-Cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano

20 Ejemplo 149A

complejo (4s)-4-[(4-Cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (66 mg, 0,395 mmol) y 2,4-diclorotiazol (66,9 mg, 0,435 mmol) de acuerdo con el Método B: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,64 - 1,86 (m, 2 H), 1,96 (s ancho, 1 H), 2,06 - 2,22 (m, 2 H), 2,36 (s ancho, 2 H), 3,10 - 3,25 (m, 6 H), 5,20 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z = 300 (M+NH₂)⁺.

Ejemplo 149B

30 (4s)-4-[(4-Cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3.3.1,13.7]decano

La base libre se preparó a partir del producto del Ejemplo 149A (80 mg, 0,281 mmol) de acuerdo con el Método C. El material resultante se recogió en HCl 3 N, se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,24 - 2,33 (m, 2 H), 2,63 (s ancho, 2 H), 3,57 (s ancho, 2 H), 3,61 - 3,81 (m, 4 H), 5,37 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 271 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₂H₁₅ClN₂OS·1,0HCl: C, 46,91; H, 5,25; N, 9,12; Cl, 23,08; Encontrado: C, 46,64; H, 5,01; N, 8,92; Cl, 23,06.

40 Ejemplo 150

(4s)-4-[[4-(1H-Pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

En un tubo sellado se combinaron el producto del Ejemplo 147A (50 mg, 0,152 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (86 mg, 0,198 mmol; JP 2005232071), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (5,3 mg, 7,60 μ mol), carbonato de cesio (121 mg, 0,371 mmol), y DMF (1,5 mL). El tubo se calentó a 65 °C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se particionó entre acetato de etilo (3 $\times$ 10 mL) y agua (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar el complejo N-borano protegido con tritilo como un sólido blanco. El sólido luego se procesó como se describe en el Método L para dar la base libre. Luego se hizo reaccionar con ácido p-toluensulfónico monohidrato de acuerdo con el Método H para dar el compuesto del título como bistosilato: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) $\square$ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,36 (s, 6 H; TsOH), 2,68 (s ancho, 2 H), 3,58 (s ancho, 2 H), 3,63 - 3,77 (m, 4 H), 5,46 (t, J=3,4 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 4 H; TsOH), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 4 H; TsOH), 8,35 (s, 2 H). MS (ESI) m/z = 303 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₅H₁₈N₄O₅·2,2TsOH·0,7H₂O: C, 52,63; H, 5,37; N, 8,07; Encontrado: C, 52,46; H, 5,19; N, 8,21.

20 Ejemplo 151(4s)-4-[[4-Fenil-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

A una solución del producto del Ejemplo 147A (71 mg, 0,216 mmol) en 2-propanol (3,0 mL) y agua (1,0 mL) se agregaron ácido fenilborónico (34,2 mg, 0,280 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (6,1 mg, 8,6 μ mol) y carbonato de sodio acuoso (2,5M, 0,54 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó con agitación a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5,0 mL), se pasó a través de una frita de microfibra de vidrio, se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar el complejo N-borano. Luego se procesó como se describe en el Método C. El material resultante se disolvió en HCl 3 N, se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) $\square$ ppm 1,93 - 2,03 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,31 - 2,41 (m, 2 H), 2,73 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,67 - 3,77 (m, 4 H), 5,51 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 2 H), 7,77 - 7,90 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 152(4s)-4-[[4-Piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El producto del Ejemplo 147A (65 mg, 0,198 mmol) se disolvió en 2-propanol (1,5

mL). Se agregaron ácido piridin-4-borónico (31,6 mg, 0,257 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (5,6 mg, 7,90 μ mol) y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,49 mL), y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó con agitación a 90 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5,0 mL), se pasó a través de una frita de microfibras de vidrio, se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar el complejo N-borano. Luego se procesó como se describe en el Método C. El material resultante se disolvió en HCl 3 N, se concentró a sequedad y se agitó en 10:1 dietiléter/MeOH. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: ^1H RMN (500 MHz, metanol- D_4) δ ppm 1,92 - 2,08 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,28 - 2,40 (m, 2 H), 2,75 (s ancho, 2 H), 3,61 (s ancho, 2 H), 3,75 (s ancho, 4 H), 5,62 (t, $J=3,3$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,50 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 8,80 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H). MS (APCI) m/z = 314 ($M+H$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}\cdot 2,15\text{HCl}\cdot 2,35\text{H}_2\text{O}$: C, 47,03; H, 6,00; N, 9,68; Cl, 17,56; Encontrado: C, 47,20; H, 6,25; N, 9,62; Cl, 17,56.

Ejemplo 153

(4s)-4-[(4-Piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano

En un tubo de reacción para microondas se combinaron el producto del Ejemplo 147A (70 mg, 0,213 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (26,1 mg, 0,213 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (5,2 mg, 7,45 μ mol) y carbonato de sodio (56,4 mg, 0,532 mmol) seguidos por los solventes 2-propanol (2,5 mL) y agua (0,83 mL). El tubo se selló, y la reacción se calentó a 105 °C durante 10 minutos en el reactor de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2-propanol (5,0 mL), se pasó a través de una frita de microfibras de vidrio, se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar el complejo N-borano. Luego se procesó como se describe en el Método C para dar el compuesto del título: ^1H RMN (500 MHz, metanol- D_4) δ ppm 1,71 (s ancho, 1 H), 1,86 - 1,93 (m, 2 H), 2,24 - 2,34 (m, 4 H), 3,14 - 3,22 (m, 4 H), 3,31 - 3,35 (m, 2 H), 5,37 (t, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,46 (ddd, $J=8,1, 4,9, 0,8$ Hz, 1 H), 8,25 (ddd, $J=8,2, 2,1, 1,5$ Hz, 1 H), 8,45 (dd, $J=4,9, 1,5$ Hz, 1 H), 9,00 (dd, $J=2,3, 0,8$ Hz, 1 H). MS (APCI) m/z = 314 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 154

2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1,3,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida

35

Ejemplo 154A

2-Bromo-N-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida

Se disolvió 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (97 mg, 0,409 mmol) en una mezcla de solventes de etanol (15 mL) y agua (7,5 mL) y se trató con hidróxido de sodio acuoso (2,50 M, 2,54 mL). La mezcla se agitó a 35 °C durante 30 minutos, y luego se

40

particionó entre acetato de etilo (100 mL) y HCl (1,0 M, 100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró para dar el ácido carboxílico como un sólido blanco. A una solución de este material en piridina (5 mL) se agregaron 4-aminopiridina (46,1 mg, 0,490 mmol), HOBt (78 mg, 0,511 mmol), DMAP (10,0 mg, 0,082 mmol) y EDAC (117 mg, 0,613 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se filtró a través de una frita. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa [columna de cartucho Waters Nova-Pak HR C18 6µm 60Å Prep-Pak (40 × 100 mm), gradiente 10%-100% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso 10 mM a lo largo de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto] para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 7,83 - 7,90 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,43 - 8,46 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 284/286 (M+H)⁺.

Ejemplo 154B

2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida

El complejo N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (32,3 mg, 0,194 mmol) y el producto del Ejemplo 154A (50 mg, 0,176 mmol) de acuerdo con el Método B. Luego se procesó como se describe en el Método C para dar la base libre que se convirtió al fumarato por el procedimiento del Método H: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,29 - 2,38 (m, 2 H), 2,70 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 2 H), 3,64 - 3,82 (m, 4 H), 5,62 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H; C₄H₄O₄), 7,85 - 7,87 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,46 (d, J=4,6 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z = 357 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₈H₂₀N₄O₂S·1,55C₄H₄O₄·1,65H₂O: C, 51,35; H, 5,25; N, 9,90; Encontrado: C, 51,52; H, 5,47; N, 9,75.

Ejemplo 155

2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida

Ejemplo 155A

2-cloro-N-(4-clorofenil)oxazol-4-carboxamida

Se preparó a partir de 2-cloro-oxazol-4-carboxilato de etilo (83,5 mg, 0,475 mmol) y 4-cloroanilina (60,5 mg, 0,475 mmol) como se describe en el Ejemplo 154A: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) □ ppm 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,81 - 7,89 (m, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z = 274 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 155B

2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida

El complejo N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (38,9 mg, 0,233 mmol) y el producto del Ejemplo 155A (57 mg, 0,222 mmol)

usando métodos descritos en el Ejemplo 122. Luego se convirtió en primer lugar a la base libre como se describe en el Método C, y luego a la sal fumarato de acuerdo con el Método H: ¹H RMN (400 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,26 - 2,36 (m, 2 H), 2,70 (s ancho, 2 H), 3,57 (s ancho, 2 H), 3,59 - 3,77 (m, 4 H), 5,36 (s ancho, 1 H), 6,66 - 6,75 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (s, 2 H; C₄H₄O₄), 7,64 - 7,72 (m, 2 H), 8,05 - 8,15 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida

10

Ejemplo 156A

2-cloro-N-feniloxazol-4-carboxamida

Se preparó a partir de 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (45,4 mg, 0,258 mmol) y anilina (24 mg, 0,258 mmol) como se describe en el Ejemplo 154A: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 223 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 156B

2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida

20

El complejo N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (33 mg, 0,198 mmol) y el producto del Ejemplo 156A (42 mg, 0,189 mmol) usando métodos descritos en el Ejemplo 122. Luego se procesó como se describe en el Método C para dar el compuesto del título: ¹H RMN (500 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 (s ancho, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 - 2,32 (m, 4 H), 3,13 - 3,19 (m, 4 H), 3,32 - 3,36 (m, 2 H), 5,30 (t, J=2,9 Hz, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 340 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O₃·0,05H₂O: C, 67,06; H, 6,25; N, 12,35; Encontrado: C, 66,77; H, 6,04; N, 12,73.

25

30

Ejemplo 157

(4s)-4-{[5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10B y 2-(3-bromofenil)-5-cloro-1,3,4-tiadiazol (Zubets, I. V.; Boikov, Yu. A.; Viktorovskii, I. V.; V'yunov, K. A. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1986, 10, 1416-1419) de acuerdo con el Método B: ¹H-RMN (DMSO-d₆) □ 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, J=9Hz, 1H), 7,73 (d, J= 9Hz, 1H), 7,49 (t, J=9Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,2-3,15 (m, 3H), 3,02-3,0 (m, 5H), 2,16-2,13 (m, 5H), 1,84-1,79 (2H), 1,56 (m, 1). MS (ESI) m/z = 394, 392 (M+H)⁺ (4%); 136 (100%).

35

Ejemplo 158

(4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol

40

Ejemplo 158A2-(4-(benziloxi)fenil)-5-bromo-1,3,4-tiadiazol

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-(benziloxi)benzoilo usando el método descrito en Vachal, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157-7161.

Ejemplo 158B

complejo (4s)-4-({5-[4-(benziloxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano

El Ejemplo 158A se acopló al Ejemplo 10A usando el método descrito en el Método A.

Ejemplo 158C

(4s)-4-({5-[4-(benziloxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

El Ejemplo 158B se convirtió al compuesto del título de acuerdo con el Método C.

Ejemplo 158D

(4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol

El Ejemplo 158C se hidrogenó (~15 psi) en presencia de paladio sobre carbón (~10% en peso) en etanol. La eliminación del solvente por filtración y concentración al vacío provee el compuesto del título.

Ejemplo 159

bis(4-metilbencensulfonato) de (4s)-N-Piridin-3-il-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina hemihidrato

Se agregó piridin-3-amina (143 mg, 1,52 mmol) a una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ona (151 mg, 1,00 mmol) en ácido acético (5 mL). Se agregó sulfato de sodio anhidro (1,82 g, 12,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (412 mg, 1,94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras diatomeas con un enjuague de cloroformo (5 mL). El filtrado se concentró bajo vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre sílice (eluyendo con cloroformo-metanol-hidróxido de amonio concentrado, 90:10:1) para dar una goma incolora. Ésta se combinó con ácido 4-metilbencensulfónico monohidrato (29 mg) en una mezcla en ebullición de acetato de etilo (5 mL) y EtOH (0,5 mL) y se enfrió a temperatura ambiente. Después de 30 horas, el producto se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 mL) y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ 1,91 - 2,00 (m, 3 H), 2,14 - 2,33 (m, 5 H), 2,36 (s, 6 H), 3,57 (s, 2 H), 3,69 (s, 4 H), 4,03 (s, 1 H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 4 H), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 4 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 1 H), 8,01 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 8,18 ppm (d, J=2,8 Hz, 1

H): MS (DCI/NH₃) m/z 230 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₁₄H₁₉N₃·2C₇H₈O₃S·0,5 H₂O: C, 57,71; H, 6,23; N, 7,21. Encontrado: C, 57,78; H, 6,03; N, 7,19.

Ejemplo 160

5 4-metilbencensulfonato de (4s)-N-(5-Bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-
azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Se agregaron sulfato de magnesio (1,80 g, 15 mmol) y 5-bromo-6-cloropiridin-3-
 amina (310 mg, 1,49 mmol) a una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-ona (151
 mg, 1,00 mmol) en ácido acético (5 mL). La suspensión resultante se agitó durante 10
 minutos, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (412 mg, 1,94 mmol). La mezcla
 se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, luego se concentró bajo vacío a
 sequedad. El residuo sólido blanco se suspendió en acetato de etilo (3 mL), se aplicó a la
 parte superior de la columna de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol-hidróxido de
 amonio concentrado (90:10:1) para dar un sólido color rosado. Este material se calentó
 con acetato de etilo (3 mL) y se agregó una solución de ácido 4-metilbencensulfónico
 monohidrato (40 mg, 1 eq.) en acetato de etilo caliente (1 mL). Se agregaron más acetato
 de etilo (3 mL) y EtOH (3 mL) con calentamiento para homogeneizar la mezcla. Después
 de enfriar hasta temperatura ambiente y finalmente a -10 °C, la mezcla se filtró y el sólido
 recogido se lavó con acetato de etilo (3 mL) y se secó bajo vacío para dar el compuesto
 del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ 1,91 (br d, J=13,1 Hz, 2 H), 2,11 - 2,21 (m, 1
 H), 2,22 - 2,32 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,54 (s, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 4 H), 3,91 (s, 1 H), 7,23
 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 7,47 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,85 ppm (d, J=2,8 Hz,
 1 H); MS DCI/NH₃ m/z 342/344/346 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₁₄H₁₇N₃ClBr·
 C₇H₈O₃S: C, 48,99; H, 4,89; N, 8,16. Encontrado: C, 48,95; H, 4,66; N, 8,02.

Ejemplo 161

(4s)-N-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo
 65A (150 mg, 0,57 mmol) y ácido indol-6-borónico (190 mg, 1,2 mmol; Aldrich) de acuerdo
 con el Método E: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,82 - 1,92 (m, 2
 H), 1,97 (s, 2 H), 2,28 (d, J=11,2 Hz, 2 H), 3,13 - 3,29 (m, 4 H), 3,31 - 3,44 (m, 4 H), 3,84
 (s, 1 H), 7,18 (dd, J=8,6, 2,9 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,54 - 7,68 (m, 1 H), 7,97
 (d, J=6,8 Hz, 2 H), 8,03 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 8,13 (d, J=3,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z=
 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

(4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina

Ejemplo 162A

(4s)-N-[6-(1-Bencensulfonil-1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-
4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65A (150 mg, 0,569 mmol) y ácido 1-fenilsulfonil-1H-indol-3-ilborónico (350 mg, 1,2 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: MS (DCI/NH₃) m/z= 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 162B

5 (4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Una solución del producto del Ejemplo 162A (50 mg, 0,103 mmol) y carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol) en metanol (3 mL) se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar, el solvente se eliminó, el residuo se disolvió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se
10 secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar la base libre del compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, metanol-D₄) □ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,86 (d, J=14,9 Hz, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 2,29 (d, J=12,2 Hz, 2 H), 3,09 - 3,29 (m, 8 H), 3,81 (s, 1 H), 7,01 - 7,24 (m, 3 H), 7,40 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 2 H), 7,98 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z= 345 (M+H)⁺.

15 Composiciones de la invención

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

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación
25 no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de papa; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetil celulosa de sodio, la etil celulosa y el acetato de celulosa; el tragacanto en
30 polvo; la malta; la gelatina; el talco; la manteca de cacao y las ceras para supositorios; los aceites, tales como el aceite de maní, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; los glicoles; tales como un propilenglicol; los ésteres, tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; el agar; los agentes amortiguadores, tales como el hidróxido de magnesio y el
35 hidróxido de aluminio; el ácido algínico; el agua libre de pirógeno; la solución salina isotónica; la solución de Ringer; el alcohol etílico; y las soluciones amortiguadoras de fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como el lauril sulfato de sodio y el 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 juicio de aquél entrenado en la técnica de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrársele a los 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”, como se lo usa en la presente, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

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

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como agentes preservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y semejantes. Es posible 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 subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse 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, una forma de droga de administración parenteral puede administrarse disolviendo o suspendiendo la droga en un vehículo oleoso.

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

Si se lo desea, y para obtener una distribución más efectiva, los compuestos de la

invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o administración dirigida, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones estériles sólidas, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. La velocidad de liberación de la droga puede controlarse a través de la relación entre la droga y el polímero, y de la naturaleza del polímero en particular a emplear. 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 pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes, en forma de composiciones estériles sólidas, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

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

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, se mezcla uno o más compuestos de la invención con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o 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 éstos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

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

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

Las composiciones para 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 farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de éstos.

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

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, atomizados, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier preservante o amortiguador que se considere necesario. Dentro del

alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, las gotas para los ojos, los ungüentos, los polvos y las soluciones.

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles, además de un compuesto activo de 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 éstos.

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 atomizados también pueden contener los propelentes usuales, tales como clorofluorohidrocarburos.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas generalmente derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares, que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, metabolizable y aceptable para el uso fisiológico, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas, además de los compuestos de la invención, pueden contener estabilizadores, preservantes, y semejantes. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos, y las fosfatidilcolinas (lecitinas), usados por separado o juntos.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 et seq.

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 farmacéuticamente aceptable y los preservantes, 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 particularmente útiles.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales 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, y satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o pueden prepararse por separado, haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico apropiado.

Las sales de adición ácida representativa pueden prepararse usando diversos ácidos apropiados incluyendo, por ejemplo, sin limitaciones, ácido acético, adípico,

algínico, cítrico, aspártico, benzoico, bencensulfónico, butírico, canfórico, canfrsulfónico, carbónico, diglucónico, glicerofosfórico, heptanoico, hexanoico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, 2-hidroxietansulfónico (isetiónico), láctico, maleico, metansulfónico, nicotínico, 2-naftalensulfónico, oxálico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 5 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, tiociánico, fosfórico, glutámico, p-toluensulfónico y undecanoico.

Los ejemplos particulares de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales 10 como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales 15 farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos 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. 20 Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y semejantes.

También pueden cuaternizarse los grupos que contienen nitrógeno con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros, 25 bromuros e ioduros de butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros e ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esa manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

El término "prodroga farmacéuticamente aceptable" o "prodroga", como se lo usa 30 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 35 son efectivas para el uso que pretende dársele. Las prodrogas de la invención pueden transformarse rápidamente in vivo en un compuesto de fórmula (I) original, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se proporciona 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 40 Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987).

En la invención también se contemplan compuestos farmacéuticamente aceptables que, cuando se le administran a un paciente que lo necesita, pueden convertirse en los compuestos de fórmula (I) por medio de una biotransformación in vivo.

Determinación de la actividad biológica

5 Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de esta invención como ligandos del nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [3H]-metillicaconitina (MLA) o el ensayo de unión a [3H]-DPPB. Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de esta invención como ligandos del nAChR $\alpha 4\beta 2$, los compuestos de la invención se evaluaron
10 de acuerdo con el ensayo de unión a [3H]-cistina, que se realizó como se describirá a continuación.

Unión de [3H]-cistina

La unión al subtipo del nAChR $\alpha 4\beta 2$ se determinó de acuerdo con condiciones que fueron modificadas a partir de los procedimientos que se describen en Pabreza LA,
15 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 las lavó y se las resuspendió en 30 volúmenes de amortiguador de BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron
20 muestras que contenían 100-200 µg de proteína 0,75 nM, [3H]-cistina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA), en un volumen final de 500 µl, durante 75 minutos a 4°C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. Se determinó la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 10 µM. La radiactividad unida se aisló por filtración al vacío,
25 sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas (Millipore, Bedford, MA), usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT), y luego se lavó rápidamente con 2 ml de amortiguador de BSS helado (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM). Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad, y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard
30 TopCount®. Los valores de la IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión de [3H]-metillicaconitina (MLA)

La unión al subtipo del nAChR $\alpha 7$ se determinó de acuerdo con condiciones que
35 fueron similares a las usadas para el ensayo de unión a [3H]-cistina. Se descongelaron lentamente fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) a 4°C, se las lavó y se las resuspendió en 30 volúmenes de amortiguador de BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 22°C). Se incubaron muestras que contenían 100-200 µg de proteína, [3H]-

MLA 5 nM (25 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) y albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA, Millipore, Bedford, MA), en un volumen final de 500 µl, durante 60 minutos a 22°C. Se evaluaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de
 5 MLA 10 µM. La radiactividad unida se aisló por medio de una filtración al vacío sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas con BSA AL 2%, usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT), y luego se lavó rápidamente con 2 ml de BSS helado. Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad. y se determinó la radiactividad usando un
 10 instrumento Packard TopCount®. Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión 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 del nAChR $\alpha 7$ 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 los lavó y se los resuspendió con un dispositivo Poltron con un ajuste de 7, en 30 volúmenes de
 20 amortiguador de BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de los compuestos de prueba que contenían 100-200 µg de proteína y [3H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs), en un volumen final de 500 µl, durante 75 minutos a 4°C, por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de metillicaconitina
 25 10 µM. La radiactividad unida se recolectó sobre placas de cosecha FB Millipore MultiScreen® preembebidas con PEI al 0,3%, usando un cosechador de células Packard, se lavó con 2,5 ml de amortiguador helado, y se determinó la radiactividad usando un contador beta para microplacas Packard TopCount. Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de una regresión no lineal, con Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores
 30 de K_i se calcularon a partir de las IC₅₀, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$. Se obtuvo [3H]-DPPB de acuerdo con los procedimientos de preparación que se describirán a continuación.

Preparación de yoduro de [metil-3H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano

35 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.

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

40 Se agregó trietilamina (20 ml) a una suspensión de (S,S)-2,5-

diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 ml), y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó al vacío, para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (3,00 g). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con elución con acetato de etilo, para proveer más producto (0,41 g, rendimiento total de 3,41 g, 56%): MS (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

10 Paso 2: Preparación de 5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]heptano de (S,S)-2-metilo

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

15 Paso 3: Preparación de ioduro de [3H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-bicyclo[2,2,1]heptano ([3H]-DPPB)

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

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

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

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

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

Los compuestos preferidos de la invención presentaron valores de K_i de entre aproximadamente 0,1 nanomolar y aproximadamente 10 micromolar cuando fueron evaluados mediante el ensayo [3H]-MLA, y muchos presentaron un valor de K_i inferior a 1 micromolar. Otros compuestos preferidos presentaron valores de unión a [3H]-cistina propios de los compuestos de la invención, que variaron entre aproximadamente 0,1 y al menos 10 micromolar. Algunos compuestos preferidos presentaron una mayor potencia sobre los receptores $\alpha 7$ en comparación con los receptores $\alpha 4\alpha 2$. Para la determinación de estos compuestos preferidos, típicamente se consideró el valor de K_i medido en un ensayo MLA y el valor de K_i medido en un ensayo de unión a [3H]-cistina, de modo que en la fórmula $D = K_i \text{ 3H-cistina} / K_i \text{ MLA}$, D fuera superior a aproximadamente 50. Como alternativa, el valor de K_i medido en el ensayo de [3H]-DPPB puede usarse en lugar de K_i MLA, de modo que en la fórmula $D' = K_i \text{ 3H-cistina} / K_i \text{ [3H]-DPPB}$, D' sea superior a aproximadamente 50.

Los compuestos de la invención son ligandos de nAChR $\alpha 7$ y/o $\alpha 4\alpha 2$ que modulan la función de nAChR $\alpha 7$ y/o $\alpha 4\alpha 2$ al alterar la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean por completo la acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR $\alpha 7$, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor nicotínico $\alpha 7$ también desencadena procesos de señalización clave que comprenden diversas quinasas y fosfatasas, e interacciones entre proteínas que son importantes para los efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción genética y la modificación de enfermedades.

Métodos de la invención

Los compuestos y las composiciones de la invención son de utilidad para modular los efectos de los nAChR, y más particularmente los nAChR $\alpha 7$. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar y prevenir los trastornos modulados por el nAChR $\alpha 7$. Típicamente, estos trastornos pueden mejorarse

modulando selectivamente el receptor nAChR $\alpha 7$ 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 $\alpha 4\alpha 2$ además de los nAChR $\alpha 7$, 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, sin limitaciones, 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 una cantidad de enfermedades o condiciones mediadas por el nAChR $\alpha 7$.

Por ejemplo, se ha demostrado que el nAChR $\alpha 7$ tiene una función significativa en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo aspectos del aprendizaje, la memoria y la atención (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Por consiguiente, los ligandos de $\alpha 7$ son apropiados para el tratamiento de trastornos cognitivos, incluyendo, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, y también los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Además, se ha demostrado que los nAChR que contienen $\alpha 7$ participan en los efectos neuroprotectores de la nicotina, tanto in vitro (Jonnala, R. B. y Buccafusco, J. J., J. Neurosci. Res. 66: 565-572, 2001) como in vivo (Shimohama, S. et al., Brain Res. 779: 359-363, 1998). Más particularmente, la neurodegeneración es el fundamento de diversos trastornos progresivos del CNS, incluyendo, sin limitaciones, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, así como la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas. Por ejemplo, la función deteriorada de los nAChR $\alpha 7$ con los péptidos β -amiloides ligados a la enfermedad de Alzheimer ha sido mencionada como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 98: 4734-4739, 2001). Se ha demostrado que la activación de los nAChR $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). Por ende, los ligandos selectivos que mejoran la actividad $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits debidos a la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías de la percepción, la cognición y las emociones. Hay evidencias significativas de la participación del nAChR $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003; Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (activación)

constituyen una característica de la esquizofrenia. Estos déficits pueden normalizarse con ligandos nicotínicos que operan sobre el nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., Esquizofrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Por consiguiente, los ligandos de $\alpha 7$ presentan potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

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

15 Una población de nAChR $\alpha 7$ en la médula espinal modula la transmisión serotoninérgica que ha sido asociada con los efectos de alivio del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.-P. PNAS 98:2803-2807, 2001). Los ligandos del nAChR $\alpha 7$ presentan potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, y también estados de dolor crónico,
20 incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más aún, los nAChR $\alpha 7$ se expresan en la superficie de los 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, 2003). Por ello, los ligandos selectivos de $\alpha 7$ presentan potencial para el
25 tratamiento de condiciones que comprenden enfermedades mediadas por TNF, por ejemplo, la artritis reumática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la enfermedad intestinal inflamatoria, el rechazo de trasplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con el trasplante de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con el trasplante de órganos, el shock séptico, el síndrome de shock tóxico, el síndrome
30 de sepsis, la depresión y la espondilitis reumática.

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 esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.H. y Meizel, S. Biol. Reproducto. 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los
35 agentes selectivos para $\alpha 7$ presentan 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 condición o un trastorno que afectan el conocimiento, la neurodegeneración y la esquizofrenia.

40 El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia a menudo limita la capacidad

de los pacientes para funcionar de manera normal, un síntoma que no puede ser tratado apropiadamente con los tratamientos disponibles comúnmente, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Dicho déficit cognitivo ha sido relacionado con la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, 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 han sido tratados con antipsicóticos atípicos. Por lo tanto, la combinación de un ligando de nAChR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico presentaría una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de los antipsicóticos atípicos apropiados incluyen, sin limitaciones, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y semejantes.

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

Cuando se la utiliza en el tratamiento anterior o en otros, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de uno de los compuestos de la invención puede emplearse en forma pura, o cuando existan dichas formas, en forma de una sal, un éster, una amida o una prodroga farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad eficaz para el uso terapéutico" del compuesto de la invención hace referencia a una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable que pueda aplicarse a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, ha de comprenderse que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención será decidido por el médico a cargo, dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosificación eficaz, específico para el uso terapéutico para cualquier paciente en particular, dependerá de una variedad de factores, que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico a emplear, la composición específica a emplear, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente, el momento de la administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico a emplear, la duración del tratamiento, las drogas utilizadas en combinación o de manera coincidente

con el compuesto específico a emplear, y otros factores bien conocidos en la ciencia médica. Por ejemplo, aquellos entrenados en la técnica han de saber que es posible comenzar la dosificación del compuesto con niveles menores que los requeridos para obtener el efecto terapéutico deseado, para luego aumentar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano o un animal inferior varía en un rango de entre aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Más preferiblemente, las dosis pueden variar en el rango de entre aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Si se lo desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para su administración. En consecuencia, las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades, o submúltiplos de éstas, hasta conformar la dosis diaria.

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

Además, la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero provee un método para tratar o prevenir una condición o un trastorno seleccionados del grupo que consiste en el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la infertilidad, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, y la falta de circulación, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, la artritis reumática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la enfermedad intestinal

inflamatoria, el rechazo de trasplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con el trasplante de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con el trasplante de órganos, el shock séptico, el síndrome de shock tóxico, el síndrome de sepsis, la depresión y la espondilitis reumática. Más preferiblemente, la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero provee un método para el tratamiento de trastornos cognitivos, la neurodegeneración y la esquizofrenia. Más aún, los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en combinación con un antipsicótico atípico.

Preparación de Sales

Ejemplo A

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

L-bitartrato anhidrato

La base libre de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (21,5 mg, 0,07 mmol) se disolvió en 1,0 mL de etanol 200 proof. Mientras tanto, se disolvieron 11,75 mg de ácido L-tartárico (0,08 mmol) en 250 μ L de etanol 200 proof. La solución de ácido L-tartárico se agregó por goteo a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano con agitación. El vial se retiró de la placa de agitación después de la adición. El L-bitartrato anhidrato cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo B

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

L-bitartrato hidrato

El anhidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido (60 mg) se suspendió en agua (500 μ L) a temperatura ambiente. El hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo C

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

fosfato diácido anhidrato

La base libre de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (20 mg, 0,064 mmol) se disolvió en 1,0 mL de metanol. Mientras tanto, se diluyeron 5 μ L de ácido fosfórico 85% (0,073 mmol) con 245 μ L de metanol. La solución de ácido fosfórico luego se agregó por goteo a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano con agitación. El vial se retiró de la placa de agitación después de la adición. El fosfato diácido anhidrato cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo D

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano

fosfato diácido hidrato

El fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidro sólido se expuso a alta humedad. El hidrato de fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo E

5 (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano bisuccinato anhidrato

La base libre de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (20 mg, 0,064 mmol) se disolvió en 1,0 mL de 2-propanol (o tetrahidrofurano). Mientras tanto, ácido succínico (8,25 mg, 0,07 mmol) se disolvió en 500
10 □L de 2-propanol (o tetrahidrofurano). Ambas soluciones se calentaron a 50°C. La solución de ácido succínico luego se agregó por goteo a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano con agitación a 50°C. El vial luego se retiró de la placa de agitación/calentamiento. El bisuccinato anhidrato cristalizó al dejarse en reposo y enfriarse naturalmente a temperatura ambiente.

15 Ejemplo F

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano bisuccinato hidrato

El anhidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido (25 mg) se suspendió en 100 □L de agua a
20 temperatura ambiente. El hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo G

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano clorhidrato tetrahidrato (1 sal: 0,25 agua)

La base libre de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (40 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 2,0 mL de etanol 200
25 proof. Una solución de HCl concentrada (5N, 30 □L, 0,15 mmol) se diluyó con 220 □L de etanol 200 proof. La solución de HCl disuelta se agregó a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano con agitación. El vial
30 se retiró de la placa de agitación, y el solvente se dejó evaporar. El clorhidrato tetrahidrato cristalizó al dejarse en reposo

Para preparar un cristal de clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano tetrahidrato, se utilizó el sobrenadante obtenido del
experimento anterior. El solvente se dejó evaporar lentamente. Se formaron cristales del
35 clorhidrato tetrahidrato al dejarse en reposo.

Ejemplo H

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano clorhidrato sesquihidrato (1 sal: 1,5 agua)

Se suspendió clorhidrato de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano tetrahidrato sólido, 50 mg, en 200 mL de agua. El clorhidrato de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sesquihidrato cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo I

5 (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano citrato diácido

La base libre de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (63 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 1,0 mL de metanol. Se disolvió ácido cítrico (41 mg, 0,21 mmol) en 0,5 mL de metanol. La solución de ácido cítrico se agregó a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano con agitación. El vial se retiró de la placa de agitación después de la adición, y el solvente se dejó evaporar lentamente. El citrato diácido de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalizó al dejarse en reposo.

15 Para preparar un cristal de citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, se disolvió citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (20 mg) en 0,8 mL de agua/2-propanol (1:6, V/V) a 50 °C. La solución se sembró con citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sólido y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente en un vial sellado. Se formaron cristales al dejarse en reposo.

Ejemplo J

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano citrato monoácido

La base libre de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (62 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 1,5 mL de metanol. Se disolvió ácido cítrico (19 mg, 0,1 mmol) en 0,5 mL de metanol. La solución de ácido cítrico se agregó a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano con agitación. El citrato monoácido de (4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalizó al dejarse en reposo con agitación.

Ejemplo K

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano base libre

35 Para preparar un cristal de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, se disolvió base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano (13 mg) en 1,0 mL de 2-propanol. El solvente se dejó evaporar lentamente. Se formaron cristales de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano al dejarse en reposo.

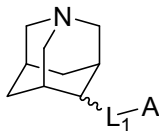
También se contempla un proceso para preparar una sal de ácido cítrico de

(4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano recristalizando (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano en ácido cítrico y metanol.

Se comprende que la descripción detallada y los ejemplos presentados son de carácter ilustrativo y no deben tomarse como limitaciones del campo de la invención, que se define solamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones de las realizaciones descritas serán evidentes para los especialistas en la materia. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos relacionados a las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso de la invención, pueden realizarse sin alejarse del espíritu y alcance de la misma.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (I)



5 (I);

o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo, donde

L_1 es -O- o -NRa-;

A es -Ar1, -Ar2-L2-Ar3 o -Ar4-L3-Ar5;

Ar1 es arilo o heteroarilo;

10 Ar2 es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar3 es arilo o heteroarilo;

Ar4 es un heteroarilo bicíclico;

Ar5 es arilo o heteroarilo;

L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -CH2-, o -C(O)NRa-;

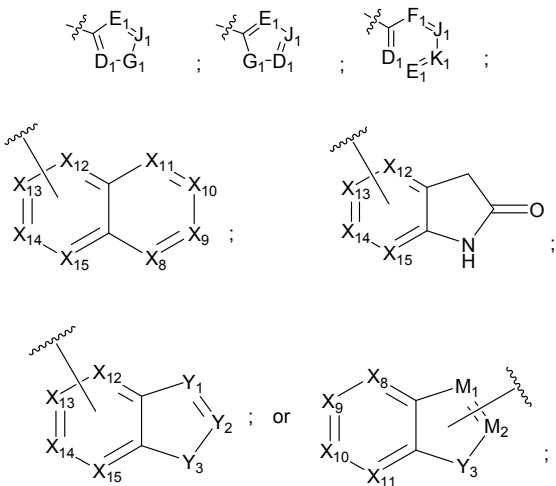
15 L3 es un enlace, -O-, -NRa- o -CH2-; y

Ra es hidrógeno o alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

20 A es Ar1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE Ar1 se selecciona entre



25 donde D1, E1, F1, J1, K1, X8, X9, X10, y X11 son en forma independiente entre sí -CR1 o N;

X12, X13, X14, X15, M1, y M2 son en forma independiente entre sí -CR1, N

o C;

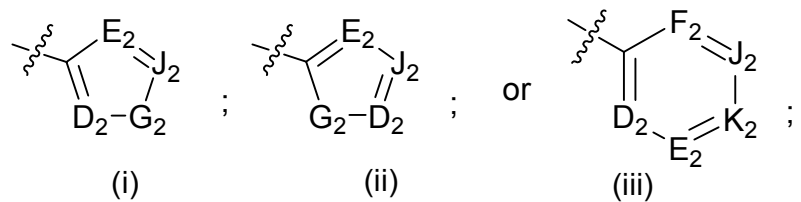
G1 es O, -NR1a, o S;
Y1 es -CR1 o N;
Y2 es -CR1 o N;
Y3 es NH, O, o S
5 R1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, nitro, -NRbRc, haloalquilo , o -C(O)NRbRc ;
R1a es hidrógeno o alquilo;
Rb y Rc son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo, o alquilcarbonilo;
10 uno de X12-X15 es C; y
M1 o M2 es C.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE
15 L1 es -O-.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE
L1 es -NRa-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE
A es -Ar2- L2-Ar3.

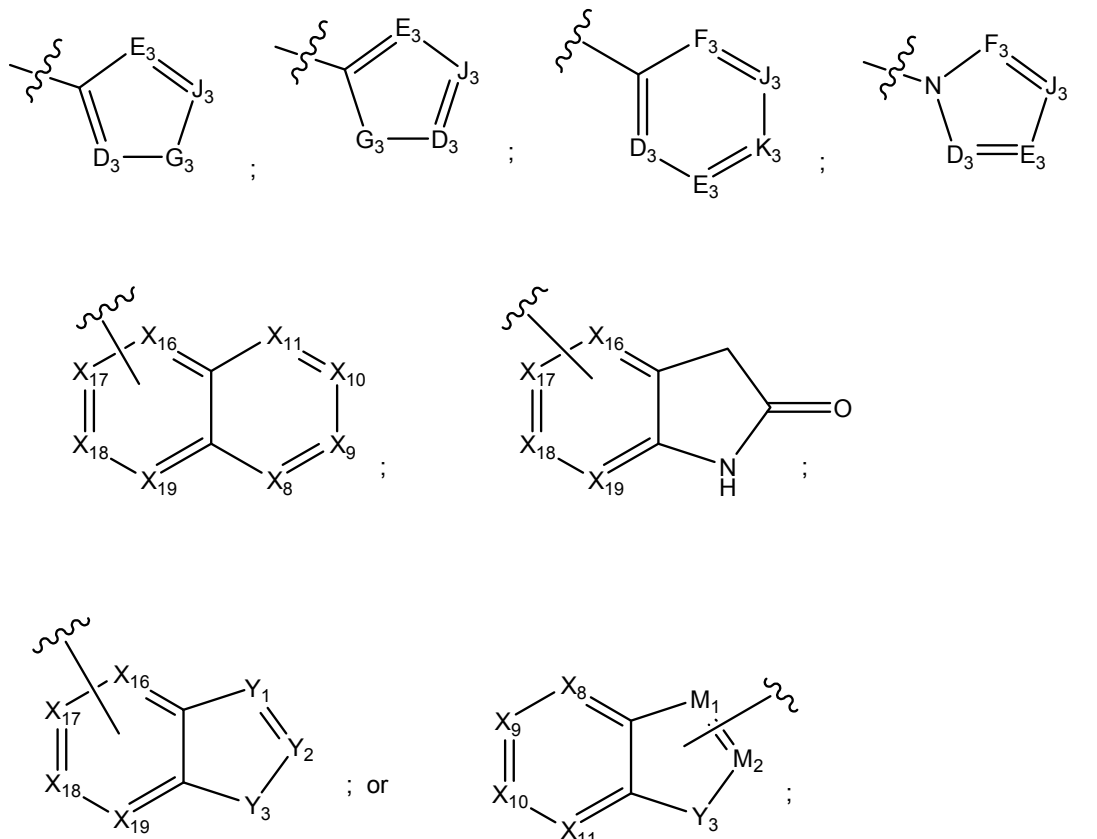
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE
Ar2 es un grupo seleccionado entre



D2, E2, F2, J2, y K2 son en forma independiente entre sí -CT2 o N;
30 G2 es O, -NR2a, o S;
en cada grupo de (i), (ii), y (iii), un sustituyente representado por T2, o R2a donde R2a es T2, es -L2-Ar3 y los otros sustituyentes representados por T2 son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, nitro, o -NRbRc;
R2a es hidrógeno, alquilo, o T2; y
35 Rb y Rc son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo o alquilcarbonilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

Ar3 es un grupo seleccionado entre



5 donde D3, E3, F3, J3, K3, X8, X9, X10, y X11 son en forma independiente entre sí -CR3 o N;

X16, X17, X18, X19, M1, y M2 son en forma independiente entre sí -CR3, N, o C;

G3 es O, -NR3a, o S;

10 Y1 es -CR3 o N;

Y2 es -CR3 o N;

Y3 es NH, O, o S;

R3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ReRfN-, o aril, donde arilo es preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano;

15 R3a es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonil, tritil aril, donde arilo es preferentemente fenilo;

Re y Rf son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcóxicarbonilo, o alquilcarbonilo, o Re y Rf se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico, donde el anillo heterocíclico es preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

uno de X16, X17, X18, y X19, es C; y

M1 o M2 es C.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

L1 es -NRa-; y
L2 es un enlace.

5

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

L1 es -O-; y
L2 es un enlace.

10

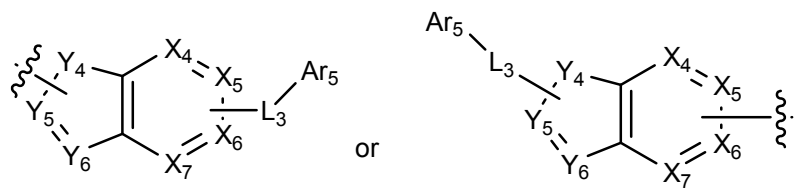
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

A es -Ar4-L3-Ar5.

15

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

-Ar4-L3-Ar5 es



Y4 es -NR4a, O o S;

20

Y5 es N, C o -CR4;

Y6 es N, C o -CR4;

con la condición de que uno de Y5 y Y6 es C;

R4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, oxo, o ReRfN-;

25

R4a es hidrógeno o alquilo;

Re y Rf son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxycarbonilo o alquilcarbonilo, o Re y Rf se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico, donde el anillo heterocíclico es preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

30

X4 es N, C, o -CRX4;

X5 es N, C, o -CRX5;

X6 es N, C, o -CRX6;

X7 es N, C, o -CRX7;

con la condición de que sólo uno de X4, X5, X6, o X7 sea N, sólo uno sea C, y el resto sea diferente de N; y

35

RX4, RX5, RX6, y RX7 son en forma independiente entre sí hidrógeno o

alquilo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es
- 5 (4s)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 10 (4s)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 15 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[5-(benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 20 (4s)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 25 (4s)-4-(5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(3-clorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 30 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(3,5-difluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 1-óxido de (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano; 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-(4s)-iloxi)tiazol-5-
 35 il]-indolin-2-ona;
 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-1-óxido-(4s)-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-
 ona;
 (4s)-4-[5-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 40 (4s)-4-[5-(1H-indol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

- (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(piridin-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(furan-2-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 5 (4s)-4-[5-(furan-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(tien-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 10 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 15 (4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 20 (4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 25 (4s)-4-[5-(1H-indol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[5-(benzotien-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 30 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(5-fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 35 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 40 (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

- (4s)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4r)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-N-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-N-[6-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 5 (4s)-N-(5-bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(indol-6-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(indol-4-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(3-metilfenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 10 (4s)-N-[5-(3-clorofenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-4 N-[5-(3-clorofenilfen-3-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-
 amina;
 (4s)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 15 (4r)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 20 (4s)-4-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 25 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]nicotinamida;
 (4s)-4-{[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-{[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-
 azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-{[5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 30 (4s)-4-{[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 35 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo;
 (4s)-4-[(5-tien-2-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-{[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4r)-4-{[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-{[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 40 (4r)-4-{[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

- 5-{5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]piridin-2-il}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- (4r)-4-{[6-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5,6-dibromopiridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 5 (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-fluoropiridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-bromopiridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[4-bromopiridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 10 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 15 6-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida;
- (4s)-4-{[2-cloropiridin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[6-metilpiridazin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-bromopirimidin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 20 (4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(pirimidin-4-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[6-cloropirimidin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 25 (4s)-4-{[6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[6-piridin-4-ilpirimidin-4-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 4-{[6-metilpirazin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-{[6-fenilpirazin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 30 (4r)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-{[5-bromo-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 35 4-{2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il}anilina;
- (4s)-4-{[5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-{[5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{[5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 40

- (4s)-4-[[5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[5-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 5 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 10 (4s)-4-[[5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[5-(1-acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 15 (4s)-4-[[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[4-bromo-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[[4-bromo-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[4-cloro-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 20 (4s)-4-[[4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[4-fenil-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[[4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 25 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 30 (4s)-4-[[5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,13,7]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol;
- (4s)-N-piridin-3-il-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- 35 (4s)-N-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- (4r)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
- 40 (4r)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano; o

(4r)-4-[5-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

14. Un método para tratar o prevenir condiciones, trastornos o déficits modulados por receptores nicotínicos de acetilcolina $\square 7$, receptores nicotínicos de acetilcolina $\square 4\square 2$, o receptores nicotínicos de acetilcolina $\square 7$ y $\square 4\square 2$, donde la condición, el trastorno o el déficit se seleccionan del grupo que consiste en un trastorno de la memoria, un trastorno cognitivo, la neurodegeneración y un trastorno del desarrollo neural, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I).

10

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno se seleccionan del grupo que consiste en el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la esquizofrenia, la alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI), la demencia senil, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con los cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, el abandono del hábito de fumar, el síndrome de abstinencia de la nicotina, el trastorno esquizoafectivo, los trastornos bipolares y maníacos, la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, y el dolor neuropático.

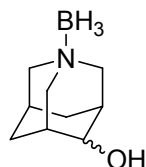
16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno son déficits cognitivos asociados con el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve, la alteración de la memoria asociada con la edad y los déficits cognitivos de la esquizofrenia.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE comprende además administrar un compuesto de fórmula (I) en combinación con un antipsicótico atípico.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la condición o el trastorno se seleccionan del grupo que consiste en la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de lesiones, la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociada con la vascularización de injertos de piel, la isquemia, la inflamación, la artritis y trastornos relacionados, la cicatrización de lesiones, y complicaciones asociadas con la diabetes.

40

19. Un método para utilizar el compuesto de fórmula (V)

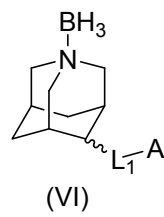


(V),

para preparar compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1.

5

20. Un compuesto de fórmula (VI)



o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo, donde

L1 es -O- o -NRa-;

A es -Ar1, -Ar2-L2-Ar3 o -Ar4-L3-Ar5;

Ar1 es arilo o heteroarilo;

Ar2 es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar3 es arilo o heteroarilo;

Ar4 es heteroarilo bicíclico;

Ar5 es arilo o heteroarilo;

L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -CH2-, o -C(O)NRa-;

L3 es un enlace, -O-, -NRa- o -CH2-; y

Ra es hidrógeno o alquilo.

10

15

20

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde el compuesto es una prodroga de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

25

22. El compuesto de la reivindicación 20, donde el compuesto es complejo (4r)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-

borano;

complejo (4s)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-

borano;

complejo (4s)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-

borano;

30

complejo (4r)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-

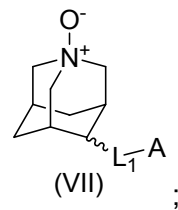
borano;

complejo (4s)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-

borano;

- complejo (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 5 complejo (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 10 complejo (4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 15 complejo (4s)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4r)-4-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 20 complejo (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- complejo (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano;
- 25 complejo (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano; o
- complejo (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano N-borano.

30 23. Un compuesto de fórmula (VII)



o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga del mismo, donde

L1 es -O- o -NRa-;

A es -Ar1, -Ar2-L2-Ar3 o -Ar4-L3-Ar5;

35 Ar1 es arilo o heteroarilo;

Ar2 es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar3 es arilo o heteroarilo;

Ar4 es heteroarilo bicíclico;

Ar5 es arilo o heteroarilo;

L2 es un enlace, -O-, -NRa-, -CH2-, o -C(O)NRa-;

5 L3 es un enlace, -O-, -NRa- o -CH2-; y

Ra es hidrógeno o alquilo.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde el compuesto es una prodroga de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

10

25. El compuesto de la reivindicación 23, donde el compuesto es

1-óxido de (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;

15 (4s)-5-4-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-1-óxido-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona; o

1-óxido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

26. Un compuesto que es L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato, L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano tetrahidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sesquihidrato, citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, o citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano.

30

27. Una sal cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano identificada por difracción de rayos X en polvo donde la sal es:

35 L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,96±0,20, 9,99±0,20, 11,77±0,20, 14,62±0,20, 14,99±0,20, 18,14±0,20, 18,44±0,20, 19,48±0,20, 20,05±0,20, 21,02±0,20, 21,38±0,20, 22,76±0,20, 24,74±0,20, 26,65±0,20, y 40 32,19±0,20;

- 5 L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,63±0,20, 9,26±0,20, 13,43±0,20, 13,91±0,20, 15,98±0,20, 17,86±0,20, 21,36±0,20, y 22,33±0,20;
- 10 fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 5,14±0,20, 10,31±0,20, 11,20±0,20, 13,17±0,20, 13,47±0,20, 15,61±0,20, 16,69±0,20, 17,27±0,20, 17,50±0,20, 18,56±0,20, 18,90±0,20, 19,41±0,20, 20,93±0,20, 21,80±0,20, 22,53±0,20, 23,96±0,20, 26,01±0,20, y 26,44±0,20;
- 15 fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 5,28±0,20, 9,82±0,20, 10,61±0,20, 13,79±0,20, 14,24±0,20, 15,13±0,20, 16,65±0,20, 16,95±0,20, 18,35±0,20, 19,52±0,20, 19,84±0,20, 21,55±0,20, 23,85±0,20, 24,26±0,20, y 25,80±0,20;
- 20 bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 12,53±0,20, 13,50±0,20, 14,76±0,20, 16,98±0,20, 18,07±0,20, 18,34±0,20, 18,35±0,20, 18,88±0,20, 19,62±0,20, 19,67±0,20, 20,00±0,20, 20,71±0,20, 23,64±0,20, 23,96±0,20, 25,61±0,20, y 36,29±0,20;
- 25 bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 8,92±0,20, 10,94±0,20, 11,71±0,20, 13,41±0,20, 14,90±0,20, 17,61±0,20, 17,92±0,20, 18,19±0,20, 19,60±0,20, 22,58±0,20, 26,19±0,20, y 27,07±0,20;
- 30 clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano tetrahidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 5,19±0,20, 12,96±0,20, 13,00±0,20, 14,88±0,20, 14,98±0,20, 15,61±0,20, 17,79±0,20, 18,26±0,20, 18,93±0,20, 20,02±0,20, 20,67±0,20, 20,86±0,20, 21,72±0,20, 22,38±0,20, 22,55±0,20, 24,09±0,20, y 26,10±0,20;
- 35 clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sesquihidrato cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 4,94±0,20, 9,93±0,20, 14,09±0,20, 14,90±0,20, 17,85±0,20, 19,92±0,20, 21,72±0,20, 22,43±0,20, 22,63±0,20, y 23,95±0,20;
- 40 citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-

azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 7,98±0,20, 11,98±0,20, 12,45±0,20, 15,76±0,20, 16,00±0,20, 17,75±0,20, 18,79±0,20, 18,82±0,20, 20,59±0,20, 22,25±0,20, 22,61±0,20, 24,16±0,20, 24,79±0,20, 25,06±0,20, 26,21±0,20, y 29,43±0,20;

5 o

citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalino que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 9,37±0,20, 9,62±0,20, 10,30±0,20, 11,24±0,20, 12,18±0,20, 13,73±0,20, 15,55±0,20, 16,17±0,20, 16,37±0,20, 10 16,76±0,20, 18,35±0,20, 18,67±0,20, 18,89±0,20, 19,98±0,20, 20,48±0,20, 20,94±0,20, 21,54±0,20, y 22,02±0,20.

28. La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalina que presenta al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos theta de 7,18±0,20, 10,19±0,20, 13,90±0,20, 14,37±0,20, 14,40±0,20, 14,66±0,20, 15,09±0,20, 15,21±0,20, 18,13±0,20, 18,43±0,20, 19,41±0,20, 19,88±0,20 (dos picos), 20,09±0,20, 20,46±0,20, 21,66±0,20, 23,08±0,20, 26,84±0,20, 28,71±0,20, y 30,90±0,20.

29. L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato cristalino, L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato, fosfato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato, bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano hidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano tetrahidrato, clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sesquihidrato, citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, citrato monoácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano, o (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano sustancialmente puro.

30. El bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano anhidrato cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 12,958(17) Å, b es 7,561(10) Å, c es 39,66(5) Å, y β es 94,54(2)°.

31. El clorhidrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano tetrahidrato cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 19,440(7) Å, b es 9,969(4) Å, c es 35,322(13) Å, y β es 105,325(17)°.

32. El citrato diácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalino que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 22,651(8) Å, b es 9,992(3) Å, c es 10,338(4) Å, y β es 101,961(5)°.
- 5 33. La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano cristalina que tiene parámetros de unidad de celda donde a es 6,4427(17) Å, b es 9,895(3) Å, c es 13,102(4) Å, y β es 70,145(4)°, α es 81,691(4)°, y γ es 73,391(4)°.
- 10 34. Un proceso para preparar una sal de ácido de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano que comprende recristalizar (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano en ácido cítrico y metanol.

FIGURA 1

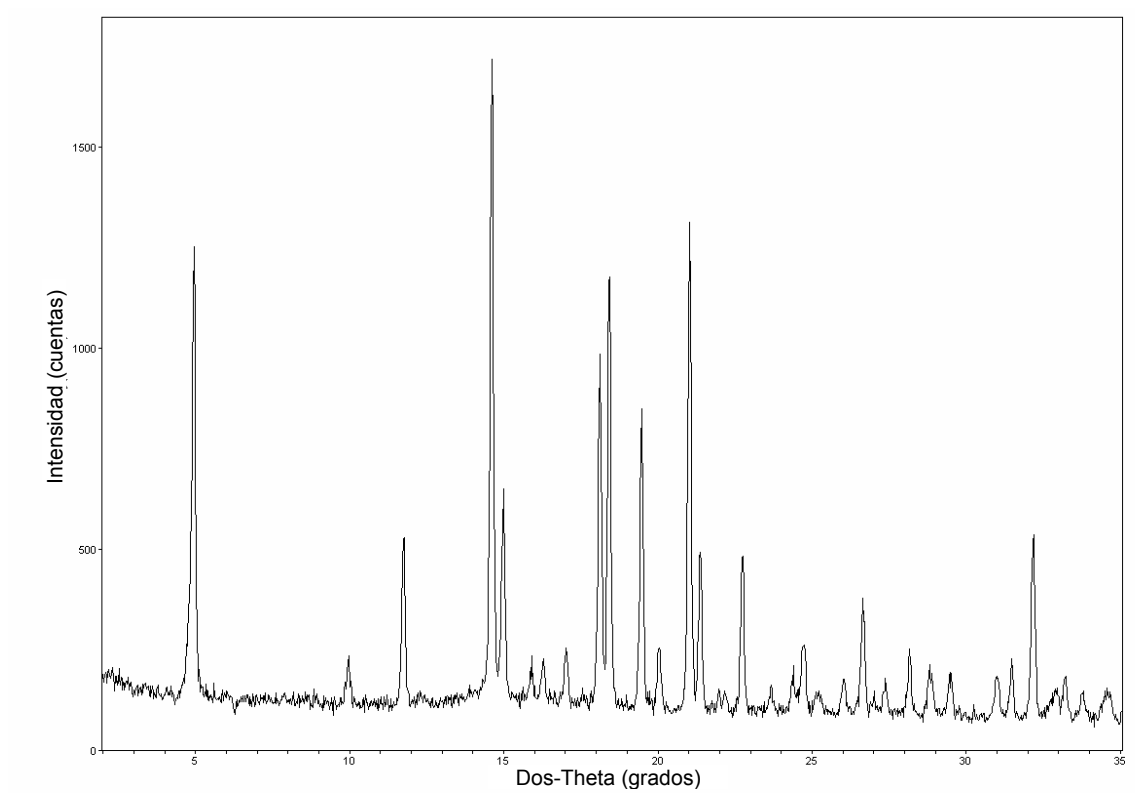


FIGURA 2

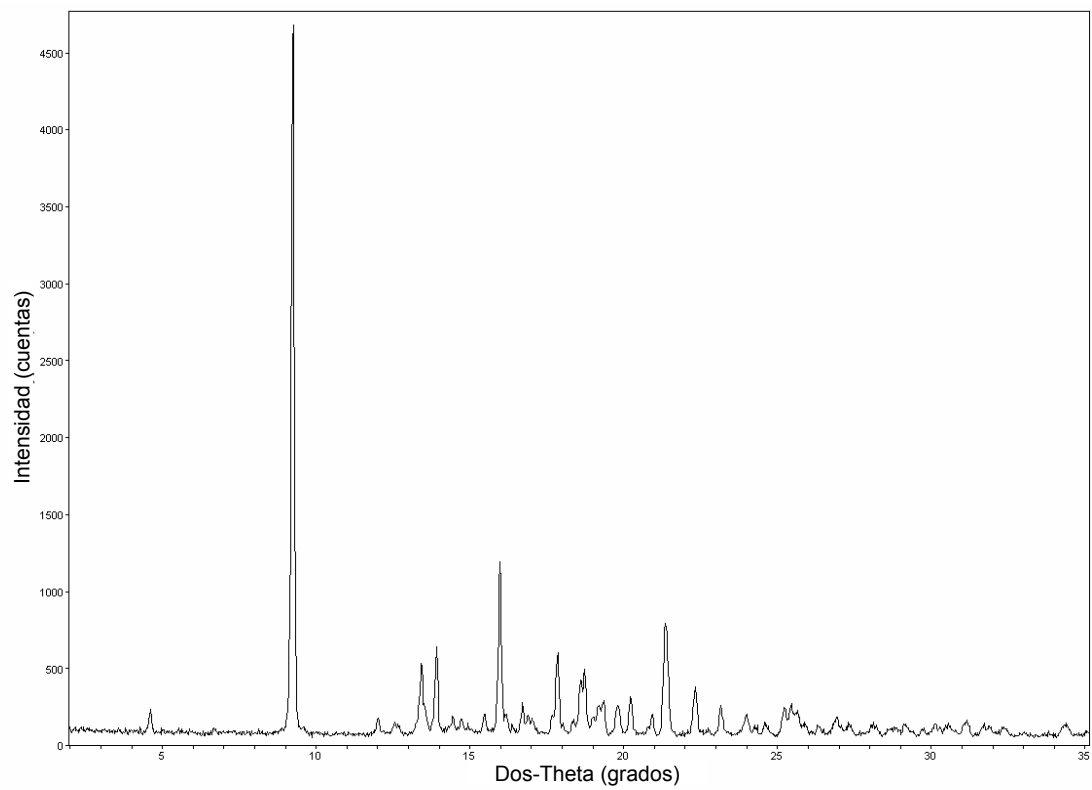


FIGURA 2A

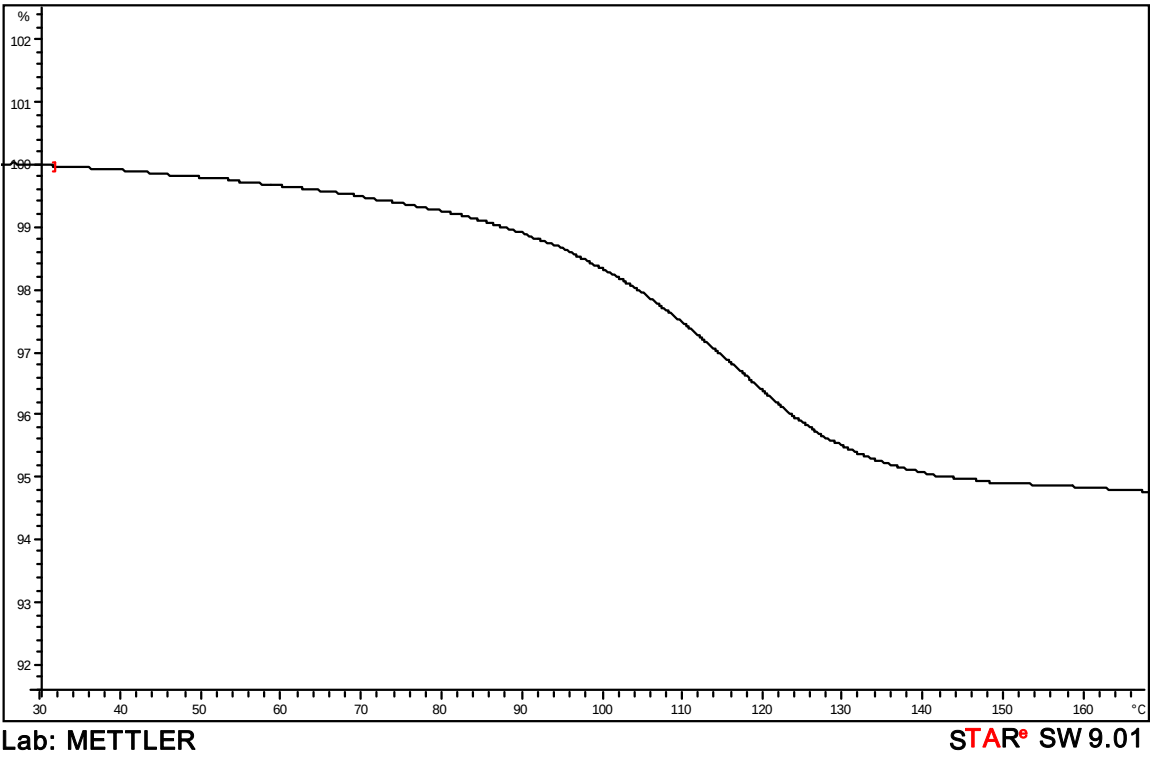


FIGURA 3

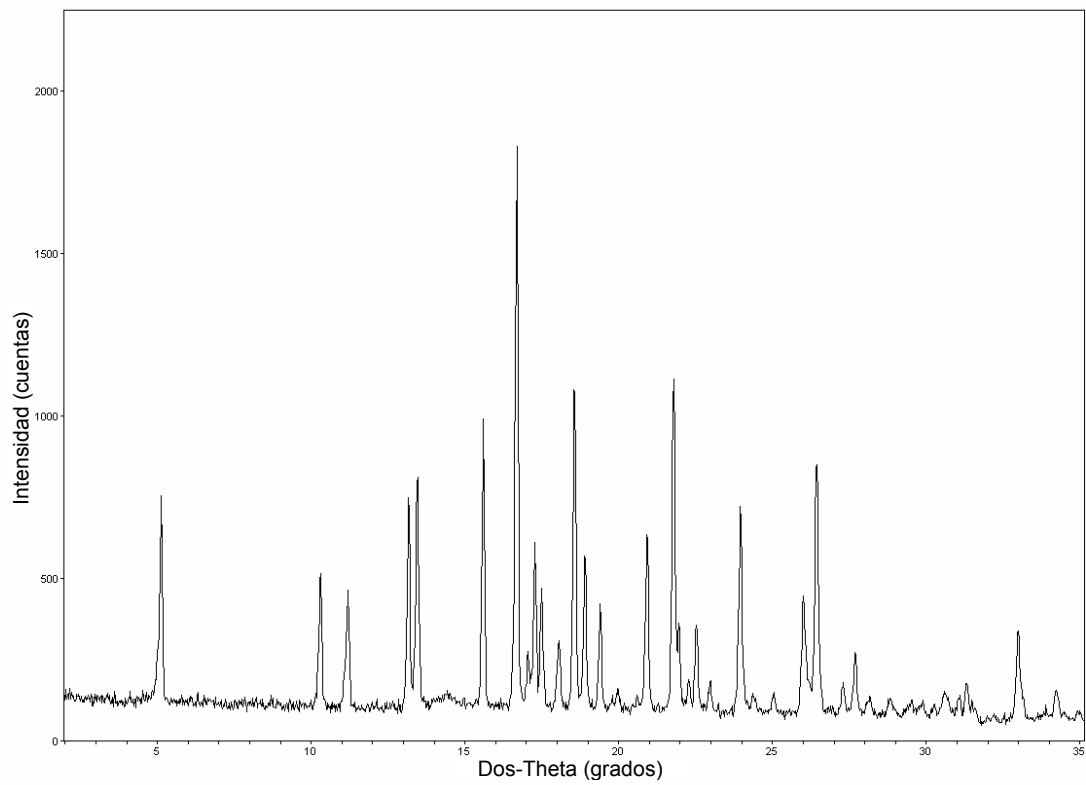


FIGURA 4

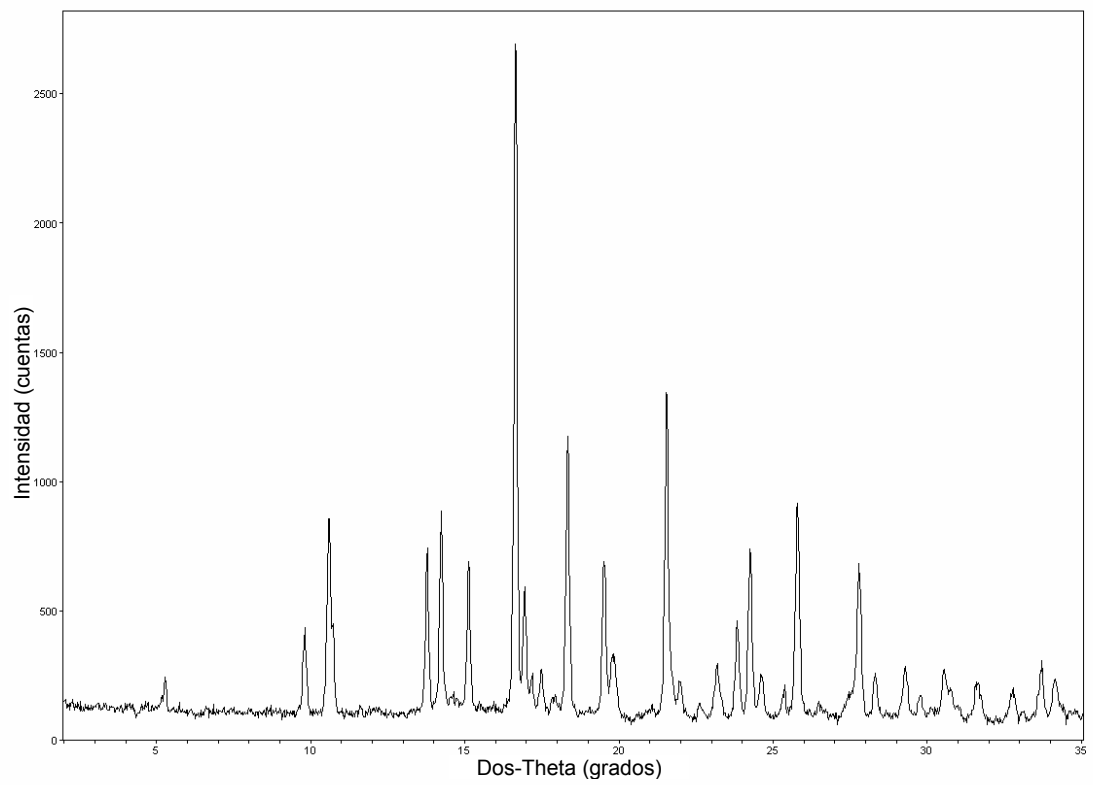


FIGURA 4A

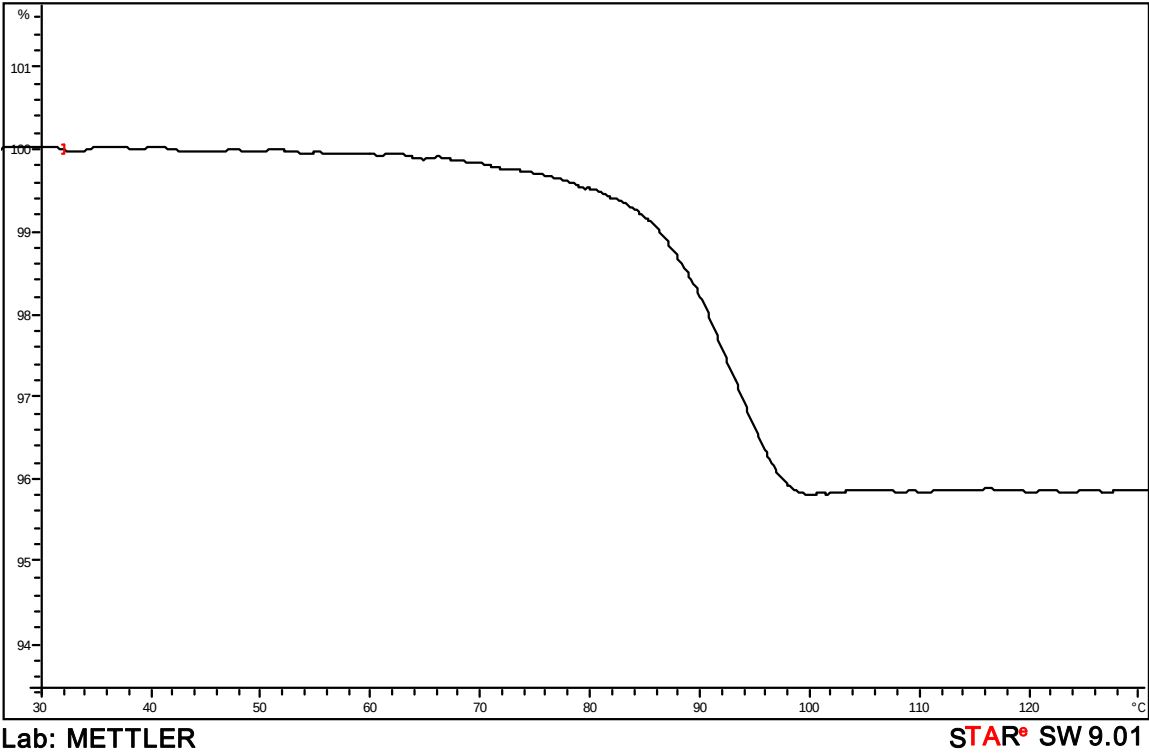


FIGURA 5

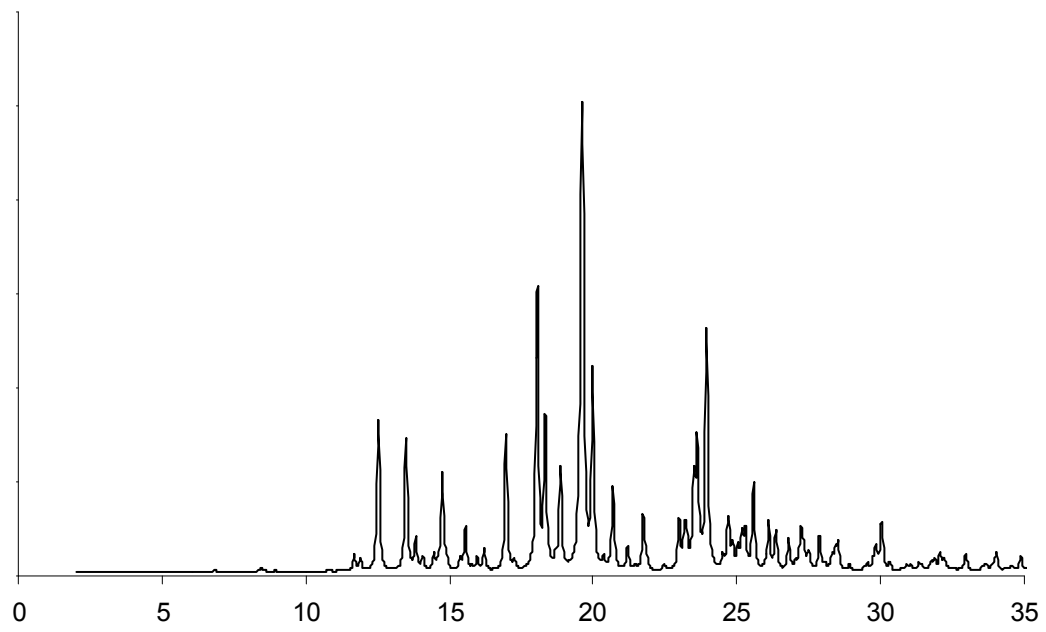


FIGURA 6

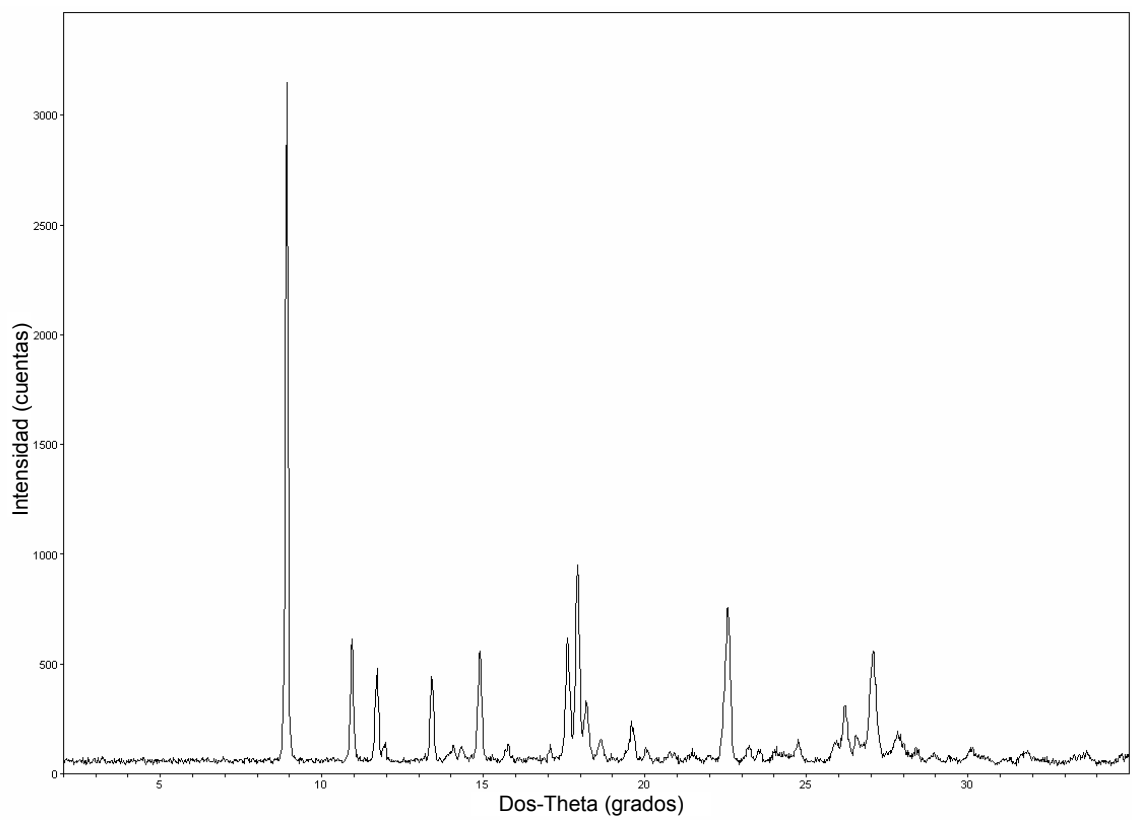


FIGURA 6A

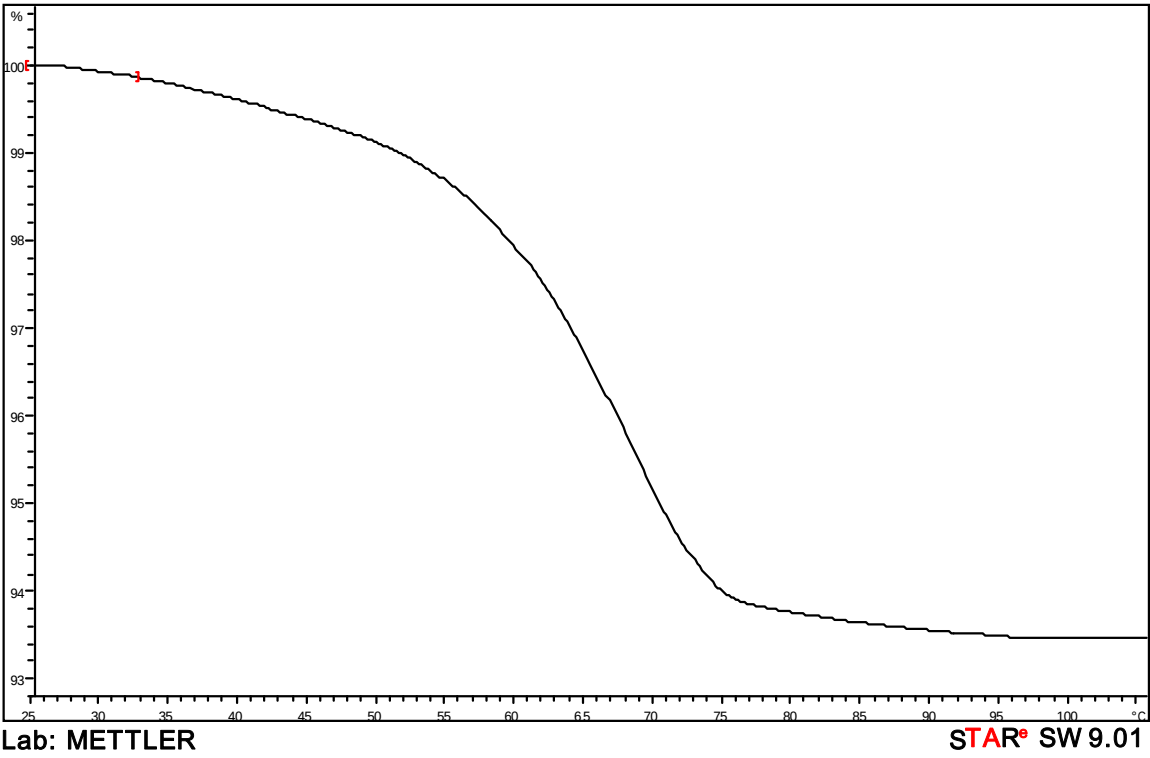


FIGURA 7

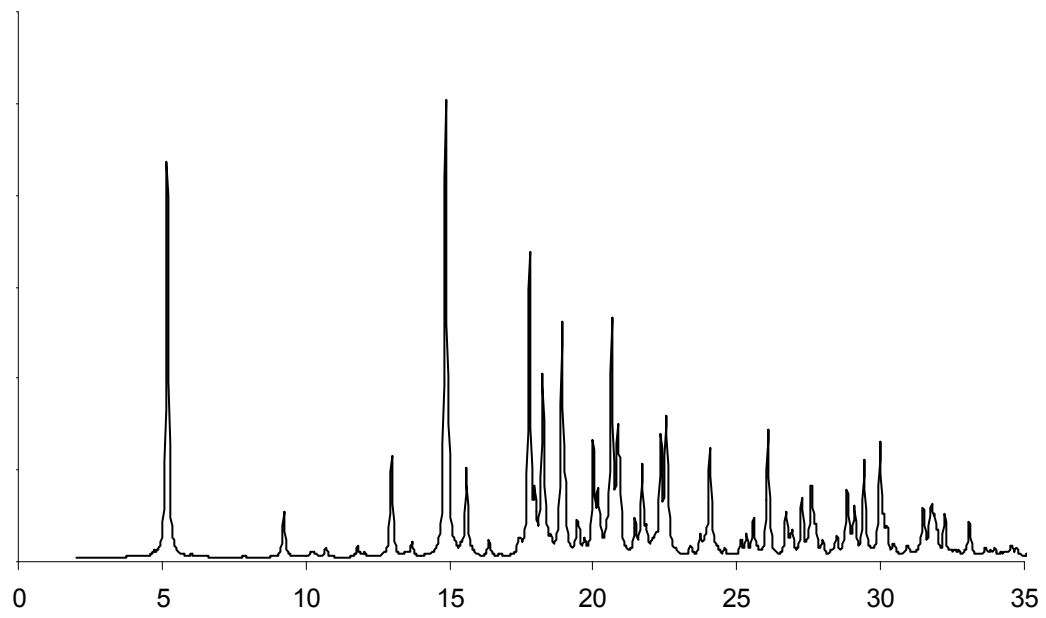


FIGURA 8

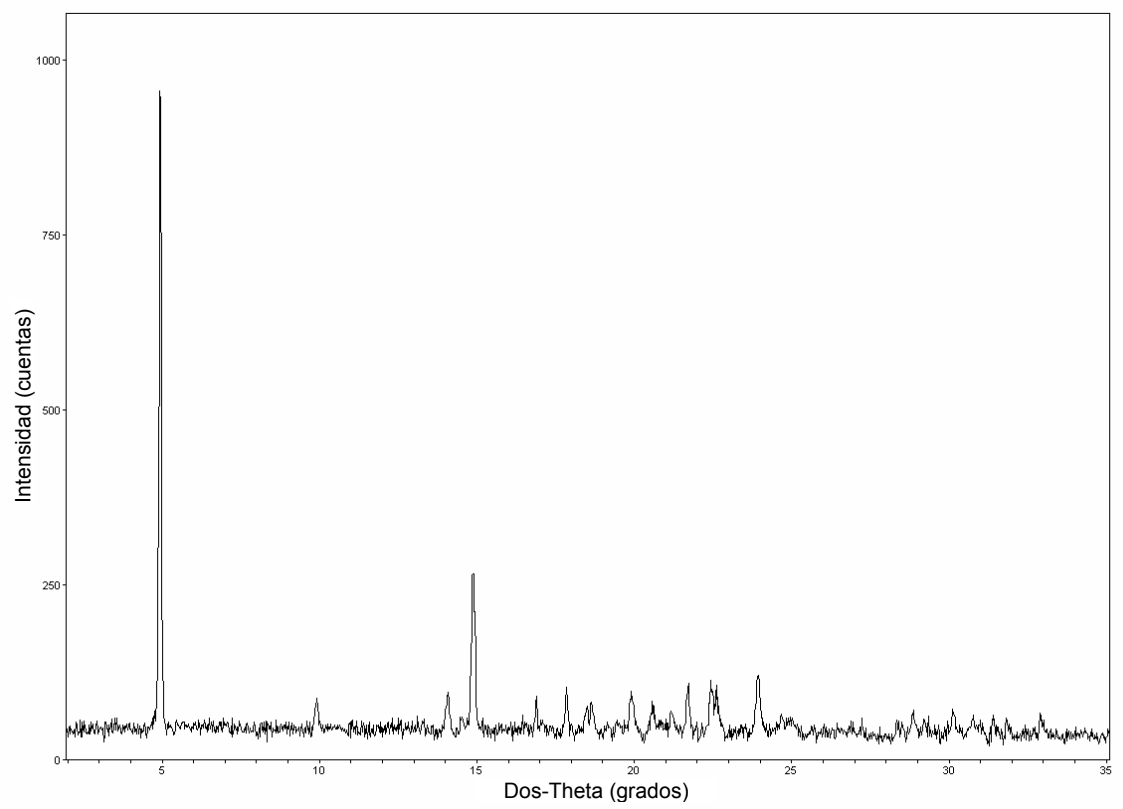


FIGURA 8A

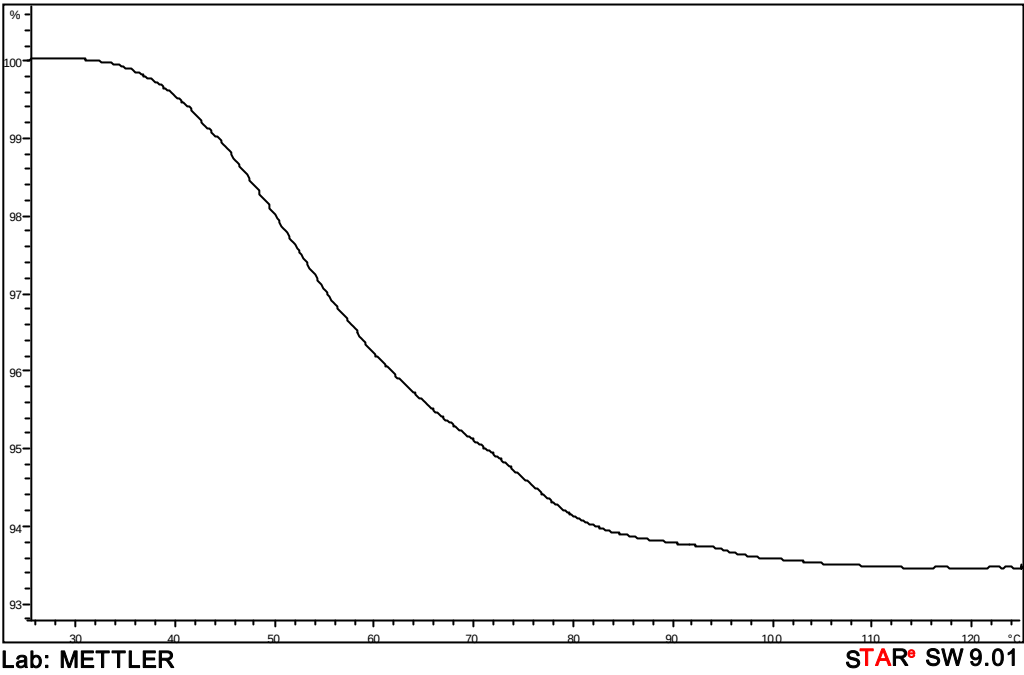


FIGURA 9

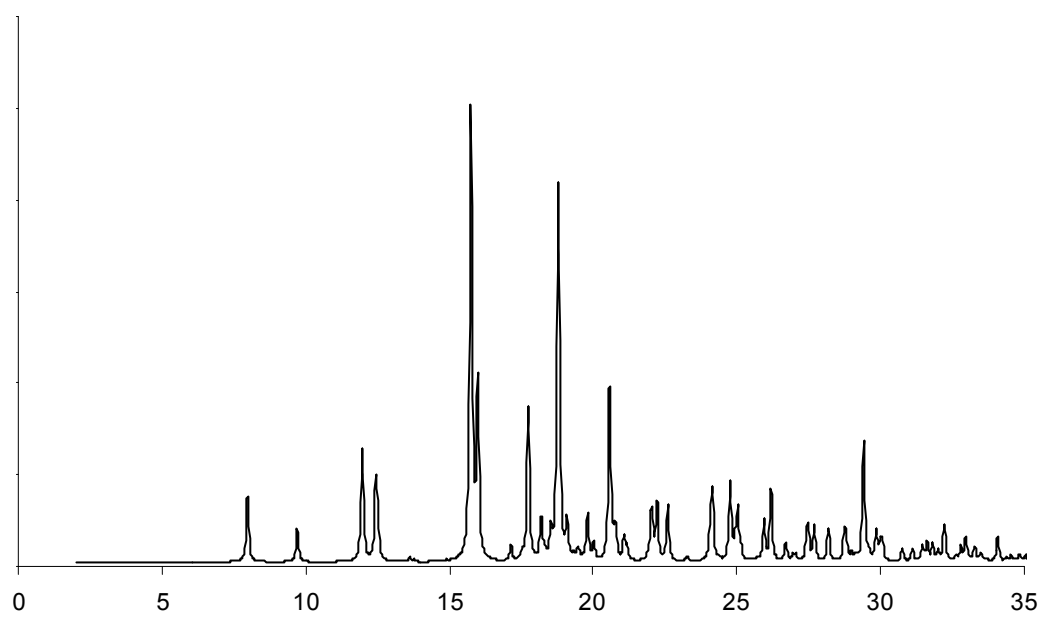


FIGURA 10

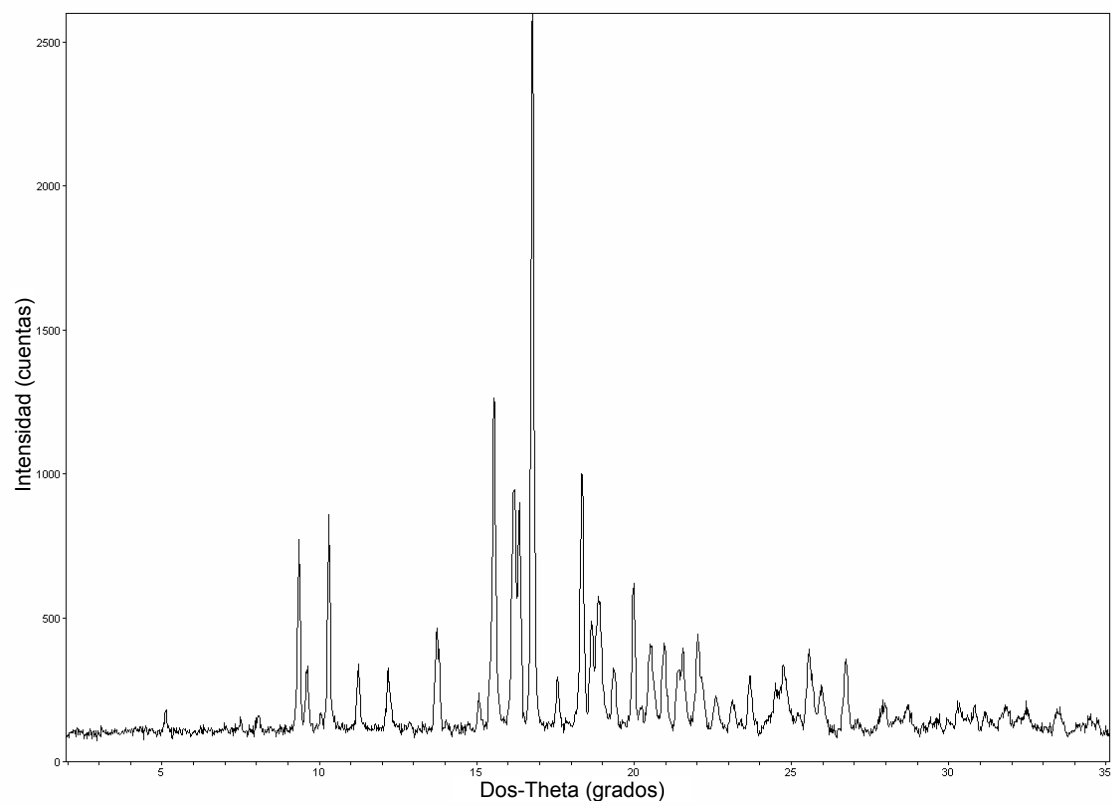
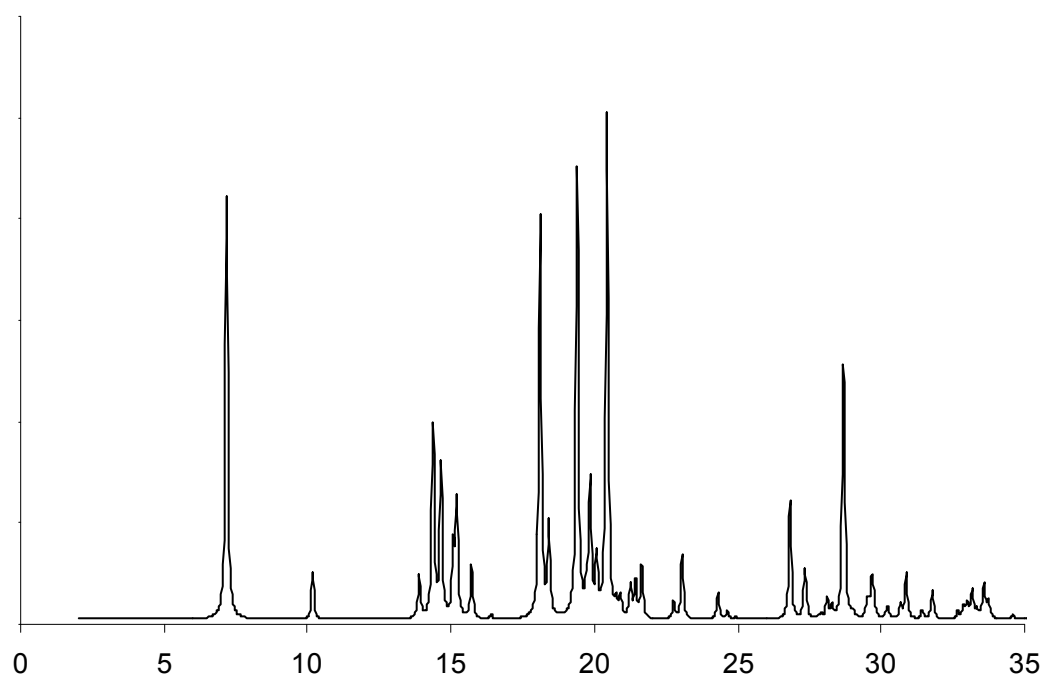


FIGURA 11



DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS**RESUMEN**

Compuestos que son derivados de azaadamantano, particularmente derivados de azaadamantano sustituidos con éter o amina, y sales y prodrogas de éstos,

5 composiciones que comprenden estos compuestos, métodos para usar estos compuestos y composiciones, procesos para preparar estos compuestos, e intermediarios obtenidos durante estos procesos.