1/3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.
CSA056363

C 1/3

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE PCT

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-5711

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: **DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y SUS USOS COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES NICOTICOS DE ACETILCOLINA**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 451/14, A61K 31/395**

71. SOLICITANTES: **ABBOTT LABORATORIES**

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

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

22. BOGOTA, D.C., 24 JUN. 2009

Cuba
I.N. 06-06-2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057911- -00000-0000
Fecha: 2009-06-04 15:21:10 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 595

ación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

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

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **ABBOTT LABORATORIES**

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

Domicilio: **Abbott Park, Illinois - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Lugar de Constitución: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número **39'779.654** TPA **70.819**

(4) INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO No. 1

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2007/083687** Fecha **06/11/2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/058096 A3** Fecha **15/05/2008**

(6) Título (54) **DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y SUS USOS COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES NICOTICOS DE ACETILCOLINA**

(7) Clasificación Internacional (51) **C07D 451/14, A61K 31/395**

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	06/11/2006	60/856,992
US	26/03/2007	60/908,143
US	05/11/2007	11/935,157

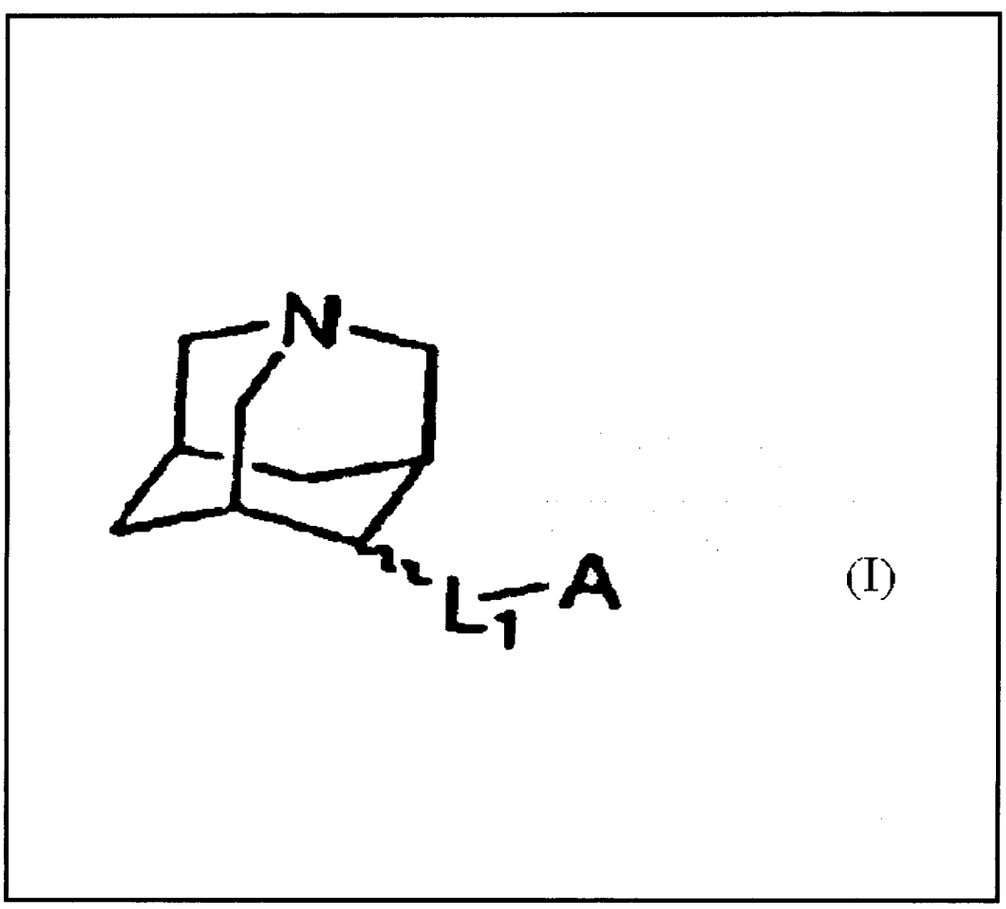
(9) Comprobantes de pago Nos. **09-40765 y 0940,766** **Fecha** **Junio 3 de 2009**

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

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, PCT/IB/304 y PCT/IB/306**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

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

-4 JUN. 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P1745

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

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **MICHAEL R. SCHRIMPF**
   327 Cambridge Drive
   Grayslake, Illinois 60030
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2. **DIANA L. NERSESIAN**
   4207 Coral Berry Path, Apt. # 103
   Gurnee, Illinois 60031
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

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

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

6. **MARC SCANIO**
   2907 Harvest Lane
   Lindenhurst, Illinois 60046
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

7. **LEI SHI**
   700 Creekside Circle
   Gurnee, Illinois 60031
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

8. **CHIH-HUNG LEE**
   569 s. Central Park Place
   Vernon Hills, Illinois 60061
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

9. **WILLAIM H. BUNNELLE**
   1826 Victoria Road
   Mundelein, Illinois 60060
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

10. **GEOFF G.Z. ZHANG**
    1014 Dawes Street
    Libertyville, Illinois 60048
    ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

11. **PAUL J. BRACKEMEYER**
1512 5th Avenue
Sterling, Illinois 61081
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

12. **SHUANG CHEN**
17781 W. Elsbury Street
Gurnee, Illinois 60031
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

13. **RODGER F. HENRY**
33067 Tomahawk Court
Wildwood, Illinois 60030
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

P17455

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,765
FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057911- -00000-0000
Fecha: 2009-06-04 15:21:10 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 595

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

DEPUSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91377661	03/06/2009	3,161,880.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		540,000.00
		TOTAL :	$	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 40,766
FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057911- -00000-0000
Fecha: 2009-06-04 15:21:10 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 595

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91377661	03/06/2009	3,161,880.00

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

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	475,000.00
				TOTAL : $	475,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

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

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

De la Señora Jefe, **Acepto**

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 610 74 20

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 610 74 20

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/ P1745



El anterior memorial fué presentado personalmente por
Jineth Castellanos Abaunza
quien se identificó con la C. de C. No. 39.773.330
de Usaquén.
Tarjeta Profesional No. 59.236 C.S. de la J.
Bogotá, D.C.
El Notario Veintiseis -2 JUN. 2009
Gustavo Samper Rodríguez

El anterior memorial fué presentado personalmente por
Margarita Castellanos Abaunza
quien se identificó con la C. de C. No. 39.779.650
de Usaquén
Tarjeta Profesional No. 70.819 C.S. de la J.
Bogotá, D.C.
El Notario Veintiseis -2 JUN. 2009
Gustavo Samper Rodríguez

Pléor
8

COLOMBIA

PODER

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

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

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

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

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

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

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

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger

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

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

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

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

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and 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;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

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

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

Given and signed this 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

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

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

* Abbott at its sole discretion

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C. - 5 JUN 2009
ALIRIO MRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

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

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

Certifico :

a) Que **ABBOTT LABORATORIES**

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

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

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

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

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

(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

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

I certify:

a) That **ABBOTT LABORATORIES**

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

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

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

d) That Mr. Paul D. Yasger

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

(City) Abbott Park

(State) Illinois

this 19th day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

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

-2 JUN 2009

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N. PROF.)

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.co

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by LINDA S LUTZ

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

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S08DL14032

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista

2 JUN 2009

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

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

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

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

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

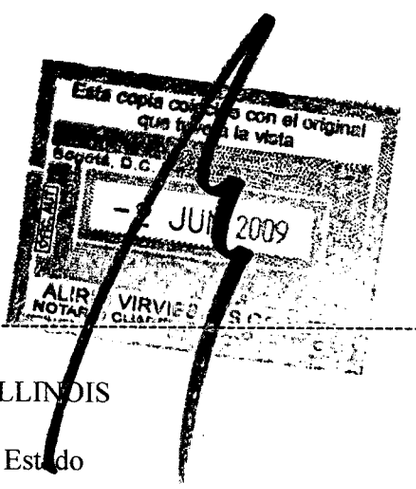
Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11



ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

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

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

Secretario de Estado

Estado de Illinois (Sello en oblea dorada)

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

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 DIC 17 P 12:14

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

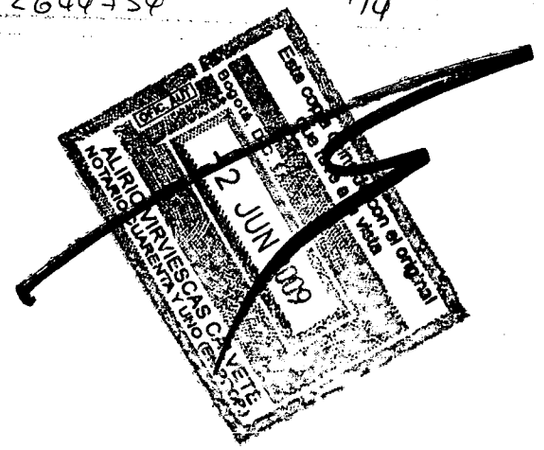
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

854400

Dora Poqueo

[illegible] APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

126447S4 1/4



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/058096 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 451/14 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/083687

(22) International Filing Date:
6 November 2007 (06.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/856,992	6 November 2006 (06.11.2006)	US
60/908,143	26 March 2007 (26.03.2007)	US
11/935,257	5 November 2007 (05.11.2007)	US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCHRIMPF, Michael R** [US/US]; 327 Cambridge Drive, Grayslake, Illinois 60030 (US). **NERSESIAN, Diana L** [US/US]; 4207 Coral Berry Path, Apt. #103, Gurnee, Illinois 60031 (US). **SIPPY, Kevin B** [US/US]; 633 Wood Creek Drive, Antioch, Illinois 60002 (US). **JI, Jianguo** [US/US]; 1973 S. Sparrow Court, Libertyville, Illinois 60048 (US). **LI, Tao** [CN/US]; 33524 N. Gagewood Court, Grayslake, Illinois 60030 (US). **SCANIO, Marc** [US/US]; 2907 Harvest Lane, Lindenhurst, Illinois 60046 (US). **SHI, Lei** [CN/US]; 700 Creekside Circle, Gurnee, Illinois 60031 (US). **LEE, Chih-hung** [US/US]; 569 S. Central Park Place, Vernon Hills, Illinois 60061 (US). **BUNNELLE, Willaim H** [US/US]; 1826 Victoria Road, Mundelein, Illinois 60060 (US). **ZHANG, Geoff G.Z.** [CN/US]; 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048 (US). **BRACKEMEYER, Paul J** [US/US]; 1512 5th Avenue, Sterling, Illinois 61081 (US). **CHEN, Shuang** [CA/US]; 17781 W. Elsbury Street, Gurnee, Illinois 60031 (US). **HENRY, Rodger F** [US/US]; 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030 (US).

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

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(88) Date of publication of the international search report:
7 August 2008

(15) Information about Correction:
Previous Correction:
see Notice of 26 June 2008

(54) Title: AZAADAMANTANE DERIVATIVES AND THEIR USES AS NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS LIGANDS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds that are azaadamantane derivatives of formula (I), particularly ether- or amine -substituted azaadamantane derivatives and salts and prodrugs thereof, compositions comprising such compounds, methods of using such compounds and compositions, processes for preparing such compounds, and intermediates obtained during such processes.

WO 2008/058096 A3

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/058096 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 451/14 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/083687

(22) International Filing Date:
6 November 2007 (06.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/856,992	6 November 2006 (06.11.2006)	US
60/908,143	26 March 2007 (26.03.2007)	US
11/935,257	5 November 2007 (05.11.2007)	US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCHRIMPF, Michael R** [US/US]; 327 Cambridge Drive, Grayslake, Illinois 60030 (US). **NERSESIAN, Diana L** [US/US]; 4207 Coral Berry Path, Apt. #103, Gurnee, Illinois 60031 (US). **SIPPY, Kevin B** [US/US]; 633 Wood Creek Drive, Antioch, Illinois 60002 (US). **JI, Jianguo** [US/US]; 1973 S. Sparrow Court, Libertyville, Illinois 60048 (US). **LI, Tao** [CN/US]; 33524 N. Gagewood Court, Grayslake, Illinois 60030 (US). **SCANIO, Marc** [US/US]; 2907 Harvest Lane, Lindenhurst, Illinois 60046 (US). **SHI, Lei** [CN/US]; 700 Creekside Circle, Gurnee, Illinois 60031 (US). **LEE, Chih-hung** [US/US]; 569 S. Central Park Place, Vernon Hills, Illinois 60061 (US). **BUNNELLE, Willaim H** [US/US]; 1826 Victoria Road, Mundelein, Illinois 60060 (US). **ZHANG, Geoff G.Z.** [CN/US]; 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048 (US). **BRACKEMEYER, Paul J** [US/US]; 1512 5th Avenue, Sterling, Illinois 61081 (US). **CHEN, Shuang** [CA/US]; 17781 W. Elsbury Street, Gurnee, Illinois 60031 (US). **HENRY, Rodger F** [US/US]; 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030 (US).

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

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(48) Date of publication of this corrected version:
26 June 2008

(15) Information about Correction:
see Notice of 26 June 2008

(54) Title: AZAADAMANTANE DERIVATIVES AND METHODS OF USE

(57) Abstract: The invention relates to compounds that are azaadamantane derivatives, particularly ether- or amine-substituted azaadamantane derivatives and salts and prodrugs thereof, compositions comprising such compounds, methods of using such compounds and compositions, processes for preparing such compounds, and intermediates obtained during such processes.

WO 2008/058096 A2

AZAADAMANTANE DERIVATIVES AND METHODS OF USE

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cross-Reference of Related Applications

This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/856,992, filed November 6, 2006, and U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/908,143, filed March 26, 2007, each application of which is herein incorporated by reference in its entirety.

Technical Field

The invention relates to azaadamantane derivatives, and more particularly ether- or amine-substituted azaadamantane derivatives, compositions comprising such compounds, methods of preventing or treating conditions and disorders using such compounds and compositions, processes for preparing such compounds, and intermediates obtained during such processes.

Description of Related Technology

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are widely distributed throughout the central (CNS) and peripheral (PNS) nervous systems. Such receptors play an important role in regulating CNS function, particularly by modulating release of a wide range of neurotransmitters, including, but not necessarily limited to, acetylcholine, norepinephrine, dopamine, serotonin, and GABA. Consequently, nicotinic receptors mediate a very wide range of physiological effects, and have been targeted for therapeutic treatment of disorders relating to cognitive function, learning and memory, neurodegeneration, pain, inflammation, psychosis, sensory gating, mood, and emotion, among other conditions.

Many subtypes of the nAChR exist in the CNS and periphery. Each subtype has a different effect on regulating the overall physiological function. Typically, nAChRs are ion channels that are constructed from a pentameric assembly of subunit

proteins. At least 12 subunit proteins, α2-α10 and β2-β4, have been identified in neuronal tissue. These subunits provide for a great variety of homomeric and heteromeric combinations that account for the diverse receptor subtypes. For example, the predominant receptor that is responsible for high affinity binding of nicotine in brain tissue has composition $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ (the α4β2 subtype), while another major population of receptors is comprised of homomeric $(\alpha7)_5$ (the α7 subtype) receptors.

Certain compounds, like the plant alkaloid nicotine, interact with all subtypes of the nAChRs, accounting for the profound physiological effects of this compound. While nicotine has been demonstrated to have many beneficial properties, not all of the effects mediated by nicotine are desirable. For example, nicotine exerts gastrointestinal and cardiovascular side effects that interfere at therapeutic doses, and its addictive nature and acute toxicity are well-known. Ligands that are selective for interaction with only certain subtypes of the nAChR offer potential for achieving beneficial therapeutic effects with an improved margin for safety.

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

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

Although compounds that nonselectively demonstrate activity at a range of nicotinic receptor subtypes including the α4β2 and α7 nAChRs are known, it would be beneficial to provide compounds that interact selectively with α7-containing

neuronal nAChRs, α4β2 nAChRs, or both α7 and α4β2 nAChRs compared to other subtypes.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGURE 1 is a powder X-ray diffraction pattern of an anhydrous L-bitartrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 2 is a powder X-ray diffraction pattern of a L-bitartrate hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 2A is a thermogram of a L-bitartrate hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane obtained by thermal gravimetric analysis (TGA).

FIGURE 3 is a powder X-ray diffraction pattern of an anhydrous dihydrogen phosphate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 4 is a powder X-ray diffraction pattern of a dihydrogen phosphate hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 4A is a thermogram of a dihydrogen phosphate hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane obtained by thermal gravimetric analysis.

FIGURE 5 is a powder X-ray diffraction pattern of an anhydrous bisuccinate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 6 is a powder X-ray diffraction pattern of a bisuccinate hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 6A is a thermogram of a bisuccinate hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane obtained by thermal gravimetric analysis.

FIGURE 7 is a powder X-ray diffraction pattern of a hydrochloride quarterhydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 8 is a powder X-ray diffraction pattern of a hydrochloride sesquihydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 8A is a thermogram of a hydrochloride sesquihydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane obtained by thermal gravimetric analysis.

FIGURE 9 is a powder X-ray diffraction pattern of a dihydrogen citrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

FIGURE 10 is a powder X-ray diffraction pattern of a monohydrogen citrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

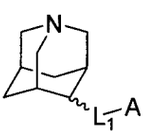
FIGURE 11 is a powder X-ray diffraction pattern of the *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base.

FIGURES 5, 7, 9, and 11 were determined from the single cell crystal data of their respective compounds.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention is directed to azaadamantane derivatives, compositions comprising such compounds, processes for preparing such compounds, and intermediates obtained during such processes. More particularly, the invention relates to ether- or amine-substituted azaadamantane compounds and related methods and processes thereof.

One aspect of the invention relates to a compound of formula (I)



(I);

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

L_1 is–O- or $–NR_a$-;

A is -Ar_1, -Ar_2-L_2-Ar_3 or -Ar_4-L_3-Ar_5;

Ar_1 is aryl or heteroaryl;

Ar_2 is aryl or monocyclic heteroaryl;

Ar_3 is aryl or heteroaryl;

Ar_4 is a bicyclic heteroaryl;

Ar_5 is aryl or heteroaryl;

L_2 is a bond, -O-, -NR_a-, -C(O)NR_a-, or $–CH_2$-;

L_3 is a bond, -O-, -NR_a- or $–CH_2$-; and

R_a is hydrogen or alkyl.

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

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

A further aspect of the invention relates to a method of selectively modulating nAChR activity, for example α7 nAChR activity. The method is useful for treating, preventing or both treating and preventing conditions and disorders related to α7 nAChR activity in mammals. A method of selectively modulating α4β2 nAChR activity also is contemplated.

Such methods are useful for conditions and disorders related to attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), schizophrenia, mild cognitive impairment, age-associated memory impairment (AAMI), senile dementia, AIDS dementia, Pick's disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, schizophrenia, smoking cessation, nicotinic withdrawal syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, diminished CNS function associated with traumatic brain injury, acute pain, post-surgical pain, chronic pain, inflammatory pain, neuropathic pain, infertility, lack of circulation, need for new blood vessel growth associated with wound healing, more particularly circulation around a vascular occlusion, need for new blood vessel growth associated with vascularization of skin grafts, ischemia, inflammation, sepsis, wound healing, and other complications associated with diabetes, among other systemic and neuroimmunomodulatory activities.

The invention also relates to particular salts of certain compounds of the invention as well as compositions comprising and processes for preparing such compounds and salts.

The compounds, including salts thereof, compositions comprising the

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

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definition of Terms

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

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

The term "alkenylene" means a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon of from 2 to 10 carbon atoms containing at least one double bond. Representative examples of alkenylene include, but are not limited to, -CH=CH-, -CH=CH_2CH_2-, and -CH=$C(CH_3)CH_2$-.

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

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

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

The term "alkoxyalkoxyalkyl" as used herein, means an alkoxyalkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkoxyalkoxyalkyl include, but are not

limited to, tert-butoxymethoxymethyl, ethoxymethoxymethyl, (2-methoxyethoxy)methyl, and 2-(2-methoxyethoxy)ethyl.

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

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

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

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

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

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

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

The term "alkylcarbonyloxy" as used herein, means an alkylcarbonyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

Representative examples of alkylcarbonyloxy include, but are not limited to, acetyloxy, ethylcarbonyloxy, and tert-butylcarbonyloxy.

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

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

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

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

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

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

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

The term "alkynyl" as used herein, means a straight or branched chain hydrocarbon group containing from 2 to 10 carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. Representative examples of alkynyl include, but are not limited to, acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, and 1-butynyl.

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

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

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

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

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

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

The term "arylalkyl" as used herein, means an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein.

Representative examples of arylalkyl include, but are not limited to, benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, and 2-naphth-2-ylethyl.

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

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

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

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

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

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

The term "azido" as used herein, means a $-N_3$ group.

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

The term "carboxy" as used herein, means a $-CO_2H$ group.

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

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

The term "cyanoalkyl" as used herein, means a cyano group, as defined herein,

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

The term "cycloalkenyl" as used herein, means a cyclic hydrocarbon containing from 3 to 8 carbons and containing at least one carbon-carbon double bond formed by the removal of two hydrogens. Representative examples of cycloalkenyl include, but are not limited to, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl, 2,4-cyclohexadien-1-yl and 3-cyclopenten-1-yl.

The term "cycloalkyl" as used herein, means a monocyclic, bicyclic, or tricyclic ring system. Monocyclic ring systems are exemplified by a saturated cyclic hydrocarbon group containing from 3 to 8 carbon atoms. Examples of monocyclic ring systems include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. Bicyclic ring systems are exemplified by a bridged monocyclic ring system in which two adjacent or non-adjacent carbon atoms of the monocyclic ring are linked by an alkylene bridge of between one and three additional carbon atoms. Representative examples of bicyclic ring systems include, but are not limited to, bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[3.3.1]nonane, and bicyclo[4.2.1]nonane. Tricyclic ring systems are exemplified by a bicyclic ring system in which two non-adjacent carbon atoms of the bicyclic ring are linked by a bond or an alkylene bridge of between one and three carbon atoms. Representative examples of tricyclic-ring systems include, but are not limited to, tricyclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonane and tricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane (adamantane).

The cycloalkyl groups of the invention are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 substituents selected from the group consisting of alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylsulfonyl, alkylthio, alkylthioalkyl, alkynyl, carboxy, cyano, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, oxo, $-NZ_1Z_2$, and (NZ_3Z_4)carbonyl.

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

4-cycloheptylbutyl.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

fluoropentyl.

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

The heteroaryl groups of the invention are optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from the group consisting of alkenyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkoxysulfonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, alkylthio, alkylthioalkyl, alkynyl, carboxy, carboxyalkyl, cyano, cyanoalkyl, formyl, haloalkoxy, haloalkyl, halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ and (NZ_3Z_4)carbonyl. Heteroaryl groups of the invention that are substituted with a hydroxy group may be present as tautomers. The heteroaryl groups of the invention encompasses all tautomers including non-aromatic tautomers. In addition, the nitrogen heteroatoms can be optionally quaternized or oxidized to the N-oxide.

The term "heteroarylalkoxy" as used herein, means a heteroaryl group, as

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

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

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

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

The term "heteroarylcarbonyl" as used herein, means a heteroaryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of heteroarylcarbonyl include, but are not limited to, fur-3-ylcarbonyl, 1H-imidazol-2-ylcarbonyl, 1H-imidazol-4-ylcarbonyl, pyridin-3-ylcarbonyl, 6-chloropyridin-3-ylcarbonyl, pyridin-4-ylcarbonyl,

(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)carbonyl, (6-(cyano)pyridin-3-yl)carbonyl, (2-(cyano)pyridin-4-yl)carbonyl, (5-(cyano)pyridin-2-yl)carbonyl, (2-(chloro)pyridin-4-yl)carbonyl, pyrimidin-5-ylcarbonyl, pyrimidin-2-ylcarbonyl, thien-2-ylcarbonyl, and thien-3-ylcarbonyl.

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

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

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

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

The term "heterocycle" or "heterocyclic" as used herein, means a monocyclic heterocycle, a bicyclic heterocycle or a tricyclic heterocycle. The monocyclic heterocycle is a 3, 4, 5, 6 or 7 membered ring containing at least one heteroatom independently selected from the group consisting of O, N, and S. The 3 or 4 membered ring contains 1 heteroatom selected from the group consisting of O, N and S. The 5 membered ring contains zero or one double bond and one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. The 6 or 7 membered ring contains zero, one or two double bonds and one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. The monocyclic heterocycle is connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the monocyclic heterocycle. Representative examples of

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

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

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

ylpentyloxy.

The term "heterocyclealkyl" as used herein, means a heterocycle, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of heterocyclealkyl include, but are not limited to, piperidin-4-ylmethyl, piperazin-1-ylmethyl, 3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutyl, (1R)-3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutyl, (1S)-3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutyl.

The term "heterocyclealkylcarbonyl" as used herein, means a heterocyclealkyl, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of heterocyclealkylcarbonyl include, but are not limited to, piperidin-4-ylmethylcarbonyl, piperazin-1-ylmethylcarbonyl, 3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutylcarbonyl, (1R)-3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutylcarbonyl, (1S)-3-methyl-1-pyrrolidin-1-ylbutylcarbonyl.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The term "hydroxy-protecting group" or "O-protecting group" means a substituent which protects hydroxy groups against undesirable reactions during synthetic procedures. Examples of hydroxy-protecting groups include, but are not limited to, substituted methyl ethers, for example, methoxymethyl, benzyloxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl, benzyl, and triphenylmethyl; tetrahydropyranyl ethers; substituted ethyl ethers, for example, 2,2,2-trichloroethyl and t-butyl; silyl ethers, for example, trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl and t-butyldiphenylsilyl; cyclic acetals and ketals, for example, methylene acetal, acetonide and benzylidene acetal; cyclic ortho esters, for example, methoxymethylene; cyclic carbonates; and cyclic boronates. Commonly used hydroxy-protecting groups are disclosed in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999).

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

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

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

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

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

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

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

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

The term "mercaptoalkyl" as used herein, means a mercapto group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of mercaptoalkyl include, but are not limited to, 2-mercaptoethyl and 3-mercaptopropyl.

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

The term "nitrogen protecting group" as used herein, means those groups intended to protect an amino group against undesirable reactions during synthetic procedures. Preferred nitrogen protecting groups are acetyl, benzoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (Cbz), formyl, phenylsulfonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), tert-butylacetyl, trifluoroacetyl, and triphenylmethyl (trityl).

The term "nitro" as used herein, means a $-NO_2$ group.

The term "NZ_1Z_2" as used herein, means two groups, Z_1 and Z_2, which are appended to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. Z_1 and Z_2 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl,

alkoxycarbonyl, aryl, arylalkyl, formyl and (NZ_5Z_6)carbonyl. In certain instances within the invention, Z_1 and Z_2 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring. Representative examples of NZ_1Z_2 include, but are not limited to, amino, methylamino, acetylamino, acetylmethylamino, phenylamino, benzylamino, azetidinyl, pyrrolidinyl and piperidinyl.

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

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

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

The term "oxo" as used herein, means a =O moiety.

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

The term "sulfonyl" as used herein, means a -SO_2- group.

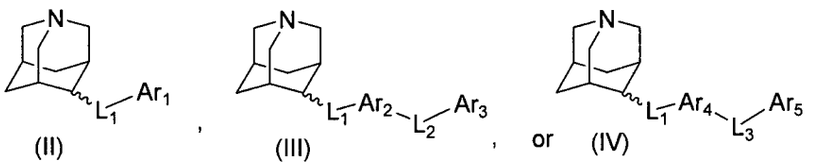
The term "tautomer" as used herein means a proton shift from one atom of a compound to another atom of the same compound wherein two or more structurally distinct compounds are in equilibrium with each other.

Although typically it may be recognized that an asterisk is used to indicate that the exact subunit composition of a receptor is uncertain, for example $\alpha3\beta4^*$ indicates a receptor that contains the $\alpha3$ and $\beta4$ proteins in combination with other subunits, the term $\alpha7$ as used herein is intended to include receptors wherein the exact subunit composition is both certain and uncertain. For example, as used herein $\alpha7$ includes homomeric $(\alpha7)_5$ receptors and $\alpha7^*$ receptors, which denote a nAChR containing at least one $\alpha7$ subunit.

Compounds of the Invention

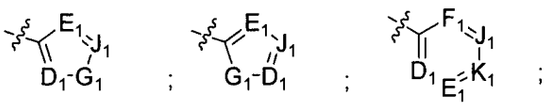
Compounds of the invention can have the formula (I) as described in the Summary of the Invention.

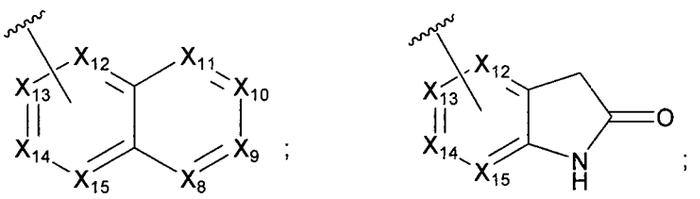
Within the scope of the invention, the compounds of the invention have the formula

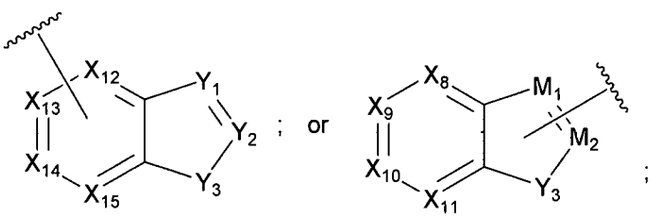


wherein L_1, Ar_1, Ar_2, L_2, L_3, Ar_3, Ar_4 and Ar_5 are defined in formula (I).

In one embodiment, the compounds of the invention can have the formula (II) wherein L_1 and Ar_1 are as previously defined for formula (I). In compounds of formula (II), Ar_1 can more particularly be selected from a group having the structure



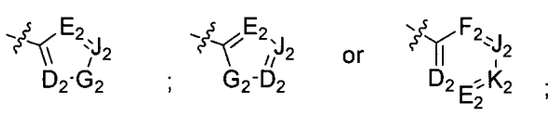




wherein D_1, E_1, F_1, J_1, K_1, and X_8-X_{11} are each independently -CR_1 or N; X_{12}-X_{15} , M_1 and M_2 are each independently CR_1, N, or C; G_1 is –O-, NR_{1a}, or -S-; Y_1 is -CR_1 or N; Y_2 is -CR_1 or N; Y_3 is NH, -O-, or –S-; R_1 is hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, cyano, halo, nitro, -NR_bR_c, haloalkyl, or –$C(O)NR_bR_c$; R_{1a} is hydrogen or alkyl; R_b and R_c are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl or alkylcarbonyl. In a group represented by Ar_1, preferably no more than two of D_1, E_1, F_1, J_1, and K_1 are N. In a group represented by Ar_1, preferably no more than two in the groups X_{12}-X_{15} or

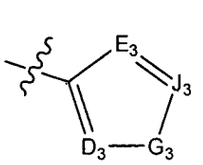
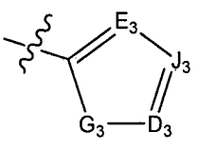
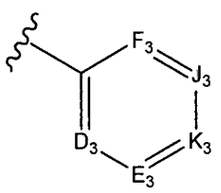
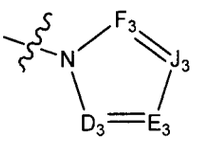
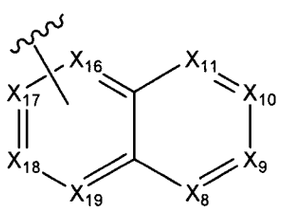
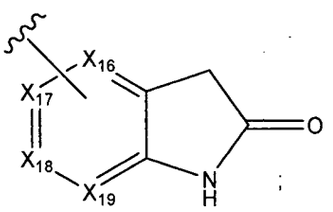
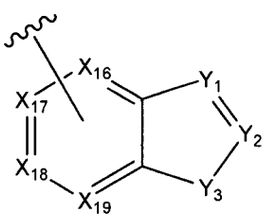
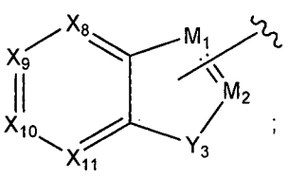
X_8-X_{11} are N. In a group represented by Ar_1, one of X_{12}-X_{15} is C. In a group represented by Ar_1, M_1 or M_2 is C. Preferably, Ar_1 is imidazolyl, isoxazolyl, furyl, oxazolyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiophenyl, 1,3-thiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, benzoxazolyl, or 1,3-benzothiazolyl. Preferred Ar_1 groups are pyridazinyl, pyridinyl, 1,3-thiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, benzoxazol-2-yl or 1,3-benzothiazol-2-yl. 5 In a particular embodiment, L_1 is -O- and Ar_1 is as described herein for formula (I) or any of the particular or preferred embodiments. In another particular emodiment, L_1 is $-NR_a-$ and Ar_1 is as described herein for formula (I) or any of the particular or preferred embodiments.

In another embodiment, compounds of the invention can have the formula (III), wherein L_1, Ar_2, L_2, and Ar_3 are as previously described for compounds of formula (I). 7 In compounds of formula (III), Ar_2 can more particularly be selected from a group having the structure



(i) (ii) (iii)

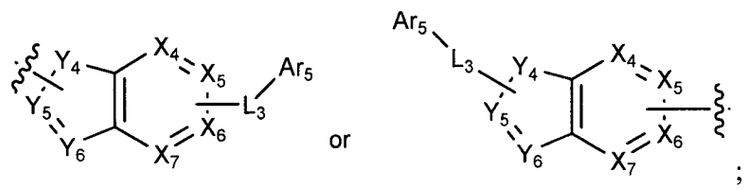
wherein D_2, E_2, F_2, J_2, and K_2 are each independently $-CT_2$ or N; G_2 is –O-, $-NR_{2a}$, or –S-; in each group of (i), (ii), and (iii) above, one substituent represented by T_2, or R_{2a} wherein R_{2a} is T_2, is $-L_2$-Ar_3 and the other substituents represented by T_2 are hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, cyano, halo, nitro, or $-NR_bR_c$; R_{2a} is hydrogen, alkyl, or T_2; and R_b and R_c are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl, or alkylcarbonyl. 8 Ar_3 can more particularly be selected from a group of the structure

wherein D_3, E_3, F_3, J_3, K_3, and X_8, X_9, X_{10}, andX_{11} are each independently -CR_3 or N; X_{16}, X_{17}, X_{18}, X_{19}, M_1, and M_2 are each independently -CR_3, N, or C; G_3 is –O-, -NR_{3a}, or -S-; Y_1 andY_2 are -CR_3 or N; Y_3 is NH, -O-, or –S-; R_3 is hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, R_eR_fN-, or aryl(75); R_{3a} is hydrogen, alkyl, alkycarbonyl, trityl, or aryl, wherein aryl is preferably phenyl; R_e and R_f are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl or alkylcarbonyl, or R_e and R_f are each taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring.. The preferred aryl group for R_3 is phenyl optionally substituted with halo, alkyl or cyano. The preferred heterocyclic ring wherein R_e and R_f are each taken together to form a ring is pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl. In a group represented by Ar_3, preferably no more than two of D_3, E_3, F_3, J_3, and K_3 are N. In a group represented by Ar_3, preferably no more than two in the groups X_{16}-X_{19} or X_8-X_{11} are N. In a group represented by Ar_3, one of X_{16}, X_{17}, X_{18}, or X_{19} is C. In a group represented by Ar_3, M_1 or M_2 is C. One particular embodiment relates to compounds of formula (III) wherein L_1 is –O- or -NR_{1a} and L_2 is –O- . Compounds of formula (III) wherein L_1 is –O- or -NR_{1a} and L_2 is a bond also are contemplated. Preferably, L_1 is –O-; and L_2 is a bond in compounds of formula (III) wherein Ar_2 and Ar_3 are as previously described

for compounds of formula (I) or particular or preferred embodiments as previously described. 6 In one particular embodiment, the invention relates to compounds of formula (III) wherein L_1 is –O- or $–NR_a$; Ar_2 is phenyl or a heteroaryl ring; L_2 is a bond, -O-, $-NR_a-$, $-CH_2-$, or $–C(O)NR_a-$; and Ar_3 is an aryl or heteroaryl ring, preferentially phenyl, pyrazinyl or pyridyl.

11 In another embodiment, compounds of the invention can have the formula (IV), wherein L_1, Ar_4, L_3, and Ar_5 are as defined for compounds of formula (I). 12 Preferably, in compounds of formula (IV), Ar_4-L_3-Ar_5 group is a group selected from

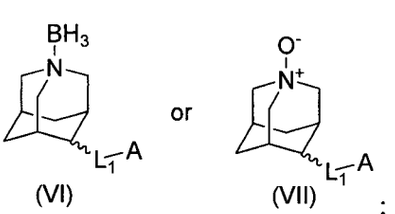


;

wherein Y_4 is $–NR_{4a}-$, –O- or –S-; Y_5 and Y_6 are –N-, $-CR_4-$ or C, provided that one of Y_5 or Y_6 is C; R_4 is hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxylalkyl, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, oxo, or R_eR_fN-; R_{4a} is hydrogen or alkyl; R_e and R_f are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl, or alkylcarbonyl, or R_e and R_f are each taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring, wherein the heterocyclic ring is preferably pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl; X_4 is –N-, $-CR_{X4}-$, or C, X_5 is –N-, $–CR_{X5}-$, or C, X_6 is –N-, $–CR_{X6}-$, or C, and X_7 is –N-, $–CR_{X7}-$, or C, provided that only one of X_4, X_5, X_6 or X_7 may be –N-, only one is C, and the remaining must be other than –N-, and R_{X4}, R_{X5}, R_{X6} and R_{X7} are each independently hydrogen or alkyl. Preferably Ar_4 is 1,3-benzothiazol-2-yl.

Suitable and preferred groups for Ar_5 in compounds of formula (IV) are as defined for Ar_1 for compounds of formula (II) or Ar_3 for compounds of formula (III).

21 In addition, the invention also contemplates compounds of formula (VI) or compounds of formula (VII)



(VI) (VII) ;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein L_1 is–O- or $–NR_a-$;

A is -Ar_1, -Ar_2-L_2-Ar_3 or -Ar_4-L_3-Ar_5; Ar_1 is aryl or heteroaryl; Ar_2 is aryl or heteroaryl; Ar_3 is aryl or heteroaryl; Ar_4 is a bicyclic heteroaryl; Ar_5 is aryl or heteroaryl; L_2 is a bond, -O-, -NR_a-, –CH_2-, or –C(O)NR_a-; L_3 is a bond, -O-, -NR_a- or –CH_2-; and R_a is hydrogen or alkyl.

22 Furthermore, compound of formula (VI) or of formula (VII), are useful as prodrugs of compounds of formula (I).

Specific embodiments contemplated as part of the invention include, but are not limited to compounds of formula (I), or salts or prodrugs thereof, for example:

1 *(4s)*-4-(6-chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

2 *(4r)*-4-(6-chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

3 *(4s)*-4-(6-phenylpyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

4 *(4r)*-4-(6-phenylpyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

5 *(4s)*-4-[6-(1*H*-indol-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

6 *(4r)*-4-[6-(1*H*-indol-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

7 *(4s)*-4-[6-(1-benzothien-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

8 *(4r)*-4-[6-(1-benzothien-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

9 *(4r)*-4-(5-bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

10 *(4s)*-4-(5-phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

11 *(4r)*-4-(5-phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

12 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

13 *(4r)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

14 *(4r)*-4-[5-(benzothien-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

15 *(4s)*-4-(6-chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

16 *(4s)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

17 *(4s)*-4-(6-aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

18 *(4r)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

19 *(4r)*-4-(6-aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

20 *(4s)*-4-(5-bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

21 *(4s)*-4-(thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

22 *(4s)*-4-(5-phenylthiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

23 *(4s)*-4-[5-(4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

24 *(4s)*-4-[5-(3-chlorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane;

25 *(4s)*-4-[5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

26 *(4s)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

27 *(4s)*-4-[5-(3,5-difluorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

28 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

29 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide;

30 5-[2-(1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-(4*s*)-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one;

31 5-[2-(1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-oxide-(4*s*)-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one;

32 *(4s)*-4-[5-(2-trifluoromethyl-1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

33 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

34 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

35 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

36 *(4s)*-4-[5-(pyridin-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

37 *(4s)*-4-[5-(furan-2-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

38 *(4s)*-4-[5-(furan-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

39 *(4s)*-4-[5-(thien-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

40 *(4s)*-4-[5-(pyrazol-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

41 *(4s)*-4-(5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

42 *(4s)*-4-(1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

43 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

44 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide;

45 *(4r)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

46 *(4s)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

47 *(4r)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

48 *(4s)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

49 *(4r)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-

azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

50 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

51 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

52 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

53 *(4s)*-4-[5-(benzothien-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

54 *(4s)*-4-[5-(pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

55 *(4s)*-4-(5-phenoxy-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

56 *(4s)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

57 *(4r)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

58 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

59 *(4r)*-4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

60 *(4s)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

61 *(4r)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

62 *(4s)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

63 *(4r)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

64 *(4s)*-4-(benzoxazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

65 *(4s)-N*-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

66 *(4r)-N*-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

67 *(4s)-N*-(6-phenylpyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

68 *(4s)-N*-[6-(indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

69 *(4s)-N*-(5-bromopyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

70 *(4s)-N*-[5-(indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

71 *(4s)-N*-[5-(indol-6-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.13,7]decan-4-amine;

72 *(4s)-N*-[5-(indol-4-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

73 *(4s)-N*-[5-(3-methylphenyl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

74 *(4s)-N*-[5-(3-chlorophenyl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

75 *(4s)*-4 *N*-[5-(3-chlorophenylphen-3-yl)-pyridin-3-yl]-1-

azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

76 (*4s*)-4-(pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

77 (*4s*)-4-[(1-oxidopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

78 (*4r*)-4-(pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.13,7]decane;

79 (*4s*)-4-[(2-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

80 (*4s*)-4-[(2-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

81 (*4s*)-4-[(4-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

82 (*4s*)-4-[(4-methylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

83 (*4s*)-4-{[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

84 (*4s*)-4-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

85 (*4s*)-4-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

86 (*4s*)-4-[(5-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

87 (*4s*)-4-[(5-iodopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

88 5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]nicotinamide;

89 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

90 (*4s*)-4-{[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

91 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

92 (*4s*)-4-{[5-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

93 (*4s*)-4-(3,4'-bipyridin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

94 (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

95 (*4r*)-4-[(6-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

96 (*4s*)-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

97 5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]pyridine-2-carbonitrile;

98 (*4s*)-4-[(5-thien-2-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

99 (*4s*)-4-{[6-(1H-indol-5-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

100 (*4r*)-4-{[6-(1H-indol-5-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

101 (*4s*)-4-{[6-(1H-indol-6-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

102 (*4r*)-4-{[6-(1H-indol-6-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

103 5-{5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]pyridin-2-yl}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

104 (*4r*)-4-{[6-(1-benzofuran-5-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

105 (*4s*)-4-[(5,6-dibromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

106 (*4s*)-4-(pyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

107 (*4s*)-4-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

108 (*4s*)-4-[(5-bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

109 (*4s*)-4-[(4-bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

110 (*4s*)-4-(3,3'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

111 (*4s*)-4-(3,4'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

112 (*4r*)-4-(3,4'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

113 (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

114 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

115 6-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-ylpyridine-2-carboxamide;

116 (*4s*)-4-[(2-chloropyridin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

117 (*4s*)-4-[(6-methylpyridazin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

118 (*4s*)-4-(pyrimidin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

119 (*4s*)-4-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

120 (*4s*)-4-(pyrimidin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

121 (*4s*)-4-(pyrimidin-4-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

122 (*4s*)-4-[(6-chloropyrimidin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

123 (*4s*)-4-{[6-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

124 (*4s*)-4-{[6-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

125 (*4s*)-4-[(6-pyridin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

126 (*4s*)-4-(pyrazin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

127 4-[(6-methylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

128 (*4r*)-4-[(6-phenylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

129 (*4r*)-4-(1,3-thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

130 (*4r*)-4-[(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

131 (*4s*)-4-({5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

132 (*4s*)-4-{[5-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

133 4-{2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-1,3-thiazol-5-yl}aniline;

134 (*4s*)-4-[(5-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

135 (*4r*)-4-[(5-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

136 (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

137 (*4s*)-4-{[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

138 (*4s*)-4-{[5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

139 (*4s*)-4-{[5-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

140 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

141 (*4s*)-4-{[5-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

142 (*4s*)-4-{[5-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

143 (*4s*)-4-{[5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

144 (*4s*)-4-{[5-(1-acetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

145 (*4s*)-4-{[5-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

146 (*4s*)-4-[(5-isoxazol-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

147 (*4s*)-4-[(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

148 (*4r*)-4-[(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

149 (*4s*)-4-[(4-chloro-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

150 (*4s*)-4-{[4-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

151 (*4s*)-4-[(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

152 (*4s*)-4-[(4-pyridin-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

153 (*4s*)-4-[(4-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

154 2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-yl-1,3-thiazole-4-carboxamide;

155 2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-(4-chlorophenyl)-1,3-oxazole-4-carboxamide;

156 2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxamide;

157 (*4s*)-4-{[5-(3-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

158 (*4s*)-4-{5-[1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}phenol;

159 (*4s*)-N-pyridin-3-yl-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

160 (*4s*)-N-(5-bromo-6-chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

161 (*4s*)-N-[6-(1H-indol-6-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

162 (*4s*)-N-[6-(1H-indol-3-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

P77 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

P79 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

P82 *(4r)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

P83 *(4r)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

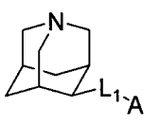
azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; and

P85 *(4r)*-4-[5-(1-benzofuran-5-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

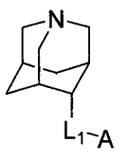
Compounds of the invention may exist as stereoisomers wherein, asymmetric or chiral centers are present. These stereoisomers are "R" or "S" depending on the configuration of substituents around the chiral element. The terms "R" and "S" used herein are configurations as defined in IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. The invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and are specifically included within the scope of this invention. Stereoisomers include enantiomers and diastereomers, and mixtures of enantiomers or diastereomers. Individual stereoisomers of compounds of the invention may be prepared synthetically from commercially available starting materials which contain asymmetric or chiral centers or by preparation of racemic mixtures followed by resolution well-known to those of ordinary skill in the art. These methods of resolution are exemplified by (1) attachment of a mixture of enantiomers to a chiral auxiliary, separation of the resulting mixture of diastereomers by recrystallization or chromatography and optional liberation of the optically pure product from the auxiliary as described in Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, or (2) direct separation of the mixture of optical enantiomers on chiral

chromatographic columns or (3) fractional recrystallization methods.

More particularly, the compounds of the invention can exist in the forms represented by formula (Ia) and (Ib)



(Ia)



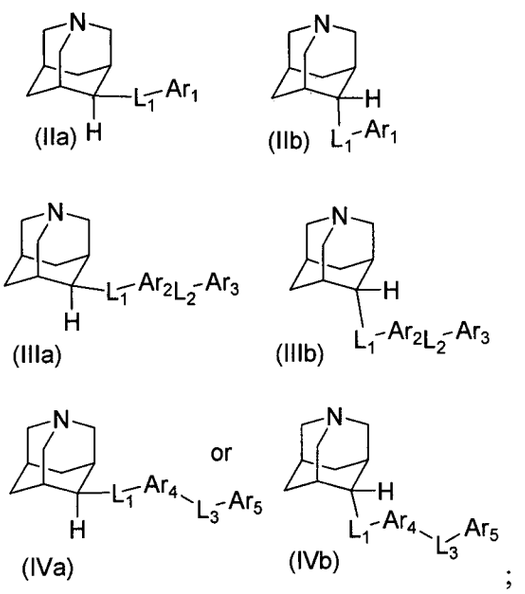
(Ib)

The aza-adamantane portion of isomer (Ia) and isomer (Ib) is not chiral, however the C-4 carbon at which L_1 is attached is considered pseudoasymmetric. Compounds represented by formula (Ia) and (Ib) are diastereomers. The configurational assignment of structures of formula (Ia) are assigned *4r* in accordance with that described in Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L. and as defined in Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994. In addition the configurational assignment of structures of formula (Ib) are assigned *4s* using the same methods.

The isomers (Ia) and (Ib) may be synthesized separately using the individual steroisomers according to the Schemes or the Experimentals described herein. Alternatively, isomers (Ia) and (Ib) may be synthesized together after which the individual isomers may be separated by chromatographic methods from the mixture of both isomers when mixtures of stereoisomers are used in the synthesis. The mixtures of isomers may also be separated through fractional crystallization of salts of amines contained in the compounds of formula (I) made with enantiomerically pure carboxylic acids.

It is contemplated that a mixture of both isomers may be used to modulate the effects of nAChRs. Furthermore, it is contemplated that the individual isomers of formula (Ia) and (Ib) may be used alone to modulate the effects of nAChRs. Therefore, it is contemplated that either a mixture of the compounds of formula (Ia) and (Ib) or the individual isomers alone represented by the compounds of formula (Ia) or (Ib) would be effective in modulating the effects of nAChRs, and more particularly $\alpha7$ nAChRs, $\alpha4\beta2$ nAChRs, or a combination of $\alpha7$ nAChRs and $\alpha4\beta2$ nAChRs and is thus within the scope of the invention.

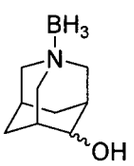
More specifically, preferred compounds contemplated as part of the invention include



;

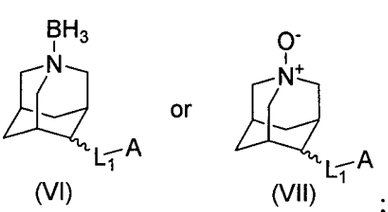
wherein L_1, L_2, L_3, Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, and Ar_5 are defined herein.

20 In addition the use of compounds of formula (V)



5 which may be used to generate compounds of formula (I) are contemplated to be within the scope of the invention.

21 Also within the scope of the invention are contemplated compounds of formula (VI) and compounds of formula (VII),



10 ;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein L_1 is–O- or $–NR_a$-; A is $-Ar_1$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ or $-Ar_4-L_3-Ar_5$; Ar_1 is aryl or heteroaryl; Ar_2 is aryl or monocyclic heteroaryl; Ar_3 is aryl or heteroaryl; Ar_4 is a bicyclic heteroaryl; Ar_5 is aryl or heteroaryl; L_2 is a bond, -O-, $-NR_a$-, $–CH_2$-, or $–C(O)NR_a$-; L_3 is a bond, -O-, -

15 NR_a- or $-CH_2$-; and R_a is hydrogen or alkyl.

22 In addition, compounds of formula (VI) are useful as a prodrug of a compound of formula (I). Furthermore, compounds of formula (VII) also are useful as a prodrug

of a compound of formula (I).

Specific embodiments contemplated as part of the invention include, but are not limited to compounds of formula (VI), for example:

9E *(4r)*-4-(5-bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

15A *(4s)*-4-(6-chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

16A *(4s)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

18A *(4r)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

20A *(4s)*-4-(5-bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

43A *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

45A *(4r)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

46A *(4s)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

47A *(4r)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

48B *(4s)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

49A *(4r)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

50A *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

56A *(4s)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

57A *(4r)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

60A *(4s)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

61A *(4r)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane

complex;

62A *(4s)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

63A *(4r)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

64A *(4s)*-4-(benzoxazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

76A (*4s*)-4-(pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

77A (*4s*)-4-[(1-oxidopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

78A (*4r*)-4-(pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.13,7]decane N-borane complex;

79A (*4s*)-4-[(2-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

80A (*4s*)-4-[(2-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

81A (*4s*)-4-[(4-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

82A (*4s*)-4-[(4-methylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

83A (*4s*)-4-{[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

84A (*4s*)-4-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

85A (*4s*)-4-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

86A (*4s*)-4-[(5-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

87A (*4s*)-4-[(5-iodopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

88A 5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]nicotinamide N-borane complex;

89A (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

90A (*4s*)-4-{[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

92A (*4s*)-4-{[5-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

93B (*4s*)-4-(3,4'-bipyridin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

94A (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

95A1 (*4s*)-4-[(6-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

95A2 (*4r*)-4-[(6-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

95A3 (*4s*)-4-(5-Fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

95A4 (*4r*)-4-(5-Fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

96A (*4s*)-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

97A 5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]pyridine-2-carbonitrile N-borane complex N-borane complex;

105A (*4s*)-4-[(5,6-dibromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

106A (*4s*)-4-(pyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

108A (*4s*)-4-[(5-bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

109A (*4s*)-4-[(4-bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

110A (*4s*)-4-(3,3'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

111B (*4s*)-4-(3,4'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

112A (*4r*)-4-(3,4'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

113A (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

116A (*4s*)-4-[(2-chloropyridin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

117A (*4s*)-4-[(6-methylpyridazin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

118A (*4s*)-4-(pyrimidin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

119A (*4s*)-4-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

120A (*4s*)-4-(pyrimidin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

126A (*4s*)-4-(pyrazin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

127A 4-[(6-methylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

128B (*4r*)-4-[(6-phenylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex N-borane complex;

129A (*4r*)-4-(1,3-thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

131A (*4s*)-4-({5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

136A (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

141A (*4s*)-4-{[5-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

147A (*4s*)-4-[(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex; and

149A (*4s*)-4-[(4-chloro-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex.

Specific embodiments contemplated as part of the invention include, but are not limited to compounds of formula (VII), for example:

29 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide;

31 (4s)-5-4-[2-(1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-oxide-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one; or

44 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide.

Salt Properties

Particular salts of compounds of the invention also have been identified and are described herein. More particularly, such salts are *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate, L-bitartrate hydrate, dihydrogen phosphate anhydrate, dihydrogen phosphate hydrate, bisuccinate anhydrate, bisuccinate hydrate, hydrochloride quarterhydrate, hydrochloride sesquihydrate, dihydrogen citrate, and monohydrogen citrate.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 1). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate are 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, and 32.19±0.20.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 2). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate are 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, and 22.33±0.20. The TGA (Figure 2A) shows the dehydration of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate anhydrate crystalline solid can be identified by characteristic

peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 3). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate anhydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate anhydrate are 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, and 26.44±0.20.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 4). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate are 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, and 25.80±0.20. The TGA (Figure 4A) shows the dehydration of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 5). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate are 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, and 36.29±0.20. Crystallographic unit cell

parameters of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate also were obtained and were determined as: a is 12.958(17) Å, b is 7.561(10) Å, c is 39.66(5) Å, and β is 94.54(2)° to afford a cell volume of 3873.51 Å^3, wherein a, b, and c are each a representative length of the crystal lattice and β is a unit cell angle. The salt crystallizes in the monoclinic P21/c space group.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 6). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate are 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, and 27.07±0.20. The TGA (Figure 6A) shows the dehydration of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate (1 salt: 0.25 water) crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 7). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate are 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, and 26.10±0.20. Crystallographic unit cell parameters of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate also were obtained and were determined as: a is 19.440(7) Å, b is 9.969(4) Å, c is 35.322(13) Å, and β is 105.325(17)° to afford a cell volume of 6601.91 Å^3, wherein a,

b, and c are each a representative length of the crystal lattice and β is a unit cell angle. The salt crystallizes in the monoclinic P21/c space group.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate (1 salt:1.5 water) crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 8). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate are 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, and 23.95±0.20. The TGA (Figure 8A) shows the dehydration of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 9). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate are 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, and 29.43±0.20. Crystallographic unit cell parameters of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate also were obtained and were determined as: a is 22.651(8) Å, b is 9.992(3) Å, c is 10.338(4) Å, and β is 101.961(5)° to afford a cell volume of 2288.99 Å^3, wherein a, b, and c are each a representative length of the crystal lattice and β is a unit cell angle. The salt crystallizes in the monoclinic P21/c space group.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate crystalline solid can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 10). One with skill in the art of analytical

chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate solid by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate are 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, and 22.02±0.20.

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base can be identified by characteristic peaks in its powder X-ray diffraction pattern (Figure 11). One with skill in the art of analytical chemistry would be able to readily identify *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base by as few as one characteristic peak in its powder X-ray diffraction pattern. Two-theta angle positions of characteristic peaks in a powder X-ray diffraction pattern of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base are 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 (two peaks), 20.09±0.20, 20.46±0.20, 21.66±0.20, 23.08±0.20, 26.84±0.20, 28.71±0.20, and 30.90±0.20. Crystallographic unit cell parameters of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base also were obtained and were determined as: a is 6.4427(17) Å, b is 9.895(3) Å, c is 13.102(4) Å, and α is 70.145(4)°, β is 81.691(4)°, and γ is 73.391(4)° to afford a cell volume of 751.787 Å^3, wherein a, b, and c are each a representative length of the crystal lattice and α, β, and γ are each a unit cell angle. The salt crystallizes in the triclinic P-1 space group.

As used herein the term "substantially pure", when used in reference to a salt of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, refers to a salt that is greater than about 90% pure. The crystalline form of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane does not contain more than about 10% of any other compound and, in particular, does not contain more than about 10% of any other form of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, such as amorphous, solvated forms, non-solvated forms, desolvated forms, and the enantiomer.

More preferably, a "substantially pure" salt refers to a salt that is greater than about 95% pure, wherein the crystalline form of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane does not contain more than about 5% of any other compound and, in particular, does not contain more than about 5% of any other form of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, such as amorphous, solvated forms, non-solvated forms, desolvated forms, and the enantiomer.

Even more preferably, a "substantially pure" salt refers to a salt that is greater than about 97% pure, wherein the crystalline form of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane does not contain more than about 3% of any other compound and, in particular, does not contain more than about 3% of any other form of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, such as amorphous, solvated forms, non-solvated forms, desolvated forms, and the enantiomer.

Compositions comprising *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane salts also are contemplated. A suitable pharmaceutical composition comprises a substantially pure *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane salt formulated together with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers as previously described for the compositions. Such compositions comprising *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane salts are administered and can be used in the methods of the invention as previously described for the compounds of the invention, except substituting a desired salt in place of a compound, which would readily understood by one with skill in the art.

Powder X-ray diffraction (PXRD) analysis of samples was conducted in the following manner. Samples for X-ray diffraction analysis were prepared by spreading the sample in a thin layer on the sample holder and gently flattening the sample with a microscope slide. For example, the sample may have been ground to a fine powder with mortar and pestle, or with glass microscope slides for limited quantity samples. Samples were run in one of three configurations: circular bulk holder, a quartz zero background plate, or hot stage mount (similar mounting to a zero background plate).

Diffraction patterns were collected using an Inel G3000 difrractometer equipped with an incident beam germanium monochromator to provide Cu-$K_{\alpha 1}$

radiation. The X-ray generator was operated at a voltage of 40 kV and a current of 30 mA. The Inel G3000 is equipped with a position sensitive detector that monitors all diffraction data simultaneously. The detector was calibrated by collecting the attenuated direct beam for seven seconds in 1 degree intervals across a 90 degree two theta range. The calibration was checked against a silicon line position reference standard (NIST 640c). Samples were placed on an aluminum sample holder and leveled with a glass slide.

Alternatively, X-ray powder diffraction can be performed using a Rigaku Miniflex diffractometer (30 kV and 15 mA; X-ray source: Cu; Range: 2.00-40.00° Two Theta; Scan rate: 1-5 degree/minute) or a Scintag X1 or X2 diffractometer (2 kW normal focus X-ray tube with either a liquid nitrogen or Peltier cooled germanium solid state detector; 45 kV and 40 mA; X-ray source: Cu; Range: 2.00-40.00° Two Theta; Scan Rate: 1-5 degree/minute).

Characteristic powder X-ray diffraction pattern peak positions are reported in terms of angular positions (two theta) with an allowable variability of ±0.20°. The variability of ±0.10° is intended to be used when comparing two powder X-ray diffraction patterns. In practice, if a diffraction pattern peak from one pattern is assigned a range of angular positions (two theta) which is the measured peak position ±0.20° and a diffraction pattern peak from another pattern is assigned a range of angular positions (two theta) which is measured peak position ±0.20° and if those ranges of peak position overlap, then the two peaks are considered to have the same angular position (two theta). For example, if a diffraction pattern peak from one pattern is determined to have a peak position of 5.20° for comparison purposes the allowable variability allows the peak to be assigned a position in the range of 5.00°-5.40°. If a comparison peak from the other diffraction pattern is determined to have a peak position of 5.35° and the allowable variability allows the peak to be assigned a position in the range of 5.15° - 5.55°, then the two peaks being compared are considered to have the same angular position (two theta) because there is overlap between the two ranges of peak positions.

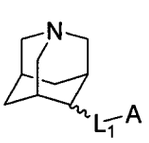
Single crystal X-ray diffraction analysis of samples was conducted in the following manner. Samples for X-ray diffraction analysis were prepared by affixing selected single crystals to glass pins with epoxy adhesive. X-ray diffraction data was collected using a Bruker SMART system with an APEX area detector (50 kv and 40 mA; X-ray source: Mo). Data were collected at –100°C.

Thermal gravimetric analysis of samples was conducted in the following manner. A Mettler Toledo Model TGA/SDTA 851e thermal gravimetric analysis instrument was used to determine the weight change against sample temperature. Experiments and analysis conducted with Mettler STARe software. The experimental parameters were: sample weight 2-20 mg, placed in an open aluminum pan; heating rate 10 °C per minute, N_2 purge flow rate 50 mL per minute. Samples were heated from 25 °C to 200 °C at a rate of 10 °C per minute.

Methods of the Invention

Compounds and compositions of the invention are useful for modulating the effects of nAChRs, and more particularly α7 nAChRs. In particular, the compounds and compositions of the invention can be used for treating or preventing disorders modulated by α7 nAChRs. Typically, such disorders can be ameliorated by selectively modulating the α7 nAChRs in a mammal, preferably by administering a compound or composition of the invention, either alone or in combination with another active agent, for example, as part of a therapeutic regimen.

14 In addition, the invention relates to a method for treating or preventing conditions, disorders or deficits modulated by an α7 nicotinic acetylcholine receptor, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor or both α7 and α4β2 nicotinic acetylcholine receptor wherein the condition, disorder, or deficit is selected from the group consisting of a memory disorder, cognitive disorder, neurodegeneration, or neurodevelopmental disorder, or a combination thereof comprising administration of a therapeutically suitable amount of a compound of formula (I),



(I);

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein L_1 is–O- or $–NR_a$-; A is $-Ar_1$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ or $-Ar_4-L_3-Ar_5$; Ar_1 is aryl or heteroaryl; Ar_2 is aryl or monocyclic heteroaryl; Ar_3 is aryl or heteroaryl; Ar_4 is a bicyclic heteroaryl; Ar_5 is aryl or heteroaryl; L_2 is a bond, -O-, $-NR_a$-, $–CH_2$-, $-C(O)NR_a$-; L_3 is a bond, -O-, $-NR_a$- or $-CH_2$-; and R_a is hydrogen or alkyl.

15 The invention also contemplates the method for treating or preventing a condition or disorder modulated by an α7 nicotinic acetylcholine receptor comprising the step of administering a compound of the formula (I), wherein the condition or disorder is selected from a memory disorder, cognitive disorder, neurodegeneration, and neurodevelopmental disorder.

16 The invention also contemplates a method for treating or preventing a condition or disorder modulated by an α7 nicotinic acetylcholine receptor comprising the step of administering a compound of the formula (I), wherein the condition or disorder is selected from attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, schizophrenia, senile dementia, AIDS dementia, Pick's disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, diminished CNS function associated with traumatic brain injury, acute pain, post-surgical pain, chronic pain and inflammatory pain.

17 The invention also contemplates a method for treating or preventing a condition or disorder modulated by an α7 nicotinic acetylcholine receptor comprising the step of administering a compound of the formula (I), wherein the condition or disorder is schizophrenia.

18 The invention also contemplates a method for treating or preventing a condition or disorder modulated by an α7 nicotinic acetylcholine receptor comprising the step of administering a compound of the formula (I) in combination with an atypical antipsychotic.

19 The invention also contemplates a method for treating or preventing a condition or disorder modulated by an α7 nicotinic acetylcholine receptor comprising the step of administering a compound of the formula (I), wherein the condition or disorder is infertility, lack of circulation, need for new blood vessel growth associated with wound healing, more particularly circulation around a vascular occlusion, need for new blood vessel growth associated with vascularization of skin grafts, ischemia, inflammation, particularly those associated with rheumatoid arthritis, wound healing, and other complications associated with diabetes.

The invention also contemplates a method for treating or preventing a condition or disorder modulated both by α7 and α4β2 nicotinic acetylcholine receptors comprising the step of administering a compound of the formula (I),

wherein the condition or disorder is selected from a group of disorders where both α7 and α4β2 nicotinic receptors are implicated. These include attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, schizophrenia, senile dementia, AIDS dementia, Pick's disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, inflammation, arthritis of various types, smoking cessation, nicotinic withdrawal syndrome, traumatic brain injury, acute pain, post-surgical pain, osteoarthritic pain, neuropathic and inflammatory chronic pain states.

Compounds for the method of the invention, including but not limited to those specified in the examples or otherwise specifically named, can modulate, and often possess an affinity for, nAChRs, and more particularly α7 nAChRs. As α7 nAChRs ligands, the compounds of the invention can be useful for the treatment or prevention of a number of α7 nAChR-mediated diseases or conditions. Certain compounds of the invention includes, in addition to affinity for α7 nAChRs, affinity for α4β2 nAChRs.

For example, α7 nAChRs have been shown to play a significant role in enhancing cognitive function, including aspects of learning, memory and attention (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). As such, α7 ligands are suitable for the treatment of conditions and disorders related to memory and/or cognition including, for example, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, senile dementia, AIDS dementia, Pick's disease, dementia associated with Lewy bodies, and dementia associated with Down's syndrome, as well as cognitive deficits associated with schizophrenia.

In addition, α7-containing nAChRs have been shown to be involved in the cytoprotective effects of nicotine both in vitro (Jonnala, R. B. and Buccafusco, J. J., J. Neurosci. Res. 66: 565-572, 2001) and in vivo (Shimohama, S. et al., Brain Res. 779: 359-363, 1998). More particularly, neurodegeneration underlies several progressive CNS disorders, including, but not limited to, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, dementia with Lewy bodies, as well as diminished CNS function resulting from traumatic brain injury. For example, the impaired function of α7 nAChRs by β-amyloid peptides linked to

Alzheimer's disease has been implicated as a key factor in development of the cognitive deficits associated with the disease (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 98: 4734-4739, 2001). α7 selective ligands can influence neuroprotective pathways leading to decreased phosphorylation of the tau protein, whose hyperphosphorylation is required for neurofibrillary tangle formation in various tau related pathologies such as Alzheimer's disease and various other dementias (Bitner et al., Soc. Neuroscience, 2006 abst 325.6). The activation of α7 nAChRs has been shown to block this neurotoxicity (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). As such, selective ligands that enhance α7 activity can counter the deficits of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases.

Alpha-7 nAChRs also have been implicated in aspects of neurodevelopment, for example neurogenesis of the brain. (Falk, L. et al., Developmental Brain Research 142:151-160, 2003; Tsuneki, H., et al., J. Physiol. (London) 547:169-179, 2003; Adams, C.E., et al., Developmental Brain Research 139:175-187, 2002). As such, α7 nAChRs can be useful in preventing or treating conditions or disorders associated with impaired neurodevelopment, for example schizophrenia. (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003).

Several compounds with high affinity for α4β2 neuronal nicotinic receptors (NNRs) have been shown to improve attentive and cognitive performance in preclinical models that are relevant to attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), a disease characterized by core symptoms of hyperactivity, inattentiveness, and impulsivity. For example, ABT-418, a full agonist at α4β2 NNRs is efficacious in a variety of preclinical cognition models. ABT-418 administered transdermally, was shown in a controlled clinical trial in 32 adults to be effective in treating ADHD in general, and attentional/cognitive deficits in 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.). Likewise, ABT-418 showed a signal of efficacy in a pilot Alzheimer's disease trial. ABT-089, a α4β2 selective partial agonist, has been shown in rodent and primate animal models to improve attention, learning, and memory deficits. ABT-089 and another α4β2 agonist, ispronicline has shown efficacy in a pilot clinical trials. In addition to cognition, compounds that interact with α4β2 nAChRs such as ABT-594 and others are also efficacious in preclinical and clinical

models of pain. As such, ligands that modulate both α7 and α4β2 activity can have broader spectrum of therapeutic efficacy in disease states such as those involving cognitive and attentive deficits, pain, neurodegenerative diseases and others.

Schizophrenia is a complex disease that is characterized by abnormalities in perception, cognition, and emotions. Significant evidence implicates the involvement of α7 nAChRs in this disease, including a measured deficit of these receptors in post-mortem patients (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003; Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Deficits in sensory processing (gating) are one of the hallmarks of schizophrenia. These deficits can be normalized by nicotinic ligands that operate at the α7 nAChR (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). More recent studies have shown that α4β2 nicotinic receptor stimulation also contributes to the effects of nicotine in the DBA/2 mouse model of sensory gating (Radek et al., Psychopharmacology (Berl). 2006 187:47-55. Thus, α7 and α7/α4β2 ligands demonstrate potential in the treatment schizophrenia.

Angiogenesis, a process involved in the growth of new blood vessels, is important in beneficial systemic functions, such as wound healing, vascularization of skin grafts, and enhancement of circulation, for example, increased circulation around a vascular occlusion. Non-selective nAChR agonists like nicotine have been shown to stimulate angiogenesis (Heeschen, C. et al., Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Improved angiogenesis has been shown to involve activation of the α7 nAChR (Heeschen, C. et al., J. Clin. Invest. 110: 527-536, 2002). For example, improved conditions related to inflammation, ischemia, cardiac ischemia, and wound healing, for example in diabetic persons, have been associated with α7 nAChR activity (Jacobi, J., et al., Am. J. Pathol. 161:97-104, 2002). Therefore, nAChR ligands that are selective for the α7 subtype offer improved potential for stimulating angiogenesis with an improved side effect profile.

A population of α7 or α4β2 nAChRs in the spinal cord modulate neurotransmission transmission that have been associated with the pain-relieving effects of nicotinic compounds (Cordero-Erausquin, M. and Changeux, J.-P. PNAS 98:2803-2807, 2001). The α7 nAChR or and α7/α4β2 ligands demonstrate therapeutic potential for the treatment of pain states, including acute pain, post-surgical pain, as well as chronic pain states including inflammatory pain and

neuropathic pain. Moreover, α7 nAChRs are expressed on the surface of primary macrophages that are involved in the inflammation response, and that activation of the α7 receptor inhibits release of TNF and other cytokines that trigger the inflammation response (Wang, H. et al Nature 421: 384-388, 2003). Therefore, selective α7 ligands demonstrate potential for treating conditions involving inflammation including those associated with various forms of arthritis.

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

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

Cognitive impairment associated with schizophrenia often limits the ability of patients to function normally, a symptom not adequately treated by commonly available treatments, for example, treatment with an atypical antipsychotic. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Such cognitive deficit has been linked to dysfunction of the nicotinic cholinergic system, in particular with decreased activity at α7 receptors. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Thus, activators of α7 receptors can provide useful treatment for enhancing cognitive function in schizophrenic patients who are being treated with atypical antipsychotics. Accordingly, the combination of an α7 nAChR ligand and an atypical antipsychotic would offer improved therapeutic utility. Specific examples of suitable atypical antipsychotics include, but are not limited to, clozapine, risperidone, olanzapine, quietapine, ziprasidone, zotepine, iloperidone, and the like.

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

compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

When used in the above or other treatments, a therapeutically effective amount of one of the compounds of the invention can be employed in pure form or, where such forms exist, in pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, or prodrug form. Alternatively, the compound can be administered as a pharmaceutical composition containing the compound of interest in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers. The phrase "therapeutically effective amount" of the compound of the invention means a sufficient amount of the compound to treat disorders, at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment. It will be understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions of the invention will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific therapeutically effective dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with the specific compound employed; and like factors well-known in the medical arts. For example, it is well within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

The total daily dose of the compounds of this invention administered to a human or lower animal range from about 0.10 μg/kg body weight to about 10 mg/kg body weight. More preferable doses can be in the range of from about 0.10 μg/kg body weight to about 1 mg/kg body weight. If desired, the effective daily dose can be divided into multiple doses for purposes of administration. Consequently, single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose.

Methods for Preparing Compounds of the Invention

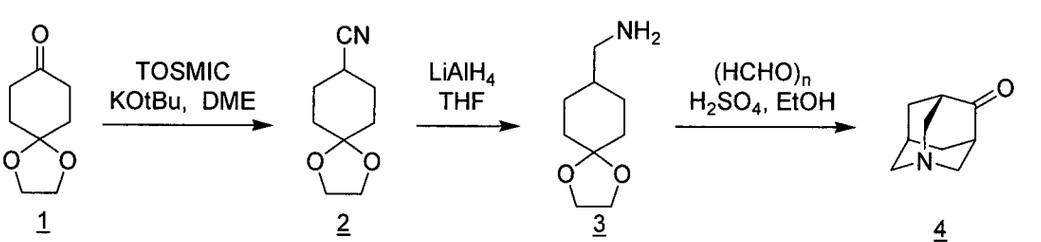
As used in the descriptions of the schemes and the examples, certain

abbreviations are intended to have the following meanings: Bu for butyl; DMAP for 4-dimethylaminopyridine; DMF for dimethyl formamide; DME for 1,2-dimethoxyethane; EDAC for *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride, Et for ethyl; EtOAc for ethyl acetate; eq. for equivalents; HOBt for hydroxybenzotriazole; HPLC for high pressure liquid chromatography; mCPBA for *m*-chloroperbenzoic acid; Me for methyl; MeOH for methanol; OAc for acetoxy; OTf for trifluoromethanesulfonate; Pd/C for palladium on carbon; Ph for phenyl; THF for tetrahydrofuran; and TLC for thin layer chromatography.

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

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

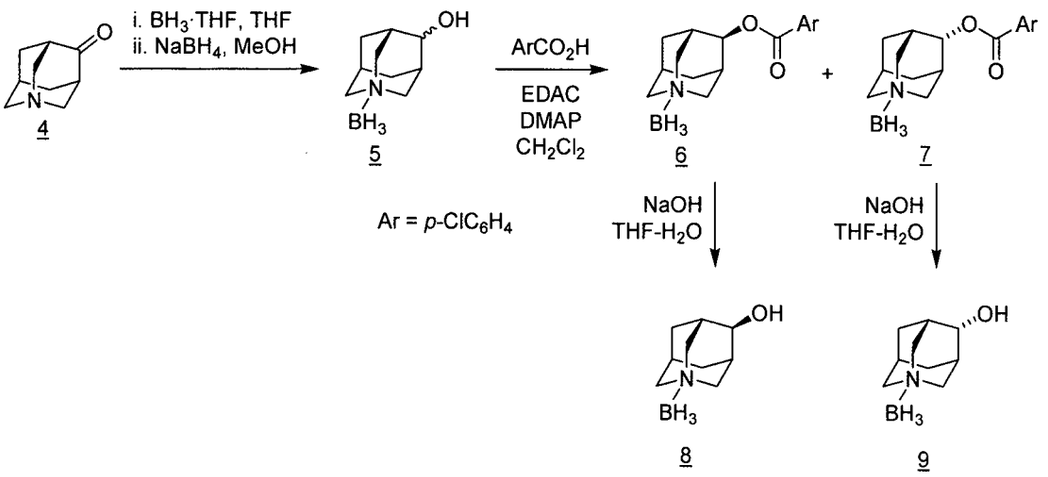
Scheme 1



As outlined in Scheme 1, compound of formula 1 (commercially available from Aldrich Chemical Co., [4746-97-8]) when treated with tosylmethyl isocyanide

(TOSMIC, commercially available from Aldrich Chemical Co., [36635-61-7]) in the presence of a base such as potassium tert-butoxide in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether will provide the compound of formula 2. Compound of formula 2 when treated with lithium aluminum hydride in THF will provide the compound of formula 3. Compound of formula 3 when treated with paraformaldehyde along with sulfuric acid in ethanol will provide the compound of formula 4 (1-azaadamantan-4-one). A further description of the synthesis may be found in Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L.

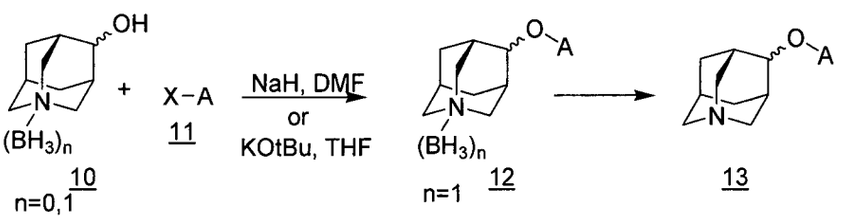
Scheme 2

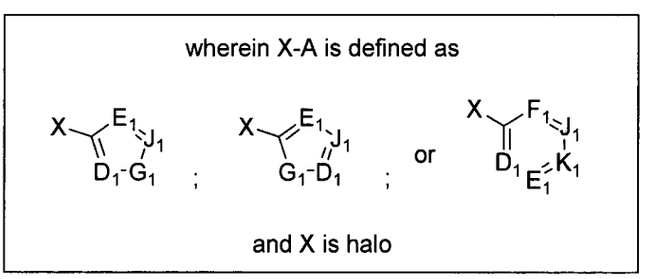


As outlined in Scheme 2, compounds of formula 4 (1-azaadamantan-4-one) when treated with borane-THF complex in THF will provide the borane complexed amine, which when further treated with a reducing agent such as sodium borohydride in methanol will provide compounds of formula 5 which consists of a mixture of (*r*) and (*s*) isomers. The compound of formula 5 may be further treated according to the methods outlined in the Schemes 3-11 to obtain an (*rs*) mixture of the compound of formula (I), or the mixture may be separated into the individual (*r*) or (*s*) isomers and then treated according to the methods outlined in the Schemes 3-11 to generate a single (*r*) or (*s*) isomer of the compounds of formula (I). To effect the separation of the (*r*) isomer from the (*s*) isomer, the treatment of the compound of formula 5 with reagents such as a substituted benzoic acid (for example para-chlorobenzoic acid) and

N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC) in the presence of 4-dimethyl aminopyridine in a solvent, such as dichloromethane, will provide compounds of formula 6 and 7. The mixture of compounds of formula 6 and 7 may be separated through the use of chromatographic procedures known to one skilled in the art. The individual isomers, the compound of formula 6 or the compound of formula 7, when further treated with sodium hydroxide in a mixture of THF and water will provide the compound of formula 8 or the compound of formula 9, respectively.

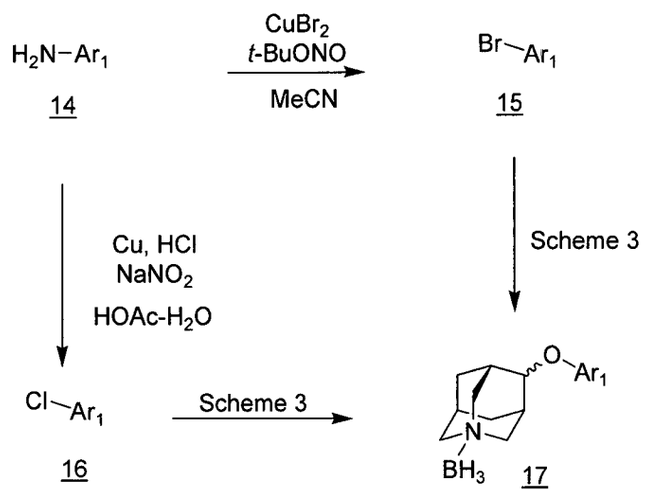
Scheme 3



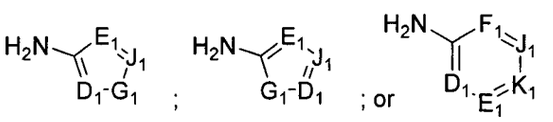


As outlined in Scheme 3, compounds of formula 10, which may be either the mixture of compounds of formula 8 and 9 or the individual isomers represented by the compound of formula 8 or the compound of formula 9, or the corresponding free amine lacking the borane group, when treated with sodium hydride in DMF, potassium tert butoxide, or potassium bis(trimethylsilylamide), in THF or DMSO followed by treatment with compounds of formula 11, wherein X is chloro, bromo, fluoro or iodo and A is as defined for compounds of formula (I), and more particularly for Ar_1 of compounds of formula (II) or similarly Ar_2 of compounds of formula (III), will provide compounds of formula 12. Compounds of formula 12 when treated with either aqueous hydrochloric acid in acetone or with palladium on carbon in methanol will provide compounds of formula 13 which are representative of compounds of the invention.

Scheme 4

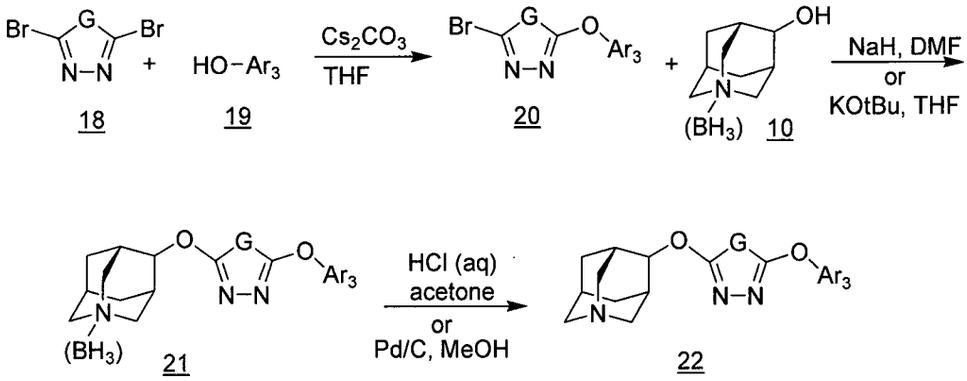


Wherein H_2N-Ar_1 is defined as



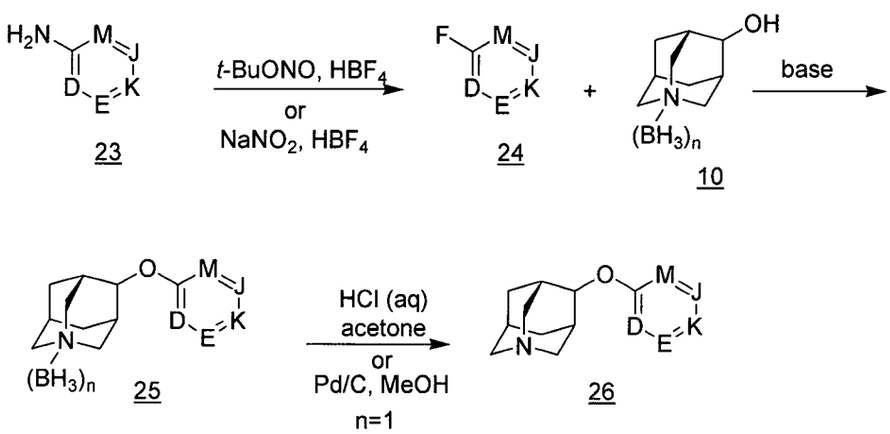
As shown in Scheme 4, compounds of formula 15 and 16 each represent compounds of formula A-X, wherein A is Ar_1 and is defined in formula (I) and X is chloro or bromo. Compounds of formula 15 and of formula 16 may be obtained from compounds of formula H_2N-Ar_1 as outlined. Compounds of formula H_2N-Ar_1 (formula 14) wherein D_1, E_1, F_1, J_1, and K_1 are each independently $-CR_{1a}$ or N, G is -O-, $-NR_{1a}$, or –S-, R_1 is hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, cyano, halo, nitro or $-NR_bR_c$, R_{1a} is hydrogen or alkyl, R_b and R_c are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl or alkylcarbonyl, and n is 0, 1, 2 or 3 for groups shown in Scheme 4, when treated with cuprous bromide and tert butyl nitrite in acetonitrile will provide compounds of formula 15. Alternatively, compounds of formula 14, wherein Ar_1 is as defined above in Scheme 4 when treated with copper powder, aqueous hydrochloric acid, sodium nitrite in a solution of aqueous acetic acid will provide compounds of formula 16. Furthermore, when either compounds of formula 15 or compounds of formula 16 are subjected to the conditions outlined in Scheme 3 compounds of formula 17 which are representative of compounds of the invention which contain an A group that is defined as Ar_1 or Ar_2 in formula (I), will be provided.

Scheme 5



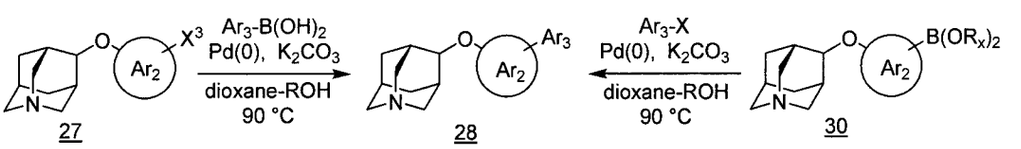
As outlined in Scheme 5, compounds of formula 18 , wherein G is –O-, NR_{1a}, or –S-, and R_{1a} is hydrogen or alkyl, when treated with compounds of formula 19, wherein Ar_3 as defined for compounds offormula (I), in the presence of cesium carbonate and a solvent such as but not limited to THF will provide compounds of formula 20, which are representative of compounds of formula A-X, (compounds of formula 11), described in Scheme 3, wherein A is $-Ar_2- L_2-Ar_3$ as defined in formula (I). When compounds of formula 20 and compounds of formula 10 are treated according to the conditions outlined in Scheme 3, compounds of formula 21 are obtained. When compounds of formula 21 are treated with aqueous hydrochloric acid in acetone or with palladium on carbon in methanol, compounds of formula 22 are obtained which are representative of compounds of the invention which contain an A group that is defined as $–Ar_2- L_2-Ar_3$ in formula (I).

Scheme 6



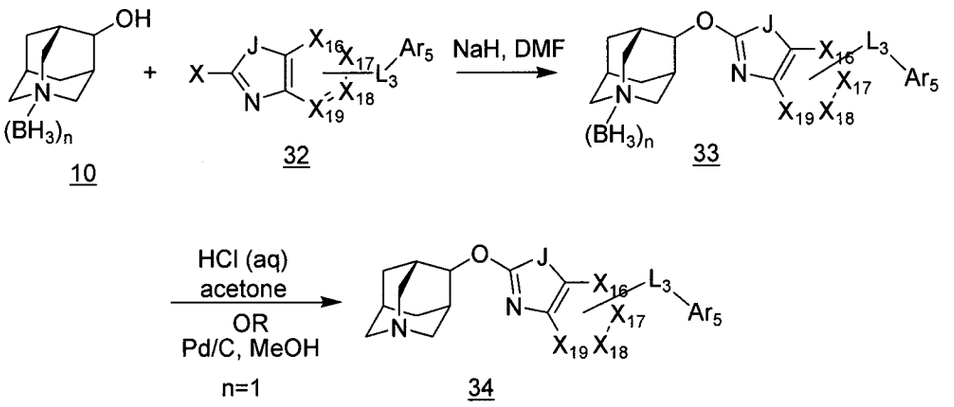
As outlined in Scheme 6, compounds of formula 23, wherein D, E, J, K, and M are each independently $-CR_{2a}-$, $-CX^2-$, or –N-, X^2 is halo, haloalkyl, cyano, or nitro, when treated with either tert-butyl nitrite and tetrafluoroboric acid, or sodium nitrite and tetrafluoroboric acid, will provide compounds of formula 24. Compounds of formula 24 when treated with compounds of formula 10 in the presence of a base such as but not limited to, either sodium hydride in DMF, potassium tert butoxide in THF or potassium bis(hexamethyldi-silylamine) in THF will provide compounds of formula 25. Compounds of formula 25 when treated with either aqueous hydrochloric acid in acetone or with palladium on carbon in methanol will provide compounds of formula 26, which are representative of compounds of the invention.

Scheme 7



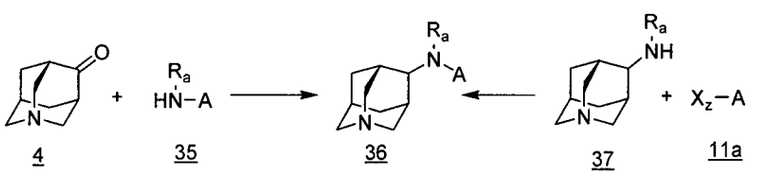
As outlined in Scheme 7, compounds of formula 27, wherein Ar_2 is defined in formula (I) and X^3 is halo or –O-trifluoromethanesulfonyl, which can be obtained according to the methods outlined in Schemes 3, 4, or 6, when heated in the presence of Ar_3-$B(OH)_2$, a palladium catalyst, as known to one skilled in the art, and potassium carbonate in a solvent such as, but not limited to, a mixture of dioxane and water or an alcoholic solvent such as ethanol under heated conditions, will provide compounds of formula 28 which is representative of compounds of the invention, wherein A is $-Ar_2-L_2-Ar_3$, and L_2 is a bond. Alternatively, compounds of formula 30, which contain a boronic acid or a boronic acid ester, wherein R_x is hydrogen or alkyl, which may be obtained according to the methods described herein, when treated with Ar_3-X, wherein Ar_3 is defined in formula (I) and X is chloro, bromo or –O-trifluoromethane sulfonyl in the presence of a palladium catalyst as known to one skilled in the art and potassium carbonate in a mixture of solvents such as, but not limited to, a mixture of dioxane and an alcoholic solvent, for example ethanol, under heated conditions will also provide compounds of formula 28.

Scheme 8



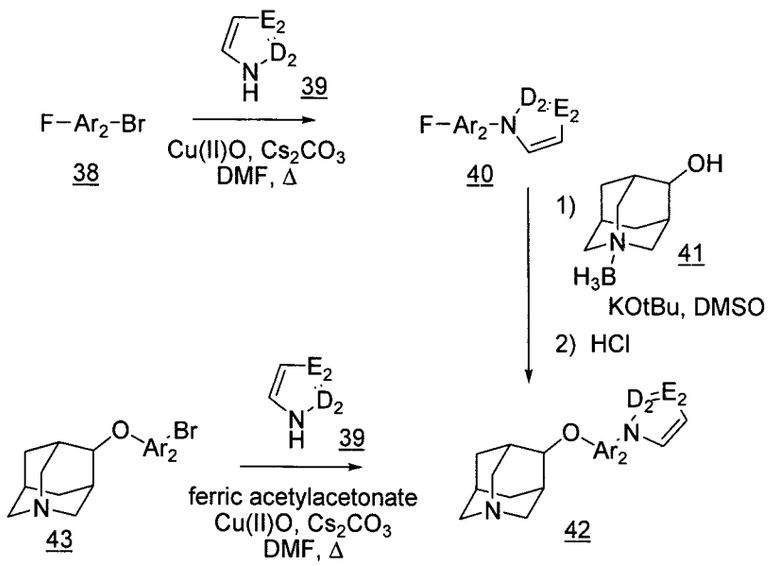
As outlined in Scheme 8, compounds of formula 10 when treated with compounds of formula 32, wherein X is chloro, bromo, or iodo, J is –O- or –S-, and X_{16}-X_{19}, L_3, and Ar_5 are as defined for compounds of formula (IV) in the presence of sodium hydride in DMF will provide compounds of formula 33. Compounds of formula 33 when treated with aqueous hydrochloric acid in acetone or with palladium on carbon in methanol will provide compounds of formula 34 which are representative of compounds of the invention wherein A is -Ar_4-L_3-Ar_5.

Scheme 9



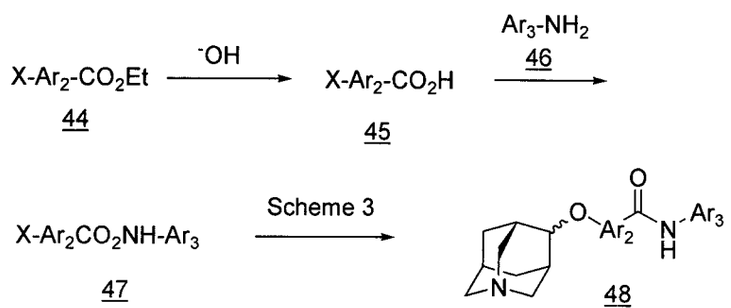
As outlined in Scheme 9, compounds of formula 4 when treated with compounds of formula 35 and a reducing agent such as but not limited to sodium triacetoxyborohydride will provide compounds of formula 36. Typical conditions for this transformation include stirring the compound of formula 4 and compound of formula 35 in a solvent such as THF in the presence of glacial acetic acid and/or magnesium sulfate followed by the addition of the reducing agent. Alternatively, compounds of formula 37, which can be obtained from the reductive amination of compounds of formula 4 with amine of formula R_a-NH_2, may be further treated with compounds of formula A-X_z(compound 11a) wherein A is as defined in formula (I) and X_z is halo or -OTf in the presence of a palladium catalyst such as but not limited to palladium tetrakis(triphenylphosphine) and a base such as but not limited to sodium carbonate will also provide compounds of formula 36 which are representative of compounds of the invention, wherein L_1 is -NR_a- in compounds of formula (I).

Scheme 10



As outlined in Scheme 10, compounds of formula 38, wherein Ar_2, E_2, and D_2 are as defined for compounds of formula (III), when treated with compounds of formula 39, copper(II) oxide, and a base like cesium carbonate heated in solvent such as DMF supplies compounds of formula 40. Treatment of compounds of formula 41 with a base such as potassium t-butoxide in a solvent like dimethyl sulfoxide or tetrahydrofuran, then reacting with compounds of formula 40, and subsequent treatment with a hydrochloric acid in acetone provides compounds of formula 42. Alternatively, compounds of formula 42 can be prepared from compounds of formula 43 by treatment with compounds of formula 39 in the presence of ferric acetylacetonate, copper(II) oxide, a base like cesium carbonate and heated in a solvent like DMF.

Scheme 11



As outlined in Scheme 11, esters of formula 44, wherein Ar_2 is defined for

compounds of formula (III) and X is halogen, when treated with a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide in a solvent such as a mixture of water and ethanol at a temperature in the range of 25 to 40 °C for 30 minutes to 2 hours provides compounds of formula 45. Compounds of formula 45 can be coupled with compounds of formula 46 under amide bond forming conditions familiar to one skilled in the art to give compounds of formula 47. For example, compounds of formula 45 can be combined with compounds of formula 46, hydroxybenzotriazole, dimethylaminopyridine, and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride in a solvent, such as pyridine, to supply compounds of formula 47. Alternatively, compounds of formula 45 can be converted to the corresponding acid chloride by reacting in neat thionyl chloride. The acid chlorides can then be reacted with compounds of formula 46 in the presence of a base, such as triethylamine, in dichloromethane at or near room temperature to provide compounds of formula 47. Compounds of formula 47 can be converted to compounds of formula 48 using the conditions described in Scheme 3.

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

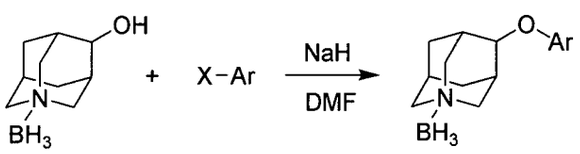
The compounds and intermediates of the invention may be isolated and purified by methods well-known to those skilled in the art of organic synthesis. Examples of conventional methods for isolating and purifying compounds can include, but are not limited to, chromatography on solid supports such as silica gel, alumina, or silica derivatized with alkylsilane groups, by recrystallization at high or low temperature with an optional pretreatment with activated carbon, thin-layer chromatography, distillation at various pressures, sublimation under vacuum, and trituration, as described for instance in "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England.

The compounds of the invention have at least one basic nitrogen whereby the compound can be treated with an acid to form a desired salt. For example, a compound may be reacted with an acid to provide the desired salt. The salt may be collected by any suitable means. Examples of acids suitable for the reaction include, but are not limited to tartaric acid, lactic acid, succinic acid, as well as mandelic, atrolactic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, naphthalenesulfonic, carbonic, fumaric, gluconic, acetic, propionic, salicylic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, sulfuric, citric, or hydroxybutyric acid, camphorsulfonic, malic, phenylacetic, aspartic, glutamic, and the like. Preferred salts can include, but are not limited to, p-toluenesulfonate, L-bitartrate, dihydrogen phosphate, bisuccinate, hydrochloride, dihydrogen citrate, and monohydrogen citrate. Citrate salts are more preferred.

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

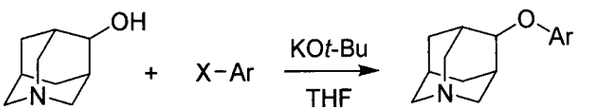
EXAMPLES

Method A: Etherification



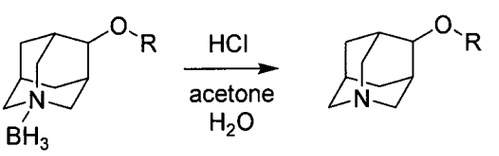
A solution of 1-azaadamantan-4-ol *N*-borane complex (1 eq.) and a heteroaryl halide (1.1 eq.) in anhydrous DMF (0.5-1 M) was chilled to between –20 and 0 °C and treated with sodium hydride (1.5 equiv; 95%, Aldrich). After 15 minutes, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature. When 1-azaadamantan-4-ol *N*-borane complex was consumed as determined by TLC analysis (generally 1-2 hours), the mixture was diluted with water and stirred for 1 hour. The resulting solid product was collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to afford the desired product.

Method B: Etherification



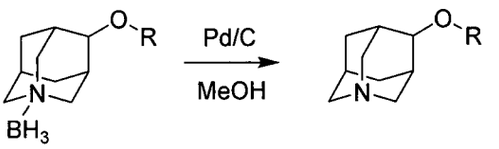
A solution of 1-azaadamantan-4-ol (or 1-azaadamantan-4-ol *N*-borane complex, 1 eq.) and a heteroaryl halide (1.1 eq.) in anhydrous tetrahydrofuran (~0.5 M) was chilled to 0 °C under a nitrogen atmosphere and treated with potassium *tert*-butoxide in THF (1.0 M; 1 eq.; Aldrich), added dropwise. The ice bath was removed, and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. After diluting with water, the mixture was extracted with chloroform (3×), and the combined extracts were purified by flash chromatography (silica gel eluting with a gradient of 5-10% MeOH-$CHCl_3$ containing 1% NH_4OH) to afford the desired product.

Method C: Acidic Deboronation



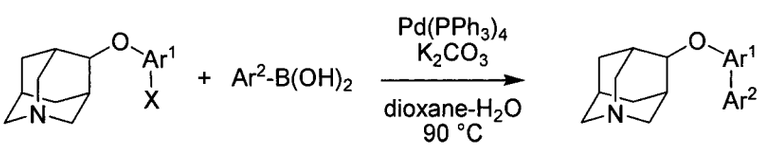
A suspension of the 1-azaadamantane *N*-borane complex (1 eq.) in acetone (~0.5 M) was chilled to 0 °C and treated with 3 N HCl (4 eq.). After 15 minutes, the ice bath was removed and the mixture was stirred until the borane complex was consumed as monitored by TLC (the borane complexes can be visualized with basic $KMnO_4$ stain). The pH of the solution was then adjusted with 5 N NaOH to ~ pH 10, extracted with chloroform (3×), and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified by either flash chromatography [Analogix pre-packed silica gel cartridges, 5-50% gradient of ammonium hydroxide-methanol-chloroform (2:20:78) in chloroform] or by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient over 22 minutes of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide)] to afford the desired product as its free base. (Stotter, P. L.; Friedman, M. D.; Dorsey, G. O.; Shiely, R. W.; Williams, R. F.; Minter, D. E. Heterocycles 1987, *25*, 251).

Method D: Pd/C-Catalyzed Deboronation



A solution of the 1-azaadamantane *N*-borane complex in methanol was treated with 10% palladium on carbon (~10% by weight; Aldrich) until the starting material was consumed as indicated by TLC or HPLC (generally overnight). In some instances, the solution was warmed briefly to 50 °C to accelerate the reaction. The catalyst was removed by filtration and the product was purified by either flash chromatography [Analogix pre-packed silica gel cartridges, 5-50% gradient of ammonium hydroxide-methanol-chloroform (2:20:78) in chloroform] or by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient over 22 minutes of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide)] to afford the desired product.

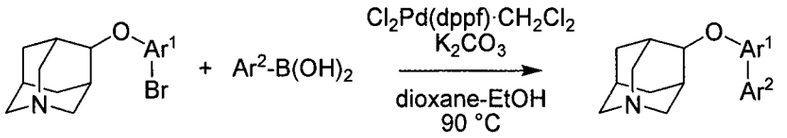
Method E. Suzuki Coupling



A flask with a septum cap was charged with the azaadamantane containing heteroaryl halide (1 eq.), a heteroaryl-boronic acid or heteroaryl-boronate ester (2 eq.), potassium carbonate (4 eq.), and tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (0.04 eq.; Strem). The flask was stoppered, evacuated, flushed with nitrogen, and charged with the solvent mixture 1,4-dioxane-water (3:1; ~ 0.1 M of the halide), added through the septum. The mixture was then warmed to 90 °C for 3-8 hours. Upon completion of the reaction, the mixture was diluted with EtOAc, washed with water, the extracts dried over magnesium sulfate and filtered. The resulting material was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5 μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide), with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired product were pooled, concentrated under vacuum, diluted with methanol or ethyl acetate, and filtered to

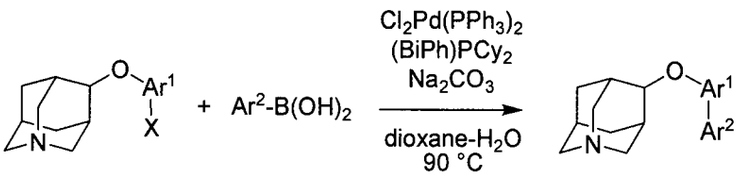
afford the desired product.

Method F. Anhydrous Suzuki Coupling



A flask with a septum cap was charged with the heteroaryl halide (1 eq.), a heteroaryl-boronic acid or heteroaryl-boronate ester (2 eq.), potassium carbonate (3 eq.), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) complex with CH_2Cl_2 (0.2 eq.; Aldrich) and anhydrous 1,4-dioxane-ethanol (1:1; ~ 0.1 M of the halide). The mixture was flushed with nitrogen and warmed to 90 °C for 2 hours. After cooling, the mixture was concentrated and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5 μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide), with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired product were pooled, concentrated under vacuum, diluted with methanol or ethyl acetate, and filtered to afford the desired product as a free base.

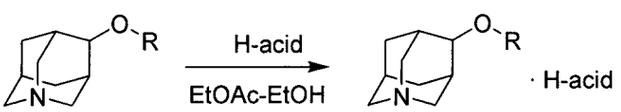
Method G. Microwave Suzuki Coupling



In a microwave reaction tube were combined the heteroaryl halide (~0.1 mmol), the heteroaryl-boronic acid or heteroaryl-boronate ester (3 eq.), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (0.1 eq.; Aldrich), and biphenyl-2-yldicyclohexylphosphane (0.03 eq.; Strem), followed by the solvents 1,4-dioxane (1.0 mL), ethanol (1.0 mL), and aqueous sodium carbonate (1.0 M; 1.0 mL). The tube was sealed, and the reaction was heated to 150 °C at 300 W for 10 minutes in a microwave reactor. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with 5% Na_2CO_3 and extracted with $CHCl_3$ (3×). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under reduced pressure, and the

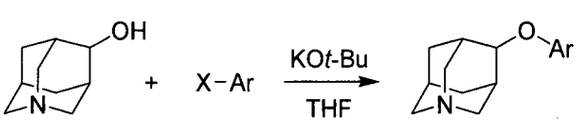
resulting material was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5 μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide] to afford the product as its free base. Alternatively, the product was purified by preparative HPLC under acidic conditions [Waters® XTerra RP18 column, 5μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-50% gradient of acetonitrile in 0.1% aq. TFA] to afford the trifluoroacetate salt.

Method H. Salt Formation



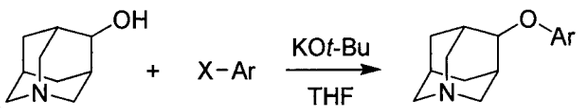
A rapidly stirring solution of the free base in ethyl acetate-ethanol, ethanol, or dioxane was treated with either *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1 eq.; Aldrich; added as a solution in ethyl acetate) or fumaric acid (1 eq., Aldrich; added as a solution in methanol) or HCl-dioxane (1-2 eq.; 4 M; Aldrich) at room temperature. After stirring for 2-16 hours, the precipitate was collected by filtration, rinsed with ethyl acetate, and dried to afford the title compound.

Method I: Etherification



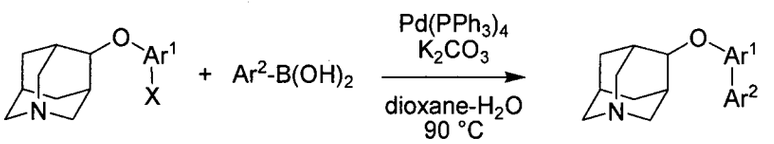
A solution of 1-azaadamantan-4-ol (or 1-azaadamantan-4-ol *N*-borane complex, 1 eq.) and potassium *tert*-butoxide (1.1 eq.) in anhydrous dimethyl sulfoxide (~0.5 M) was stirred at room temperature for 1 hour. A heteroaryl halide (2.2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was purified by preparative HPLC on a Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60Å Prep-Pak® cartridge column (40 × 100 mm) using a gradient of 10% to 100% acetonitrile in 10 mM aqueous ammonium acetate over 12 minutes at a flow rate of 70 mL/minute to provide the desired compound.

Method J: Acidic Deboronation and Hydrochloride salt isolation



A suspension of the 1-azaadamantane *N*-borane complex (1 eq.) in acetone (~0.5 M) was chilled to 0 °C and treated with 3 N HCl (5-10 eq.). After 15 minutes, the ice bath was removed and the mixture was stirred until the borane complex was consumed as monitored by TLC (the borane complexes can be visualized with basic $KMnO_4$ stain). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting material was dissolved in MeOH (~0.1 M) and stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction mixture was concentrated again. The residue was dissolved in a minimal amount of MeOH, then triturate by the slow addition of diethyl ether/MeOH 9:1 to afford the desired product as powder. The product was isolated by filtration, washed with additional diethyl ether and dried in a vacuum oven overnight.

Method K. Suzuki Coupling

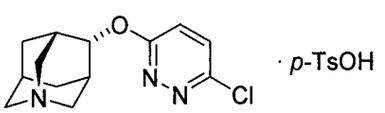


A flask with a septum cap was charged with the azaadamantane-containing heteroaryl halide (1 eq.), a heteroaryl-boronic acid or heteroaryl-boronate ester (1.2-2.0 eq.), cesium carbonate (2.5 eq.), and dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) (0.05 eq.). The flask was stoppered, evacuated, flushed with nitrogen, and charged with DMF (~ 0.1 M of the halide), added through the septum. The mixture was then warmed to 65 °C for 18 hours. Upon completion of the reaction, the mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, and the extracts were dried over sodium sulfate and filtered. The resulting material was purified by preparative HPLC on a Waters Nova-Pak® HR C18 6 μm 60Å Prep-Pak® cartridge column (40×100 mm) using a gradient of 10% to 100% acetonitrile in 10 mM aqueous ammonium acetate over 12 minutes at a flow rate of 70 mL/minute to provide the desired compound.

Method L: Removal of Acid Labile Protecting Groups

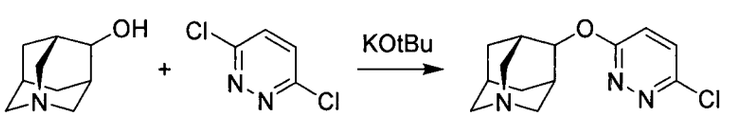
A mixture of the compound with an acid labile protecting group (e.g. trityl) (1

eq.) in acetone (~0.5 M) was chilled to 0 °C and treated with 3 N HCl (4 eq.). After 15 minutes, the ice bath was removed and the mixture was stirred until the protecting group has cleaved as monitored by TLC. The pH of the solution was then adjusted with 5 N NaOH to ~ pH 10, extracted with chloroform (3×), and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified by either flash chromatography [Analogix pre-packed silica gel cartridges, 5-50% gradient of ammonium hydroxide-methanol-chloroform (2:20:78) in chloroform] or by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/min, 5-95% gradient over 22 minutes of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide)] to afford the desired product as its free base.



867597 Example 1 Kevin Sippy

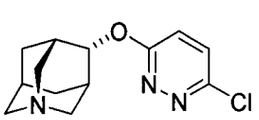
(4s)-4-(6-Chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 1A

4-(6-Chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from 1-azaadamantan-4-ol (3:2 diastereomer mixture; 150 mg, 0.979 mmol; see WO 9215579) and 3,6-dichloropyridazine (182 mg, 1.22 mmol; Aldrich) according to Method B to afford the title compound as a mixture of stereoisomers: MS (DCI/NH_3) m/z= 266 $(M+H)^+$.

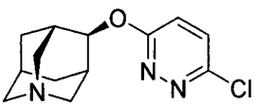


Example 1B

(4s)-4-(6-Chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

A portion of the mixture from Example 1A (100 mg, 0.38 mmol) was purified further by flash chromatography (25 g silica gel, 2-12% gradient of NH_4OH-MeOH (1:10) in $CHCl_3$) to provide the title compound as a single stereoisomer: TLC

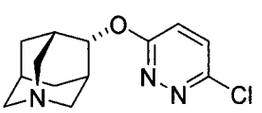
R_f=0.33 [silica gel, NH_4OH-MeOH-$CHCl_3$ (1:12:87)].



Example 1C

(4r)-4-(6-Chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane

A portion of the mixture from Example 1A (100 mg, 0.38 mmol) was purified further by flash chromatography (25 g silica gel, 2-12% gradient of NH_4OH-MeOH (1:10) in $CHCl_3$) to provide the title compound as a single stereoisomer: TLC R_f=0.28 [silica gel, NH_4OH-MeOH-$CHCl_3$ (1:12:87)].

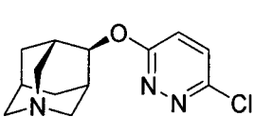


· *p*-TsOH

Example 1D

(4s)-4-(6-Chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 1B (28 mg, 0.075 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.016 g, 0.083 mmol; Aldrich) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-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/NH_3) m/z= 226 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}ClN_3O \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.3H_2O$: C, 54.18; H, 5.59; N, 9.84; Found: C, 54.16; H, 5.55; N, 9.22.



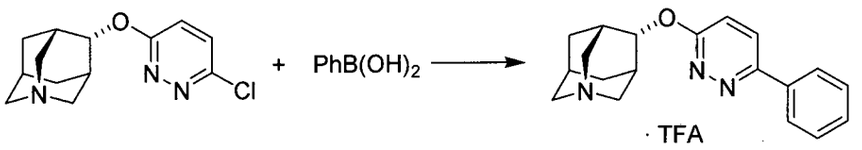
· *p*-TsOH

867592Example 2 Kevin Sippy

(4r)-4-(6-Chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 1C (12 mg, 0.045 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (9.5 mg, 0.049 mmol; Aldrich) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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),

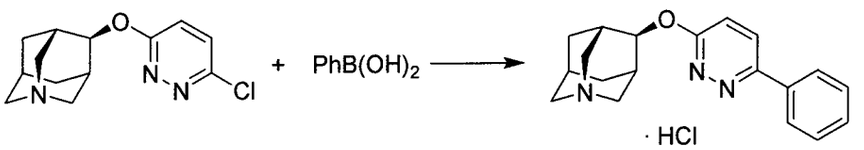
7.00 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 226 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}ClN_3O \cdot C_7H_8O_3S$: C, 54.85; H, 5.52; N, 9.59; Found: C, 54.46; H, 5.42; N, 9.37.



868387Example 3 Kevin Sippy

(4s)-4-(6-Phenylpyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane trifluoroacetate

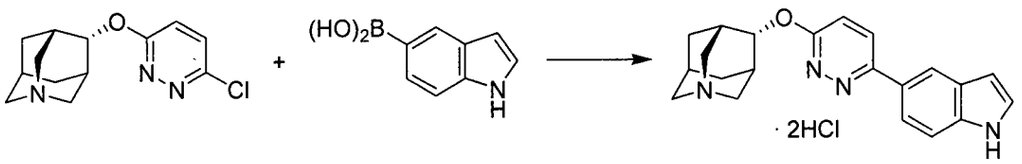
Prepared from the product of Example 1B (31 mg, 0.11 mmol) and phenylboronic acid (41 mg, 0.34 mmol; Aldrich) according to Method G, with purification by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5µ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-50% gradient of acetonitrile in 0.1% aq. TFA] to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot C_2HF_3O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 58.60; H, 5.39; N, 9.76; Found: C, 58.32; H, 4.98; N, 9.62.



871020 Example 4 Kevin Sippy

(4r)-4-(6-Phenylpyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane hydrochloride

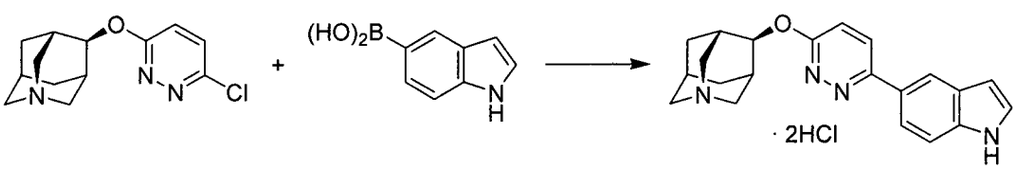
The free base of the title compound was prepared from the product of Example 1C (50 mg, 0.19 mmol) and phenylboronic acid (46 mg, 0.37 mmol; Aldrich) according to Method G, followed by conversion to the HCl salt according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.10 - 2.22 (m, 2 H), 2.22 - 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$: C, 65.34; H, 6.52; N, 12.03; Found: C, 65.33; H, 6.47; N, 12.01.



867795 Example 5 Kevin Sippy

(4s)-4-[6-(1*H*-indol-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 1B (46 mg, 0.17 mmol) and 5-indolylboronic acid (84 mg, 0.52 mmol; Maybridge) according to Method G, followed by conversion to the dihydrochloride salt according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 374 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{21}H_{22}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1.4H_2O$: C, 56.74; H, 6.08; N, 12.60; Found: C, 56.74; H, 6.05; N, 12.44.

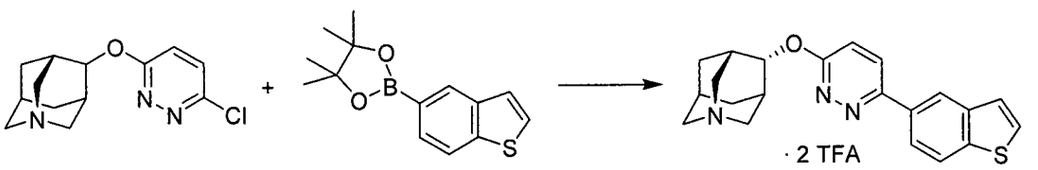


868315 Example 6 Kevin Sippy

(4r)-4-[6-(1*H*-indol-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 1C (31 mg, 0.11 mmol) and coupled with 5-indolylboronic acid (55 mg, 0.34 mmol; Maybridge) according to Method G. This material was converted to the dihydrochloride salt according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 347 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{21}H_{22}N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 57.67; H, 5.99; N, 12.81; Found: C, 57.49; H,

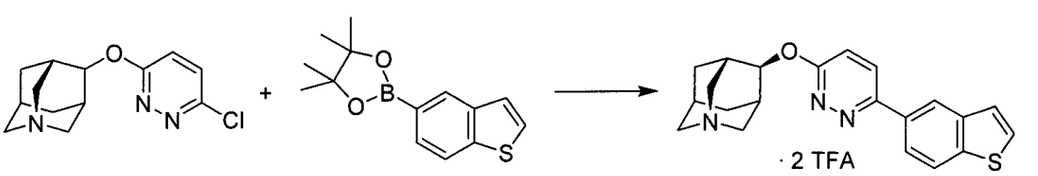
5.94; N, 12.56.



924787 Example 7 Kevin Sippy

(4s)-4-[6-(1-Benzothien-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(trifluoroacetate)

Prepared from the product mixture of Example 1A (125 mg, 0.470 mmol) and 2-benzo[*b*]thiophen-5-yl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (171 mg, 0.658 mmol; Maybridge) according to Method G. The desired stereoisomer was separated by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-50% gradient of acetonitrile in 0.1% aq. TFA] to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 364 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 1.4C_2HF_3O_2$: C, 54.65; H, 4.32; N, 8.03 Found: C, 54.61; H, 4.09; N, 8.04.

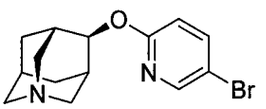


924786 Example 8 Kevin Sippy

(4r)-4-[6-(1-Benzothien-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(trifluoroacetate)

Separation of the stereoisomers in Example 7 by preparative HPLC provided the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 364 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 1.1C_2HF_3O_2 \cdot 0.25H_2O$: C, 56.47; H, 4.62; N, 8.52; Found: C, 56.56; H,

4.33; N, 8.54.



· *p*-TsOH

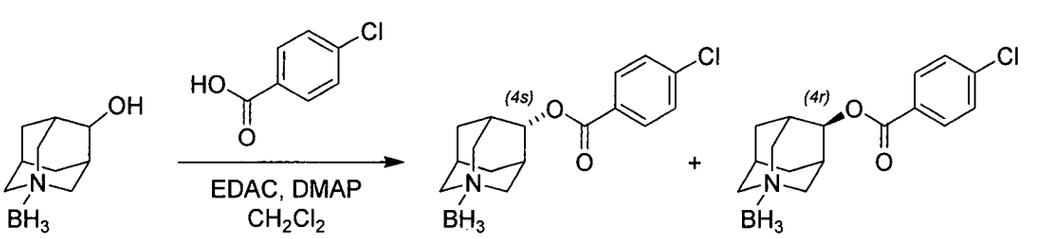
953097Example 9 Michael Schrimpf

(4r)-4-(5-Bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Example 9A

1-Azaadamantan-4-ol N-borane complex.

A solution of 1-azaadamantan-4-one (29 g, 190 mmol; see Becker, D. P.; Flynn, D. L. *Synthesis* **1992**, 1080) in anhydrous tetrahydrofuran (200 mL) was chilled in an ice-water bath and treated with borane-THF complex (1.0 M in THF; 200 mL, 200 mmol; Aldrich), added dropwise. After stirring for 30 minutes, the mixture was diluted with methanol (1000 mL) and carefully treated with sodium borohydride (8.8 g, 230 mmol; Aldrich), keeping the internal temperature about 5-7 °C. The mixture was stirred for 2 hours, and then the ice bath was removed and stirring was continued for 4 hours. The volatile components were removed on the rotary evaporator and the residue was dissolved in chloroform (~500 mL) and washed with saturated aqueous sodium carbonate. The aqueous layer was extracted with chloroform and the organic phases were dried over magnesium sulfate and filtered. The resulting material was purified by flash chromatography (Analogix 400 g 65×220 mm silica gel column, 5-95% gradient of ethyl acetate in hexanes over 50 minutes) to afford an inseparable 3.7:1.0 mixture of isomers [according to integration of ^{1}H NMR signals (chloroform-D) at δ3.96 (t, major) and δ3.82 (t, minor)] (33 g, 200 mmol; 100% yield). The product spot can be visualized on the TLC plate (silica gel) using $KMnO_4$ stain.



3.2 : 1.0 60% 20%

Example 9B

(4s)-4-(4-Chlorobenzoyloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

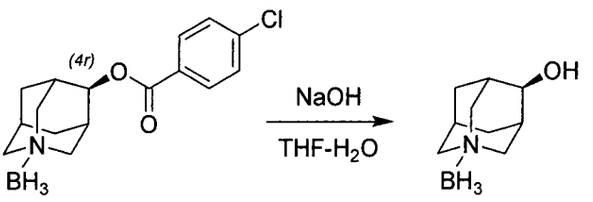
Example 9C

(4r)-4-(4-Chlorobenzoyloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

A solution of the product of Example 9A (28 g, 170 mmol; 3.2:1.0 mixture of diastereomers), 4-chlorobenzoic acid (28.0 g, 179 mmol; Aldrich), and 4-dimethylaminopyridine (4.2 g, 34 mmol; Aldrich) in dichloromethane (700 mL) was chilled to 0 °C and treated with N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC; 42.0 g, 219 mmol; Aldrich). After 1 hour, the mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The solution was washed quickly with 1 M HCl (200 mL) followed by saturated sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate and filtered. The resulting material was purified in ~ 5 g batches by flash chromatography (Analogix 400 g 65×220 mm silica gel column, 5-55% gradient of ethyl acetate in hexanes over 45 minutes).

Example 9B *(4s) stereoisomer*: TLC R_f=0.49 (silica gel, 3:1 hexanes-EtOAc). ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-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/NH_3) m/z= 321/323 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{21}BClNO_2$: C, 62.88; H, 6.93; N, 4.58. Found: C, 63.00; H, 6.80; N, 4.50.

Example 9C *(4r) stereoisomer*: TLC R_f=0.34 (silica gel, 3:1 hexanes-EtOAc). ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-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/NH_3) m/z= 321/323 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{21}BClNO_2$: C, 62.88; H, 6.93; N, 4.58; Found: C, 62.83; H, 6.95; N, 4.53.

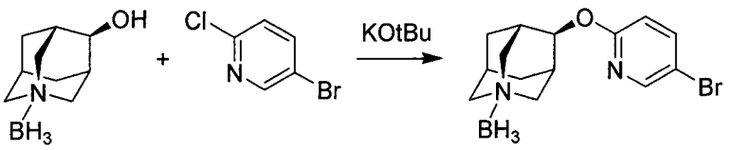


Example 9D

(4r)-4-(1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol) N-borane complex

A suspension of the product of Example 9C (10.0 g, 32.7 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with 5 M sodium hydroxide (20 mL) and the

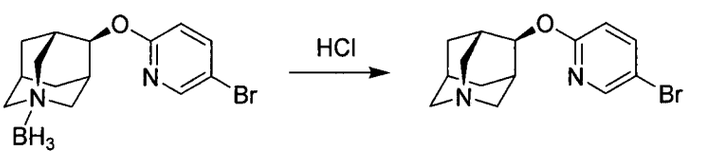
mixture was warmed to 50 °C for 4 hours. The mixture was diluted with chloroform and washed with water, and the aqueous phase was reextracted with additional chloroform. The product was purified by flash chromatography (Analogix 80 g 40×170 mm silica gel column, 10-95% gradient of ethyl acetate in hexanes) to afford the product: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-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/NH_3) m/z= 183 $(M+H)^+$.



Example 9E

(4r)-4-(5-Bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

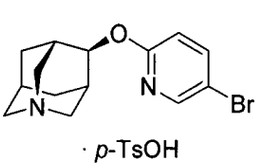
Prepared from the product of Example 9D (500 mg, 2.99 mmol) and 2-chloro-5-bromopyridine (1.15 g, 5.99 mmol; Aldrich) according to Method B to provide material, which was carried on without additional purification: MS (DCI/NH_3) m/z= 309/311 $(M-BH_3+H)^+$.



Example 9F

(4r)-4-(5-Bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 9E (732 mg, 2.11 mmol) according to Method C to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309/311 $(M+H)^+$.

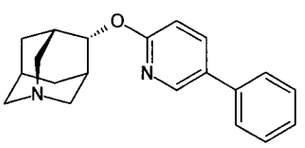


Example 9G

(4r)-4-(5-Bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

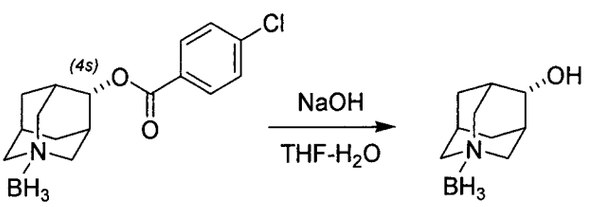
Prepared from the product of Example 9F (70 mg, 0.23 mmol) according to

Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309/311 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot C_7H_8O_3S$: C 52.39, H 5.23, N 5.82; Found: C 52.29, H 5.17, N 5.73.



917470 Example 10 Kevin Sippy

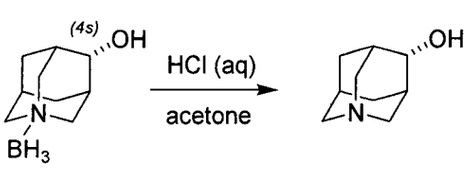
(4s)-4-(5-Phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 10A

(4s)-4-(1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol) N-borane complex

A suspension of the product of Example 9B (25.0 g, 81.8 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was treated with 5 M sodium hydroxide (50 mL). After 1 hour, the mixture was warmed to 50 °C for 3 hours Most of the solvent was removed on the rotary evaporator, and the residue was purified by flash chromatography (Analogix 220 g 65×120 mm silica gel column, 5-95% gradient of ethyl acetate in hexanes) to afford the product: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/z= 183 $(M+H)^+$.

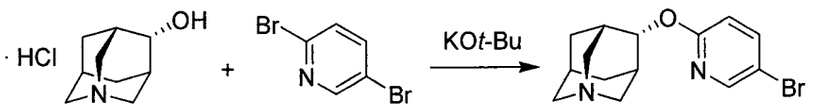


Example 10B

(4s)-4-(1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol)

A solution of the product of Example 10A (1.00 g, 6.00 mmol) in acetone (30 mL) was chilled to 0 °C and treated with 3 N HCl (10 mL). After 10 minutes, the ice

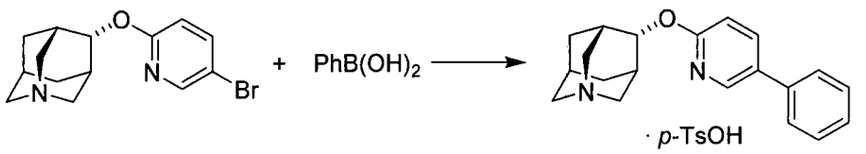
bath was removed and the mixture was stirred for 4 hours. The solution was concentrated to dryness on the rotary evaporator and azeotroped with methanol (3×). The resulting white solid was suspended in EtOAc (25 mL), cooled to 0 °C, and anhydrous ammonia was bubbled into the mixture for about 1 minute. After stirring for an additional 15 minutes, the mixture was filtered, rinsed with EtOAc, and concentrated to afford the product: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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 $(M+H)^+$.



Example 10C

(4s)-4-(5-Bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

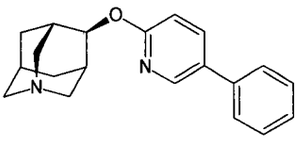
Prepared from the hydrochloride salt of the product of Example 10B (220 mg, 1.16 mmol) and 2,5-dibromopyridine (550 mg, 2.30 mmol; Aldrich) using excess potassium *tert*-butoxide in THF (2.4 mL, 2.4 mmol; 1.0 M; Aldrich) according to Method B: MS (DCI/NH_3) m/z= 309/311 $(M+H)^+$.



Example 10D

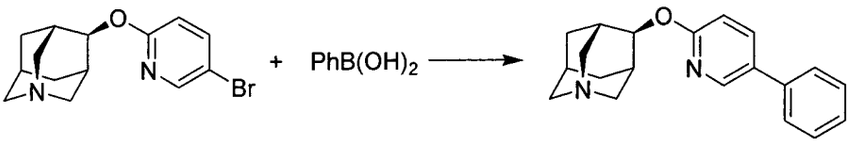
(4s)-4-(5-Phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 10C (45 mg, 0.14 mmol) and phenylboronic acid (25 mg, 0.20 mmol) according to Method F, and converted to the p-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 307 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{20}H_{22}N_2O \cdot 1.3C_7H_8O_3S \cdot 0.5H_2O$: C, 64.81; H, 6.24; N, 5.19 Found: C, 64.77; H, 6.30; N, 5.15.



917471 Example 11 Michael Schrimpf

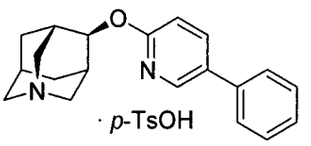
(4r)-4-(5-Phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 11A

(4r)-4-(5-Phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

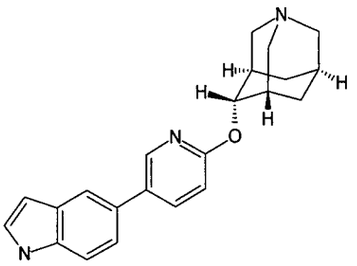
Prepared from the product of Example 9F (496 mg, 1.60 mmol) and phenylboronic acid (480 mg, 3.1 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.75 (s, 1 H), 2.00 - 2.25 (m, 6 H), 2.98 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 3.51 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 6.90 - 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 $(M+H)^+$.



Example 11B

(4r)-4-(5-Phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

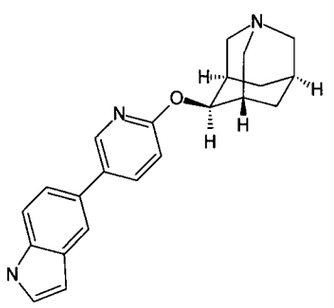
Prepared from the product of Example 11A (277 mg, 0.904 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.20 - 2.31 (m, 3 H), 2.36 (s, 5 H), 2.56 (s, 2 H), 3.49 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.85 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 5.38 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.16 (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/NH_3) m/z= 307 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{20}H_{22}N_2O \cdot C_7H_8O_3S$: C, 67.76; H, 6.32; N, 5.85; Found: C, 67.70; H, 6.39; N, 5.74.



918782 Example 12 Kevin Sippy

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

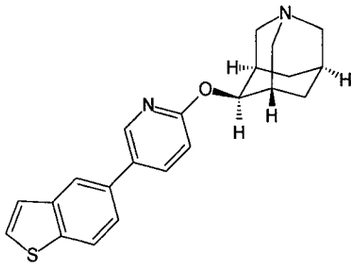
Prepared from the product of Example 10C (45 mg, 0.14 mmol) and 5-indolylboronic acid (33 mg, 0.204 mmol; Maybridge) according to Method G: MS (DCI/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$.



918479 Example 13 Kevin Sippy

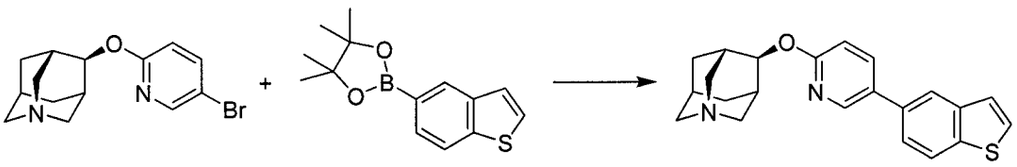
(4r)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 9F (45 mg, 0.14 mmol) and 5-indolylboronic acid (33 mg, 0.204 mmol; Maybridge) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 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), 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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{22}H_{22}N_3O \cdot 1.6H_2O$: C, 70.79; H, 6.80; N, 11.26; Found: C, 70.78; H, 6.44; N, 10.91.



922177 Example 14 Kevin Sippy

(4r)-4-[5-(Benzothien-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 14A

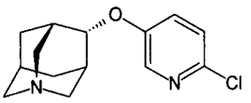
(4r)-4-[5-(Benzothien-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 9F (45 mg, 0.14 mmol) and 2-benzo[b]thiophen-5-yl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (53 mg, 0.204 mmol; Maybridge), according to Method E: MS (DCI/NH_3) m/z= 363 $(M+H)^+$.

Example 14B

(4r)-4-[5-(1-Benzothien-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 14A (50 mg, 0.14 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 363 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{22}H_{22}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 65.14; H, 5.66; N, 5.24; Found: C, 64.78; H, 5.26; N, 5.18.



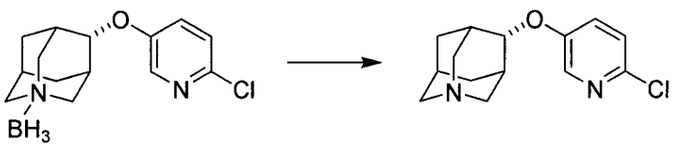
947527 Example 15 Michael Schrimpf

(4s)-4-(6-Chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Example 15A

(4s)-4-(6-Chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

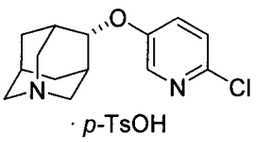
A mixture of the product of Example 10A (1.00 g, 5.99 mmol), 2-chloro-5-iodopyridine (1.44 g, 6.01 mmol; Aldrich), copper(I) iodide (110 mg, 0.60 mmol; Aldrich), o-phenanthroline (220 mg, 1.2 mmol; Aldrich), and cesium carbonate (3.9 g, 12 mmol; Aldrich) in toluene (6 mL) was heated to 110 °C with vigorous stirring for 3 days. The black mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane, and filtered through diatomaceous earth. The crude material was purified by flash chromatography (Analogix 34 g silica gel column, 5-60% gradient of ethyl acetate in hexanes) to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 279/281 $(M+H)^+$.



Example 15B

(4s)-4-(6-Chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

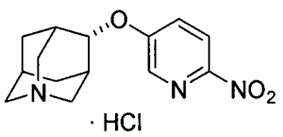
Prepared from the product of Example 15A (210 mg, 0.60 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.67 (s, 1 H), 1.83 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 2.04 (s, 2 H), 2.31 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 4 H), 3.22 - 3.27 (m, 2 H), 4.75 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J*=8.8, 0.7 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/NH_3) m/z= 265/267 $(M+H)^+$.



Example 15C

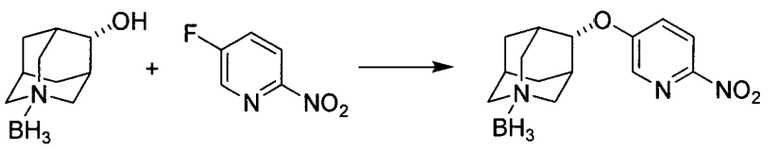
(4s)-4-(6-Chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 15B (40 mg, 0.15 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 265/267 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.05H_2O$: C, 57.61; H, 5.78; N, 6.40; Found: C, 57.23; H, 5.71; N, 6.34.



964858 Example 16 Michael Schrimpf

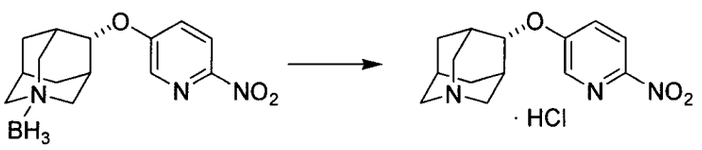
(4s)-4-(6-Nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride



Example 16A

(4s)-4-(6-Nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (419 g, 2.51 mmol) and 5-fluoro-2-nitropyridine (420 mg, 2.9 mmol; see US Patent Appl. 20040209886) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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/NH_3) m/z= 290 $(M+H)^+$.

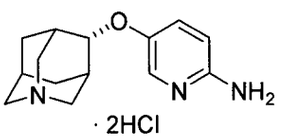


Example 16B

(4s)-4-(6-Nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

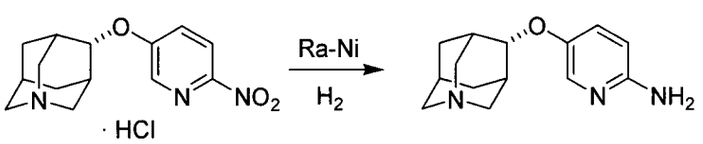
Prepared from the product of Example 16A (599 mg, 2.07 mmol) according to Method C. The product precipitated from the reaction mixture, so it was collected by filtration and dried to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.21 (s, 1 H), 2.38 (d, *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 $(M+H)^+$.



964861 Example 17 Michael Schrimpf

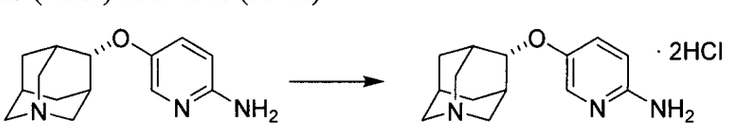
(4s)-4-(6-Aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride



Example 17A

(4s)-4-(6-Aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

A solution of the product of Example 16B (380 mg, 1.2 mmol) in THF-MeOH (10 mL, 1:1) was treated with Raney nickel (401 mg, 6.83 mmol) under an atmosphere of hydrogen (60 psi), and the mixture was warmed to 50 °C for 1 hour. After removing the catalyst by filtration, the product was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5 μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minutes, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide), with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired compound were pooled, concentrated under vacuum, diluted with methanol, and filtered to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

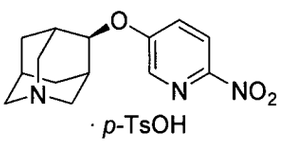


Example 17B

(4s)-4-(6-Aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride

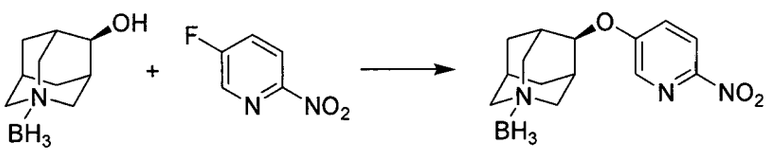
Prepared from the product of Example 17A (81 mg, 0.33 mmol) and HCl-dioxane (160 μL, 0.66 mmol; Aldrich, 4.0 M) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 2.19 (s, 1 H), 2.34 (d, *J*=13.2

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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 51.38; H, 6.78; N, 12.84; Found: C, 51.06; H, 6.47; N, 12.68.



966979 Example 18 Michael Schrimpf

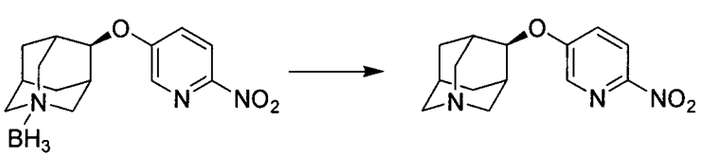
(4r)-4-(6-Nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 18A

(4r)-4-(6-Nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

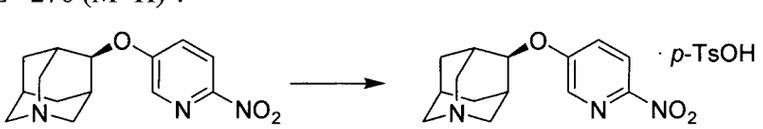
Prepared from the product of Example 9D (500 g, 2.99 mmol) and 5-fluoro-2-nitropyridine (500 mg, 3.5 mmol; see US Patent Appl. 20040209886) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 2.01 - 2.13 (m, 3 H), 2.30 (s, 2 H), 3.00 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.15 (s, 2 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/NH_3) m/z= 290 $(M+H)^+$.



Example 18B

(4r)-4-(6-Nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

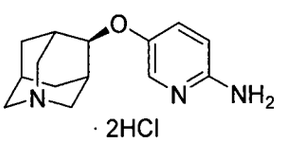
Prepared from the product of Example 18A (599 mg, 2.07 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4): δ ppm 1.76 (s, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 4 H), 2.16 - 2.28 (m, 2 H), 2.99 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 3.48 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 4.96 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J*=9.0, 2.9 Hz, 1 H), 8.25 - 8.36 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 276 $(M+H)^+$.



Example 18C

(4r)-4-(6-Nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

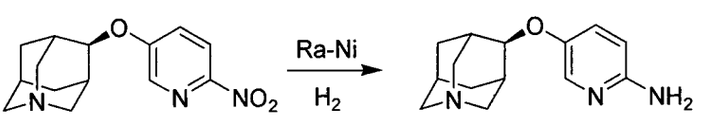
Prepared from the product of Example 18B (25 mg, 0.091 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (17 mg, 0.091 mmol; Aldrich) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.07 - 2.30 (m, 5 H), 2.36 (s, 3 H), 2.51 (s, 2 H), 3.47 (d, *J*=11.9 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.83 (d, *J*=12.5 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}N_3O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.9H_2O$: C, 54.39; H, 5.83; N, 9.06; Found: C, 54.32; H, 5.87; N, 8.97.



· 2HCl

967152 Example 19 Michael Schrimpf

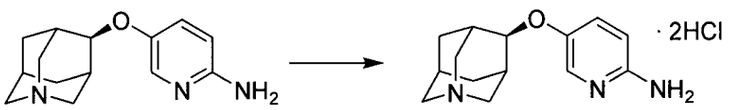
(4r)-4-(6-Aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride



Example 19A

(4r)-4-(6-Aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

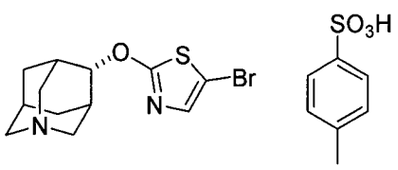
A solution of the product of Example 18B (322 mg, 1.17 mmol) in THF-MeOH (10 mL, 1:1) was treated with Raney nickel (400 mg, 6.82 mmol) under an atmosphere of hydrogen (60 psi), and the mixture was warmed to 50 °C for 1 hours. After removing the catalyst by filtration, the product was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5 μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide), with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired compound were pooled, concentrated under vacuum, diluted with methanol, and filtered to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.



Example 19B

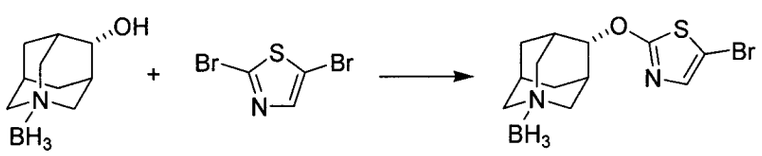
(4r)-4-(6-Aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride

Prepared from the product of Example 19A (50 mg, 0.20 mmol) and HCl-dioxane (100 µL, 0.41 mmol; Aldrich, 4.0 M) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$: C, 49.74; H, 6.92; N, 12.43; Found: C, 49.57; H, 6.75; N, 12.37.



944191 Example 20 Michael Schrimpf

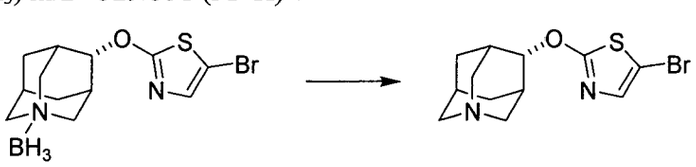
(4s)-4-(5-Bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 20A

(4s)-4-(5-Bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (1.67 g, 10.0 mmol) and 2,5-dibromothiazole (2.90 g, 11.9 mmol; Aldrich) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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/NH_3) m/z= 329/331 $(M+H)^+$.

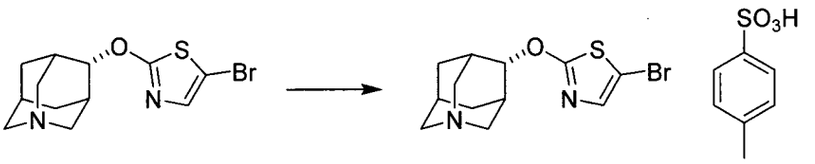


Example 20B

(4s)-4-(5-Bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 20A (3.1 g, 9.4 mmol) according to

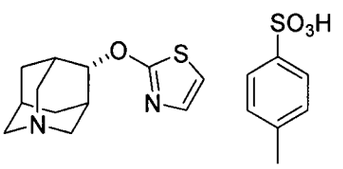
Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.68 (s, 1 H), 1.87 (d, *J*=11.5 Hz, 2 H), 2.10 - 2.31 (m, 4 H), 3.04 - 3.17 (m, 6 H), 5.22 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H).



Example 20C

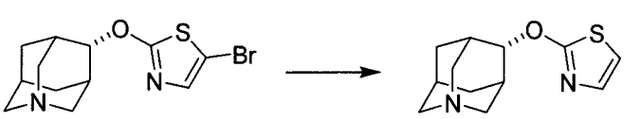
(4s)-4-(5-Bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 20B (80 mg, 0.25 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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). Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}BrN_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.5\ H_2O$: C, 45.97; H, 4.87; N, 5.64; Found: C, 45.64; H, 4.63; N, 5.57.



944586 Example 21 Michael Schrimpf

(4s)-4-(Thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

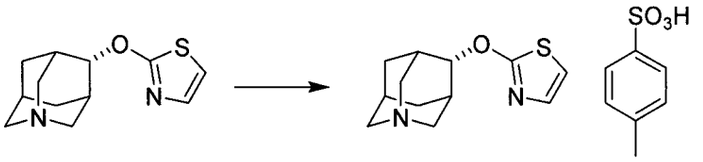


Example 21A

(4s)-4-(Thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

A solution of the product of Example 20B (93 mg, 0.30 mmol) in ethanol (3 mL) was treated with 10% Pd/C (10 mg; Aldrich) under a hydrogen balloon with vigorous stirring for 7 hours. The mixture was filtered to remove the catalyst, rinsing with methanol. The compound was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μ column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired product were pooled and concentrated under vacuum to afford

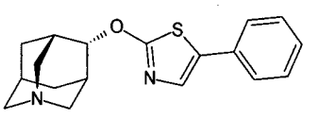
the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.68 (s, 1 H), 1.87 (d, *J*=11.9 Hz, 2 H), 2.18 (s, 2 H), 2.27 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 3.04 - 3.17 (m, 6 H), 5.16 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 237 $(M+H)^+$.



Example 21B

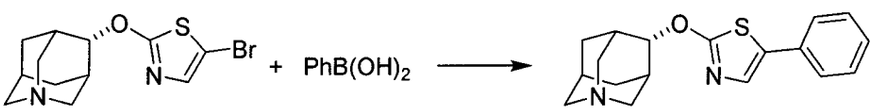
(4s)-4-(Thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 21A (30 mg, 0.13 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 237 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{12}H_{16}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 55.86; H, 5.92; N, 6.86; Found: C, 55.48; H, 5.95; N, 6.84.



945913 Example 22 Michael Schrimpf

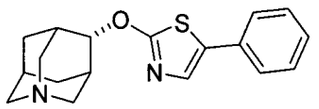
(4s)-4-(5-Phenylthiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 22A

(4s)-4-(5-Phenylthiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 20B (100 mg, 0.317 mmol) and phenylboronic acid (80 mg, 0.66 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$.

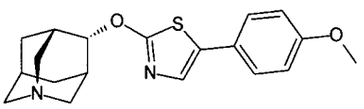


· *p*-TsOH

Example 22B

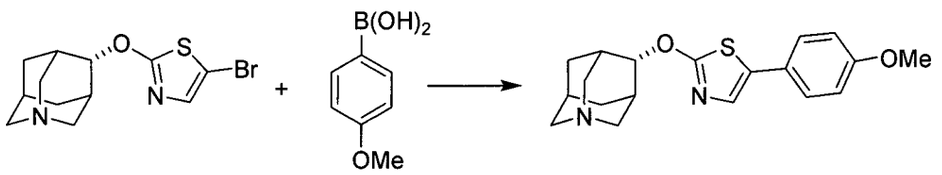
(4s)-4-(5-Phenylthiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 22A (85 mg, 0.27 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{20}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 61.96; H, 5.82; N, 5.78; Found: C, 61.71; H, 5.74; N, 5.71.



946018 Example 23 Michael Schrimpf

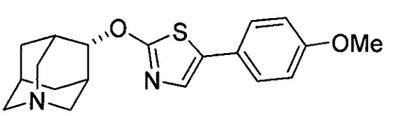
(4s)-4-[5-(4-Methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 23A

(4s)-4-[5-(4-Methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 20B (100 mg, 0.317 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (100 mg, 0.66 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 6.91 - 6.97 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.42 (ddd, *J*=9.3, 2.7, 2.5 Hz, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 343 $(M+H)^+$.

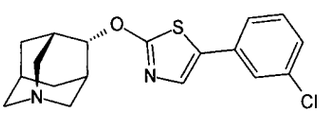


· *p*-TsOH

Example 23B

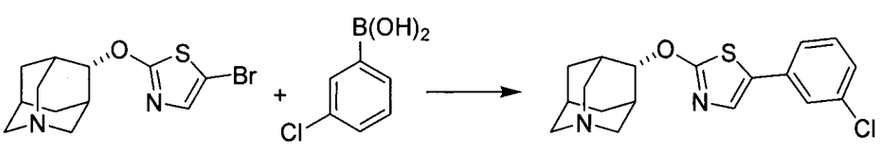
(4s)-4-[5-(4-Methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 23A (87 mg, 0.25 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{22}N_2O_2S \cdot C_7H_8O_3S$: C, 60.68; H, 5.88; N, 5.44; Found: C, 60.57; H, 5.87; N, 5.37.



946087 Example 24 Michael Schrimpf

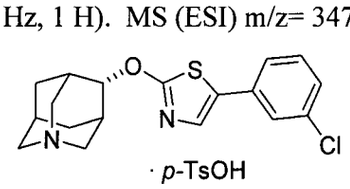
(4s)-4-[5-(3-Chlorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 24A

(4s)-4-[5-(3-Chlorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 20B (100 mg, 0.317 mmol) and 3-chlorophenylboronic acid (100 mg, 0.66 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

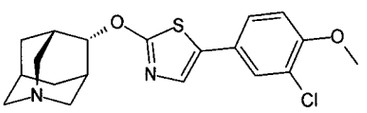


· *p*-TsOH

Example 24B

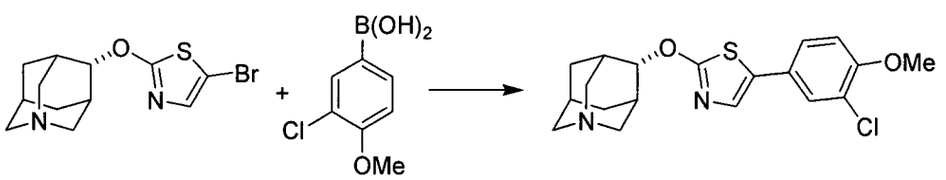
(4s)-4-[5-(3-Chlorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 24A (96 mg, 0.28 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{19}ClN_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.2H_2O$: C, 57.45; H, 5.28; N, 5.36; Found: C, 57.13; H, 5.31; N, 5.10.



946628 Example 25 Michael Schrimpf

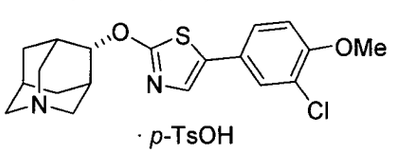
(4s)-4-[5-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 25A

(4s)-4-[5-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 20B (100 mg, 0.317 mmol) and 3-chloro-4-methoxyphenyl-boronic acid (120 mg, 0.63 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

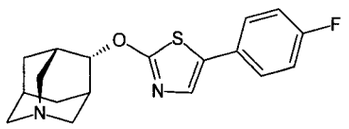


· *p*-TsOH

Example 25B

(4s)-4-[5-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

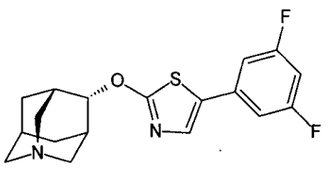
Prepared from the product of Example 25A (105 mg, 0.278 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.96 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 2.20 (s, 1 H), 2.32 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.65 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.60 - 3.76 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 5.37 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}ClN_2O_2S \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.2H_2O$: C, 56.50; H, 5.36; N, 5.07; Found: C, 56.15; H, 5.40; N, 5.02.



954856 Example 26 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(4-Fluorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The free base was prepared from the product of Example 20B (75 mg, 0.24 mmol) and 4-fluorophenyl-boronic acid (73 mg, 0.46 mmol; Aldrich) according to Method E, and then converted to the salt by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 331. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{19}FN_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 59.74; H, 5.41; N, 5.57; Found: C, 53.36; H, 5.13; N, 5.50.

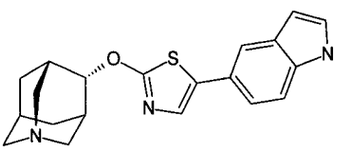


954857 Example 27 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(3,5-Difluorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

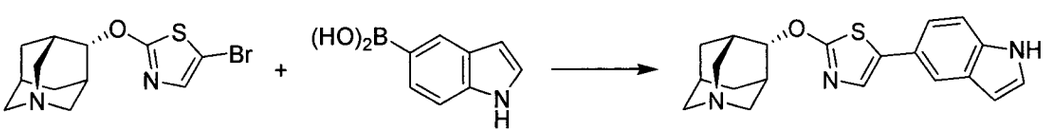
The free base was prepared from the product of Example 20B (75 mg, 0.24 mmol) and coupled with 3,5-difluorophenyl-boronic acid (75 mg, 0.46 mmol; Aldrich) according to Method E, and then converted to the salt by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.96 (d, *J*=15.2 Hz, 2 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/NH_3) m/z= 349. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{18}F_2N_2OS \cdot C_7H_8SO_3$: C, 57.68; H, 5.03; N, 5.38; Found: C, 55.49; H, 5.17; N, 5.14



946514 Example 28 Kevin Sippy

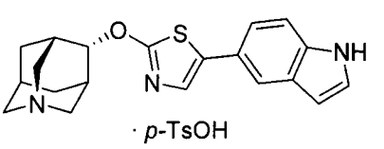
(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane *p*-toluenesulfonate



Example 28A

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane

Prepared from the product of Example 20B (110 mg, 0.349 mmol) and 5-indolylboronic acid (140 mg, 0.72 mmol; Frontier) according to Method E: MS (DCI/NH_3) m/z= 352.

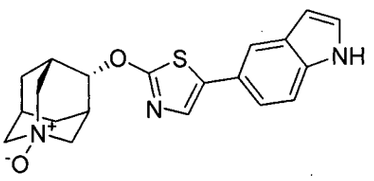


· *p*-TsOH

Example 28B

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane *p*-toluenesulfonate

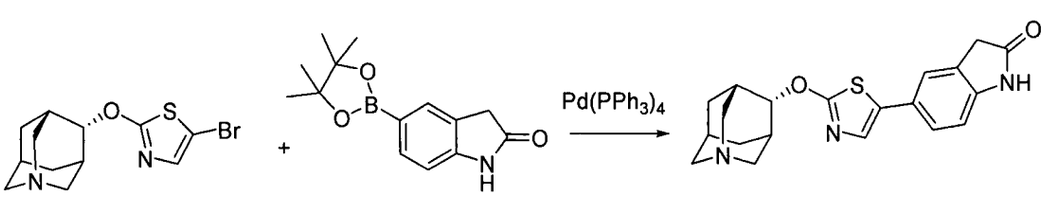
Prepared from the product of Example 28A (72 mg, 0.20 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.96 (d, *J*=13.6 Hz, 2 H), 2.20 (s, 1 H), 2.29 - 2.38 (m, 5 H), 2.65 (s, 2 H), 3.59 - 3.75 (m, 6 H), 5.34 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 6.46 (d, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 5 H), 7.40 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 3 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 352 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.25H_2O$: C, 61.40; H, 5.63; N, 7.96 Found: C, 61.36; H, 5.64; N, 7.86.



967758 Example 29 Jianguo Ji

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide

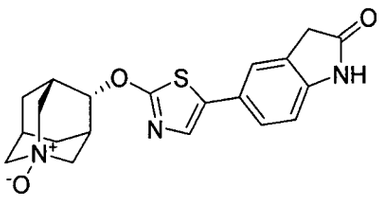
A solution of the product of Example 28A (105 mg, 0.30 mmol) in methanol (4 mL) was treated with 3-chloroperbenzoic acid (mCPBA; 70-75%; 71.0 mg, 0.30 mmol; Aldrich) and stirred at ambient temperature for 4 hours. The resulting material was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5 μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minutes, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide] to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 368 $(M+H)^+$.



967755 Example 30 Jianguo Ji

(*4s*)-5-4-[2-(1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one

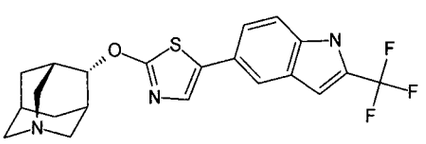
Prepared from the product of Example 20B (200 mg, 0.63 mmol) and 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-indolin-2-one (260 mg, 1.0 mmol; see US Patent Appl. 20050245531) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.52 - 1.79 (m, 1 H), 1.80 - 2.00 (m, 2 H), 2.07 - 2.43 (m, 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 (DCI/NH_3) m/z= 368 $(M+H)^+$.



967756 Example 31 Jianguo Ji

(*4s*)-5-4-[2-(1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-oxide-4-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one

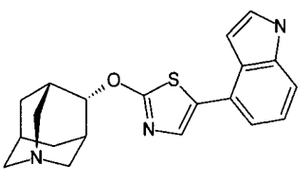
A solution of the product of Example 30 (100 mg, 0.27 mmol) in methanol (4 mL) was treated with 3-chloroperbenzoic acid (mCPBA; 70-75%; 71.0 mg, 0.30 mmol; Aldrich) and stirred at ambient temperature for 4 hours. The resulting material was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 column, 5 μ, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minutes, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide] to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 384 $(M+H)^+$.



954858 Example 32 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(2-Trifluoromethyl-1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

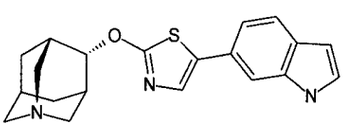
The free base of the title compound was prepared from the product of Example 20B (100 mg, 0.30 mmol) and 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-1*H*-indole (197 mg, 0.64 mmol; US Patent Appl 2005043347) according to Method E, and then converted to the salt according to the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 420 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{21}H_{20}F_3N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 56.84; H, 4.77; N, 7.10; Found: C, 55.39; H, 4.57; N, 7.02



946515 Example 33 Kevin Sippy

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

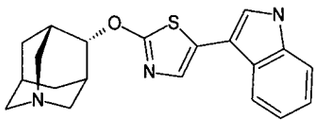
The free base of the title compound was prepared from the product of Example 20B (110 mg, 0.349 mmol) and indole-4-boronic acid (120 mg, 0.72 mmol; Frontier) according to Method E, and then converted to the salt according to the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.97 (d, *J*=12.2 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/NH_3) m/z= 352 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.2H_2O$: C, 61.50; H, 5.62; N, 7.97 Found: C, 61.48; H, 5.59; N, 7.91.



946516 Example 34 Kevin Sippy

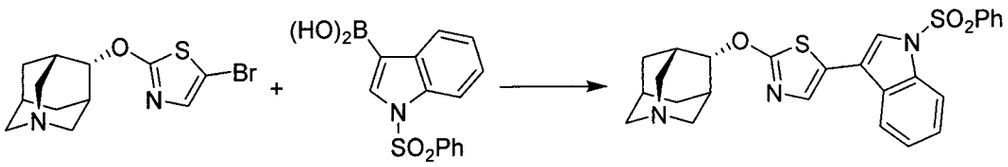
(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-6-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 20B (110 mg, 0.349 mmol) and indole-6-boronic acid (120 mg, 0.72 mmol; Frontier) according to Method E, and then converted to the salt according to the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 352 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.2H_2O$: C, 61.50; H, 5.62; N, 7.97; Found: C, 61.48; H, 5.59; N, 7.91.



947240 Example 35 Kevin Sippy

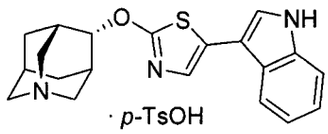
(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 35A

(4s)-4-[5-(1-Benzenesulfonyl-1*H*-indol-3-yl)]-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 20B (110 mg, 0.349 mmol) and 1-phenylsulfonyl-1*H*-indol-3-ylboronic acid (220 mg, 0.72 mmol; Aldrich) according to Method E: MS (DCI/NH_3) m/z= 492 $(M+H)^+$.

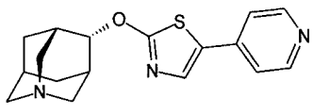


Example 35B

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

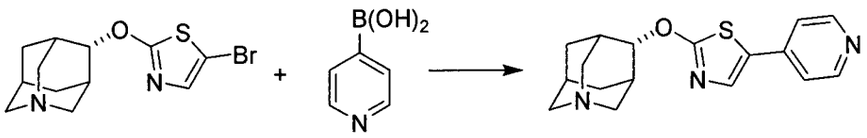
A solution of the product of Example 35A (150 mg, 0.31 mmol) and potassium carbonate (100 mg, 0.76 mmol) in methanol (3 mL) was heated to reflux for 90 minutes. After cooling, the solvent was removed, the residue was dissolved in water, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3×). The combined extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford the free base of the title compound. This material was converted to the salt according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z=352 $(M+H)^+$; Anal. Calcd. for

$C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 61.93; H, 5.58; N, 8.02; Found: C, 61.56; H, 5.20; N, 7.77.



946017 Example 36 Michael Schrimpf

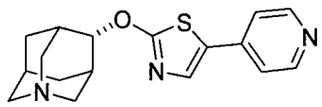
(4s)-4-[5-(Pyridin-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-toluenesulfonate)



Example 36A

(4s)-4-[5-(Pyridin-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 20B (100 mg, 0.317 mmol) and 4-pyridylboronic acid (100 mg, 0.814 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z=314 $(M+H)^+$.

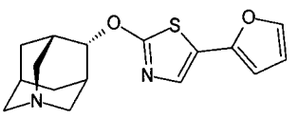


· 2 *p*-TsOH

Example 36B

(4s)-4-[5-(Pyridin-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-toluenesulfonate)

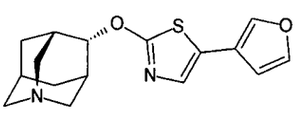
Prepared from the product of Example 36A (77 mg, 0.24 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (93 mg, 0.49 mmol; Aldrich) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.98 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.22 (s, 1 H), 2.26 - 2.39 (m, 8 H), 2.69 (s, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.63 - 3.78 (m, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{19}N_3OS \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot 0.2H_2O$: C, 56.29; H, 5.39; N, 6.35; Found: C, 56.03; H, 5.29; N, 6.12.



946781 Example 37 Diana Nersesian do not claim this cmpd

(4s)-4-[5-(Furan-2-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-toluenesulfonate)

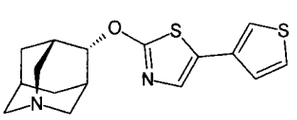
The free base of the title compound was prepared from the product of Example 20B (101 mg, 0.32 mmol) and 2-furylboronic acid (53 mg, 0.48 mmol; Aldrich) according to Method E, and then converted to the salt according to the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.96 (d, *J*=12.5 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/NH_3) m/z= 304 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{17}N_2O_2S{\cdot}C_7H_8O_3S$: C, 58.21; H, 5.52; N, 5.90; Found: C, 55.59; H, 5.18; N, 5.55.



946783 Example 38 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(Furan-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-toluenesulfonate)

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 20B (101 mg, 0.32 mmol) and 3-furylboronic acid (106 mg, 0.99 mmol; Aldrich) according to Method E, and then converted to the salt according to the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 304 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{17}N_2O_2S{\cdot}C_7H_8O_3S$: C, 58.21; H, 5.52; N, 5.90; Found: C, 55.77; H, 4.99; N, 5.57.

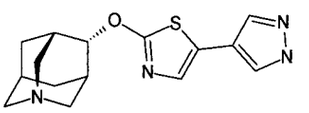


946782 Example 39 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(Thien-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-

toluenesulfonate)

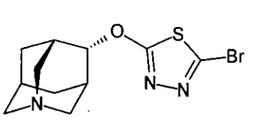
The free base of the title compound was prepared from the product of Example 20B (110 mg, 0.35 mmol) and 3-thiopheneboronic acid (77 mg, 0.60 mmol; Aldrich) according to Method E, and then converted to the salt according to the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.96 (d, *J*=12.5 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/NH_3) m/z= 320 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{17}N_2OS_2 \cdot C_7H_8SO_3$: C, 53.74; H, 5.13; N, 8.55; Found: C, 53.51; H, 5.37; N, 10.89.



946784 Example 40 Diana Nersesian

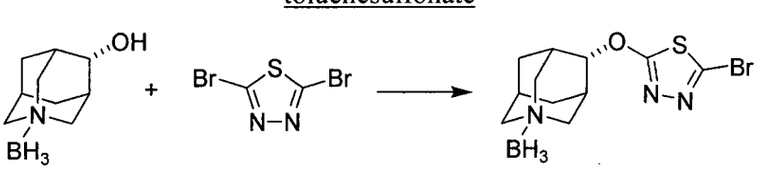
(4s)-4-[5-(Pyrazol-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-toluenesulfonate)

Prepared from the product of Example 20B (111 mg, 0.315 mmol) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1*H*-pyrazole (272 mg, 0.624 mmol; JP 2005232071) according to Method E, followed by deprotection using the procedure or Method L, and salt formation according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.



947875 Example 41 Michael Schrimpf

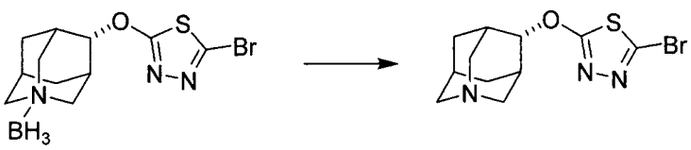
(4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 41A

(4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

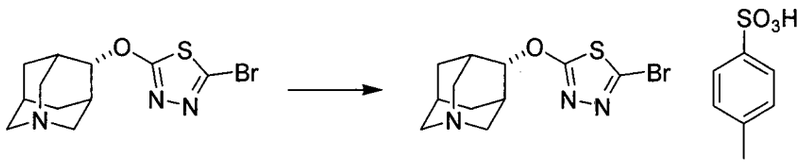
Prepared from the product of Example 10A (1.3 g, 8.0 mmol) and 2,5-dibromo-1,3,4-thiadiazole (2.1 g, 8.8 mmol; prepared as described in Yasuda, T.; Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. *Macromolecules* **2005**, *38*, 1500) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.72 (d, *J*=11.9 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).



Example 41B

(4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

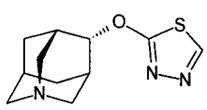
Prepared from the product of Example 41A (1.35 g, 4.09 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.68 (s, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 2.24 (s, 4 H), 3.07 - 3.17 (m, 4 H), 3.25 - 3.29 (m, 2 H), 5.34 (t, *J*=3.1 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z= 316/318 $(M+H)^+$.



Example 41C

(4s)-4-(5-Bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 41B (80 mg, 0.25 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{11}H_{14}BrN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 44.26; H, 4.54; N, 8.60; Found: C, 44.35; H, 4.58; N, 8.61.



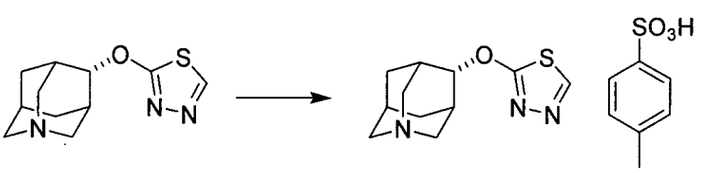
952472 Example 42 Michael Schrimpf

(4s)-4-(1,3,4-Thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Example 42A

(4s)-4-(1,3,4-Thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

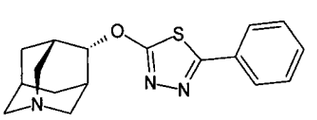
A solution of the product of Example 41B (100 mg, 0.32 mmol) in ethanol (3 mL) was treated with 10% Pd/C (10 mg; Aldrich) under a hydrogen balloon with vigorous stirring for 3 days. Since the reaction did not go to completion, it was filtered to remove the catalyst, rinsed with ethanol, and resubjected to the reaction conditions with fresh Pd/C. After 6 hours, the mixture was filtered and the compound was purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μ column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired product were pooled and concentrated under vacuum to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-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/NH_3) m/z= 238 $(M+H)^+$.



Example 42B

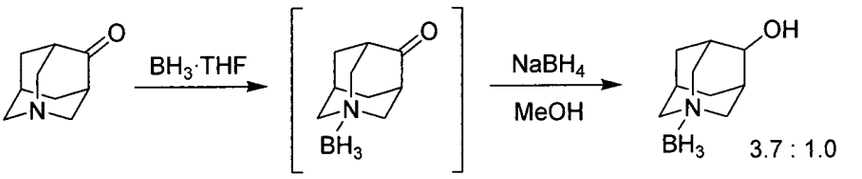
(4s)-4-(1,3,4-Thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 42A (38 mg, 0.16 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-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/NH_3) m/z= 238 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{11}H_{15}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.3H_2O$: C, 52.10; H, 5.73; N, 10.13; Found: C, 51.94; H, 5.69; N, 9.76.



913958 Example 43 Michael Schrimpf

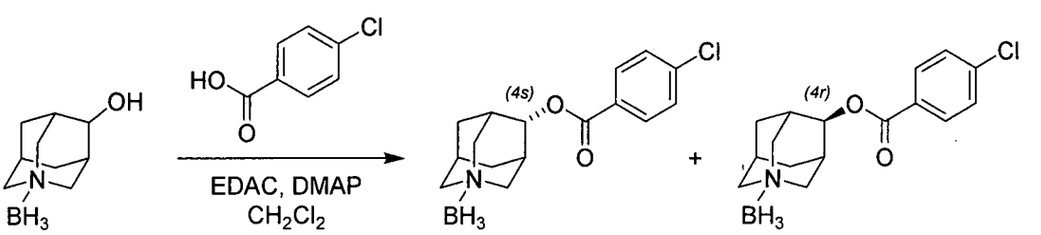
(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane



Example 43A

1-Azaadamantan-4-ol N-borane complex.

A solution of azaadamantan-4-one (29 g, 190 mmol, see Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis, 1992, 1080) in anhydrous tetrahydrofuran (200 mL) was chilled in an ice-water bath and treated with borane-THF complex (1.0 M in THF; 200 mL, 200 mmol; Aldrich), added dropwise. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was diluted with methanol (1000 mL) and carefully treated with sodium borohydride (8.8 g, 230 mmol; Aldrich), keeping the internal temperature about 5-7 °C. The reaction was stirred for 2 hours, and then the ice bath was removed and stirring was continued for 4 hours. The volatile components were removed on the rotary evaporator and the residue was dissolved in chloroform (~500 mL) and washed with saturated aqueous sodium carbonate. The aqueous layer was extracted with chloroform and the organic phases were dried over magnesium sulfate. The resulting material was purified by flash chromatography (Analogix 400 g 65×220 mm silica gel column, 5-95% gradient of ethyl acetate in hexanes over 50 minutes) to afford an inseparable 3.7 : 1.0 mixture of isomers [according to integration of ^{1}H NMR signals ($CDCl_3$) at δ3.96 (t, major) and δ3.82 (t, minor)]. The product spot can be visualized on the TLC plate (silica gel) using $KMnO_4$ stain.



Example 43B

4-Chlorobenzoic acid (4*s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yl ester N-borane complex

and

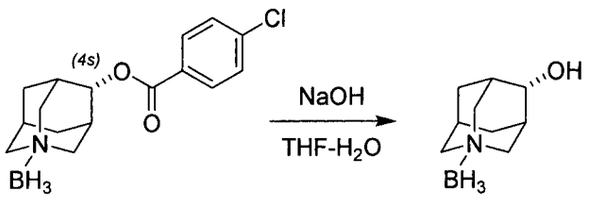
Example 43C

4-Chlorobenzoic acid (4*r*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yl ester N-borane complex.

A solution of 1-azaadamantan-4-ol N-borane complex (28 g, 170 mmol; 3.2 : 1.0 mixture of diastereomers), 4-chlorobenzoic acid (28.0 g, 179 mmol; Aldrich), and 4-dimethylaminopyridine (4.2 g, 34 mmol; Aldrich) in dichloromethane (700 mL) was chilled to 0 °C and treated with N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (42.0 g, 219 mmol; Aldrich). After 1 hour, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The solution was washed quickly with 1 M HCl (200 mL) followed by saturated sodium bicarbonate, and dried over magnesium sulfate. The resulting material was purified in ~ 5 g batches by flash chromatography (Analogix 400 g 65×220 mm silica gel column, 5-55% gradient of ethyl acetate in hexanes over 45 minutes).

Example 43B: *Major (4s) isomer*: TLC R_f=0.49 (silica gel, 3:1 hexanes-EtOAc). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/e 321/323 $(M+H)^+$. Anal. Calculated for $C_{16}H_{21}BClNO_2$: C 62.88, H 6.93, N 4.58; Found C 63.00, H 6.80, N 4.50.

Example 43C: *Minor (4r) isomer*: TLC R_f=0.34 (silica gel, 3:1 hexanes-EtOAc). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/e 321/323 $(M+H)^+$. Anal. Calculated for $C_{16}H_{21}BClNO_2$: C 62.88, H 6.93, N 4.58; Found C 62.83, H 6.95, N 4.53.

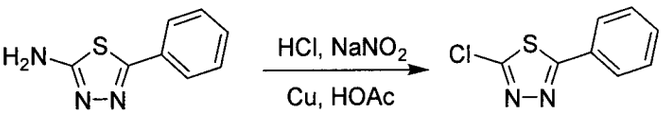


Example 43D

(4*s*)-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol N-borane complex.

A suspension of 4-chlorobenzoic acid (4*s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yl ester N-borane complex (Example 43B, 25.0 g, 81.8 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was treated with 5 M sodium hydroxide (50 mL). After 1 hour, the reaction mixture was warmed to 50 °C for 3 hours. Most of the solvent was removed on the

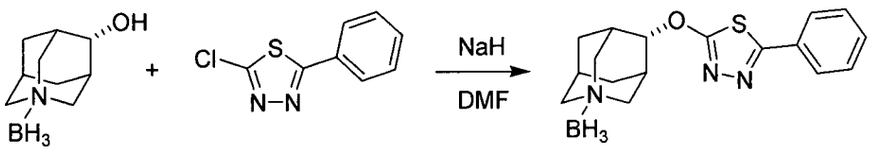
rotary evaporator, and the residue was purified by flash chromatography (Analogix 220 g 65×120 mm silica gel column, 5-95% gradient of ethyl acetate in hexanes) to afford the title product: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-d4) δ ppm 0.87 - 2.09 (br m, 3 H; BH_3), 1.59 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 1.78 - 1.98 (m, 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 $(M+H)^+$.



Example 43E

2-Chloro-5-phenyl-[1,3,4]thiadiazole

A stirred suspension of 2-amino-5-phenyl-[1,3,4]thiadiazole (6.45 g, 36.4 mmol; Aldrich) and copper (230 mg, 3.6 mmol; Aldrich) in hydrochloric acid (36 mL, 12 M) and glacial acetic acid (180 mL) was chilled to 0 °C and treated with a solution of sodium nitrite (2.64 g, 38.2 mmol; Aldrich) in water (12 mL), added dropwise over 40 minutes. After stirring at room temperature for 4 hours, the mixture was poured into ice water. The aqueous solution was extracted with chloroform (3×), and the combined extracts were washed sequentially with 5% sodium bicarbonate and brine, and dried over sodium sulfate. The crude product was filtered through a short silica gel plug with chloroform to afford the title product: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.46 - 7.55 (m, 3 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/e 197/199 $(M+H)^+$.

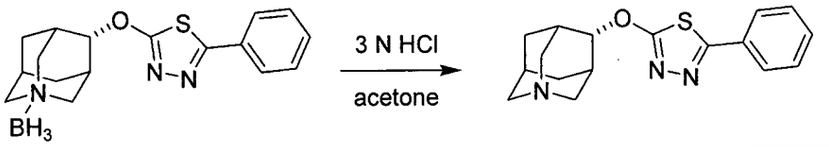


Example 43F

(4*s*)-4-(5-Phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

A solution of (4*s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol N-borane complex (Example 43D, 2.31 g, 13.8 mmol) and 2-chloro-5-phenyl-[1,3,4]thiadiazole (Example 43E, 2.78 g, 14.1 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was chilled to 0 °C and treated with sodium hydride (500 mg, 20.8 mmol; Aldrich, 95%). Vigorous bubbling was observed, and the solution turned orange. After 15 minutes, the cooling bath was removed and the reaction was stirred for 4 hours. The reaction mixture was diluted with water and stirred overnight. The resulting precipitate was collected by

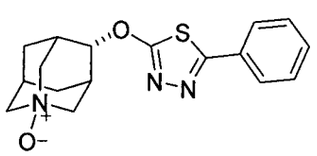
filtration, washed with water, and dried under vacuum to afford the title product: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.04 (s, 1 H), 2.22 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 2.54 (s, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 6 H), 5.38 (t, *J*=3.6 Hz, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 3 H), 7.77 - 7.87 (m, 2 H). MS (+ESI) m/e 328 $(M+H)^+$.



Example 43G

(4*s*)-4-(5-Phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane (A-913958.0)

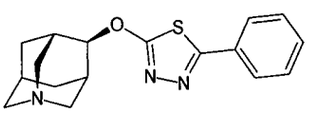
A suspension of (4*s*)-4-(5-phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (Example 43F, 580 mg, 1.77 mmol) in acetone (18 mL) was chilled to 0 °C and treated with 3 N HCl (6 mL). The suspension slowly cleared, and then a precipitate began to form. After 20 minutes, the ice bath was removed and the mixture was stirred for 2 hours. The solution was then basified with 5 N NaOH to pH 10, extracted with chloroform (3×), and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting material was purified by flash chromatography [Analogix 34 g 25 mm silica gel column, 5-50% gradient of ammonium hydroxide-methanol-chloroform (2:20:78) in chloroform]. It was purified further by preparative HPLC [Waters XTerra RP18 5μ column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/min, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired product (center of peak only) were pooled and concentrated to afford the title product: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-d4) δ ppm 1.71 (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 $(M+H)^+$. Anal. Calculated for $C_{17}H_{19}NO_3S$: C 65.15, H 6.11, N 13.41; Found C 64.94, H 6.10, N 13.41.



967286 Example 44 Michael Schrimpf

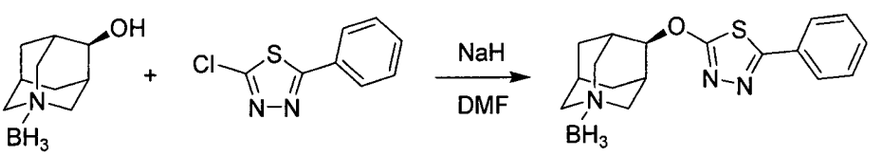
(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide

A solution of the product of Example 43B (50 mg, 0.16 mmol) in methanol (3 mL) was chilled to 0 °C and treated with 3-chloroperbenzoic acid (70-75%; 39 mg, 0.16 mmol; Aldrich). After 30 minutes the ice bath was removed and stirring was continued overnight. The mixture was concentrated, and the residue was purified by flash chromatography (Analogix 15 g silica gel column, 5-50% gradient of ammonium hydroxide-methanol-chloroform (2:20:78) in chloroform) to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 (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 $(M+H)^+$.



914007 Example 45 Michael Schrimpf

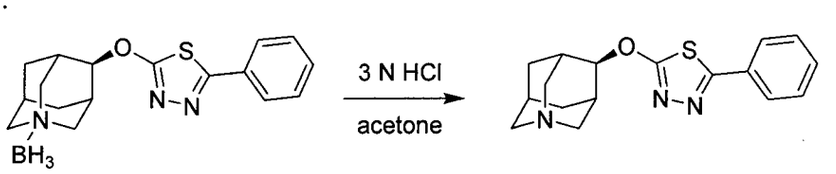
(4r)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane fumarate



Example 45A

(4r)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

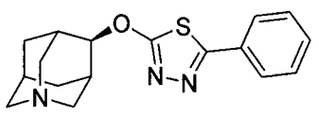
Prepared from the product of Example 9D (500 mg, 2.99 mmol) and 2-chloro-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole (600 mg, 3.05 mmol; WO 2003094831) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.87 - 2.08 (m, 5 H), 2.51 (s, 2 H), 3.00 (dd, *J*=13.4, 1.2 Hz, 2 H), 3.14 (s, 2 H), 3.46 (d, *J*=13.6 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 $(M+H)^+$.



Example 45B

(4r)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 45A (960 mg, 2.90 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 314 $(M+H)^+$.

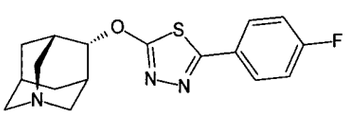


· $C_4H_4O_4$

Example 45C

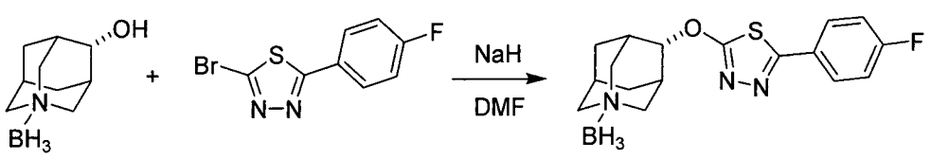
(4r)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane fumarate

Prepared from the product of Example 45B (860 mg, 2.74 mmol) and fumaric acid (318 mg, 2.74 mmol; Aldrich) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{19}NO_3S \cdot C_4H_4O_4$: C, 58.73; H, 5.40; N, 9.78; Found: C, 58.79; H, 5.52; N, 9.70.



958667 Example 46 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

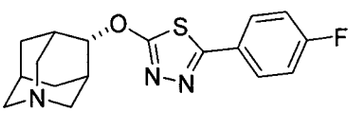


Example 46A

(4s)-4-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (254 mg, 1.5 mmol) and 2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazole (402 mg, 1.5 mmol; WO 2003044020) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$.

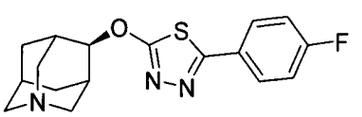


· $C_4H_4O_4$

Example 46B

(4s)-4-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

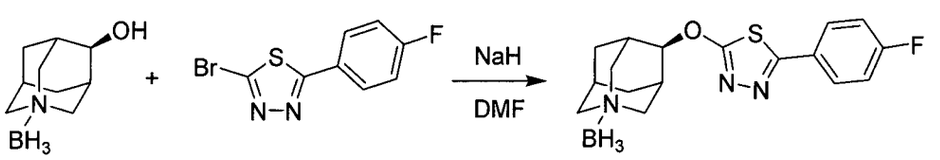
The product of Example 46A (204 mg, 0.59 mmol) was deprotected according to Method C and converted to the *p*-toluenesulfonate salt by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.99 (d, *J*=13.6 Hz, 2 H), 2.21 (s, 1 H), 2.32 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.73 (s, 2 H), 3.52 - 3.81 (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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 57.24; H, 5.20; N, 8.34; Found: C, 56.08; H, 5.16; N, 8.31.



· *p*-TsOH

963312 Example 47 Diana Nersesian

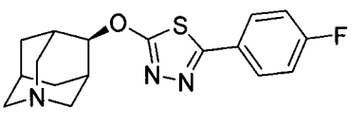
(4r)-4-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 47A

(4r)-4-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 9D (203 mg, 1.22 mmol) and 2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazole (316 mg, 1.22 mmol; see WO 2003044020) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-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 $(M+H)^+$.

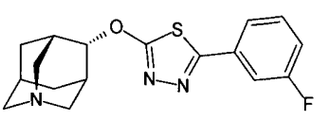


· *p*-TsOH

Example 47B

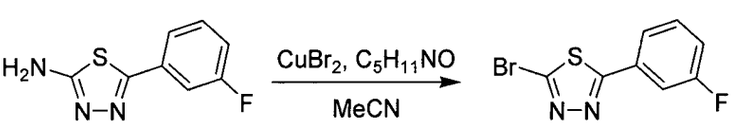
(4r)-4-[5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The product of Example 47A (204 mg, 0.59 mmol) was deprotected according to Method C and converted to the *p*-toluenesulfonate salt by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 57.21; H, 5.20; N, 8.34; Found: C, 55.19; H, 5.40; N, 8.02.



958668 Example 48 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(3-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

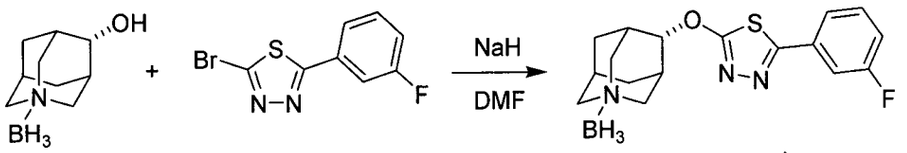


Example 48A

2-Bromo-5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazole

A vigorously stirred suspension of copper (II) bromide (1.37 g, 0.615 mmol; Acros) and amyl nitrite (1.20 g, 10.2 mmol) in acetonitrile (20 mL) was treated with 5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylamine (1.00 g, 0.512 mmol; Aldrich), added in portions. The mixture was stirred overnight, quenched with saturated ammonium chloride, and extracted with ether (2×). The combined organic phases were dried ($MgSO_4$), filtered, concentrated, and the residue was purified by flash chromatography (Analogix 12 g silica gel column, 5-85% gradient of ethyl acetate in hexanes) to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 7.29 - 7.38 (m, 1 H), 7.57 (td, *J*=8.1, 5.8 Hz, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H). MS (+ESI)

m/z= 259/261 $(M+H)^+$.



Example 48B

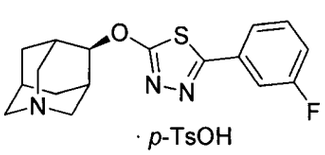
(4s)-4-[5-(3-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (257 mg, 1.5 mmol) and the product of Example 48A (398 mg, 1.5 mmol) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$.

Example 48C

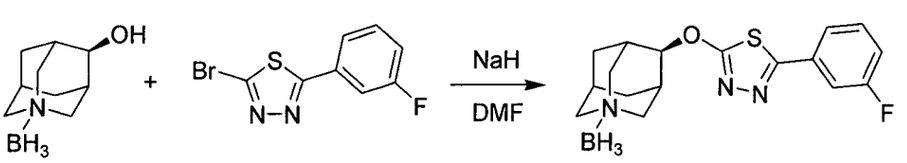
(4s)-4-[5-(3-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane *p*-toluenesulfonate

The product of Example 48B (245 mg, 0.71 mmol) was deprotected according to Method C and converted to the *p*-toluenesulfonate salt by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 57.24; H, 5.20; N, 8.34; Found: C, 56.97; H, 4.90; N, 8.22.



963311 Example 49 Diana Nersesian

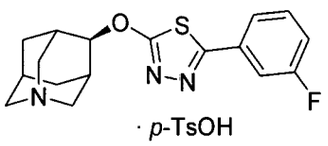
(4r)-4-[5-(3-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane *p*-toluenesulfonate



Example 49A

(4r)-4-[5-(3-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 9D (203 mg, 1.38 mmol) and the product of Example 48A (398 mg, 1.5 mmol) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$.

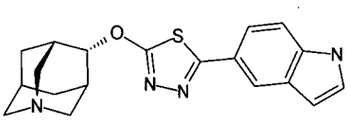


· *p*-TsOH

Example 49B

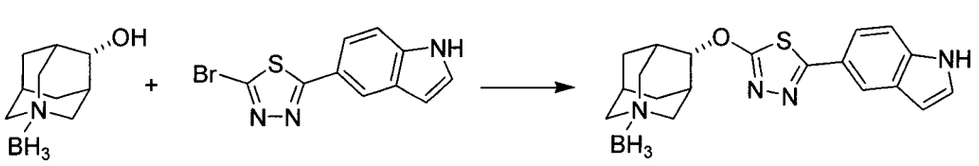
(4r)-4-[5-(3-Fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The product of Example 49A (245 mg, 0.71 mmol) was deprotected according to Method C and converted to the *p*-toluenesulfonate salt by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D_4) δ 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 57.21; H, 5.20; N, 8.34; Found: C, 55.19; H, 5.40; N, 8.02.



956619 Example 50 Michael Schrimpf

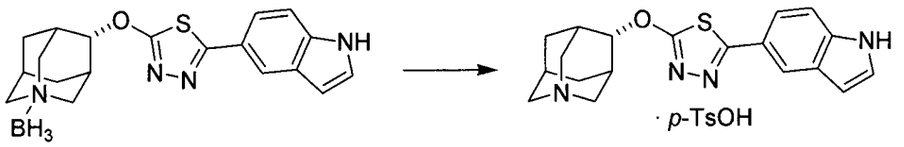
(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 50A

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

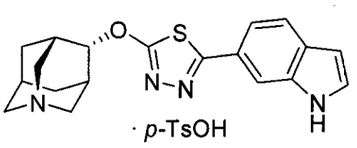
Prepared from the product of Example 10A (131 mg, 0.785 mmol) and 2-bromo-5-(1*H*-indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazole (200 mg, 0.714 mmol; see WO 2003044020) according to Method B, with purification by flash chromatography (Analogix 80 g 40×120 mm silica gel column, 5-95% gradient of ethyl acetate in hexanes) to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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 $(M+H)^+$.



Example 50B

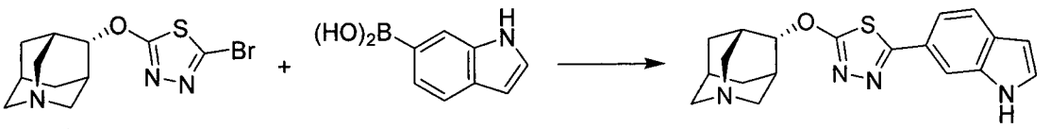
(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 50A (140 mg, 0.38 mmol) according to Method D, and then converted to the *p*-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.2H_2O$: C, 59.12; H, 5.42; N, 10.61; Found: C, 58.77; H, 5.11; N, 10.35.



962355 Example 51 Michael Schrimpf

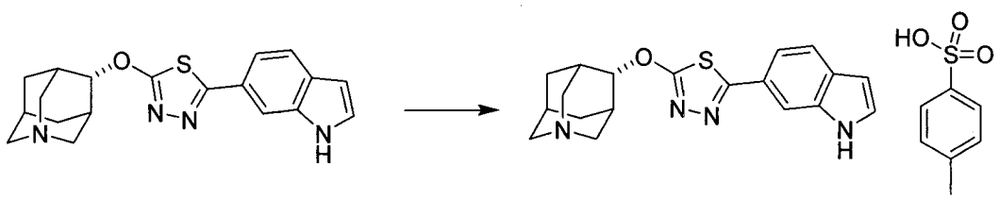
(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 51A

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

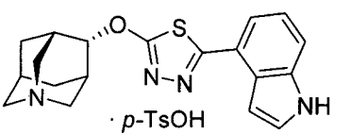
Prepared from the product of Example 41B (100 mg, 0.316 mmol) and indole-6-boronic acid (102 mg, 0.632 mmol; Frontier) according to Method F: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.71 (s, 1 H), 1.92 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 2.26 - 2.37 (m, 5 H), 3.12 - 3.22 (m, 5 H), 5.33 (t, *J*=3.1 Hz, 1 H), 6.52 (d, *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 $(M+H)^+$.



Example 51B

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

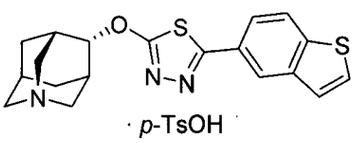
Prepared from the product of Example 51A (18 mg, 0.052 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.99 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.22 (s, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 5 H), 2.73 (s, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.64 - 3.78 (m, 4 H), 5.49 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 6.53 (dd, *J*=3.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.23 (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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 1.5H_2O$: C, 56.61; H, 5.66; N, 10.16; Found: C, 56.65; H, 5.49; N, 9.89.



964153 Example 52 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 41B (190 mg, 0.60 mmol) and indole-4-boronic acid (192 mg, 1.19 mmol; Frontier) according to Method F, and converted to the *p*-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 354 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 59.92; H, 5.38; N, 10.68; Found: C, 56.90; H, 5.11; N, 10.13.

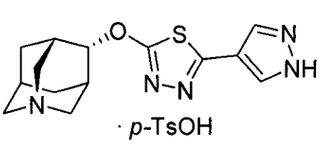


· *p*-TsOH

964152 Example 53 Diana Nersesian

(4s)-4-[5-(Benzothien-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

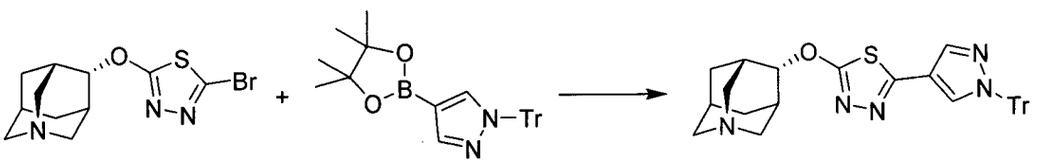
The free base of the title compound was prepared from the product of Example 41B (193 mg, 0.60 mmol) and 2-(benzo[b]thiophen-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (317 mg, 0.74 mmol; Maybridge) according to Method F, and converted to the *p*-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 370 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{19}N_3OS_2.C_7H_8O_3S$: C, 57.65; H, 5.02; N, 7.76; Found: C, 56.45; H, 4.59; N, 7.45.



· *p*-TsOH

962619 Example 54 Diana Nersesian

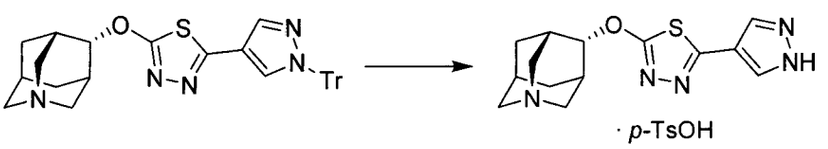
(4s)-4-[5-(Pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-toluenesulfonate)



Example 54A

(4s)-4-[5-(1-Trityl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

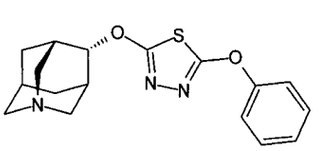
Prepared from the product of Example 41B (120 mg, 0.38 mmol) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1*H*-pyrazole (335 mg, 0.77 mmol; JP 2005232071) according to Method F: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.70 (s, 1 H), 1.96 - 2.08 (m, 2 H), 2.12 - 2.23 (m, 4 H), 3.01 (d, *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), 7.16 (dd, *J*=6.8, 3.0 Hz, 6 H), 7.29 - 7.38 (m, 9 H), 7.87 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 546 $(M+H)^+$.



Example 54B

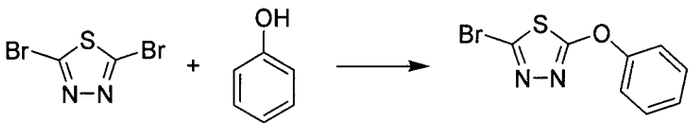
(4s)-4-[5-(Pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bis(*p*-toluenesulfonate)

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 54A (100 mg, 0.18 mmol) according to Method L, and then converted to the *p*-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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, 2 H), 8.09 (br.s, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 304 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}N_5OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 53.03; H, 5.30; N, 14.73; Found: C, 52.48; H, 5.03; N, 14.46.



954470 Example 55 Michael Schrimpf

(4s)-4-(5-Phenoxy-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 55A

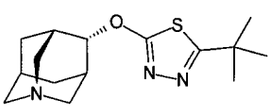
2-Bromo-5-phenoxy-1,3,4-thiadiazole

A solution of 2,5-dibromo-1,3,4-thiadiazole (1.00 g, 4.10 mmol; prepared as described in Yasuda, T.; Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. Macromolecules 2005, *38*, 1500) and phenol (188 mg, 2.00 mmol; Aldrich) in anhydrous tetrahydrofuran (4 mL) was treated with cesium carbonate (2.0 g, 6.0 mmol) and heated to reflux for 5 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with chloroform, filtered through Celite, and the residue was purified by flash chromatography (Analogix 40×120 mm 80 g silica gel column, chloroform) to afford the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 7.28 - 7.35 (m, 3 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 257/259 $(M+H)^+$.

Example 55B

(4s)-4-(5-Phenoxy-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

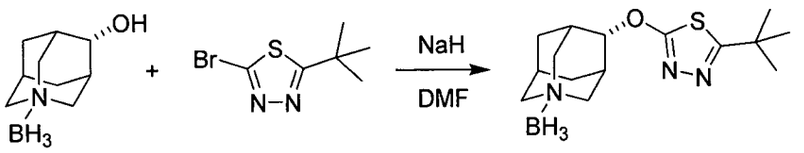
The coupling of the product of Example 10A (100 mg, 0.599 mmol) and the product of Example 55A (180 mg, 0.700 mmol) was performed according to Method A, and the resulting product was converted to the title compound using the procedures of Method C followed by using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{19}N_3O_2S \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.5H_2O$: C, 56.45; H, 5.53; N, 8.23; Found: C, 56.11; H, 5.38; N, 8.02.



958669 Example 56 Diana Nersesian

(4s)-4-(5-*tert*-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-

toluenesulfonate



Example 56A

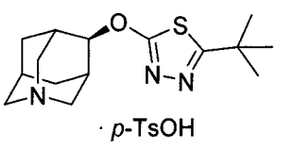
(4s)-4-(5-*tert*-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product from Example 10A (515 mg, 3.1 mmol) and 2-bromo-5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazole (682 mg, 3.1 mmol; see JP 58140084) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$.

Example 56B

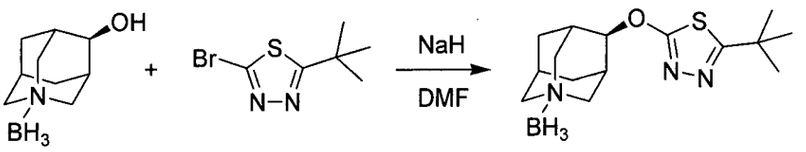
(4s)-4-(5-*tert*-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 56A (929 mg, 3.02 mmol) according to Method C, and then converted to the *p*-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 294 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{23}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 56.75; H, 6.71; N, 9.02; Found: C, 56.62; H, 6.81; N, 8.98.



963313 Example 57 Diana Nersesian

(4r)-4-(5-*tert*-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 57A

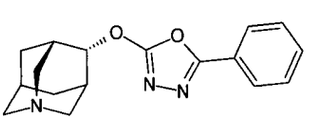
(4r)-4-(5-*tert*-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product from Example 9D (200 mg, 1.2 mmol) and 2-bromo-5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazole (270 mg, 1.2 mmol; see JP 58140084) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$.

Example 57B

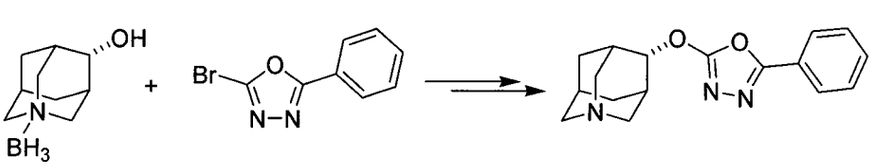
(4r)-4-(5-*tert*-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 57A (106 mg, 0.34 mmol) according to Method C, and then converted to the *p*-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 294 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{23}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 56.75; H, 6.71; N, 9.02; Found: C, 54.04; H, 6.43; N, 8.41.



954185 Example 58 Michael Schrimpf

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 58A

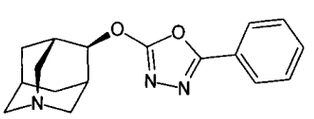
(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (100 mg, 0.599 mmol) and 2-bromo-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (148 mg, 0.658 mmol; Vachl, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, *45*, 7157) according to Method A, followed by conversion to the free amine using the procedure of Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.71 (s, 1 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 $(M+H)^+$.

Example 58B

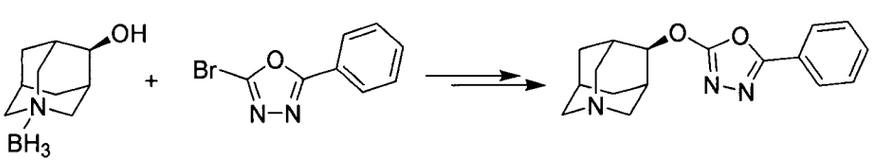
(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 58A (77 mg, 1.77 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.



954199 Example 59 Michael Schrimpf

(4r)-4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 59A

(4r)-4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

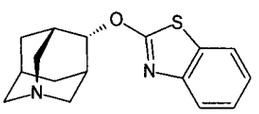
Prepared from the product of Example 9D (100 mg, 0.599 mmol) and 2-bromo-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (148 mg, 0.658 mmol; Vachl, P.; Toth, L. M.

Tetrahedron Lett. 2004, *45*, 7157) according to Method A, followed by conversion to the free amine using the procedure of Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Example 59B

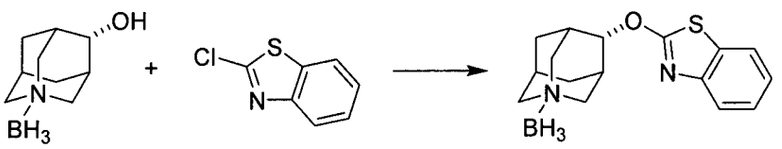
(4r)-4-(5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 59A (45 mg, 0.15 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{19}N_3O_2$: C, 61.39; H, 5.80; N, 8.95; Found: C, 61.11; H, 5.83; N, 8.91.



956347 Example 60 Michael Schrimpf

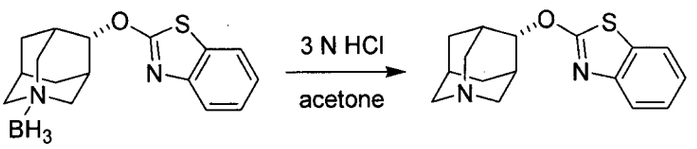
(4s)-4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 60A

(4s)-4- (Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (100 mg, 0.599 mmol) and 2-chlorobenzothiazole (102 mg, 0.599 mmol; Aldrich) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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 $(M+H)^+$.



Example 60B

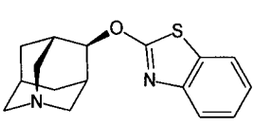
(4s)-4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 60A (180 mg, 0.60 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Example 60C

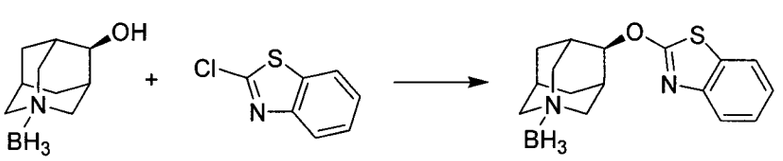
(4s)-4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 60B (131 mg, 0.457 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{18}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.2H_2O$: C, 59.77; H, 5.76; N, 6.06; Found: C, 59.63; H, 5.81; N, 5.76.



956348 Example 61 Michael Schrimpf

(4r)-4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

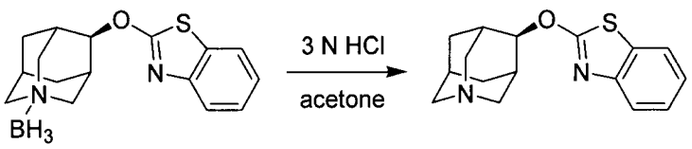


Example 61A

(4r)- 4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 9D (100 mg, 0.599 mmol) and 2-chlorobenzothiazole (102 mg, 0.599 mmol; Aldrich) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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 $(M+H)^+$.



Example 61B

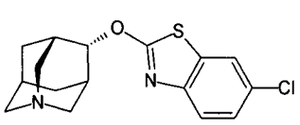
(4r)-4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 61A (180 mg, 0.60 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Example 61C

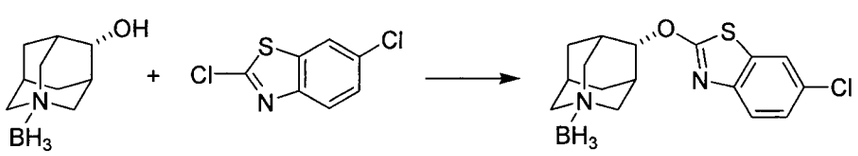
(4r)-4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 61B (123 mg, 0.429 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{18}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 60.24; H, 5.71; N, 6.11; Found: C, 60.36; H, 5.73; N, 6.18.



959181 Example 62 Michael Schrimpf

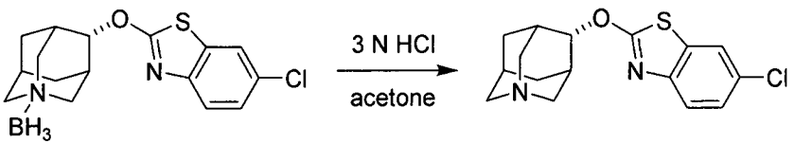
(4s)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 62A

(4s)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

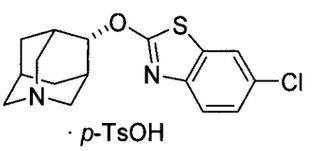
Prepared from the product of Example 10A (102 mg, 0.610 mmol) and 2,6-dichlorobenzothiazole (122 mg, 0.599 mmol; Aldrich) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.72 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 2.04 (s, 1 H), 2.24 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 2.48 (s, 2 H), 3.17 - 3.34 (m, 6 H), 5.41 (t, *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 $(M+H)^+$.



Example 62B

(4s)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

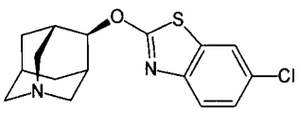
Prepared from the product of Example 62A (184 mg, 0.55 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.65 (s, 1 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.19 - 2.35 (m, 4 H), 3.12 - 3.22 (m, 4 H), 3.27 - 3.36 (m, 2 H), 5.43 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).



Example 62C

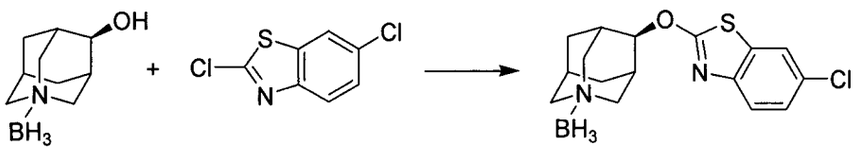
(4s)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

Prepared from the product of Example 62B (138 mg, 0.430 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{17}ClN_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 56.03; H, 5.11; N, 5.68; Found: C, 56.12; H, 5.14; N, 5.65.



959182 Example 63 Michael Schrimpf

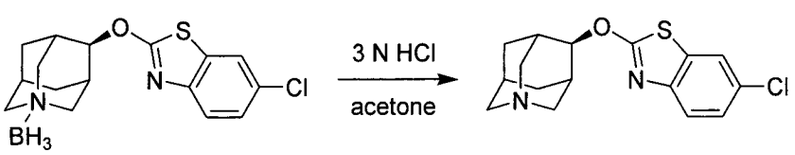
(4r)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 63A

(4r)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

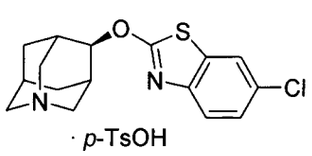
Prepared from the product of Example 9D (102 mg, 0.610 mmol) and 2,6-dichlorobenzothiazole (122 mg, 0.599 mmol; Aldrich) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.88 - 2.10 (m, 5 H), 2.45 (s, 2 H), 2.99 (dd, *J*=13.2, 1.4 Hz, 2 H), 3.14 (s, 2 H), 3.46 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 5.31 (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 $(M+H-BH_3)^+$.



Example 63B

(4r)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

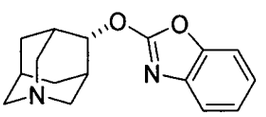
Prepared from the product of Example 63A (190 mg, 0.57 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.98 - 2.23 (m, 5 H), 3.00 (dd, *J*=13.2, 1.0 Hz, 2 H), 3.16 (s, 2 H), 3.51 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 5.46 (s, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H). MS (+ESI) m/z= 321/323 $(M+H)^+$.



Example 63C

(4r)-4-(6-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate

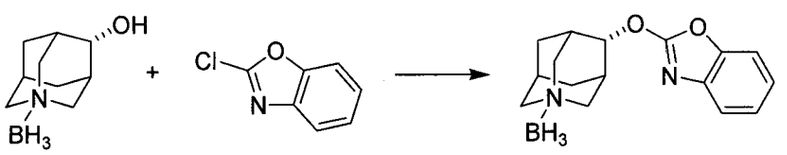
Prepared from the product of Example 63B (152 mg, 0.474 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.20 - 2.31 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.68 (s, 2 H), 3.50 (d, *J*=11.9 Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.79 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 5.50 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.22 (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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{17}ClN_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0.4H_2O$: C, 55.22; H, 5.20; N, 5.60; Found: C, 55.00; H, 5.19; N, 5.64.



· *p*-TsOH

966357 Example 64 Michael Schrimpf

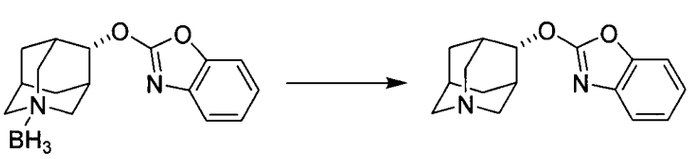
(4s)-4-(Benzoxazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane *p*-toluenesulfonate



Example 64A

(4s)-4-(Benzoxazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (103 mg, 0.616 mmol) and 2-chlorobenzoxazole (100 mg, 0.86 mmol; Aldrich) according to Method A: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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).



Example 64B

(4s)-4-(Benzoxazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

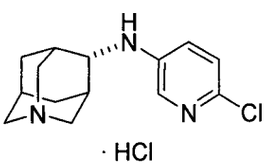
Prepared from the product of Example 64A (141 mg, 0.496 mmol) according to Method D: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.71 (s, 1 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 2.23 - 2.36 (m, 4 H), 3.11 - 3.22 (m, 4 H), 3.32 - 3.39 (m, 2 H), 5.32 (t, *J*=2.9

Hz, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 2 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z= 271 $(M+H)^+$.

Example 64C

(4s)-4-(Benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane *p*-toluenesulfonate

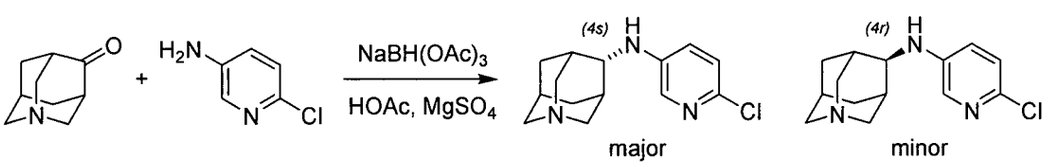
Prepared from the product of Example 64B (124 mg, 0.459 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (87 mg, 0.46 mmol; Aldrich) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.00 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 2.23 (s, 1 H), 2.29 - 2.41 (m, 5 H), 2.72 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.63 - 3.80 (m, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$: C, 59.98; H, 6.13; N, 6.08; Found: C, 59.77; H, 6.18; N, 6.33.



· HCl

Example 65 Jianguo Ji

(4s)-4-*N*-(6-Chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine hydrochloride



Example 65A

(4s)-4-*N*-(6-Chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine

Example 65B

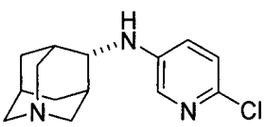
(4r)-4-*N*-(6-Chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine

A solution of 1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-one (1.51 g, 10 mmol; see Becker, D. P.; Flynn, D. L. *Synthesis* **1992**, 1080) in HOAc (50 mL) was treated with 3-amino-6-chloropyridine (1.90 g, 15 mmol; Aldrich), anhydrous Na_2SO_4 (18.5 g, 0.13 mol; Aldrich), and $NaBH(OAc)_3$ (4.22 g, 20 mmol; Aldrich) and was stirred at ambient temperature for 10 hours. After the reaction was complete, the solid was filtered off, and the filtrate was concentrated. The residue was carefully basified with

saturated aqueous Na_2CO_3 (pH 10), extracted with $CHCl_3$ (3×100 mL), and the combined extracts were purified by flash chromatography [silica gel, ammonium hydroxide-methanol-chloroform (2:10:90)] to afford the title compounds:

Example 65A *(4s) stereoisomer*: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 264/266 $(M+H)^+$.

Example 65B *(4r) stereoisomer*: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z=264 $(M+H)^+$. 266 $(M+H)^+$.

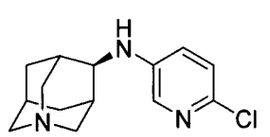


· HCl

Example 65C

(4s)-4-*N*-(6-Chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine hydrochloride

Prepared from the product of Example 65A (100 mg, 0.38 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 264/266 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot 1.15HCl \cdot 1.65H_2O$: C, 50.13; H, 6.75; N, 12.53; Found: C, 50.01; H, 6.35; N, 12.15.



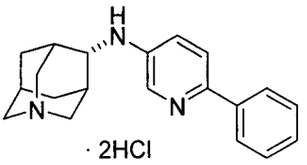
· 3HCl

965735 Example 66 Jianguo Ji

(4r)-4-*N*-(6-Chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine trihydrochloride

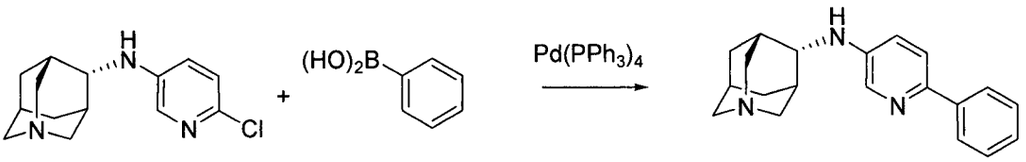
Prepared from the product of Example 65B (100 mg, 0.38 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.08 - 2.52 (m, 7 H), 3.40 - 3.61 (m, 4 H), 3.75 - 3.90 (m, 3 H), 7.54 - 7.68 (m, 2 H), 8.03 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 264/266 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot 3.15HCl \cdot 1.2H_2O$: C,

42.01; H, 5.93; N, 10.50; Found: C, 42.29; H, 5.56; N, 10.10.



964830 Example 67 Jianguo Ji

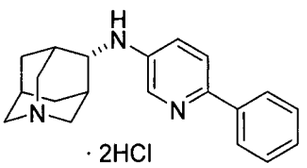
(4s)-4-*N*-(6-Phenylpyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine dihydrochloride



Example 67A

(4s)-4-*N*-(6-Phenylpyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine

Prepared from the product of Example 65A (200 mg, 0.76 mmol) and phenylboronic acid (121 mg, 1.0 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 306 $(M+H)^+$.

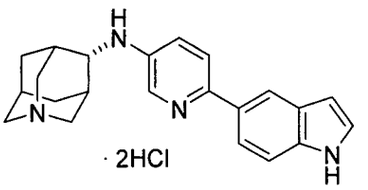


Example 67B

(4s)-4-*N*-(6-Phenylpyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine dihydrochloride

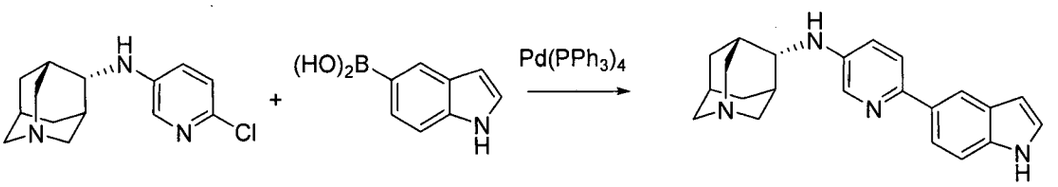
Prepared from the product of Example 67A (150 mg, 0.49 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93 - 2.08 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 1 H), 2.26 - 2.51 (m, 4 H), 3.55 - 3.63 (m, 2 H), 3.66 - 3.82 (m, 4 H), 4.12 - 4.19 (m, 1 H), 7.52 - 7.70 (m, 3 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.99 (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/NH_3) m/z= 306 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{20}H_{23}N_3 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$: C, 60.25; H, 7.08; N, 9.58;

Found: C, 60.24; H, 6.92; N, 9.47.



964831 Example 68

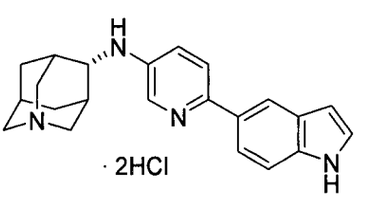
(4s)-4-*N*-[6-(Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine dihydrochloride



Example 68A

(4s)-4-*N*-[6-(Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine

Prepared from the product of Example 65A (200 mg, 0.76 mmol) and 5-indolylboronic acid (160 mg, 1.0 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$.

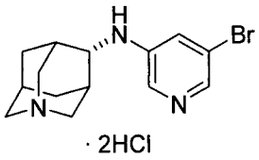


Example 68B

(4s)-4-*N*-[6-(Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine dihydrochloride

Prepared from the product of Example 68A (110 mg, 0.32 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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

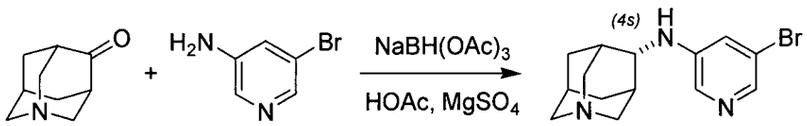
Hz 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.97 (dd, *J*=9.2, 2.7 Hz1 H), 8.03 - 8.16 (m, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{20}H_{23}N_3 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$: C, 57.14; H, 6.76; N, 12.12; Found: C, 57.22; H, 6.63; N, 11.77.



· 2HCl

965482 Example 69

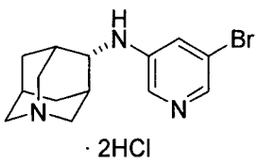
(4s)-4-*N*-(5-Bromopyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine dihydrochloride



Example 69A

(4s)-4-*N*-(5-Bromopyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine

Prepared from 1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-one (1.51 g, 10 mmol; see Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080) and 3-amino-5-bromopyridine (2.06 g, 12 mmol; Aldrich) according to the procedure described in Example 65A: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308/310 $(M+H)^+$.



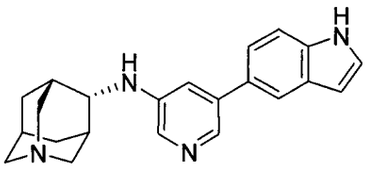
· 2HCl

Example 69B

(4s)-4-*N*-(5-Bromopyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine dihydrochloride

Prepared from the product of Example 69A (50 mg, 0.16 mmol) according to Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308/310 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}BrN_3 \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$: C,

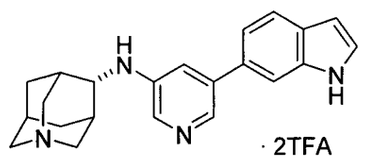
41.94; H, 5.58; N, 10.48; Found: C, 42.13; H, 5.26; N, 10.13.



965483 Example 70

(4s)-4-*N*-[5-(Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine

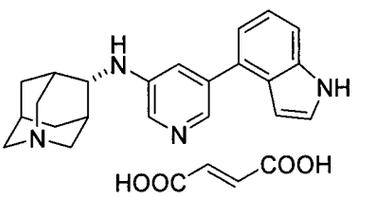
Prepared from the product of Example 69A (150 mg, 0.50 mmol) and 5-indolylboronic acid (160 mg, 1.0 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.59 - 1.77 (m, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 2.28 - 2.32 (m, 2 H), 3.10 - 3.32 (m, 6 H), 3.88 (s, 1 H), 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$.



965505 Example 71

(4s)-4-*N*-[5-(Indol-6-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.13,7]decan-4-amine bis(trifluoroacetate)

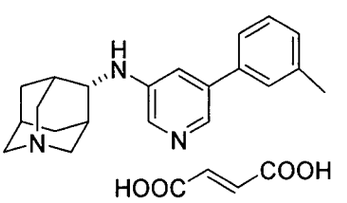
Prepared from the product of Example 69A (100 mg, 0.325 mmol) and 6-indolylboronic acid (130 mg, 0.807 mmol; Frontier) according to Method F, with HPLC purification using the acidic conditions to afford the trifluoroacetate salt: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-2.04 (m, 2 H), 2.18 - 2.45 (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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{22}H_{24}N_4 \cdot 2.3C_2HF_3O_2 \cdot H_2O$: C, 51.22; H, 4.41; N, 8.98; Found: C, 51.17; H, 4.75; N, 8.98.



965705 Example 72

(4s)-4-*N*-[5-(Indol-4-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine fumarate

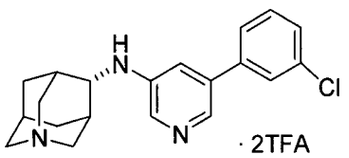
The free base of the title compound was prepared from the product of Example 69A (100 mg, 0.325 mmol) and 4-indolylboronic acid (130 mg, 0.807 mmol; Frontier) according to Method F, followed by conversion to the fumarate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.90-1.95 (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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{22}H_{24}N_4 \cdot 1.5C_4H_4O_4 \cdot 0.7H_2O$: C, 63.31; H, 5.96; N, 10.55; Found: C, 63.05; H, 5.95; N, 10.74.



965706 Example 73

(4s)-4-*N*-[5-(3-Methylphenyl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine fumarate

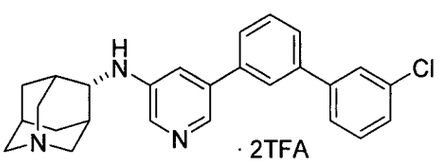
The free base of the title compound was prepared from product of Example 69A (100 mg, 0.325 mmol) and *m*-tolylboronic acid (110 mg, 0.808 mmol; Aldrich) according to Method F, followed by conversion to the fumarate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.83 - 1.98 (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/NH_3) m/z= 320 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{21}H_{25}N_3 \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 1.6H_2O$: C, 60.01; H, 6.29; N, 7.24; Found: C, 59.88; H, 6.55; N, 7.54.



965950 Example 74

(4s)-4-*N*-[5-(3-Chlorophenyl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine bis(trifluoroacetate)

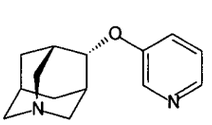
Prepared from the product of Example 69A (100 mg, 0.325 mmol) and *m*-chlorophenylboronic acid (101 mg, 0.650 mmol; Aldrich) according to the procedure of Method F: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.86 - 2.06 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 1 H), 2.26 - 2.54 (m, 4 H), 3.53 - 3.65 (m, 2 H), 3.64 - 3.83 (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/NH_3) m/z= 340/342 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{20}H_{22}N_3Cl \cdot 2.5C_2F_3O_2H \cdot 1.2H_2O$: C, 46.44; H, 4.19; N, 6.50; Found: C, 46.23; H, 4.17; N, 6.67.



965999 Example 75

(4s)-4-*N*-[5-(3-Chlorophenylphen-3-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine bis(trifluoroacetate)

Prepared from the product of Example 69A (100 mg, 0.325 mmol) and *m*-chlorophenylboronic acid (101 mg, 0.650 mmol; Aldrich) according to the procedure of Method F: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 416/418 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{26}H_{26}N_3Cl \cdot 2.2C_2HF_3O_2$: C, 54.76; H, 4.26; N, 6.30; Found: C, 54.75; H, 4.15; N, 6.12.



1005069 Example 76 Marc Scanio

(4s)-4-(Pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 76A

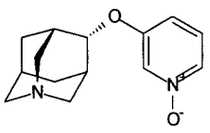
(4s)-4-(Pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (84.2 mg, 0.51 mmol) and 3-fluoropyridine (66 μL, 0.77 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.65-1.69 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 245 $(M+H)^+$.

Example 76B

(4s)-4-(Pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 76A (69.8 mg, 0.27 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.94-1.99 (m, 2 H), 2.22 (br s, 1 H), 2.35-2.38 (m, 2 H), 2.55 (br s, 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/NH_3) m/z= 231 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 2.05$ HCl: C, 55.12; H, 6.62; N, 9.18; Cl, 23.82. Found: C, 54.91; H, 6.79; N, 9.04; Cl, 23.59.



1014256 Example 77 Marc Scanio

(4s)-4-[(1-Oxidopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 77A

(4s)-4-[(1-Oxidopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

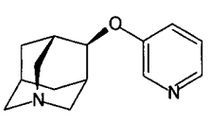
Prepared from the product of Example 10A (85.2 mg, 0.51 mmol) and 3-fluoropyridine *N*-oxide (87.2 mg, 0.77 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.03 (br s, 1 H), 2.19-2.26 (m, 4 H), 3.15-3.27 (m, 6 H), 4.54 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 6.88 (dd, *J*=8.7, 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/NH_3) m/z=

261 $(M+H)^+$.

Example 77B

(4s)-4-[(1-Oxidopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 77A (100.4 mg, 0.39 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93-1.97 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.33-2.38 (m, 2 H), 2.53 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0.6\ H_2O$: C, 50.95; H, 6.47; N, 8.49; Cl, 21.48. Found: C, 51.18; H, 6.39; N, 8.48; Cl, 21.27.



1009604 Example 78 Marc Scanio

(4*r*)-4-(Pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 78A

(4*r*)-4-(Pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

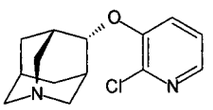
Prepared from the product of Example 9D (85.0 mg, 0.51 mmol) and 3-fluoropyridine (66 μL, 0.77 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.83-1.87 (m, 2 H), 1.99-2.14 (m, 3 H), 2.26 (br s, 2 H), 2.29-2.96 (m, 2 H), 3.12 (s, 2 H), 3.49-3.53 (m, 2 H), 4.44 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Example 78B

(4*r*)-4-(Pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 78A (81.0 mg, 0.33 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.12-2.16 (m, 2 H), 2.25-2.29 (m, 2 H), 2.54 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for

$C_{14}H_{18}N_2O \cdot 2.1$ HCl: C, 54.80; H, 6.60; N, 9.13; Cl, 24.26. Found: C, 54.72; H, 6.87; N, 9.06; Cl, 24.37.



1017253 Example 79 Marc Scanio

(4s)-4-[(2-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 79A

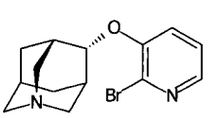
(4s)-4-[(2-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (85.1 mg, 0.51 mmol) and 2-chloro-3-fluoropyridine (141.6 mg, 1.08 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.06 (br s, 1 H), 2.26 (br s, 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 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 79B

(4s)-4-[(2-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 79A (110.6 mg, 0.40 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.96 (m, 2 H), 2.22 (br s, 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 1.65$ HCl·0.4 H_2O: C, 50.63; H, 5.90; N, 8.43; Cl, 28.29. Found: C, 50.80; H, 5.66; N, 8.43; Cl, 28.29.



1014833 Example 80 Marc Scanio

(4s)-4-[(2-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 80A

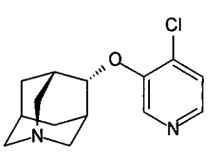
(4s)-4-[(2-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (88.0 mg, 0.53 mmol) and 2-bromo-3-fluoropyridine (146.3 mg, 0.83 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.06 (br s, 1 H), 2.27 (br s, 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, 1 H), 8.04 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Example 80B

(4s)-4-[(2-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 80A (92.7 mg, 0.29 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.96 (m, 2 H), 2.22 (br s, 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 2$ HCl: C, 44.00; H, 5.01; N, 7.33. Found: C, 44.00; H, 5.16; N, 7.23.



1018310 Example 81 Marc Scanio

(4s)-4-[(4-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 81A

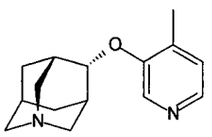
(4s)-4-[(4-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (81.0 mg, 0.49 mmol) and 4-chloro-3-fluoropyridine (131.7 mg, 1.00 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.05 (br s, 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/NH_3) m/z= 294 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 81B

(4s)-4-[(4-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 81A (88.6 mg, 0.32 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.96-2.00 (m, 2 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.40-2.44 (m, 2 H), 2.57 (br s, 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 1.75\ HCl \cdot 1.65\ H_2O$: C, 46.93; H, 6.20; N, 7.82; Cl, 27.21. Found: C, 47.03; H, 5.90; N, 7.82; Cl, 26.92.



1012479 Example 82 Marc Scanio

(4s)-4-[(4-Methylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 82A

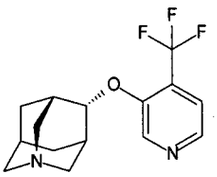
(4s)-4-[(4-Methylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (82.7 mg, 0.50 mmol) and 3-fluoro-4-methylpyridine (117.7 mg, 1.06 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 259 $(M+H)^+$.

Example 82B

(4s)-4-[(4-Methylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 82A (46.0 mg, 0.18 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.97-2.02 (m, 2 H), 2.24 (br s, 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/NH_3) m/z= 245 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{20}N_2O \cdot 2\ HCl \cdot 1.15\ H_2O$: C, 53.31; H, 7.25; N, 8.29; Cl, 20.98. Found: C, 53.34; H, 7.27; N, 8.31; Cl, 20.81.



1014599 Example 83 Marc Scanio

(4s)-4-{[4-(Trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 83A

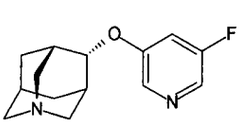
(4s)-4-{[4-(Trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (86.0 mg, 0.52 mmol) and 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridine (139.1 mg, 0.84 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.04 (br s, 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$.

Example 83B

(4s)-4-{[4-(Trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 83A (76.3 mg, 0.24 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93-1.97 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.33-2.38 (m, 2 H), 2.57 (br s, 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/NH_3) m/z= 299 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{17}F_3N_2O \cdot 1.15\ HCl \cdot 0.55\ H_2O$: C, 51.45; H, 5.54; N, 8.00; Cl, 11.64. Found: C, 51.60; H, 5.72; N, 8.03; Cl, 11.59.



1014768 Example 84 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Fluoropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 84A

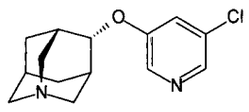
(4s)-4-[(5-Fluoropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (84.2 mg, 0.50 mmol) and 3,5-difluoropyridine (100.2 mg, 0.87 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.71 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 263 $(M+H)^+$.

Example 84B

(4s)-4-[(5-Fluoropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 84A (105.8 mg, 0.40 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93-1.97 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.34-2.39 (m, 2 H), 2.54 (br s, 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/NH_3) m/z= 249 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}FN_2O \cdot 1.85$ HCl: C, 53.25; H, 6.02; N, 8.87; Cl, 20.77. Found: C, 53.03; H, 5.97; N, 8.87; Cl, 20.48.



1009603 Example 85 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 85A

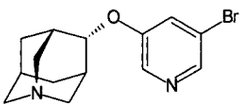
(4s)-4-[(5-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (85.9 mg, 0.51 mmol) and 3,5-dichloropyridine (108.0 mg, 0.73 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 279 $(M+H)^+$.

Example 85B

(4s)-4-[(5-Chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 85A (57.7 mg, 0.21 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.96 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.34-2.39 (m, 2 H), 2.51 (br s, 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 2$ HCl: C, 49.80; H, 5.67; N, 8.30; Cl, 31.50. Found: C, 49.64; H, 5.82; N, 8.15; Cl, 31.30.



1004898 Example 86 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 86A

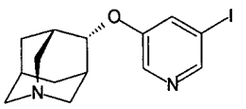
(4s)-4-[(5-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (85.3 mg, 0.51 mmol) and 3-bromo-5-fluoropyridine (141.8 mg, 0.81 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Example 86B

(4s)-4-[(5-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 86A (105.1 mg, 0.33 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.96 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.34-2.38 (m, 2 H), 2.51 (br s, 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1.85$ HCl: C, 44.54; H, 5.06; N, 7.42. Found: C, 44.51; H, 4.99; N, 7.36.



1014598 Example 87 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Iodopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 87A

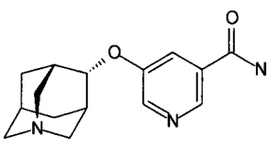
(4s)-4-[(5-Iodopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (86.3 mg, 0.52 mmol) and 3-fluoro-5-iodopyridine (186.1 mg, 0.84 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 371 $(M+H)^+$.

Example 87B

(4s)-4-[(5-Iodopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 87A (67.3 mg, 0.18 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.91-1.95 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.34-2.38 (m, 2 H), 2.50 (br s, 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/NH_3) m/z= 357 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}IN_2O \cdot 2.25$ HCl: C, 38.30; H, 4.62; N, 6.34. Found: C, 38.37; H, 4.43; N, 6.39.



1010418 Example 88 Marc Scanio

5-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]nicotinamide hydrochloride

Example 88A

5-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]nicotinamide N-borane complex

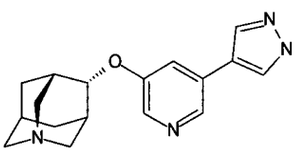
Prepared from the product of Example 10A (86.0 mg, 0.52 mmol) and 5-fluoronicotinamide (102.0 mg, 0.73 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.04 (br s, 1 H), 2.23-2.26 (m, 4 H),

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/NH_3) m/z= 288 $(M+H)^+$.

Example 88B

5-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]nicotinamide hydrochloride

Prepared from the product of Example 88A (16.9 mg, 0.059 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.94-1.99 (m, 2 H), 2.23 (br s, 1 H), 2.37-2.41 (m, 2 H), 2.57 (br s, 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/NH_3) m/z= 274 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot 2.65$ HCl: C, 48.70; H, 5.90; N, 11.36. Found: C, 48.45; H, 6.17; N, 11.44.



1013223 Example 89 Marc Scanio

(4s)-4-{[5-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 89A

(4s)-4-{[5-(1-Trityl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

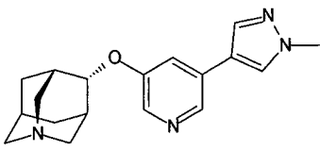
Prepared from the product of Example 86A (83.6 mg, 0.26 mmol) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-pyrazole (155.3 mg, 0.36 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.76-1.81 (m, 2 H), 1.90 (br s, 1 H), 2.23-2.26 (m, 4 H), 3.22-3.26 (m, 4 H), 3.34-3.39 (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/NH_3) m/z= 539 $(M-BH_3+H)^+$.

Example 89B

(4s)-4-{[5-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 89A (47.0 mg, 0.085 mmol) according

to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.23 (br s, 1 H), 2.39-2.43 (m, 2 H), 2.57 (br s, 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/NH_3) m/z= 297 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{20}N_4O \cdot 2$ HCl·2 H_2O: C, 50.38; H, 6.47; N, 13.82. Found: C, 50.51; H, 6.57; N, 13.76.



1024832 Example 90 Marc Scanio

(4s)-4-{[5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 90A

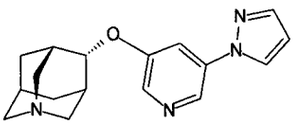
(4s)-4-{[5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 86A (102.7 mg, 0.32 mmol) and 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (94.7 mg, 0.46 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.04 (br s, 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/NH_3) m/z= 325 $(M+H)^+$.

Example 90B

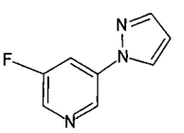
(4s)-4-{[5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 90A (92.2 mg, 0.28 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.23 (br s, 1 H), 2.38-2.42 (m, 2 H), 2.57 (br s, 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/NH_3) m/z= 311 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{22}N_4O \cdot 2$ HCl·1.55 H_2O: C, 52.57; H, 6.67; N, 13.62; Cl, 17.24. Found: C, 52.79; H, 6.62; N, 13.44; Cl, 17.03.



1020917 Example 91 Lei Shi

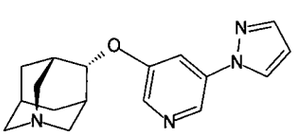
(4s)-4-{[5-(1H-Pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane



Example 91A

3-Fluoro-5-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine

3-Bromo-5-fluoropyridine (300 mg, 1.705 mmol), 1H-pyrazole (180 mg, 2.64 mmol), ferric acetylacetonate (181 mg, 0.511 mmol), copper(II) oxide (13.6 mg, 0.170 mmol) and cesium carbonate (1.11 g, 3.41 mmol) were suspended in DMF (2.0 mL). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 60 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (3×30 mL) and water (100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (50 mL) and dried (sodium sulfate). It was then concentrated and the residue was purified by silica gel flash chromatography to afford the titled compound: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_8H_6FN3 \cdot 0.15CH_3OH$: C, 61.99; H, 4.48; N, 32.42; Found: C, 62.30; H, 4.12; N, 32.21.

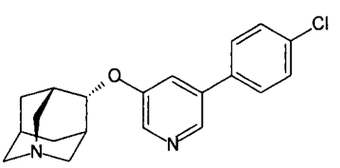


Example 91B

(4s)-4-{[5-(1H-Pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bishydrochloride

The product of Example 10A (23.7 mg, 0.142 mmol) and potassium *tert*-butoxide (18.2 mg, 0.162 mmol) were dissolved in dimethyl sulfoxide (0.3 mL) and stirred at 25 °C for 1 hour. A solution of the product of Example 91A (22 mg, 0.135 mmol) in DMSO (0.3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at

25 °C for 18 hours. The mixture was dissolved in DMF (2 mL), filtered and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minutes, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired product were pooled, concentrated under vacuum and then processed as described in Method C. The resulting mixture in 3 N HCl was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.98 (m, 2 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 2.60 (br s, 2 H), 3.61 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{20}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1.6\ H_2O$: C, 51.29; H, 6.38; N, 14.07; Cl, 17.81; Found: C, 51.21; H, 6.18; N, 13.87; Cl, 17.96.



1010576 Example 92 Marc Scanio

(4s)-4-{[5-(4-Chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 92A

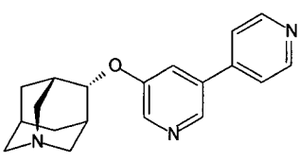
(4s)-4-{[5-(4-Chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 86A (82.6 mg, 0.26 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (66.3 mg, 0.42 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 355 $(M+H)^+$.

Example 92B

(4s)-4-{[5-(4-Chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 92A (52.4 mg, 0.15 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.40-2.44 (m, 2 H), 2.59 (br s, 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/NH_3) m/z= 341 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{20}H_{21}ClN_2O \cdot 2\,HCl \cdot 1.5\,H_2O$: C, 54.50; H, 5.95; N, 6.36; Cl, 24.13. Found: C, 54.80; H, 5.86; N, 6.31; Cl, 23.79.



1021787 Example 93 Marc Scanio

(4s)-4-(3,4'-Bipyridin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 93A

5-Fluoro-3,4'-bipyridine

Prepared from 3-bromo-5-fluoropyridine (439.0 mg, 2.50 mmol) and pyridin-4-ylboronic acid (509.9 mg, 3.73 mmol) according to Method K, except the product was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate, R_f = 0.21) instead of preparative HPLC: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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 $(M+H)^+$.

Example 93B

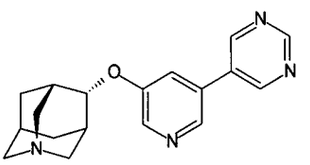
(4s)-4-(3,4'-Bipyridin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (84.0 mg, 0.50 mmol) and the product of Example 93A (111.3 mg, 0.64 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.68-1.72 (m, 2 H), 2.05 (br s, 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 $(M+H)^+$.

Example 93C

(4s)-4-(3,4'-Bipyridin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 93B (141.8 mg, 0.44 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.41-2.45(m, 2 H), 2.59 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 3\ HCl \cdot 2\ H_2O$: C, 50.40; H, 6.23; N, 9.28. Found: C, 50.70; H, 6.23; N, 9.23.



1020630 Example 94 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 94A

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 86A (101.0 mg, 0.31 mmol) and pyrimidin-5-ylboronic acid (53.1 mg, 0.43 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.68-1.73 (m, 2 H), 2.06 (br s, 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 $(M+H)^+$.

Example 94B

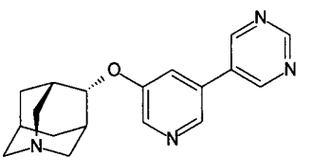
(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 94A (24.0 mg, 0.074 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.41-2.45(m, 2 H), 2.59 (br s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.70-3.78 (m, 4 H), 5.31 (t,

Example 93C

(4s)-4-(3,4'-Bipyridin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 93B (141.8 mg, 0.44 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.41-2.45(m, 2 H), 2.59 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 3\,HCl \cdot 2\,H_2O$: C, 50.40; H, 6.23; N, 9.28. Found: C, 50.70; H, 6.23; N, 9.23.



1020630 Example 94 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 94A

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

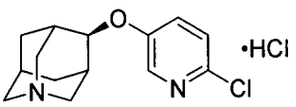
Prepared from the product of Example 86A (101.0 mg, 0.31 mmol) and pyrimidin-5-ylboronic acid (53.1 mg, 0.43 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.68-1.73 (m, 2 H), 2.06 (br s, 1 H), 2.30-2.32 (m, 4 H), 3.20-3.30 (m, 6 H), 4.70 (t, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.40-7.41 (m, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Example 94B

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

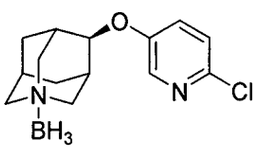
Prepared from the product of Example 94A (24.0 mg, 0.074 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.41-2.45(m, 2 H), 2.59 (br s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.70-3.78 (m, 4 H), 5.31 (t,

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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$.



970367 Example 95 Tao Li

(4r)-4-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride



Examples 95A1, 95A2, 95A3, and 95A4

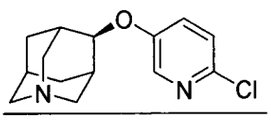
(4s)-4-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A1),

(4r)-4-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A2),

(4s)-4-(5-Fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A3), and

(4r)-4-(5-Fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A4)

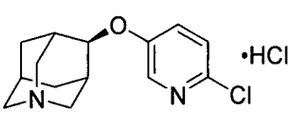
A solution of the product of Example 9A (2.4:1 diastereomer mixture; 3.34 g, 20 mmol) in dry THF (40 mL) was treated with potassium bis(trimethylsilyl)amide (4.0 g, 20 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 2-Chloro-5-fluoropyridine (2.6 g, 20 mmol) was added, and the mixture was heated at 60 °C for 2 hours. The mixture was purified by flash chromatography [200 g silica gel, eluting with hexanes-ethyl acetate (100% to 60% gradient over 72 minutes at 40 mL/minute flow rate)]. Four products were collected: *(4s)*-4-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A1); *(4r)*-4-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A2); *(4s)*-4-(5-fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A3); and *(4r)*-4-(5-fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (95A4).



Example 95B

(4r)-4-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

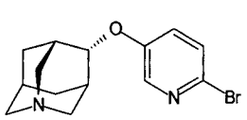
Prepared from the product of Example 95A2 (750 mg, 2.69 mmol) according to Method C to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.75 (s, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 4 H), 2.14 - 2.25 (m, 2 H), 2.95 (s, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 3.14 (s, 2 H), 3.45 (s, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 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/NH_3) m/e= 265/267 $(M+H)^+$.



970367 Example 95C Tao Li

(4r)-4-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane Hydrochloride

Prepared from the product of Example 95B (120 mg, 0.453 mmol) according to Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 265, 267 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{14}H_{17}N_2ClO \cdot 1.5HCl$: C, 52.64; H, 5.84; N, 8.77; Found C, 52.44; H, 5.86; N, 8.68.



1004534 Example 96 Marc Scanio

(4s)-4-[(6-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 96A

(4s)-4-[(6-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

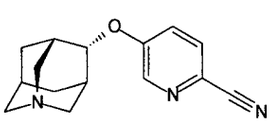
Prepared from the product of Example 10A (81.6 mg, 0.49 mmol) and 2-bromo-5-fluoropyridine (160.8 mg, 0.91 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR

(300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.65-1.69 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Example 96B

(4s)-4-[(6-Bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 96A (111.3 mg, 0.35 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.89-1.93 (m, 2 H), 2.19 (br s, 1 H), 2.34-2.38 (m, 2 H), 2.47 (br s, 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1.2$ HCl: C, 47.62; H, 5.17; N, 7.94. Found: C, 47.62; H, 5.17; N, 7.90.



1018536 Example 97 Marc Scanio

5-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-4-yloxy]pyridine-2-carbonitrile hydrochloride

Example 97A

5-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-4-yloxy]pyridine-2-carbonitrile N-borane complex

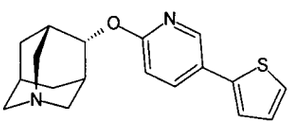
Prepared from the product of Example 10A (88.1 mg, 0.53 mmol) and 5-fluoropicolinonitrile (61.5 mg, 0.50 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.69-1.73 (m, 2 H), 2.06 (br s, 1 H), 2.22-2.27 (m, 4 H), 3.21-3.30 (m, 6 H), 4.68 (t, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J*=3.6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 287 $(M+NH_4)^+$.

Example 97B

5-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-4-yloxy]pyridine-2-carbonitrile hydrochloride

Prepared from the product of Example 97A (54.8 mg, 0.20 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.91-1.95 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.34-2.39 (m, 2 H), 2.50 (br s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.61-3.74 (m, 4 H), 5.04 (t,

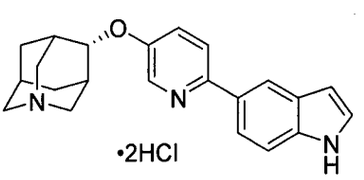
J=3.4 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=8.8, 3.1 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=3.1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 256 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{17}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 61.75; H, 6.22; N,14.40; Cl, 12.15. Found: C, 61.64; H, 6.41; N, 14.36; Cl, 12.24.



970629 Example 98 Kevin Sippy

(*4s*)-4-[(5-Thien-2-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

The free base of the title compound was prepared from the product of Example 10C (50 mg, 0.16 mmol) and 2-thiophene boronic acid (29 mg, 0.23 mmol; Aldrich) according to Method G, and converted to the p-toluenesulfonate salt using the procedure of Method H: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$.

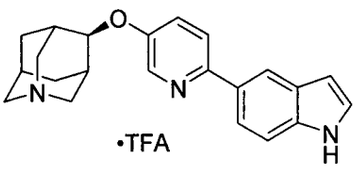


969974 Example 99 Tao Li

(*4s*)-4-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride

Prepared from the product of Example 15B (165 mg, 0.623 mmol) and 1H-indol-5-ylboronic acid using the microwave Suzuki coupling Method G and the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 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/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C,

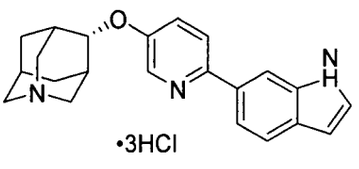
60.55; H, 6.24; N, 9.63; Found C, 60.71; H, 6.38; N, 9.39.



970631 Example 100 Tao Li

(4r)-4-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane trifluoroacetate

Prepared from the product of Example 95B (135 mg, 0.510 mmol) and 1H-indol-5-ylboronic acid using the microwave Suzuki coupling Method G and the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 1.17C_2HF_3O_2$: C, 61.05; H, 5.09; N, 8.78; Found C, 60.98; H, 4.98; N, 8.75.

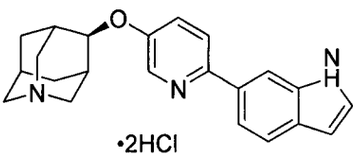


970102 Example 101 Tao Li

(4s)-4-[6-(1H-Indol-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane trihydrochloride

Prepared from the product of Example 15B (115 mg, 0.434 mmol) and 1H-indol-6-ylboronic acid using the microwave Suzuki coupling Method G and the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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 (m, 1 H), 8.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 3HCl \cdot 0.3H_2O$: C, 57.42; H, 5.83; N, 9.13; Found C,

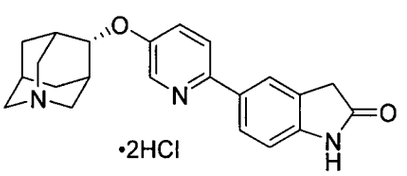
57.46; H, 5.98; N, 9.01.



970632 Example 102 Tao Li

(4r)-4-[6-(1H-Indol-6-yl)-pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride

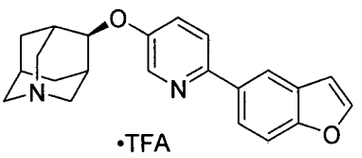
Prepared from the product of Example 95B (125 mg, 0.472 mmol) and 1H-indol-6-ylboronic acid using microwave Suzuki Coupling Method G and the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.11 - 2.34 (m, 5 H), 2.58 (s, 2 H), 3.49 (s, 1 H), 3.54 (s, 1 H), 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/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O{\cdot}2HCl{\cdot}2.2H_2O$: C, 57.69; H, 6.47; N, 9.17; Found C, 57.35; H, 6.26; N, 8.95.



971339 Example 103 Tao Li

5-{5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]pyridin-2-yl}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one dihydrochloride

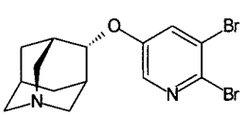
Prepared from the product of Example 15B (185 mg, 0.699 mmol) and 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-one using the microwave Suzuki coupling Method G and the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93 - 2.00 (m, 2 H), 2.23 (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), 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/NH_3) m/e= 362 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O_2{\cdot}2HCl{\cdot}H_2O$: C, 58.64.; H, 6.02; N, 9.29; Found C, 58.64; H, 5.99; N, 9.11.



970885 Example 104 Tao Li

(4r)-4-[6-(Benzofuran-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane trifluoroacetate

Prepared from the product of Example 95B (165 mg, 0.623 mmol) and 2-(benzofuran-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane using the microwave Suzuki coupling Method G and the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 347 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot 1.15C_2HF_3O_2$: C, 61.12; H, 4.89; N, 5.87; Found C, 60.98; H, 4.74; N, 5.87



1013305 Example 105 Marc Scanio

(4s)-4-[(5,6-Dibromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 105A

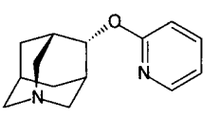
(4s)-4-[(5,6-Dibromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (108.6 mg, 0.65 mmol) and 2,3-dibromo-5-fluoropyridine (24.5 mg, 0.96 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.70 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 401 $(M+H)^+$.

Example 105B

(4s)-4-[(5,6-Dibromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 105A (142.3 mg, 0.35 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.89-1.93 (m, 2 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.33-2.37 (m, 2 H), 2.46 (br s, 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/NH_3) m/z= 387 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{16}Br_2N_2O \cdot 1.5$ HCl: C, 37.98; H, 3.98; N, 6.33. Found: C, 37.98; H, 4.07; N, 6.30.



993305 Example 106 Marc Scanio

(4s)-4-(Pyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 106A

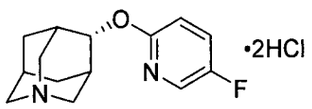
(4s)-4-(Pyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (101.3 mg, 0.61 mmol) and 2-chloropyridine (120 mg, 1.06 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.63-1.67 (m, 2 H), 2.01 (br s, 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/NH_3) m/z= 260 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 106B

(4s)-4-(Pyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

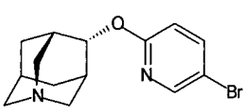
Prepared from the product of Example 106A (53.7 mg, 0.22 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.96-2.00 (m, 2 H), 2.23 (br s, 1 H), 2.34-2.39 (m, 2 H), 2.58 (br s, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.67-3.71 (m, 4 H), 5.44 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 7.42 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 8.16-8.22 (m, 1 H), 8.30-8.32 (m, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 231 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 2$ HCl: C, 55.45; H, 6.65; N, 9.24; Cl, 23.38. Found: C, 55.43; H, 6.67; N, 9.10; Cl, 23.49.



969972 Example 107 Tao Li

(4s)-4-(5-Fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrochloride

Prepared from the product of Example 95A3 *(4s)*-4-(5-fluoro-pyridin-2-yloxy)-1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex (200 mg, 0.763 mmol) using the acid deboronation Method C and the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 249 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{14}H_{17}N_2FO \cdot 2.9HCl \cdot H_2O$: C, 45.20; H, 5.93; N, 7.53; Found C, 45.29; H, 6.11; N, 7.48.



991519 Example 108 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 108A

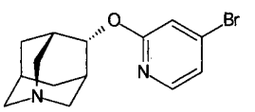
(4s)-4-[(5-Bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (419.0 mg, 2.51 mmol) and 5-bromo-2-chloropyridine (592.4 mg, 3.08 mmol) according to Method I, except the product was purified by silica gel chromatography (2.5% ethyl acetate in dichloromethane, R_f = 0.39) instead of preparative HPLC: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.63-1.67 (m, 2 H), 1.99 (br s, 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/NH_3) m/z= 338 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 108B

(4s)-4-[(5-Bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 108A (151.9 mg, 0.47 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.90-1.94 (m, 2 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.33-2.37 (m, 2 H), 2.52 (br s, 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1.15$ HCl: C, 47.89; H, 5.21; N, 7.98. Found: C, 47.91; H, 5.14; N, 7.84.



1007617 Example 109 Marc Scanio

(4s)-4-[(4-Bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 109A

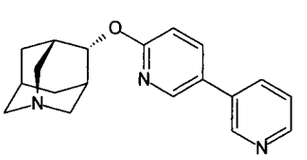
(4s)-4-[(4-Bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (86.7 mg, 0.51 mmol) and 4-bromo-2-fluoropyridine (166.3 mg, 0.95 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.63-1.67 (m, 2 H), 2.00 (br s, 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/NH_3) m/z= 338 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 109B

(4s)-4-[(4-Bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 109A (41.8 mg, 0.13 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.90-1.94 (m, 2 H), 2.19 (br s, 1 H), 2.33-2.38 (m, 2 H), 2.53 (br s, 2 H), 3.57 (br s, 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1.15$ HCl: C, 47.89; H, 5.21; N, 7.98. Found: C, 47.99; H, 5.06; N, 7.82.



1003860 Example 110 Marc Scanio

(4s)-4-(3,3'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 110A

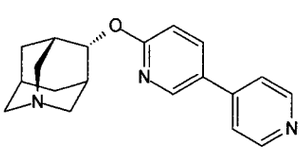
(4s)-4-(3,3'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 108A (118.8 mg, 0.37 mmol) and pyridin-3-ylboronic acid (69.3 mg, 0.56 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.02 (br s, 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/NH_3) m/z= 322 $(M+H)^+$.

Example 110B

(4s)-4-(3,3'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 110A (58.5 mg, 0.18 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.94-1.98 (m, 2 H), 2.22 (br s, 1 H), 2.37-2.41 (m, 2 H), 2.59 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 2\,HCl \cdot H_2O$: C, 57.29; H, 6.33; N, 10.55; Cl, 17.80. Found: C, 57.21; H, 6.42; N, 10.46; Cl, 17.63.



995168 Example 111 Marc Scanio

(4s)-4-(3,4'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 111A

6-Fluoro-3,4'-bipyridine

Prepared from 5-bromo-2-fluoropyridine (881 mg, 5.00 mmol) and pyridin-4-ylboronic acid (979 mg, 7.96 mmol) according to Method K, except the product was purified by silica gel chromatography (10% ethanol in ethyl acetate, R_f = 0.32) instead

of preparative HPLC: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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 $(M+H)^+$.

Example 111B

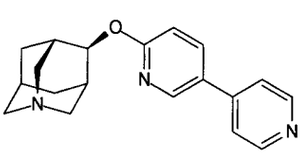
(4s)-4-(3,4'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (101.1 mg, 0.62 mmol) and the product of Example 111A (107.3 mg, 0.62 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.02 (br s, 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), 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 $(M+H)^+$.

Example 111C

(4s)-4-(3,4'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 111B (134.6 mg, 0.42 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H); 2.22 (br s, 1 H); 2.37-2.41 (m, 2 H), 2.60 (br s, 2 H); 3.36 (br s, 2 H); 3.71 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1.8\ HCl \cdot 1.45\ H_2O$: C, 57.17; H, 6.49; N, 10.53; Cl, 15.99. Found: C, 57.43; H, 6.85; N, 10.17; Cl, 16.12.



997261 Example 112 Marc Scanio

(4r)-4-(3,4'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 112A

(4r)-4-(3,4'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

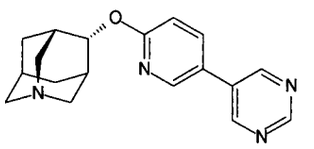
Prepared from the product of Example 9D (100.1 mg, 0.60 mmol) and the product of Example 111A (109.6 mg, 0.63 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.97-2.03 (m, 5 H), 2.31 (br s, 2 H), 2.94-2.99 (m, 2

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), 7.46-7.48 (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 $(M+H)^+$.

Example 112B

(4r)-4-(3,4'-Bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 112A (123.8 mg, 0.39 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.11-2.17 (m, 2 H), 2.24-2.28 (m, 3 H), 2.57 (br s, 2 H), 3.46-3.52 (m, 2 H), 3.58 (br s, 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 2.4\ HCl \cdot 2.25\ H_2O$: C, 52.41; H, 6.46; N, 9.65; Cl, 19.54. Found: C, 52.28; H, 6.33; N, 9.54; Cl, 19.69.



1003140 Example 113 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane hydrochloride

Example 113A

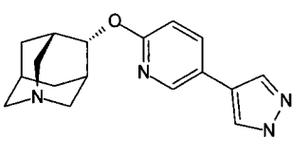
(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 108A (102.3 mg, 0.32 mmol) and pyridin-3-ylboronic acid (61.1 mg, 0.49 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Example 113B

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 113A (58.5 mg, 0.18 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.94-1.98 (m, 2 H), 2.22 (br s, 1 H), 2.37-2.41 (m, 2 H), 2.59 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$.



991158 Example 114 Marc Scanio

(4s)-4-{[5-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 114A

(4s)-4-{[5-(1-Trityl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane complex

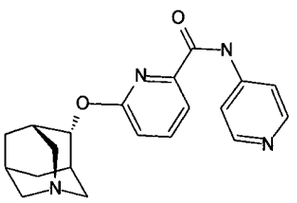
Prepared from the product of Example 108A (48.5 mg, 0.15 mmol) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-pyrazole (109.9 mg, 0.25 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.76-1.81 (m, 2 H), 1.99 (br s, 1 H), 2.25-2.30 (m, 4 H), 3.16-3.25 (m, 6 H), 5.27 (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/NH_3) m/z= 568 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 114B

(4s)-4-{[5-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

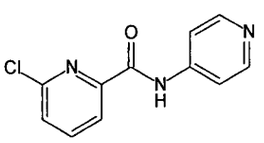
Prepared from the product of Example 114A (44.4 mg, 0.080 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93-1.97 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.36-2.41 (m, 2 H), 2.57 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 2 H), 3.66-3.75 (m, 4 H), 5.45 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{20}N_4O \cdot 2\ HCl \cdot 1.15\ H_2O$: C, 52.11; H, 6.30; N, 14.30. Found: C, 52.14; H, 6.33; N, 14.24.



998612 Example 115 Lei Shi

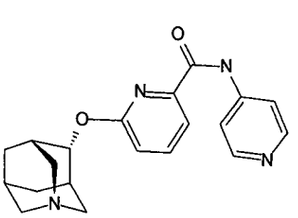
6-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-ylpyridine-2-carboxamide



Example 115A Lei Shi

6-Chloro-N-(pyridin-4-yl)picolinamide

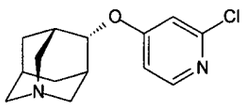
6-Chloropicolinic acid (0.50 g, 3.17 mmol) was dissolved in thionyl chloride (5.0 mL) and stirred at 25 °C for 1 hour. The thionyl chloride was evaporated, and 4-aminopyridine (0.28 g, 2.98 mmol), triethylamine (0.415 mL, 2.98 mmol) and dichloromethane (50 mL) were added. The solution was stirred at 25 °C for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane (50 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (100 mL). The organic layer was dried (sodium sulfate) and concentrated, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography to afford the titled compound: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.



998612 Example 115B Lei Shi

6-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-ylpyridine-2-carboxamide fumarate

Prepared from the product of Example 115A (134 mg, 0.574 mmol) and the product of Example 10B (80 mg, 0.522 mmol) according to Method B to provide the free base. It was then reacted with fumaric acid according to Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.91 - 2.01 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 2.58 (br s, 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, $C_4H_4O_4$), 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{20}H_{22}N_4O_2 \cdot 1.05C_4H_4O_4$: C, 61.54; H, 5.59; N, 11.86; Found: C, 61.40; H, 5.76; N, 11.78.



997872 Example 116 Marc Scanio

(4s)-4-[(2-Chloropyridin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 116A

(4s)-4-[(2-Chloropyridin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

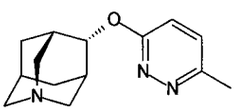
Prepared from the product of Example 10A (82.8 mg, 0.50 mmol) and 4-bromo-2-chloropyridine (85 μL, 0.77 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.67-1.71 (m, 2 H), 2.03 (br s, 1 H), 2.19-2.27 (m, 4 H), 3.19-3.25 (m, 6 H), 4.64 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 6.76 (dd, *J*=5.8, 2.4 Hz,1H), 6.85 (d, *J*=2.4 Hz,1H), 8.22 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 279 $(M+H)^+$.

Example 116B

(4s)-4-[(2-Chloropyridin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 116A (86.6 mg, 0.31 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93-1.97 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.31-2.35 (m, 2 H), 2.52 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 2$

HCl·0.3 H_2O: C, 49.01; H, 5.76; N, 8.17. Found: C, 49.18; H, 5.85; N, 7.92.



1007952 Example 117 Marc Scanio

(4s)-4-[(6-Methylpyridazin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 117A

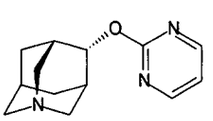
(4s)-4-[(6-Methylpyridazin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (83.7 mg, 0.50 mmol) and 3-chloro-6-methylpyridazine (100.6 mg, 0.78 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.65-1.69 (m, 2 H), 2.00 (br s, 1 H), 2.20-2.24 (m, 2 H), 2.42 (br s, 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/NH_3) m/z= 260 $(M+H)^+$.

Example 117B

(4s)-4-[(6-Methylpyridazin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 117A (28.2 mg, 0.11 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.97-2.01 (m, 2 H), 2.23 (br s, 1 H), 2.35-2.39 (m, 2 H), 2.64 (br s, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 3.60 (br s, 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/NH_3) m/z= 246 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{19}N_3O$·2.25 HCl: C, 51.37; H, 6.54; N, 12.84. Found: C, 51.37; H, 6.70; N, 12.90.



995514 Example 118 Marc Scanio

(4s)-4-(Pyrimidin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 118A

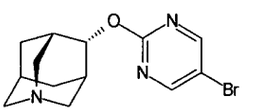
(4s)-4-(Pyrimidin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (86.3 mg, 0.52 mmol) and 2-chloropyrimidine (99.2 mg, 0.87 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.65-1.70 (m, 2 H), 2.02 (br s, 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/NH_3) m/z= 246 $(M+H)^+$.

Example 118B

(4s)-4-(Pyrimidin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 118A (61.6 mg, 0.25 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.97 (m, 2 H); 2.21 (br s, 1 H); 2.38-2.41 (m, 2 H), 2.57 (br s, 2 H); 3.58 (br s, 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/NH_3) m/z= 232 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot HCl \cdot 0.1\ H_2O$: C, 57.93; H, 6.81; N, 15.59; Cl, 13.15. Found: C, 57.74; H, 6.60; N, 15.55; Cl, 13.38.



1005843 Example 119 Marc Scanio

(4s)-4-[(5-Bromopyrimidin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 119A

(4s)-4-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

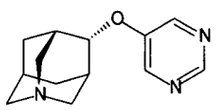
Prepared from the product of Example 10A (81.5 mg, 0.49 mmol) and 5-bromo-2-chloropyrimidine (135.6 mg, 0.70 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.66-1.70 (m, 2 H), 2.02 (br s, 1 H), 2.29-2.33 (m, 4 H), 3.19-3.29 (m, 6 H), 5.21 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 8.53 (s, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 339 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 119B

(4s)-4-[(5-Bromopyrimidin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 119A (20.4 mg, 0.063 mmol) according

to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.96 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.36-2.40 (m, 2 H), 2.56 (br s, 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/NH_3) m/z= 310 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}BrN_3O \cdot HCl$: C, 45.04; H, 4.94; N, 12.12. Found: C, 45.22; H, 5.24; N, 11.90.



1021951 Example 120 Marc Scanio

(4s)-4-(Pyrimidin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 120A

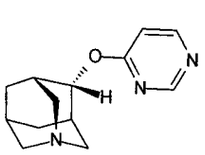
(4s)-4-(Pyrimidin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (88.4 mg, 0.53 mmol) and 5-fluoropyrimidine (92.0 mg, 0.94 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.68-1.73 (m, 2 H), 2.05 (br s, 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/NH_3) m/z= 261 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 120B

(4s)-4-(Pyrimidin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 120A (91.5 mg, 0.37 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.96 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.36-2.41 (m, 2 H), 2.53 (br s, 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/NH_3) m/z= 232 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot 2\,HCl$: C, 51.33; H, 6.30; N, 13.81. Found: C, 51.59; H, 6.70; N, 13.80.

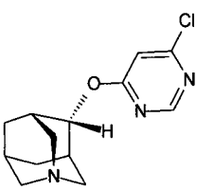


997877 Example 121 Lei Shi

(4s)-4-(Pyrimidin-4-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 10B (89 mg, 0.581 mmol) and 4-

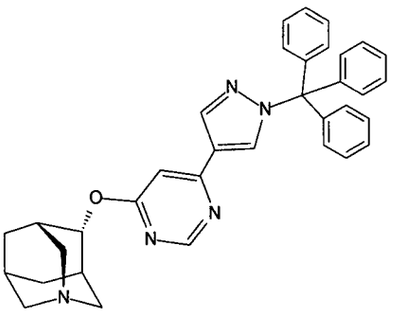
chloropyrimidine hydrochloride (98 mg, 0.651 mmol) according to Method B to provide the free base. It was then reacted with fumaric acid according to Method H to provide the titled compound as a fumarate: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 2.19 (br s, 1 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 2.55 (br s, 2 H), 3.56 (br s, 2 H), 3.61 - 3.72 (m, 4 H), 5.59 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H, $C_4H_4O_4$), 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 $(M+H)^+$.



997064 Example 122 Lei Shi

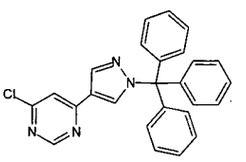
(4s)-4-[(6-Chloropyrimidin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

The product of Example 10B (73 mg, 0.437 mmol) and potassium *tert*-butoxide (51 mg, 0.454 mmol) were dissolved in dimethyl sulfoxide (2.5 mL) and stirred at 25 °C for 1 hour. 4,6-Dichloropyrimidine (111 mg, 0.743 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 18 hours. The mixture was dissolved in DMF (2 mL), filtered and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 µm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/min, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 min, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired product were pooled, concentrated under vacuum and then processed as described in Method C to provide the free base. It was then reacted with fumaric acid according to Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.89 - 2.01 (m, 2 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 2.53 (br s, 2 H), 3.55 (br s, 2 H), 3.59 - 3.72 (m, 4 H), 5.58 (t, *J*=3.1 Hz, 1 H), 6.68 (s, 2 H, $C_4H_4O_4$), 7.10 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 266 $(M+H)^+$.



998614 Example 123 Lei Shi

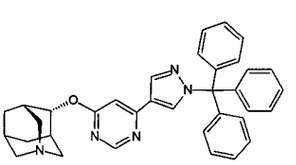
(4s)-4-{[6-(1-Trityl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane



Example 123A Lei Shi

4-Chloro-6-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine

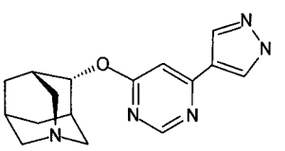
In a microwave reaction tube were combined 4,6-dichloropyrimidine (480 mg, 3.22 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-pyrazole (1.28 g, 2.93 mmol; JP 2005232071), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (82 mg, 0.117 mmol), sodium carbonate (776 mg, 7.32 mmol), followed by the solvents 2-propanol (9.0 mL) and water (3.0 mL). The tube was sealed, and the reaction was heated to 108 °C for 30 minutes in the microwave reactor. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between ethyl acetate (2 × 100 mL) and water (200 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure, and the resulting material was purified by silica gel flash column chromatography to afford the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z = 423 $(M+H)^+$.



Example 123B Lei Shi

(4s)-4-{[6-(1-Trityl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

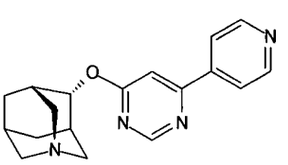
Prepared from the product of Example 10B (80 mg, 0.522 mmol) and the product of Example 123A (243 mg, 0.574 mmol) according to Method B: ^{1}H NMR (500 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.63 (br s, 1 H), 1.76 - 1.85 (m, 2 H), 2.05 (br s, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 2 H), 3.11 - 3.21 (m, 4 H), 3.24 - 3.34 (m, 2 H), 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 $(M+H)^+$.



1003317 Example 124 Lei Shi

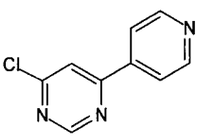
(4s)-4-{[6-(1H-Pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

A suspension of the product of Example 123 (76 mg, 0.141 mmol) in THF (10 mL) was treated with 3 N HCl (5 mL) and stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between aqueous sodium carbonate (1.0 M, 100 mL) and chloroform-isopropanol (4:1, 200 mL). The organic extract was washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure, and the resulting material was purified by preparative HPLC on a Waters Nova-Pak HR C18 6μm 60Å Prep-Pak cartridge column (40 × 100 mm) using a gradient of 10% to 100% acetonitrile in 10 mM aqueous ammonium acetate over 12 minutes at a flow rate of 70 mL/minute to provide the titled compound: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.70 (br s, 1 H), 1.88 (m, 2 H), 2.12 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{19}N_5O \cdot 0.5H_2O$: C, 62.73; H, 6.58; N, 22.86; Found: C, 62.66; H, 6.53; N, 22.76.



1003411 Example 125 Lei Shi

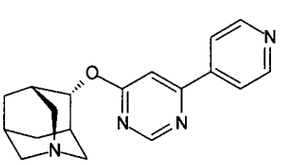
(4s)-4-[(6-Pyridin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane



Example 125A Lei Shi

4-Chloro-6-(pyridin-4-yl)pyrimidine

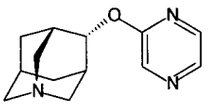
A sealed tube was charged with 4,6-dichloropyrimidine (252 mg, 1.690 mmol), trimethyl(phenyl)stannane (345 mg, 1.432 mmol), toluene (10 mL) and tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (66.2 mg, 0.057 mmol). The reaction mixture was degassed with nitrogen and then heated at 120 °C for 4 hours. After cooling to room temperature, activated carbon was added and the reaction mixture was filtered through a frit and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified by silica gel flash chromatography to provide the titled compound: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.



Example 125B Lei Shi

(4s)-4-[(6-Pyridin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

The borane complex of the titled compound was prepared from the product of Example 10A (48 mg, 0.287 mmol) and the product of Example 125A (55 mg, 0.287 mmol) according the Method B. It was then processed as described in Method C to provide the titled compound: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.74 (br s, 1 H), 1.85 - 1.96 (m, 2 H), 2.18 (br s, 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 $(M+H)^+$.



995980 Example 126 Marc Scanio

(4s)-4-(Pyrazin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 126A

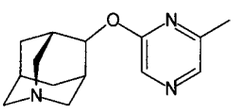
(4s)-4-(Pyrazin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (82.5 mg, 0.49 mmol) and 2-chloropyrazine (80 μL, 0.91 mmol) according to Method I: MS (DCI/NH_3) m/z= 261 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 126B

(4s)-4-(Pyrazin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 126A (18.2 mg, 0.074 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92-1.96 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.36-2.40 (m, 2 H), 2.56 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 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/NH_3) m/z= 232 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot 1.32$ HCl: C, 55.88; H, 6.61; N, 15.04. Found: C, 56.22; H, 6.43; N, 14.68.



993735 Example 127 Marc Scanio

4-[(6-Methylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 127A

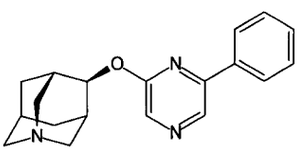
4-[(6-Methylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 9A (101.4 mg, 0.61 mmol) and 2-chloro-6-methylpyrazine (100.7 mg, 0.78 mmol) according to Method I: MS (DCI/NH_3) m/z= 275 $(M+NH_3-H)^+$.

Example 127B

4-[(6-Methylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 127A (18.2 mg, 0.074 mmol) according to Method J: 3.1:1.0 mixture of isomers [according to integration of ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 5.53 (t, *J*=3.22, major) and 5.42 (t, *J*=3.39, minor)]. MS (DCI/NH_3) m/z= 246 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 1.5HCl \cdot 0.65\ H_2O$: C, 53.94; H, 7.05; N, 13.48; Cl, 17.06. Found: C, 54.17; H, 7.26; N, 13.52; Cl, 16.80.



973271 Example 128 Marc Scanio

(*4r*)-4-[(6-Phenylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Example 128A

2-Chloro-6-phenylpyrazine

Prepared from 2,6-dichloropyrazine (1.01 g, 6.78 mmol) and phenylboronic acid (946.7 mg, 7.76 mmol) according to Method K, except the product was purified by silica gel chromatography (DCM, R_f = 0.37) instead of preparative HPLC: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ 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/NH_3) m/z= 191 $(M+H)^+$.

Example 128B

(*4r*)-4-[(6-Phenylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

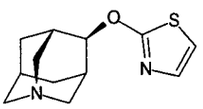
Prepared from the product of Example 9D (163.6 mg, 0.98 mmol) and the product of Example 128A (99.0 mg, 0.52 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.89-2.06 (m, 5 H), 2.37 (br s, 1 H), 2.97-3.01 (m, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 3.51-3.55 (m, 2 H), 5.33 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.50-7.56 (m, 3 H), 8.00-8.05 (m, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 322 $(M+H)^+$.

Example 128C

(*4r*)-4-[(6-Phenylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 128B (45.1mg, 0.14 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.20-2.31 (m, 5 H), 2.62 (br

s, 2 H), 3.34-3.54 (m, 2 H), 2.59 (br s, 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O$ 1.25HCl·H_2O: C, 61.51; H, 6.59; N, 11.33; Cl, 11.95. Found: C, 61.36; H, 6.49; N, 11.30; Cl, 11.93.



991649 Example 129 Marc Scanio

(*4r*)-4-(1,3-Thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane hydrochloride

Example 129A

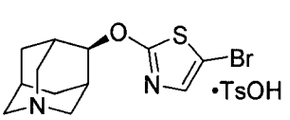
(*4r*)-4-(1,3-Thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 9D (168.7 mg, 1.01 mmol) and 2-chlorothiazole (162.5 mg, 1.36 mmol) according to Method I: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.87-2.01 (m, 5 H), 2.39 (br s, 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/NH_3) m/z= 251 $(M+H)^+$.

Example 129B

(*4r*)-4-(1,3-Thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 129A (125.7 mg, 0.50 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.07-2.11 (m, 2 H), 2.22-2.28 (m, 3 H), 2.62 (br s, 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/NH_3) m/z= 237 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{12}H_{16}N_2OS$·1.91 HCl: C, 47.11; H, 5.90; N, 9.16. Found: C, 47.47; H, 5.51; N, 9.10.

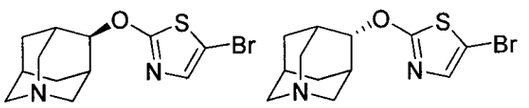


972396 Example 130 Tao Li

(*4r*)-4-(5-Bromo-thiazol-2yloxy)1-aza-tricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane tosylate

T 2

S7911/09

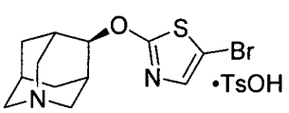


Examples 130A1 and 130A2

(*4r*)-4-(5-Bromo-thiazol-2yloxy)1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane (130A1) and

(*4s*)-4-(5-Bromo-thiazol-2yloxy)1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane (130A2)

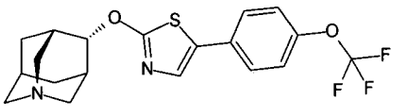
A solution of the product of Example 9A (2.4:1 diastereomer mixture; 334 mg, 2.0 mmol) and 2,5-dibromothiazole following the etherification method B to provide a mixture of N-borane complex diastereomers. The diastereomers were separated by silica gel chromatography eluting with hexane/ethyl acetate to furnish the *4r*-isomer as the minor product and the *4s*-isomer as the major product. Then each isomer was subjected to acidic deboronation Method C to give the titled compounds 130A1 and 130A2. Minor product 130A1: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 315, 317 $(M+H)^+$. Major product 130A2: Major product 130A2: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.67 (s, 1 H), 1.85 (s, 1 H), 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/NH_3) m/e= 315, 317 $(M+H)^+$.



Example 130B

(*4r*)-4-(5-Bromo-thiazol-2yloxy)1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane tosylate

Prepared from the product of Example 130A1 (32 mg, 0.101 mmol) following the salt formation method H to give the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 315, 317 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{12}H_{15}N_2BrOS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 46.82; H, 4.76; N, 5.75; Found C, 46.72; H, 4.42; N, 5.68.



1007157 Example 131 Marc Scanio

(4s)-4-({5-[4-(Trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 131A

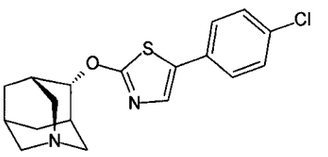
(4s)-4-({5-[4-(Trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 20A (65.0 mg, 0.20 mmol) and 4-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid (74.8 mg, 0.36 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.69-1.73 (m, 2 H), 2.03 (br s, 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/NH_3) m/z= 411 $(M+H)^+$.

Example 131B

(4s)-4-({5-[4-(Trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 131A (45.7 mg, 0.11 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-1.99 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.31-2.35 (m, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 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/NH_3) m/z= 397 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{19}F_3N_2O_2S \cdot 1.15\ HCl \cdot 0.35\ HCl$: C, 51.32; H, 4.73; N, 6.30; Cl, 9.17. Found: C, 51.42; H, 4.77; N, 6.29; Cl, 9.05.

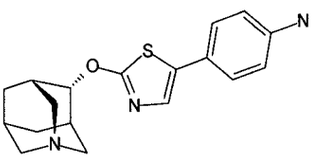


1010296 Example 132 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(4-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

The product of Example 20A (50 mg, 0.152 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (30.9 mg, 0.198 mmol) were processed as described in Example 123A to provide the N-borane complex of the titled compound. It was then processed as described in

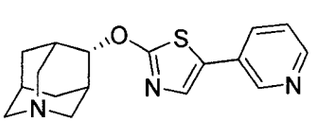
Method C. The resulting mixture in 3 N HCl was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as a hydrochloride salt: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 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 $(M+H)^+$.



1012615 Example 133 Lei Shi

4-{2-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-1,3-thiazol-5-yl}aniline

In a sealed tube were combined the product of Example 20A (50 mg, 0.152 mmol), 4-(tert-butoxycarbonylamino)phenylboronic acid (46.8 mg, 0.198 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (4.3 mg, 6.08 μmol), and aqueous sodium carbonate (1.0 M, 0.38 mL), followed by 2-propanol (1.2 mL). The tube was heated to 93 °C for 90 minutes. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between ethyl acetate (2 × 50 mL) and water (50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The resulting material was purified by preparative HPLC on a Waters Nova-Pak HR C18 6μm 60Å Prep-Pak cartridge column (40mm × 100mm) using a gradient of 10% to 100% acetonitrile in 10 mM aqueous ammonium acetate over 12 minutes at a flow rate of 70 mL/minute to provide a white solid. The solid was then processed as described in Method C to provide the free base. It was then reacted with HCl-dioxane according to Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.91 - 2.04 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.28 - 2.39 (m, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 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 $(M+H)^+$.

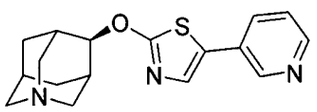


•TsOH

972883 Example 134 Tao Li

(*4s*)-4-(5-(Pyridin-3yl)-thiazol-2yloxy)1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane tosylate

Prepared from the major product of Example 130A2 (31 mg, 0.098 mmol) and pyridin-3-ylboronic acid using the microwave Suzuki coupling Method G and then the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 314 $(M+H)^+$.

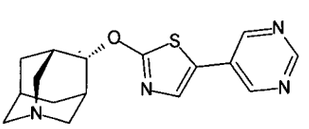


•TsOH

972882 Example 135 Tao Li

(*4r*)-4-(5-(Pyridin-3yl)-thiazol-2yloxy)1-aza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane tosylate

Prepared from the minor product of Example 130A1 (40 mg, 0.127 mmol) and pyridin-3-ylboronic acid using the microwave Suzuki coupling Method G and then the salt formation Method H to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 314 $(M+H)^+$. Anal. calcd. for $C_{17}H_{19}N_3OS \cdot 1.05C_7H_8O_3S$: C, 59.18; H, 5.59; N, 8.50; Found C, 59.02; H, 5.43; N, 8.55.



1009615 Example 136 Marc Scanio

(*4s*)-4-[(5-Pyrimidin-5-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Example 136A

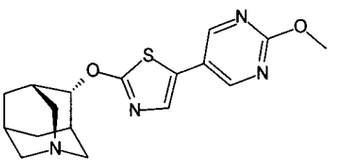
(*4s*)-4-[(5-Pyrimidin-5-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 20A (95.2 mg, 0.29 mmol) and pyrimidin-5-ylboronic acid (59.2 mg, 0.48 mmol) according to Method K: ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.70-1.74 (m, 2 H), 2.05 (br s, 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/NH_3) m/z= 329 $(M+H)^+$.

Example 136B

(4s)-4-[(5-Pyrimidin-5-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride

Prepared from the product of Example 136A (17.3 mg, 0.053 mmol) according to Method J: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.95-2.00 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.31-2.36 (m, 2 H), 2.68 (br s, 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/NH_3) m/z= 315 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{16}H_{18}N_4OS \cdot 2$ HCl: C, 49.62; H, 5.20; N, 14.46. Found: C, 49.86; H, 5.23; N, 14.26.

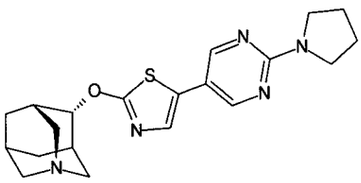


1013653 Example 137 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(2-Methoxypyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

To a solution of the product of Example 20A (80 mg, 0.243 mmol) in DMF (2.5 mL) was added 2-methoxypyrimidin-5-ylboronic acid (70.4 mg, 0.457 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (8.5 mg, 0.012 mmol) and cesium carbonate (206 mg, 0.632 mmol). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 18 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (30 mL) and partitioned between ethyl acetate (2 × 30 mL) and water (30 mL). The organic layers were combined and washed with brine (200 mL), dried (sodium sulfate) and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel flash chromatography to afford the N-borane complex, which was then processed as described in Method C. The resulting mixture in 3 N HCl was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and

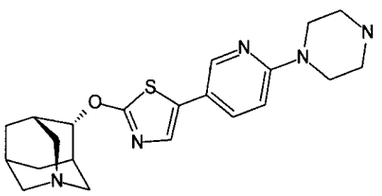
dried under vacuum to afford the titled compound as hydrochloride salt: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 2.22 (br s, 1 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 3.59 (br s, 2 H), 3.62 - 3.79 (m, 4 H), 4.04 (s, 3 H), 5.43 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 345 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{20}N_4O_2S \cdot 1.3$ HCl: C, 52.11; H, 5.48; N, 14.30; Found: C, 52.08; H, 5.52; N, 14.33.



1019163 Example 138 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(2-Pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

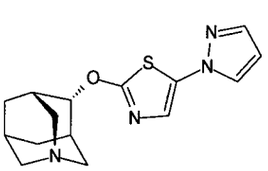
To a solution of the product of Example 20A (62 mg, 0.188 mmol) in DMF (2.0 mL) was added 2-(pyrrolidin-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidine (78 mg, 0.283 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (6.6 mg, 9.42 μmol) and cesium carbonate (153 mg, 0.471 mmol), and the reaction mixture was stirred at 65 °C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with methanol (4.0 mL), filtered, and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the desired N-borane complex were pooled, concentrated under vacuum and processed as described in Method C. The resulting free base was converted to the tosylate salt by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ 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 (br s, 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 $(M+H)^+$.



1020238 Example 139 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(6-Piperazin-1-ylpyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

To a solution of the product of Example 20A (75 mg, 0.228 mmol) in DMF (2.0 mL) was added 1-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazine (99 mg, 0.342 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (8.0 mg, 0.011 mmol) and cesium carbonate (186 mg, 0.570 mmol) and the reaction mixture was stirred at 65 °C for 18 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with methanol (2.0 mL), filtered, and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the free base were pooled, concentrated under vacuum and then processed as described in Method H to provide the tosylate salt: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ 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 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{21}H_{27}N_5OS \cdot 2.75TsOH$: C, 55.50; H, 5.67; N, 8.04; Found: C, 55.31; H, 5.88; N, 7.93.

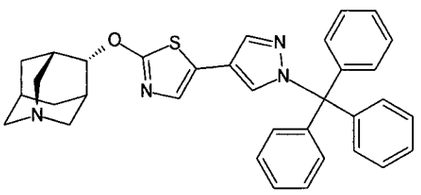


1014753 Example 140 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(1H-Pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

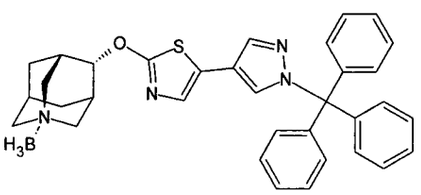
The product of Example 20B (100 mg, 0.304 mmol), 1H-pyrazole (32.1 mg, 0.471 mmol), ferric acetylacetonate (32.2 mg, 0.091 mmol), copper(II) oxide (2.4 mg,

0.030 mmol) and cesium carbonate (198 mg, 0.608 mmol) were suspended in DMF (0.5 mL) and stirred at 90 °C for 60 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with methanol (3.0 mL), filtered and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 µm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the free base were pooled, concentrated under vacuum and then treated with methanol (0.3 mL) and HCl-diethyl ether (0.5 M, 3 mL). After stirring for 10 minutes at room temperature, the precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as the hydrochloride salt: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.90 - 2.01 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{18}N_4OS \cdot 1.2HCl$: C, 52.05; H, 5.59; N, 16.19; Found: C, 52.14; H, 5.79; N, 15.83.



1018742 Example 141 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(1-Trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

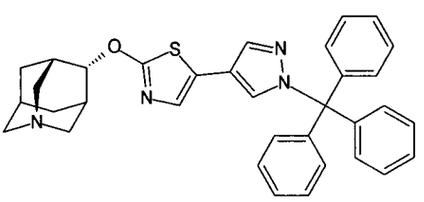


1018742 Example 141A Lei Shi

(4s)-4-{[5-(1-Trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

To a solution of the product of Example 20B (1.06 g, 3.23 mmol) in DMF (32 mL) was added 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-pyrazole

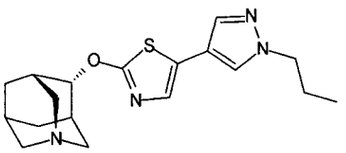
(1.83 g, 4.20 mmol; JP 2005232071), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (113 mg, 0.161 mmol) and cesium carbonate (2.57 g, 7.87 mmol), and the reaction mixture was stirred at 65 °C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was partitioned between water (250 mL) and ethyl acetate (3 × 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure, and the resulting material was purified by silica gel flash column chromatography to afford the titled compound: ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.62 - 1.72 (m, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 2.16 - 2.24 (m, 2 H), 2.39 (br s, 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 $(M-BH_3+H)^+$.



1018742 Example 141B Lei Shi

(4s)-4-{[5-(1-Trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

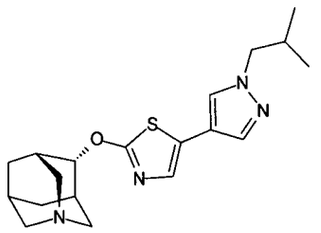
A suspension of the product of Example 141A (60 mg, 0.107 mmol) in acetone (3.0 mL), was treated with HCl (3 N, 1.0 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. Sodium hydroxide (2.5 M, 2.0 mL) was added and the reaction mixture was partitioned between water (50 mL) and chloroform (3 × 30 mL). The combined organic extracts were dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure, and the resulting material was purified by silica gel flash column chromatography to afford the titled compound: ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1.79 - 1.88 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 2 H), 2.65 (br s, 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 $(M+H)^+$.



1021813 Example 142 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(1-Propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

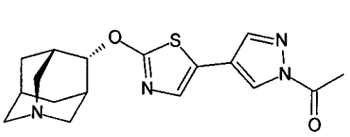
A solution of the product of Example 20A (120 mg, 0.365 mmol) in 2-propanol (2.5 mL) was combined with 1-propyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (103 mg, 0.438 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (12.8 mg, 0.018 mmol) and aqueous sodium carbonate (1.0 M, 0.91 mL). The reaction mixture was degassed with nitrogen and then heated with stirring at 100 °C for 1 hour. After cooling to room temperature, the reaction mixture was passed through a glass microfiber frit, concentrated, dissolved in DMF (2 mL), and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing both the desired free base and the N-borane complex were pooled and concentrated under vacuum. It was then processed as described in Method C. The resulting mixture in 3 N HCl was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as a trihydrochloride salt: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ 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 (br s, 1 H), 2.27 - 2.37 (m, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{24}N_4OS \cdot 2.75HCl \cdot 0.7H_2O$: C, 47.27; H, 6.20; N, 12.25; Cl, 21.32; Found: C, 46.98; H, 6.21; N, 12.60; Cl, 21.18.



1021825 Example 143 Lei Shi

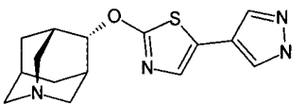
(4s)-4-{[5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

To a solution of the product of Example 20A (95 mg, 0.289 mmol) in DMF (2.5 mL) were added 1-isobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (87 mg, 0.346 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (10.1 mg, 0.014 mmol) and cesium carbonate (235 mg, 0.722 mmol). The reaction mixture was purged with nitrogen and then heated with stirring at 65 °C for 18 hours. After cooling to room temperature, methanol (2.0 mL) was added and the reaction mixture was passed through a glass microfiber frit and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing the N-borane complex were pooled and concentrated under vacuum. It was then processed as described in Method C. The resulting mixture in 3 N HCl was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as the hydrochloride salt: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ 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 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{26}N_4OS \cdot 1HCl \cdot 0.25H_2O$: C, 57.13; H, 6.94; N, 14.03; Cl, 8.88; Found: C, 57.08; H, 7.07; N, 14.13; Cl, 8.92.



1021892 Example 144 Lei Shi

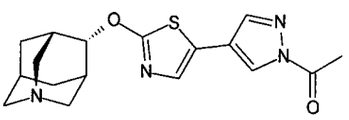
(4s)-4-{[5-(1-Acetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane



946784 Example 144A Lei Shi

(4s)-4-[5-(Pyrazol-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bishydrochloride

The product of Example 141A (128 mg, 0.229 mmol) was processed according to Method L. The resulting mixture in 3 N HCl was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as a bishydrochloride salt: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{18}N_4OS \cdot 2HCl$: C, 48.00; H, 5.37; N, 14.93; Cl, 18.89; Found: C, 47.86; H, 5.64; N, 14.57; Cl, 18.58.

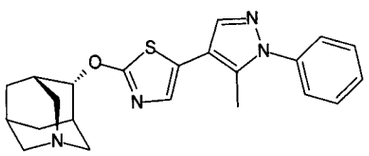


1021892 Example 144B Lei Shi

(4s)-4-{[5-(1-Acetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

A suspension of the product of Example 144A (80 mg, 0.213 mmol) in acetic acid (1.0 mL) was treated with acetic anhydride (1.00 g, 9.80 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated to dryness and methanol (1.0 mL) was added. After stirring at room temperature for 10 minutes, the precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as a hydrochloride salt: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.27 - 2.35 (m, 2 H), 2.65 (br s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 3.58 (br s, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 4 H), 5.39 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1

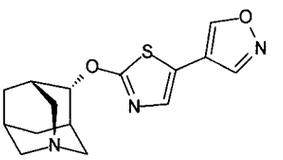
H), 8.01 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 345 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{20}N_4O_2S \cdot 1.5HCl$: C, 51.16; H, 5.43; N, 14.04; Found: C, 51.42; H, 5.19; N, 13.81.



1021827 Example 145 Lei Shi

(4s)-4-{[5-(5-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

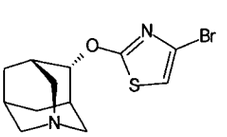
To a solution of the product of Example 20A (139 mg, 0.422 mmol) in 2-propanol (2.7 mL) were added 5-methyl-1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (100 mg, 0.352 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (12.4 mg, 0.018 mmol) and aqueous sodium carbonate (1.0M, 0.88 mL). The reaction mixture was degassed with nitrogen and stirred at 100 °C for 1 hour. After cooling to room temperature, the reaction mixture was passed through a glass microfiber frit, concentrated, dissolved in MeOH (2.0 mL), and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing both the desired free base and the N-borane complex were pooled, concentrated under vacuum, and processed as described in Method C. The resulting mixture in 3 N HCl was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as the hydrochloride salt: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93 - 2.02 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 2.37 - 2.43 (m, 3 H), 2.66 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 2 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 5.38 (br s, 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 $(M+H)^+$.



1021826 Example 146 Lei Shi

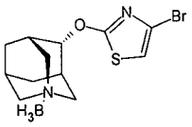
(4s)-4-[(5-Isoxazol-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

To a solution of the product of Example 20A (100 mg, 0.304 mmol) in 2-propanol (2.0 mL) were added 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (71.1 mg, 0.365 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (10.7 mg, 0.015 mmol) and aqueous sodium carbonate (1.0M, 0.76 mL). The reaction mixture was degassed with nitrogen and heated with stirring at 100 °C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was passed through a glass microfiber frit, concentrated, dissolved in MeOH (2.0 mL), and purified by preparative HPLC [Waters® XTerra RP18 5 μm column, 30×100 mm, flow rate 40 mL/minute, 5-95% gradient of acetonitrile in buffer (0.1 M aqueous ammonium bicarbonate, adjusted to pH 10 with ammonium hydroxide) over 22 minutes, with UV detection at 254 nm]. Fractions containing both the desired free base and the N-borane complex were pooled, concentrated under vacuum, and processed as described in Method C. The resulting material was taken into 3 N HCl, was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as the trihydrochloride salt: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.90 - 2.02 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.25 - 2.39 (m, 2 H), 2.64 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{17}N_3O_2S \cdot 2.95HCl \cdot 0.45NH_4Cl$: C, 41.42; H, 5.04; N, 11.11; Found: C, 41.35; H, 4.99; N, 11.05.



999707 Example 147 Lei Shi

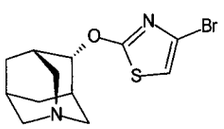
(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane



Example 147A Lei Shi

(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

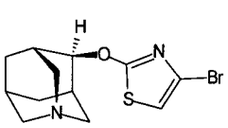
Prepared from the product of Example 10A (600 mg, 3.59 mmol) and 2,4-dibromothiazole (1047 mg, 4.31 mmol) according to Method B: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 1.96 (br s, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 2 H), 2.36 (br s, 2 H), 3.14 (br s, 2 H), 3.15 - 3.24 (m, 4 H), 5.21 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 329 $(M+H)^+$.



Example 147B Lei Shi

(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 147A (455 mg, 1.38 mmol) according to Method C: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.68 (br s, 1 H), 1.83 – 1.93 (m, 2 H), 2.19 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}BrN_2OS \cdot 0.3H_2O$: C, 44.95; H, 4.90; N, 8.74; Found: C, 44.78; H, 4.62; N, 8.60.

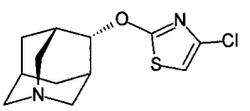


997876 Example 148 Lei Shi

(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

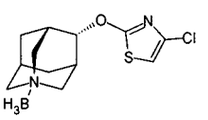
The N-borane complex of the titled compound was prepared from the product of Example 9D (117 mg, 0.700 mmol) and 2,4-dibromothiazole (191 mg, 0.784 mmol) according to Method B. It was then processed as described in Method C to provide the free base, which was then converted to the fumarate by the procedure of

Method H: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 2.05 - 2.12 (m, 2 H), 2.18 - 2.28 (m, 3 H), 2.60 (br s, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.54 (br s, 2 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 5.28 (t, *J*=3.4 Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H; $C_4H_4O_4$), 6.93 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 315/317 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}BrN_2OS \cdot 1.15C_4H_4O_4$: C, 44.43; H, 4.40; N, 6.24; Found: C, 44.62; H, 4.36; N, 6.12.



1008347 Example 149 Lei Shi

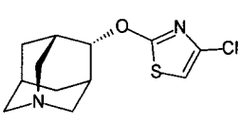
(4s)-4-[(4-Chloro-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane



Example 149A Lei Shi

(4s)-4-[(4-Chloro-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

Prepared from the product of Example 10A (66 mg, 0.395 mmol) and 2,4-dichlorothiazole (66.9 mg, 0.435 mmol) according to Method B: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.64 - 1.86 (m, 2 H), 1.96 (br s, 1 H), 2.06 - 2.22 (m, 2 H), 2.36 (br s, 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/NH_3) m/z = 300 $(M+NH_2)^+$.

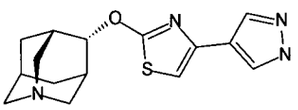


Example 149B Lei Shi

(4s)-4-[(4-Chloro-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

The free base was prepared from the product of Example 149A (80 mg, 0.281 mmol) according to Method C. The resulting materia was taken up in 3 N HCl, was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as a hydrochloride salt: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.24 -

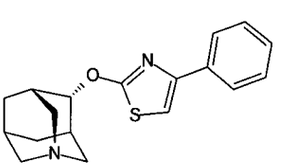
2.33 (m, 2 H), 2.63 (br s, 2 H), 3.57 (br s, 2 H), 3.61 - 3.81 (m, 4 H), 5.37 (t, *J*=3.2 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 271 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{12}H_{15}ClN_2OS \cdot 1.0HCl$: C, 46.91; H, 5.25; N, 9.12; Cl, 23.08; Found: C, 46.64; H, 5.01; N, 8.92; Cl, 23.06.



1019135 Example 150 Lei Shi

(4s)-4-{[4-(1H-Pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

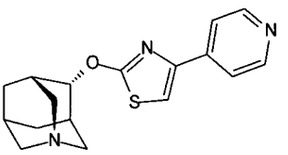
In a sealed tube were combined the product of Example 147A (50 mg, 0.152 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-pyrazole (86 mg, 0.198 mmol; JP 2005232071), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (5.3 mg, 7.60 μmol), cesium carbonate (121 mg, 0.371 mmol), and DMF (1.5 mL). The tube was heated at 65 °C for 6 hours. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between ethyl acetate (3 × 10 mL) and water (100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography to provide the trityl protected N-borane complex as a white solid. The solid was then processed as described in Method L to provide the free base. It was then reacted with p-toluenesulfonic acid monohydrate according to Method H to provide the titled compound as a bistosylate: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.91 - 2.01 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 2 H), 2.36 (s, 6 H; TsOH), 2.68 (br s, 2 H), 3.58 (br s, 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{18}N_4OS \cdot 2.2TsOH \cdot 0.7H_2O$: C, 52.63; H, 5.37; N, 8.07; Found: C, 52.46; H, 5.19; N, 8.21.



1008325 Example 151 Lei Shi

(4s)-4-[(4-Phenyl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

To a solution of the product of Example 147A (71 mg, 0.216 mmol) in 2-propanol (3.0 mL) and water (1.0 mL) were added phenylboronic acid (34.2 mg, 0.280 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (6.1 mg, 8.6 μmol) and aqueous sodium carbonate (2.5M, 0.54 mL). The reaction mixture was degassed with nitrogen and then heated with stirring at 90 °C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (5.0 mL), passed through a glass microfiber frit, concentrated and purified by silica gel flash chromatography to provide the N-borane complex. It was then processed as described in Method C. The resulting material was taken into 3 N HCl, was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as hydrochloride salt: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93 - 2.03 (m, 2 H), 2.22 (br s, 1 H), 2.31 - 2.41 (m, 2 H), 2.73 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 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 $(M+H)^+$.

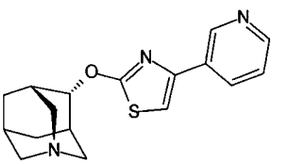


1007328 Example 152 Lei Shi

(4s)-4-[(4-Pyridin-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

The product of Example 147A (65 mg, 0.198 mmol) was dissolved in 2-propanol (1.5 mL). Pyridine-4-boronic acid (31.6 mg, 0.257 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (5.6 mg, 7.90 μmol) and aqueous sodium carbonate (1.0 M, 0.49 mL) were added, and the reaction mixture was degassed with nitrogen and heated with stirring at 90 °C for 1.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (5.0 mL), passed through a glass microfiber frit, concentrated and purified by silica gel flash chromatography to provide the N-borane complex. It was then processed as described in Method C. The resulting material was taken into 3 N HCl, was concentrated to dryness and stirred in 10:1 diethyl ether/MeOH. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford the titled compound as the hydrochloride salt: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92 - 2.08 (m, 2 H), 2.23 (br s, 1 H), 2.28 - 2.40 (m,

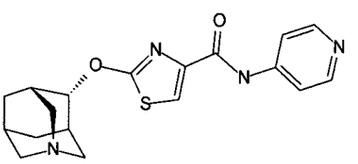
2 H), 2.75 (br s, 2 H), 3.61 (br s, 2 H), 3.75 (br s, 4 H), 5.62 (t, *J*=3.3 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.50 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 8.80 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H). MS (APCI) m/z = 314 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{17}H_{19}N_3OS \cdot 2.15HCl \cdot 2.35H_2O$: C, 47.03; H, 6.00; N, 9.68; Cl, 17.56; Found: C, 47.20; H, 6.25; N, 9.62; Cl, 17.56.



1005215 Example 153 Lei Shi

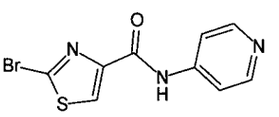
(4s)-4-[(4-Pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

In a microwave reaction tube were combined the product of Example 147A (70 mg, 0.213 mmol), pyridin-3-ylboronic acid (26.1 mg, 0.213 mmol), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride (5.2 mg, 7.45 µmol) and sodium carbonate (56.4 mg, 0.532 mmol) followed by the solvents 2-propanol (2.5 mL) and water (0.83 mL). The tube was sealed, and the reaction was heated to 105 °C for 10 minutes in the microwave reactor. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with 2-propanol (5.0 mL), passed through a glass microfiber frit, concentrated and purified by silica gel flash chromatography to provide the N-borane complex. It was then processed as described in Method C to provide the titled compound: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.71 (br s, 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 $(M+H)^+$.



998613 Example 154 Lei Shi

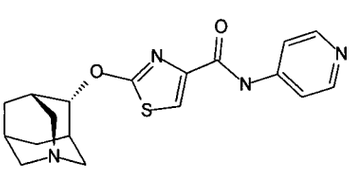
2-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-yl-1,3-thiazole-4-carboxamide



Example 154A Lei Shi

2-Bromo-N-(pyridin-4-yl)thiazole-4-carboxamide

Ethyl 2-bromothiazole-4-carboxylate (97 mg, 0.409 mmol) was dissolved in a solvent mixture of ethanol (15 mL) and water (7.5 mL) and treated with aqueous sodium hydroxide (2.50 M, 2.54 mL). The mixture was stirred at 35 °C for 30 minutes, and then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and HCl (1.0 M, 100 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate) and concentrated to afford the carboxylic acid as a white solid. To a solution of this material in pyridine (5 mL) were added 4-aminopyridine (46.1 mg, 0.490 mmol), HOBt (78 mg, 0.511 mmol), DMAP (10.0 mg, 0.082 mmol) and EDAC (117 mg, 0.613 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours then filtered through a frit. The filtrate was concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC [Waters Nova-Pak HR C18 6μm 60Å Prep-Pak cartridge column (40 × 100 mm), 10%-100% gradient of acetonitrile in 10 mM aqueous ammonium acetate over 12 minutes at a flow rate of 70 mL/minute] to provide the titled compound: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

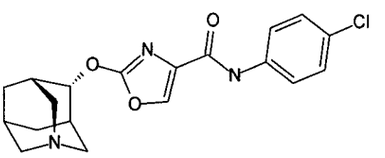


998613 Example 154B Lei Shi

2-[*(4s)*-1-Azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-yl-1,3-thiazole-4-carboxamide

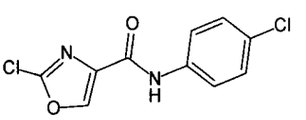
The N-borane complex of the titled compound was prepared from the product of Example 10A (32.3 mg, 0.194 mmol) and the product of Example 154A (50 mg, 0.176 mmol) according to Method B. It was then processed as described in Method C

to provide the free base which was converted to the fumarate by the procedure of Method H: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.21 (br s, 1 H), 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 2.70 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 2 H), 3.64 - 3.82 (m, 4 H), 5.62 (t, *J*=3.1 Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H; $C_4H_4O_4$), 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 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{20}N_4O_2S \cdot 1.55C_4H_4O_4 \cdot 1.65H_2O$: C, 51.35; H, 5.25; N, 9.90; Found: C, 51.52; H, 5.47; N, 9.75.



1007326 Example 155 Lei Shi

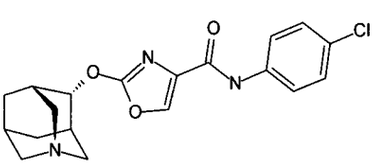
2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-(4-chlorophenyl)-1,3-oxazole-4-carboxamide



Example 155A

2-chloro-N-(4-chlorophenyl)oxazole-4-carboxamide

Prepared from ethyl 2-chlorooxazole-4-carboxylate (83.5 mg, 0.475 mmol) and 4-chloroaniline (60.5 mg, 0.475 mmol) as described in Example 154A: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ 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/NH_3) m/z = 274 $(M+NH_4)^+$.

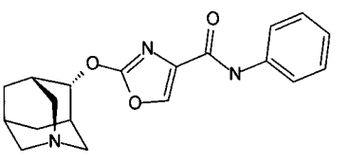


Example 155B

2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-(4-chlorophenyl)-1,3-oxazole-4-carboxamide

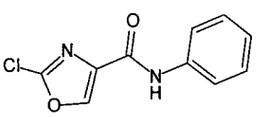
The N-borane complex of the title compound was prepared from the product of Example 10A (38.9 mg, 0.233 mmol) and the product of Example 155A (57 mg,

0.222 mmol) using methods described in Example 122. It was then converted first to the free base as described in Method C, and then to the fumarate salt according to Method H: ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-D4) δ ppm 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 2.70 (br s, 2 H), 3.57 (br s, 2 H), 3.59 - 3.77 (m, 4 H), 5.36 (br s, 1 H), 6.66 - 6.75 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (s, 2 H; $C_4H_4O_4$), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 8.05 - 8.15 (s, 1 H). MS (APCI) m/z = 374 $(M+H)^+$.



1007327 Example 156 Lei Shi

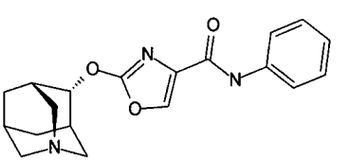
2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxamide



Example 156A

2-chloro-N-phenyloxazole-4-carboxamide

Prepared from ethyl 2-chlorooxazole-4-carboxylate (45.4 mg, 0.258 mmol) and aniline (24 mg, 0.258 mmol) as described in Example 154A: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

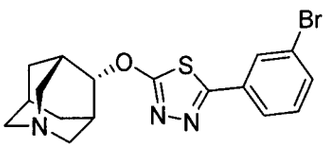


Example 156B

2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxamide

The N-borane complex of the title compound was prepared from the product of Example 10A (33 mg, 0.198 mmol) and the product of Example 156A (42 mg, 0.189 mmol) using methods described in Example 122. It was then processed as described in Method C to provide the title compound: ^{1}H NMR (500 MHz, methanol-

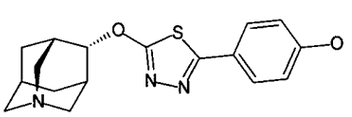
D4) δ ppm 1.70 (br s, 1 H), 1.86 - 1.95 (m, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 4 H), 3.13 - 3.19 (m, 4 H), 3.32 - 3.36 (m, 2 H), 5.30 (t, *J*=2.9 Hz, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.65 - 7.69 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 340 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.05H_2O$: C, 67.06; H, 6.25; N, 12.35; Found: C, 66.77; H, 6.04; N, 12.73.



970090 Example 157 Chih-Hung Lance Lee

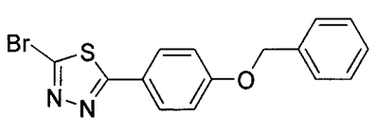
(*4s*)-4-{[5-(3-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

Prepared from the product of Example 10B and 2-(3-bromophenyl)-5-chloro-1,3,4-thiadiazole (Zubets, I. V.; Boikov, Yu. A.; Viktorovskii, I. V.; V'yunov, K. A. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1986, 10, 1416-1419) according to Method B: ^{1}H-NMR (DMSO-*d6*) δ 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%).



970699 Example 158 Chih-hung Lee

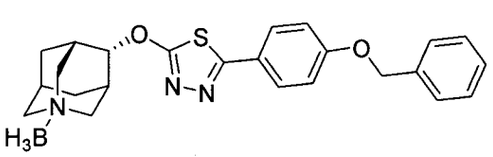
(*4s*)-4-{5-[1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}phenol



Example 158A

2-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-bromo-1,3,4-thiadiazole

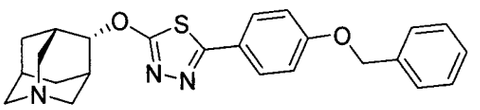
The titled compound is prepared from 4-(benzyloxy)benzoyl chloride using the methodology described in Vachal, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157-7161.



Example 158B

(*4s*)-4-({5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex

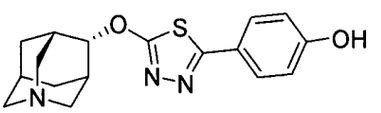
Example 158A is coupled to Example 10A using the methodology described in Method A.



Example 158C

(*4s*)-4-({5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

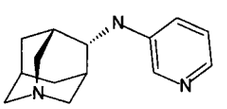
Example 158B is converted to the titled compound according to Method C.



Example 158D

(4s)-4-{5-[1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}phenol

Example 158C is hydrogenated (~15 psi) in the presence of palladium on carbon (~10% by weight) in ethanol. Removal of the solvent by filtration and concentration in vacuo supplies the titled compound.

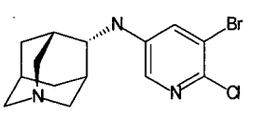


1009968 Example 159 William Bunnelle

(*4s*)-N-Pyridin-3-yl-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine bis(4-methylbenzenesulfonate) hemihydrate

Pyridine-3-amine (143 mg, 1.52 mmol) was added to a solution of 1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-one (151 mg, 1.00 mmol) in acetic acid (5 mL). Anhydrous sodium sulfate (1.82 g, 12.8 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature. After 10 minutes, sodium triacetoxyborohydride (412 mg, 1.94 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 10 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth with a chloroform (5 mL) rinse. The filtrate was concentrated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography on silica (eluted with chloroform-

methanol-concentrated ammonium hydroxide, 90:10:1) to provide a colorless gum. This was combined with 4-methylbenzenesulfonic acid monohydrate (29 mg) in a boiling mixture of ethyl acetate (5 mL) and EtOH (0.5 mL) and cooled to room temperature. After 30 hours, the product was collected by filtration, washed with ethyl acetate (2 mL) and dried under vacuum to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z 230 $(M+H)^+$; Anal. Calcd for $C_{14}H_{19}N_3 \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot 0.5\ H_2O$: C, 57.71; H, 6.23; N, 7.21. Found: C, 57.78; H, 6.03; N, 7.19.

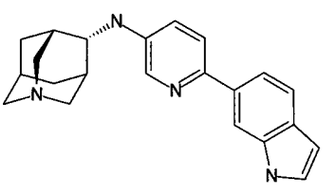


1014720 Example 160 William Bunnelle

(4s)-N-(5-Bromo-6-chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine 4-methylbenzenesulfonate

Magnesium sulfate (1.80 g, 15 mmol) and 5-bromo-6-chloropyridin-3-amine (310 mg, 1.49 mmol) were added to a solution of 1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-one (151 mg, 1.00 mmol) in acetic acid (5 mL). The resulting suspension was stirred for 10 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (412 mg, 1.94 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 14 hours, then concentrated under vacuum to dryness. The white solid residue was slurried in ethyl acetate (3 mL), applied to the top of a silica column and eluted with chloroform-methanol-concentrated ammonium hydroxide (90:10:1) to provide a pink solid. This material was heated with ethyl acetate (3 mL) and a solution of 4-methylbenzenesulfonic acid monohydrate (40 mg, 1 eq.) in warm ethyl acetate (1 mL) was added. Additional ethyl acetate (3 mL) and EtOH (3 mL) were added with heating to bring the mixture to homogeneity. After cooling to room temperature and finally to -10 °C, the mixture was filtered and the collected solid was washed with ethyl acetate (3 mL) and dried under vacuum to provide the titled compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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,

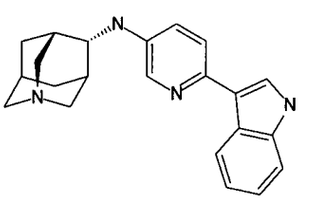
J=2.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.85 ppm (d, *J*=2.8 Hz, 1 H); MS DCI/NH_3 m/z 342/344/346 $(M+H)^+$; Anal. Calcd for $C_{14}H_{17}N_3ClBr \cdot C_7H_8O_3S$: C, 48.99; H, 4.89; N, 8.16. Found: C, 48.95; H, 4.66; N, 8.02.



971141 Example 161 Kevin Sippy

(*4s*)-N-[6-(1H-indol-6-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine

The free base of the titled compound was prepared from the product of Example 65A (150 mg, 0.57 mmol) and indole-6-boronic acid (190 mg, 1.2 mmol; Aldrich) according to Method E: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$.



971144 Example 162 Kevin Sippy

(*4s*)-N-[6-(1H-indol-3-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine

971144 Example 162A Kevin Sippy

(*4s*)-N-[6-(1-Benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan-4-amine

Prepared from the product of Example 65A (150 mg, 0.569 mmol) and 1-phenylsulfonyl-1*H*-indol-3-ylboronic acid (350 mg, 1.2 mmol; Aldrich) according to Method E: MS (DCI/NH_3) m/z= 485 $(M+H)^+$.

971144 Example 162B Kevin Sippy

(*4s*)-N-[6-(1H-indol-3-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine

A solution of the product of Example 162A (50 mg, 0.103 mmol) and potassium carbonate (34 mg, 0.25 mmol) in methanol (3 mL) was heated to reflux for 90 minutes. After cooling, the solvent was removed, the residue was dissolved in water, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3×). The combined extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford the free base of the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$.

Compositions of the Invention

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

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

coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of one skilled in the art of formulations.

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

Pharmaceutical compositions for parenteral injection comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like, and suitable mixtures thereof), vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate, or suitable mixtures thereof. Suitable fluidity of the composition may be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

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

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

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

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

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

The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium just prior to use.

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

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, one or more compounds of the invention is mixed with at least one inert pharmaceutically acceptable carrier such as

sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and salicylic acid; b) binders such as carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, and acacia; c) humectants such as glycerol; d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate; e) solution retarding agents such as paraffin; f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; g) wetting agents such as cetyl alcohol and glycerol monostearate; h) absorbents such as kaolin and bentonite clay; and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

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

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

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ambient temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

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

and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

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

Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of this invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. A desired compound of the invention is admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic formulation, eardrops, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

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

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

Compounds of the invention also can be administered in the form of liposomes. As is known in the art, liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances. Liposomes are formed by mono- or multi-lamellar hydrated liquid crystals that are dispersed in an aqueous medium. Any non-toxic, physiologically acceptable and metabolizable lipid capable of forming liposomes may be used. The present compositions in liposome form may contain, in addition to the compounds of the invention, stabilizers, preservatives, and the like. The preferred lipids are the natural and synthetic phospholipids and phosphatidylcholines (lecithins) used separately or together.

Methods to form liposomes are known in the art. See, for example, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

Dosage forms for topical administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments and inhalants. The active compound is mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed

preservatives, buffers or propellants. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention. Aqueous liquid compositions of the invention also are particularly useful.

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

Representative acid addition salts can be prepared using various suitable acids for example, including, but are not limited to, acetic, adipic, alginic, citric, aspartic, benzoic, benzenesulfonic, butyric, camphoric, camphorsulfonic, carbonic, digluconic, glycerophosphoric, heptanoic, hexanoic, fumaric, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, 2-hydroxyethansulfonic (isethionic), lactic, maleic, methanesulfonic, nicotinic, 2-naphthalenesulfonic, oxalic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, propionic, succinic, sulfuric, tartaric, thiocyanic, phosphoric, glutamatic, p-toluenesulfonic, and undecanoic acids.

Particular examples of acids which can be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid and phosphoric acid and such organic acids as oxalic acid, maleic acid, succinic acid, tartaric acid, and citric acid.

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

ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, and piperazine.

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

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

The invention also contemplates pharmaceutically acceptable compounds that when administered to a patient in need may be converted through in vivo biotransformation into compounds of formula (I).

Determination of Biological Activity

To determine the effectiveness of representative compounds of this invention as ligands for α7 nAChRs, the compounds of the invention were evaluated according to the [^{3}H]-methyllycaconitine (MLA) binding assay, or the [^{3}H]-DPPB binding assay. To determine the effectiveness of representative compounds of this invention as ligands for α4β2 nAChRs, the compounds of the invention were evaluated according to the [^{3}H]-cytisine binding assay, which were performed as described below.

[^{3}H]-Cytisine binding

Binding to the α4β2 nAChR subtype was determined according to conditions which were modified from the procedures described in Pabreza LA, Dhawan, S,

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

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

Binding to the α7 nAChR subtype was determined according to conditions which were similar to those used for the [^{3}H]-cytisine binding assay. Membrane enriched fractions from rat brain minus cerebellum (ABS Inc., Wilmington, DE) were slowly thawed at 4 °C, washed and resuspended in 30 volumes of BSS-Tris buffer (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, and 50 mM Tris-Cl, pH 7.4, 22 °C). Samples containing 100-200 µg of protein, 5 nM [^{3}H]-MLA (25 C_i/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) and 0.1% bovine serum albumin (BSA, Millipore, Bedford, MA) were incubated in a final volume of 500 µL for 60 minutes at 22 °C. Seven log-dilution concentrations of each compound were tested in duplicate. Non-specific binding was determined in the presence of 10 µM MLA. Bound radioactivity was isolated by vacuum filtration onto glass fiber filter plates prewetted with 2% BSA using a 96-well filtration apparatus (Packard Instruments, Meriden, CT) and were then rapidly rinsed with 2 mL of ice-cold BSS. Packard MicroScint-20® scintillation cocktail (40 µL) was added to each well and

radioactivity was determined using a Packard TopCount® instrument. The IC_{50} values were determined by nonlinear regression in Microsoft Excel® software. K_i values were calculated from the IC_{50}s using the Cheng-Prusoff equation, where $K_i = IC_{50}/(1+[Ligand]/K_D)$.

[^{3}H]-DPPB binding

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

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

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

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

Triethylamine (20 mL) was added to a suspension of t-butyl (S,S)-2,5-

diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (3.43 g, 17.3 mmol, Aldrich Chemical Company) and 3-chloro-6-phenylpyridazine (3.30 g, 17.3 mmol, Aldrich Chemical Company) in toluene (50 mL) and the mixture was heated under nitrogen at 100 °C for 7 days. The dark mixture was cooled to room temperature, and the resulting precipitate was isolated by filtration, washed with toluene (15 mL) and dried under vacuum to provide the title compound as an off-white solid (3.00 g). The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate, to provide additional product (0.41 g, total yield 3.41 g, 56%): MS (DCI/NH_3) m/z 353 $(M+H)^+$.

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

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

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

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

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

About 7 mCi of [^{3}H]-DPPB was evaporated to dryness and the residue was dissolved in total about 4.5 ml acetonitrile:water:TFA (15:85:0.1). Approximately 0.9 mL per injection were made onto a Phenomenex Luna C18(2) column (5 micron, 250

mm x 4.6 mm ID) using an Agilent HPLC system. [^{3}H]-DPPB was eluted by a gradient mobile phase from 10% B to 20% B in 20 min where Mobile Phase A= 0.1% trifluoroacetic acid in water and Mobile Phase B= 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile at a flow rate of approximately 1 mL/min. Peak detection and chromatograms were obtained with an Agilent variable wavelength UV detector set at 275 nm. The fractions containing [^{3}H]-DPPB were collected at approximately 14 minutes using an Agilent fraction collector. The fractions were combined and the solvents were evaporated in vacuo. The residue was dissolved in 200 proof ethanol (2 mL) to give 0.7 mCi.

Step 5: Determination of Purity and Specific Activity

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

Preferred compounds of the invention had K_i values of from about 0.1 nanomolar to about 10 micromolar when tested by the [^{3}H]-MLA assay, many having a K_i of less than 1 micromolar. Other preferred compounds demonstrated [^{3}H]-Cytisine binding values of compounds of the invention ranged from about 0.1 nanomolar to at least 10 micromolar. Some preferred compounds exhibited greater potency at α7 receptors compared to α4β2 receptors. The determination of such preferred compounds typically considered the K_i value as measured by MLA assay in view of the K_i value as measured by [^{3}H]-cytisine binding, such that in the formula $D = K_i{}^3{}_{H\text{-cytisine}} / K_{i\,MLA}$, D is greater than about 50. Alternatively, the K_i value as measured by [^{3}H]-DPPB assay can be used in place of the $K_{i\,MLA}$ such that in the formula $D' = K_i{}^3{}_{H\text{-cytisine}} / K_{i\,[3H]\text{-DPPB}}$, D' is greater than about 50.

Patente de Invención

09/579 11

2/3

Compounds of the invention are α7 nAChRs ligands and/or α4β2 ligands that modulate function of α7 nAChRs and/or α4β2 ligands by altering the activity of the receptor or signaling. The compounds can be inverse agonists that inhibit the basal activity of the receptor or antagonists that completely block the action of receptor-activating agonists. The compounds also can be partial agonists that partially block or partially activate the α7 nAChR receptor or agonists that activate the receptor. Binding to the α7 nicotinic receptor also triggers key signaling processes involving various kinases and phosphatases and protein-protein interactions that are important to effects on memory, cytoprotection, gene transcription and disease modification.

Methods of the Invention

Compounds and compositions of the invention are useful for modulating the effects of nAChRs, and more particularly α7 nAChRs. In particular, the compounds and compositions of the invention can be used for treating and preventing disorders modulated by α7 nAChRs. Typically, such disorders can be ameliorated by selectively modulating the α7 nAChRs in a mammal, preferably by administering a compound or composition of the invention, either alone or in combination with another active agent, for example, as part of a therapeutic regimen. Also, some compounds of the invention possess affinity at the α4β2 nAChRs in addition to α7 nAChRs, and selective compounds with dual affinities at both receptor subtypes also are expected to have beneficial effects.

The compounds of the invention, including but not limited to those specified in the examples, possess an affinity for nAChRs, and more particularly α7 nAChRs. As α7 nAChRs ligands, the compounds of the invention can be useful for the treatment and prevention of a number of α7 nAChR-mediated diseases or conditions.

For example, α7 nAChRs have been shown to play a significant role in enhancing cognitive function, including aspects of learning, memory and attention (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). As such, α7 ligands are suitable for the treatment of cognitive disorders including, for example, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, senile dementia, AIDS dementia, Pick's disease, dementia associated with Lewy bodies, and dementia associated with Down's syndrome, as well as cognitive deficits associated with schizophrenia.

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

Schizophrenia is a complex disease that is characterized by abnormalities in perception, cognition, and emotions. Significant evidence implicates the involvement of α7 nAChRs in this disease, including a measured deficit of these receptors in post-mortem patients (Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Deficits in sensory processing (gating) are one of the hallmarks of schizophrenia. These deficits can be normalized by nicotinic ligands that operate at the α7 nAChR (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Thus, α7 ligands demonstrate potential in the treatment schizophrenia.

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

A population of α7 nAChRs in the spinal cord modulate serotonergic

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

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

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

Cognitive impairment associated with schizophrenia often limits the ability of patients to function normally, a symptom not adequately treated by commonly available treatments, for example, treatment with an atypical antipsychotic. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Such cognitive deficit has been linked to dysfunction of the nicotinic cholinergic system, in particular with decreased activity at α7 receptors. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Thus, activators of α7 receptors can provide useful treatment for enhancing cognitive function in schizophrenic patients who are being treated with atypical antipsychotics. Accordingly, the combination of an α7 nAChR ligand and an atypical antipsychotic would offer improved therapeutic utility. Specific examples of suitable atypical antipsychotics include, but are not limited to, clozapine, risperidone, olanzapine, quietapine, ziprasidone, zotepine, iloperidone, and the like.

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

When used in the above or other treatments, a therapeutically effective amount of one of the compounds of the invention can be employed in pure form or, where such forms exist, in pharmaceutically acceptable salt, ester, amide or prodrug form. Alternatively, the compound can be administered as a pharmaceutical composition containing the compound of interest in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers. The phrase "therapeutically effective amount" of the compound of the invention means a sufficient amount of the compound to treat disorders, at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment. It will be understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions of the invention will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific therapeutically effective dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with the specific compound employed; and like factors well-known in the medical arts. For example, it is well within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

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

be divided into multiple doses for purposes of administration. Consequently, single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose.

Compounds of the invention are α7 nAChRs ligands that modulate function of α7 nAChRs by altering the activity of the receptor or signaling. The compounds can be inverse agonists that inhibit the basal activity of the receptor or antagonists that completely block the action of receptor-activating agonists. The compounds also can be partial agonists that partially block or partially activate the α7 nAChR receptor or agonists that activate the receptor. Binding to α7 receptor also trigger key signaling processes involving various kinases and phosphatases and protein-protein interactions that are important to effects on memory, cytoprotection, gene transcription and disease modification. Therefore, the administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) to a mammal provides a method of selectively modulating the effects of α4β2, α7, or both α4β2 and α7 nicotinic acetylcholine receptors.

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

disorders, neurodegeneration, and schizophrenia. Furthermore, compounds of formula (I) may also be administered in combination with an atypical antipsychotic.

Preparation of Salts

Example A

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base (21.5 mg, 0.07 mmol) was dissolved in 1.0 mL of 200 proof ethanol. Meanwhile, 11.75 mg of L-tartaric acid (0.08 mmol) was dissolved in 250 μL 200 proof ethanol. The L-tartaric acid solution was added dropwise to the *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base solution while stirring. The vial was removed from the stir plate after the addition. The L-bitartrate anhydrate crystallized upon standing.

Example B

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate

The anhydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate solid (60 mg) was suspended in water (500 μL) at ambient temperatures. The hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate crystallized over time.

Example C

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate anhydrate

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base (20 mg, 0.064 mmol) was dissolved in 1.0 mL of methanol. Meanwhile, 5 μL of 85% phosphoric acid (0.073 mmol) was diluted with 245 μL methanol. The

phosphoric acid solution was then added dropwise to the *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base solution while stirring. The vial was removed from the stir plate after the addition. The dihydrogen phosphate anhydrate crystallized upon standing.

Example D

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate

The anhydrous *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate solid was exposed to high humidity. The hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate crystallized over time.

Example E

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base (20 mg, 0.064 mmol) was dissolved in 1.0 mL of 2-propanol (or tetrahydrofuran). Meanwhile, succinic acid (8.25 mg, 0.07 mmol) was dissolved in 500 µL of 2-propanol (or tetrahydrofuran). Both solutions were heated to 50°C. The succinic acid solution was then added dropwise to the *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base solution while stirring at 50°C. The vial was removed from the hot/stir plate afterwards. The bisuccinate anhydrate crystallized upon standing and natural cooling to ambient temperatures.

Example F

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate

The anhydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate solid (25 mg) was suspended in 100 µL of

water at ambient temperatures. The hydrate of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate crystallized over time.

Example G

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate (1 salt: 0.25 water)

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base (40 mg, 0.13 mmol) was dissolved in 2.0 mL of 200 proof ethanol. Concentrated HCl solution (5N, 30 μL, 0.15 mmol) was diluted with 220 μL of 200 proof ethanol. The diluted HCl solution was added to the *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base solution while stirring. The vial was removed from the stir plate, and the solvent was allowed to evaporate. The hydrochloride quarterhydrate crystallized over time

To prepare a *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate single crystal, the supernatant obtained from the above experiment was used for this experiment. Solvent was allowed to evaporate slowly. Single crystals of the hydrochloride quarterhydrate formed over time.

Example H

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate (1 salt: 1.5 water)

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate solid, 50 mg, was suspended of in 200 μL of water. *(4s)*-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate crystallized over time.

Example I

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base (63 mg, 0.2 mmol) was dissolved in 1.0 mL of methanol. Citric acid (41 mg, 0.21 mmol) was dissolved in 0.5 mL of methanol. The citric acid solution was added to the *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane freebase solution while stirring. The vial was removed from the stir plate after the addition, and the solvent allowed to evaporate slowly. *(4s)*-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate crystallized over time.

To prepare a *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate single crystal, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate (20 mg) was dissolved in 0.8 mL water/2-propanol (1:6, V/V) at 50 °C. The solution was seeded with *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate solid and allowed to cool to ambient temperatures in a sealed vial. Single crystals formed over time.

Example J

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base (62 mg, 0.2 mmol) was dissolved in 1.5 mL of methanol. Citric acid (19 mg, 0.1 mmol) was dissolved in 0.5 mL of methanol. The citric acid solution was added to the *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base solution while stirring. *(4s)*-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate crystallized over time while stirring.

Example K

(4s)-4-(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base

To prepare a *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-

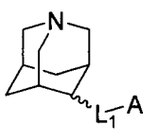
azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base single crystal, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base (13 mg) was dissolved in 1.0 mL of 2-propanol. The solvent was allowed evaporate slowly. Single crystals of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base formed over time.

A process for preparing a citric acid salt of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane by recrystallizing *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane in citric acid and methanol also is contemplated.

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

What is claimed is:

1. A compound of formula (I)



(I);

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

L_1 is–O- or $–NR_a$-;

A is $-Ar_1$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ or $-Ar_4-L_3-Ar_5$;

Ar_1 is aryl or heteroaryl;

Ar_2 is aryl or monocyclic heteroaryl;

Ar_3 is aryl or heteroaryl;

Ar_4 is a bicyclic heteroaryl;

Ar_5 is aryl or heteroaryl;

L_2 is a bond, -O-, $-NR_a$-, $–CH_2$-, or $–C(O)NR_a$-;

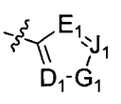
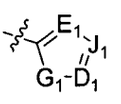
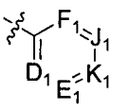
L_3 is a bond, -O-, $-NR_a$- or $–CH_2$-; and

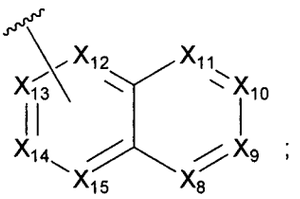
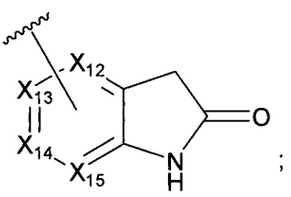
R_a is hydrogen or alkyl.

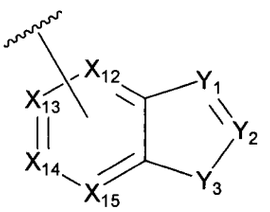
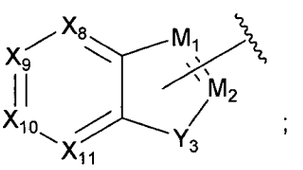
2. The compound according to claim 1, wherein

A is Ar_1.

3. The compound according to claim 2, wherein Ar_1 is selected from

wherein D_1, E_1, F_1, J_1, K_1, X_8, X_9, X_{10}, and X_{11} are each independently $-CR_1$ or N;

X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, M_1, and M_2 are each independently $-CR_1$, N or C;

G_1 is O, $-NR_{1a}$, or S;

Y_1 is $-CR_1$ or N;

Y_2 is $-CR_1$ or N;

Y_3 is NH, O, or S

R_1 is hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, cyano, halo, nitro, $-NR_bR_c$, haloalkyl (83), or $-C(O)NR_bR_c$ (88);

R_{1a} is hydrogen or alkyl;

R_b and R_c are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl, or alkylcarbonyl;

one of X_{12}-X_{15} is C; and

M_1 or M_2 is C.

4. The compound according to claim 3, wherein

L_1 is –O-.

5. The compound according to claim 3, wherein

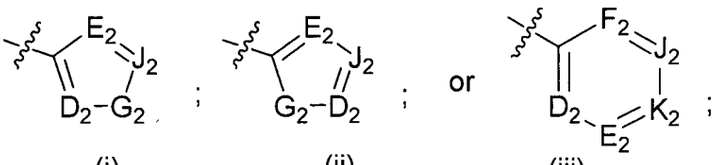
L_1 is $–NR_a$-.

6. The compound according to claim 1, wherein

A is -Ar_2- L_2-Ar_3.

7. The compound according to claim 6, wherein

Ar_2 is a group selected from



(i) (ii) (iii)

D_2, E_2, F_2, J_2, and K_2 are each independently -CT_2 or N;

G_2 is O, -NR_{2a}, or S;

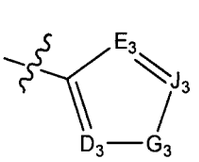
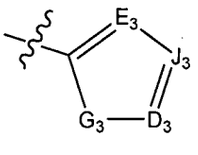
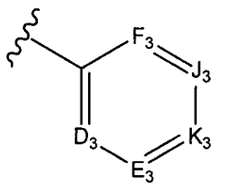
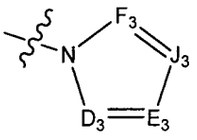
in each group of (i), (ii), and (iii), one substituent represented by T_2, or R_{2a} wherein R_{2a} is T_2, is –L_2-Ar_3 and the other substituents represented by T_2 are hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, cyano, halo, nitro, or –NR_bR_c;

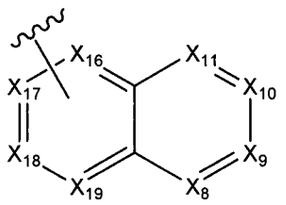
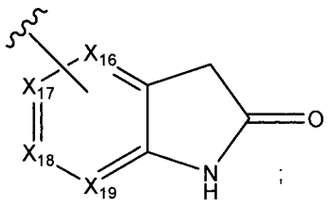
R_{2a} is hydrogen, alkyl, or T_2; and

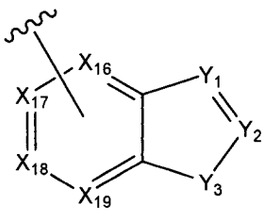
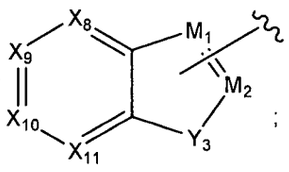
R_b and R_c are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl or alkylcarbonyl.

8. The compound according to claim 6, wherein

Ar_3 is a group selected from


;

;

;

;


;

;


; or

;

wherein D_3, E_3, F_3, J_3, K_3 , X_8, X_9, X_{10}, and X_{11} are each independently -CR_3 or N;

X_{16}, X_{17}, X_{18}, X_{19}, M_1, and M_2 are each independently -CR_3, N, or C;

G_3 is O, -NR_{3a}, or S;

Y_1 is -CR_3 or N;

Y_2 is -CR_3 or N;

Y_3 is NH, O, or S;

R_3 is hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxylalkyl, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, R_eR_fN-, or aryl(75), wherein aryl is preferably phenyl optionally substituted with halo, alkyl or cyano;

R_{3a} is hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl(144), trityl(123), or aryl(145), wherein aryl is preferably phenyl;

R_e and R_f are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl, or alkylcarbonyl, or R_e and R_f are each taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring, wherein the heterocyclic ring is preferably pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl;

one of X_{16}, X_{17}, X_{18}, and X_{19}, is C; and

M_1 or M_2 is C;

9. The compound according to claim 6, wherein

L_1 is $-NR_a-$; and

L_2 is a bond.

10. The compound according to claim 6, wherein

L_1 is –O-; and

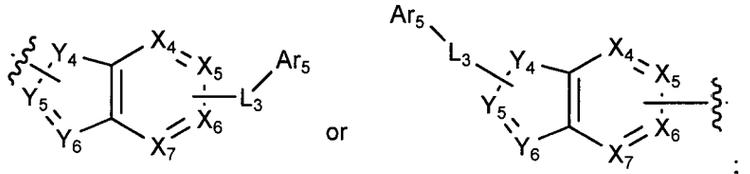
L_2 is a bond.

11. The compound according to claim 1, wherein

A is $-Ar_4-L_3-Ar_5$.

12. The compound according to claim 1, wherein

$-Ar_4-L_3-Ar_5$ is



;

Y_4 is $-NR_{4a}$, O or S;

Y_5 is N, C or $-CR_4$;

Y_6 is N, C or $-CR_4$;

provided that one of Y_5 and Y_6 is C;

R_4 is hydrogen, alkyl, alkoxy, alkoxylalkyl, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, oxo, or R_eR_fN-;

R_{4a} is hydrogen or alkyl;

R_e and R_f are each independently hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl or alkylcarbonyl, or R_e and R_f are each taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring, wherein the heterocyclic ring is preferably pyrrolidinyl, piperidinyl or piperazinyl;

X_4 is N, C, or $-CR_{X4}$;

X_5 is N, C, or $-CR_{X5}$;

X_6 is N, C, or $-CR_{X6}$;

X_7 is N, C, or $-CR_{X7}$;

provided that only one of X_4, X_5, X_6, or X_7 may be N, only one is C, and the

remaining must be other than N; and

R_{X4}, R_{X5}, R_{X6}, and R_{X7} are each independently hydrogen or alkyl.

13. A compound of claim 1, wherein the compound is

1 *(4s)*-4-(6-chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

2 *(4r)*-4-(6-chloropyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

3 *(4s)*-4-(6-phenylpyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

4 *(4r)*-4-(6-phenylpyridazin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

5 *(4s)*-4-[6-(1*H*-indol-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

6 *(4r)*-4-[6-(1*H*-indol-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

7 *(4s)*-4-[6-(1-benzothien-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

8 *(4r)*-4-[6-(1-benzothien-5-yl)pyridazin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

9 *(4r)*-4-(5-bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

10 *(4s)*-4-(5-phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

11 *(4r)*-4-(5-phenylpyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

12 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

13 *(4r)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

14 *(4r)*-4-[5-(benzothien-5-yl)pyridin-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

15 *(4s)*-4-(6-chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

16 *(4s)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

17 *(4s)*-4-(6-aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

18 *(4r)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

19 *(4r)*-4-(6-aminopyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

20 *(4s)*-4-(5-bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

21 *(4s)*-4-(thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

22 *(4s)*-4-(5-phenylthiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

23 *(4s)*-4-[5-(4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

24 *(4s)*-4-[5-(3-chlorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

25 *(4s)*-4-[5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

26 *(4s)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

27 *(4s)*-4-[5-(3,5-difluorophenyl)-thiazol-2-yloxy]-1-

azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

28 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

29 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide;

30 5-[2-(1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-(4*s*)-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one;

31 5-[2-(1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-oxide-(4*s*)-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one;

32 *(4s)*-4-[5-(2-trifluoromethyl-1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

33 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

34 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

35 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

36 *(4s)*-4-[5-(pyridin-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

37 *(4s)*-4-[5-(furan-2-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

38 *(4s)*-4-[5-(furan-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

39 *(4s)*-4-[5-(thien-3-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

40 *(4s)*-4-[5-(pyrazol-4-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

41 *(4s)*-4-(5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

42 *(4s)*-4-(1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

43 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

44 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide;

45 *(4r)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

46 *(4s)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

47 *(4r)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

48 *(4s)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

49 *(4r)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

50 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

51 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-

azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

52 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

53 *(4s)*-4-[5-(benzothien-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

54 *(4s)*-4-[5-(pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

55 *(4s)*-4-(5-phenoxy-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

56 *(4s)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

57 *(4r)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

58 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

59 *(4r)*-4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

60 *(4s)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

61 *(4r)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

62 *(4s)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

63 *(4r)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

64 *(4s)*-4-(benzoxazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

65 *(4s)*-*N*-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

66 *(4r)*-*N*-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

67 *(4s)*-*N*-(6-phenylpyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

68 *(4s)*-*N*-[6-(indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

69 *(4s)*-*N*-(5-bromopyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

70 *(4s)*-*N*-[5-(indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

71 *(4s)*-*N*-[5-(indol-6-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.13,7]decan-4-amine;

72 *(4s)*-*N*-[5-(indol-4-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

73 *(4s)*-*N*-[5-(3-methylphenyl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

74 *(4s)*-*N*-[5-(3-chlorophenyl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

75 *(4s)*-4 *N*-[5-(3-chlorophenylphen-3-yl)-pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

76 (*4s*)-4-(pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

77 (*4s*)-4-[(1-oxidopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

78 (*4r*)-4-(pyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.13,7]decane;

79 (*4s*)-4-[(2-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

80 (*4s*)-4-[(2-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

81 (*4s*)-4-[(4-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

82 (*4s*)-4-[(4-methylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

83 (*4s*)-4-{[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

84 (*4s*)-4-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

85 (*4s*)-4-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

86 (*4s*)-4-[(5-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

87 (*4s*)-4-[(5-iodopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

88 5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]nicotinamide;

89 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

90 (*4s*)-4-{[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

91 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

92 (*4s*)-4-{[5-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

93 (*4s*)-4-(3,4'-bipyridin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

94 (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

95 (*4r*)-4-[(6-chloropyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

96 (*4s*)-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

97 5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]pyridine-2-carbonitrile;

98 (*4s*)-4-[(5-thien-2-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

99 (*4s*)-4-{[6-(1H-indol-5-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

100 (*4r*)-4-{[6-(1H-indol-5-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

101 (*4s*)-4-{[6-(1H-indol-6-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

102 (*4r*)-4-{[6-(1H-indol-6-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

103 5-{5-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]pyridin-2-yl}-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

104 (*4r*)-4-{[6-(1-benzofuran-5-yl)pyridin-3-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

105 (*4s*)-4-[(5,6-dibromopyridin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

106 (*4s*)-4-(pyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

107 (*4s*)-4-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

108 (*4s*)-4-[(5-bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

109 (*4s*)-4-[(4-bromopyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

110 (*4s*)-4-(3,3'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

111 (*4s*)-4-(3,4'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

112 (*4r*)-4-(3,4'-bipyridin-6-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

113 (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-ylpyridin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

114 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

115 6-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-ylpyridine-2-carboxamide;

116 (*4s*)-4-[(2-chloropyridin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

117 (*4s*)-4-[(6-methylpyridazin-3-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

118 (*4s*)-4-(pyrimidin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

119 (*4s*)-4-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

120 (*4s*)-4-(pyrimidin-5-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

121 (*4s*)-4-(pyrimidin-4-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

122 (*4s*)-4-[(6-chloropyrimidin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

123 (*4s*)-4-{[6-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

124 (*4s*)-4-{[6-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

125 (*4s*)-4-[(6-pyridin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

126 (*4s*)-4-(pyrazin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

127 4-[(6-methylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

128 (*4r*)-4-[(6-phenylpyrazin-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

129 (*4r*)-4-(1,3-thiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

130 (*4r*)-4-[(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

131 (*4s*)-4-({5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}oxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

132 (*4s*)-4-{[5-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

133 4-{2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-1,3-thiazol-5-yl}aniline;

134 (*4s*)-4-[(5-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

135 (*4r*)-4-[(5-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

136 (*4s*)-4-[(5-pyrimidin-5-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

137 (*4s*)-4-{[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-

azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

138 (*4s*)-4-{[5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

139 (*4s*)-4-{[5-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

140 (*4s*)-4-{[5-(1H-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

141 (*4s*)-4-{[5-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

142 (*4s*)-4-{[5-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

143 (*4s*)-4-{[5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

144 (*4s*)-4-{[5-(1-acetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

145 (*4s*)-4-{[5-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

146 (*4s*)-4-[(5-isoxazol-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

147 (*4s*)-4-[(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

148 (*4r*)-4-[(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

149 (*4s*)-4-[(4-chloro-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

150 (*4s*)-4-{[4-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

151 (*4s*)-4-[(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

152 (*4s*)-4-[(4-pyridin-4-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

153 (*4s*)-4-[(4-pyridin-3-yl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

154 2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-pyridin-4-yl-1,3-thiazole-4-carboxamide;

155 2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-(4-chlorophenyl)-1,3-oxazole-4-carboxamide;

156 2-[(*4s*)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-N-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxamide;

157 (*4s*)-4-{[5-(3-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]oxy}-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

158 (*4s*)-4-{5-[1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-4-yloxy]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}phenol;

159 (*4s*)-N-pyridin-3-yl-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

160 (*4s*)-N-(5-bromo-6-chloropyridin-3-yl)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

161 (*4s*)-N-[6-(1H-indol-6-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

162 (*4s*)-N-[6-(1H-indol-3-yl)pyridin-3-yl]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-amine;

P77 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

P79 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

P82 *(4r)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane;

P83 *(4r)*-4-[5-(1*H*-indol-6-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; or

P85 *(4r)*-4-[5-(1-benzofuran-5-yl)pyridin-3-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

14. A method for treating or preventing conditions, disorders, or deficits modulated by α7 nicotinic acetylcholine receptors, α4β2 nicotinic acetylcholine receptors, or both α7 and α4β2 nicotinic acetylcholine receptors wherein the condition, disorder, or deficit is selected from the group consisting of a memory disorder, cognitive disorder, neurodegeneration, and neurodevelopmental disorder comprising administration of a therapeutically suitable amount of a compound of formula (I).

15. The method according to claim 14, wherein the condition or disorder is selected from the group consisting of attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, schizophrenia, age-associated memory impairment (AAMI), senile dementia, AIDS dementia, Pick's disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, smoking cessation, nicotinic withdrawal syndrome, schizoaffective disorder, bipolar and manic disorders, diminished CNS function associated with traumatic brain injury, acute pain, post-surgical pain, chronic pain, inflammatory pain, and neuropathic pain.

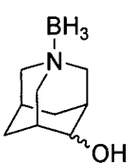
16. The method according to claim 14, wherein the condition or disorder is cognitive deficits associated with attention deficit hyperactivity disorder,

schizophrenia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, age-associated memory impairment, and cognitive deficits of schizophrenia.

17. The method according to claim 14, further comprising administering a compound of formula (I) in combination with an atypical antipsychotic.

18. The method according to claim 14, wherein the condition or disorder is selected from the group consisting of infertility, lack of circulation, need for new blood vessel growth associated with wound healing, need for new blood vessel growth associated with vascularization of skin grafts, ischemia, inflammation, arthritis and related disorders, wound healing, and complications associated with diabetes.

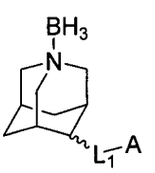
19. A method of using the compound of formula (V)



(V),

to prepare compounds of formula (I) of claim 1.

20. A compound of formula (VI)



(VI) ;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

L_1 is–O- or $–NR_a$-;

A is $-Ar_1$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ or $-Ar_4-L_3-Ar_5$;

Ar_1 is aryl or heteroaryl;

Ar_2 is aryl or monocyclic heteroaryl;

Ar_3 is aryl or heteroaryl;

Ar_4 is bicyclic heteroaryl;

Ar_5 is aryl or heteroaryl;

L_2 is a bond, -O-, $-NR_a$-, $–CH_2$-, or $-C(O)NR_a$-;

L_3 is a bond, -O-, -NR_a- or –CH_2-; and

R_a is hydrogen or alkyl.

21. The compound of claim 20, wherein the compound is a prodrug of a compound of formula (I) of claim 1.

22. The compound of claim 20, wherein the compound is

9E *(4r)*-4-(5-bromopyridin-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

15A *(4s)*-4-(6-chloropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

16A *(4s)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

18A *(4r)*-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

20A *(4s)*-4-(5-bromothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

43A *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

45A *(4r)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

46A *(4s)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

47A *(4r)*-4-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

48B *(4s)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

49A *(4r)*-4-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

50A *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

56A *(4s)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane N-borane complex;

57A *(4r)*-4-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane

N-borane complex;

60A *(4s)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

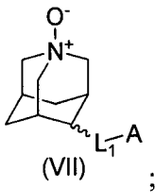
61A *(4r)*-4-(benzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

62A *(4s)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex;

63A *(4r)*-4-(6-chlorobenzothiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex; or

64A *(4s)*-4-(benzoxazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane N-borane complex.

23. A compound of formula (VII)



(VII) ;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

L_1 is–O- or $–NR_a$-;

A is -Ar_1, -Ar_2-L_2-Ar_3 or -Ar_4-L_3-Ar_5;

Ar_1 is aryl or heteroaryl;

Ar_2 is aryl or monocyclic heteroaryl;

Ar_3 is aryl or heteroaryl;

Ar_4 is bicyclic heteroaryl;

Ar_5 is aryl or heteroaryl;

L_2 is a bond, -O-, $-NR_a$-, $–CH_2$-, or $–C(O)NR_a$-;

L_3 is a bond, -O-, $-NR_a$- or $–CH_2$-; and

R_a is hydrogen or alkyl.

24. The compound of claim 23, wherein the compound is a prodrug of a compound of formula (I) of claim 1.

25. The compound of claim 23, wherein the compound is

29 *(4s)*-4-[5-(1*H*-indol-5-yl)-thiazol-2-yloxy]-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide;

31 (4s)-5-4-[2-(1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-oxide-yloxy)thiazol-5-yl]-indolin-2-one; or

44 *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-1-oxide.

26. A compound that is *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate anhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate, or *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate.

27. A crystalline salt *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane identified by powder X-ray diffraction wherein the salt is:

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 32.19±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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,

and 22.33±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate anhydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 26.44±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 25.80±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 36.29±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 27.07±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 26.10±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 23.95±0.20;

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 29.43±0.20; or

crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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, and 22.02±0.20.

28. Crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base demonstrating at least one characteristic peak in the powder X-ray diffraction pattern at values of two theta of 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 (two peaks), 20.09±0.20, 20.46±0.20, 21.66±0.20, 23.08±0.20, 26.84±0.20, 28.71±0.20, and 30.90±0.20.

29. Substantially pure crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate anhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane L-bitartrate hydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate anhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen phosphate hydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate hydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride sesquihydrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate, *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-

yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane monohydrogen citrate, or *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane.

30. Crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane bisuccinate anhydrate having unit cell parameters wherein a is 12.958(17) Å, b is 7.561(10) Å, c is 39.66(5) Å, and β is 94.54(2)°.

31. Crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane hydrochloride quarterhydrate having the unit cell parameters wherein a is 19.440(7) Å, b is 9.969(4) Å, c is 35.322(13) Å, and β is 105.325(17)°.

32. Crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane dihydrogen citrate having the unit cell parameters wherein a is 22.651(8) Å, b is 9.992(3) Å, c is 10.338(4) Å, and β is 101.961(5)°.

33. Crystalline *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane free base having the unit cell parameters wherein a is 6.4427(17) Å, b is 9.895(3) Å, c is 13.102(4) Å, and α is 70.145(4)°, β is 81.691(4)°, and γ is 73.391(4)°.

34. A process for preparing a citric acid salt of *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane comprising recrystallizing *(4s)*-4-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yloxy)-1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane in citric acid and methanol.

Abstract

The invention relates to compounds that are azaadamantane derivatives, particularly ether- or amine-substituted azaadamantane derivatives and salts and prodrugs thereof, compositions comprising such compounds, methods of using such compounds and compositions, processes for preparing such compounds, and intermediates obtained during such processes.

FIGURE 1

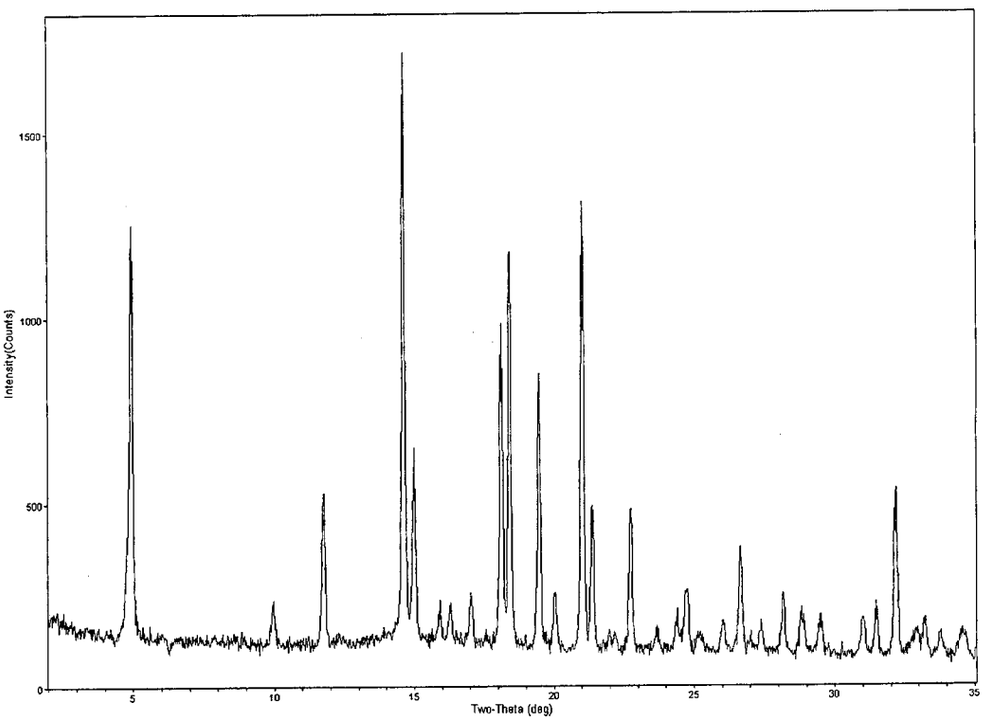

Intensity(Counts)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Two-Theta (deg)

FIGURE 2

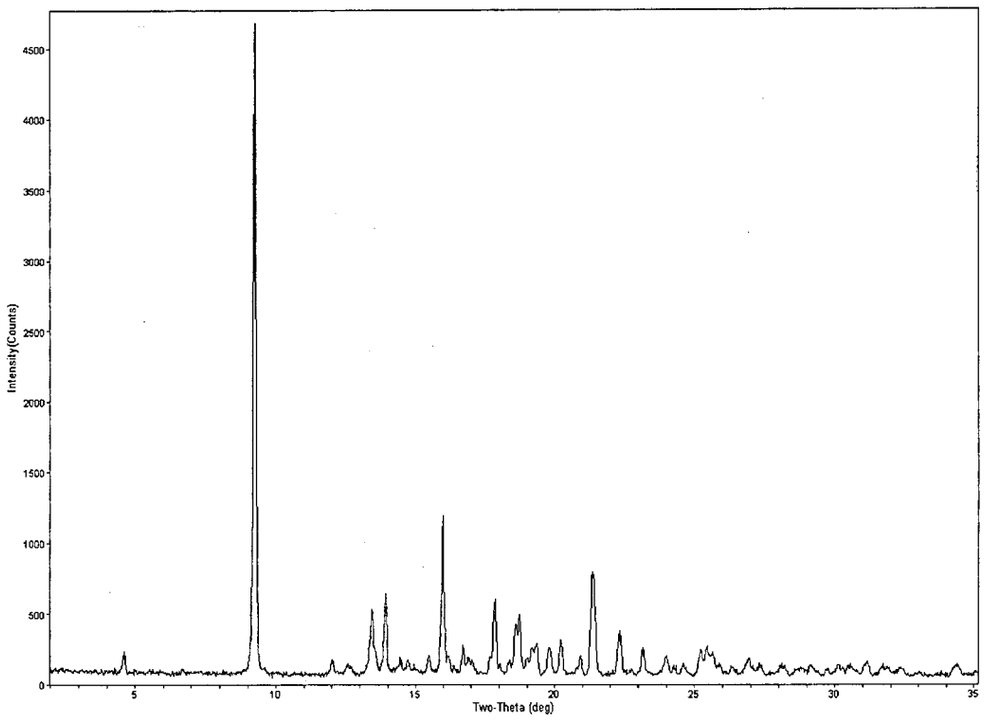

Intensity(Counts)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Two-Theta (deg)

FIGURE 2A

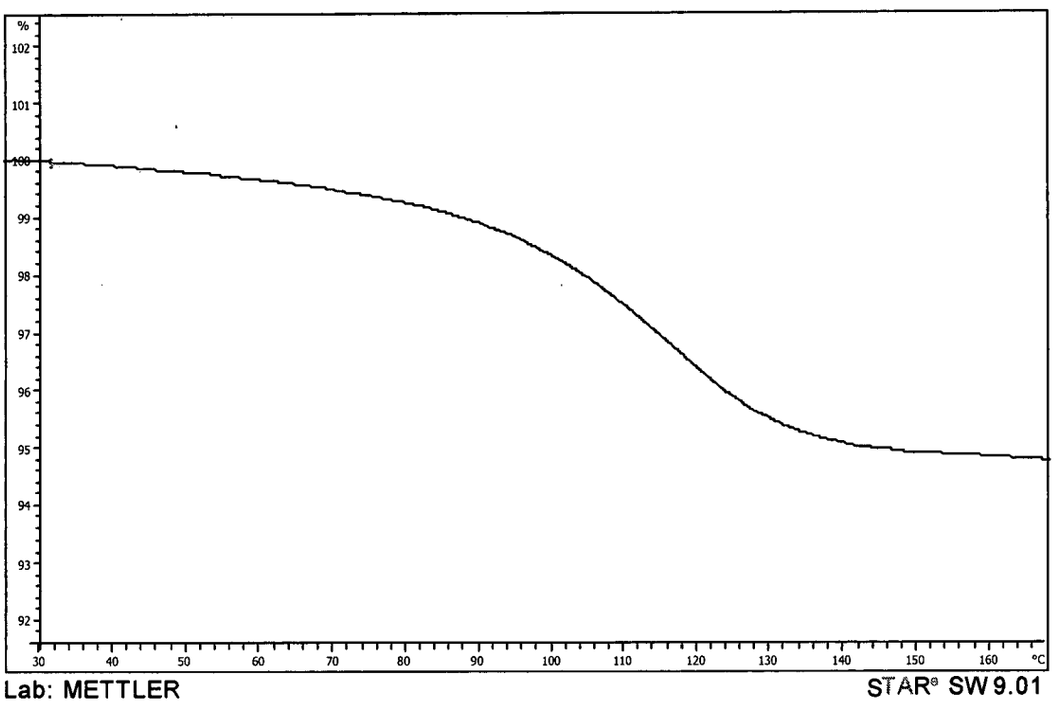

%
102
101
100
99
98
97
96
95
94
93
92
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
°C
Lab: METTLER
STAR® SW 9.01

FIGURE 3

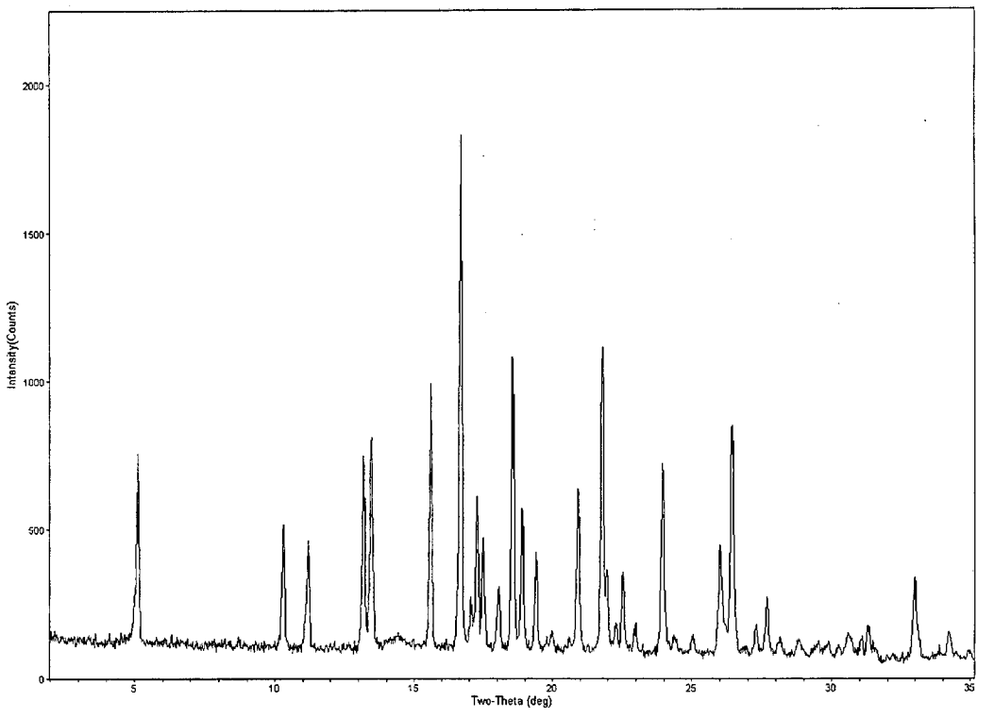

Intensity(Counts)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Two-Theta (deg)

FIGURE 4

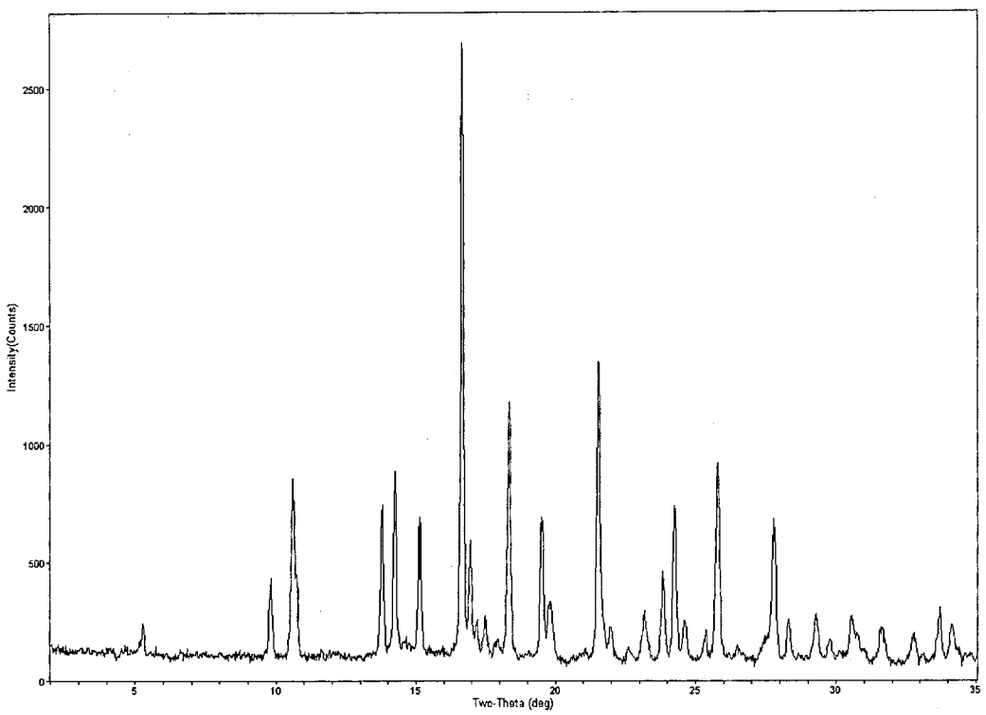

Intensity(Counts)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Two-Theta (deg)

FIGURE 4A

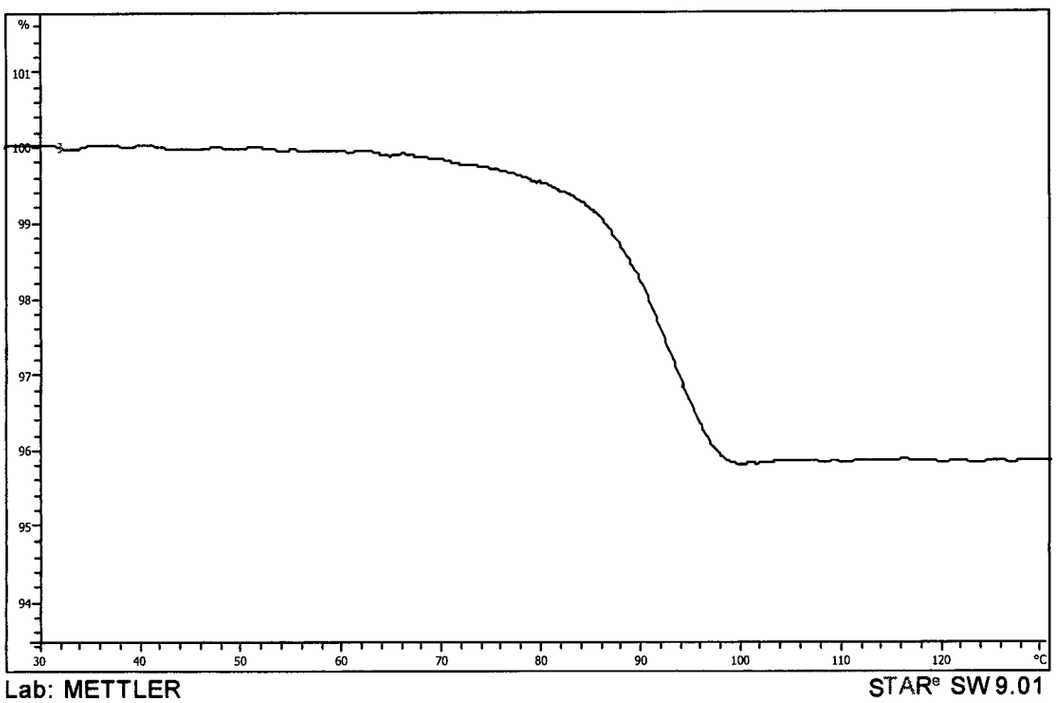

%
101
100
99
98
97
96
95
94
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
°C
Lab: METTLER
STAR° SW 9.01

FIGURE 5

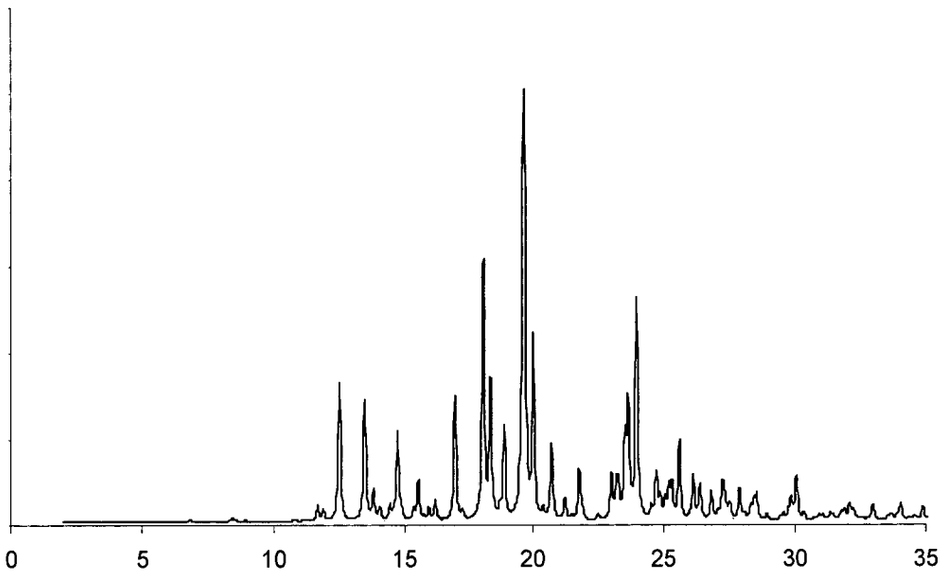


FIGURE 6

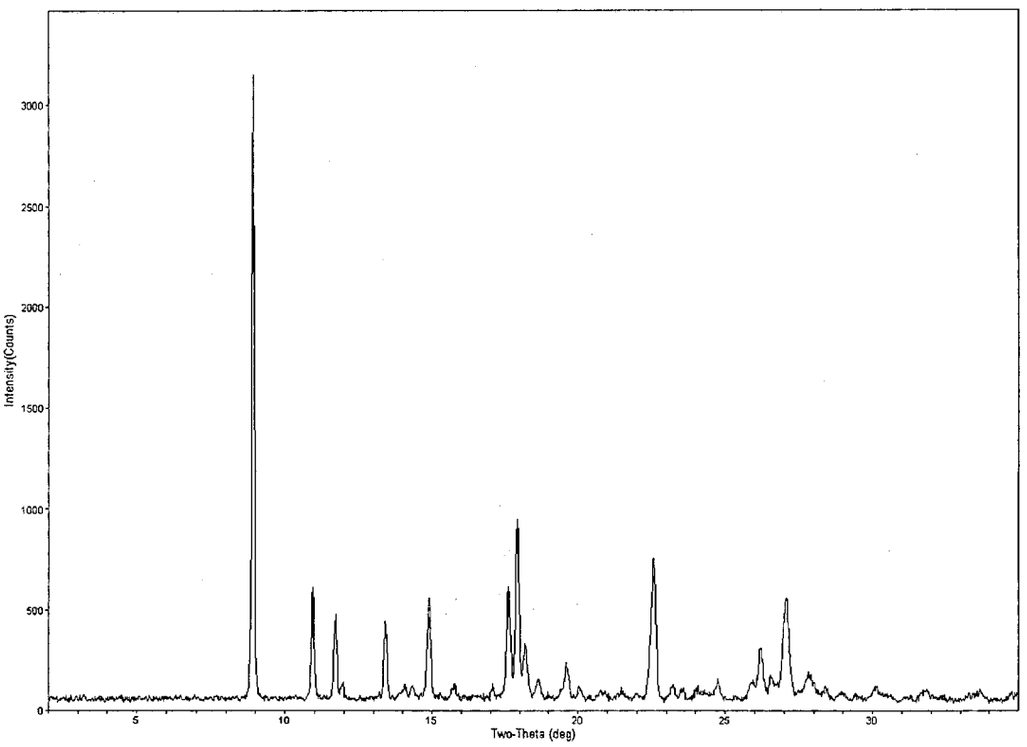

Intensity(Counts)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
Two-Thets (deg)

FIGURE 6A

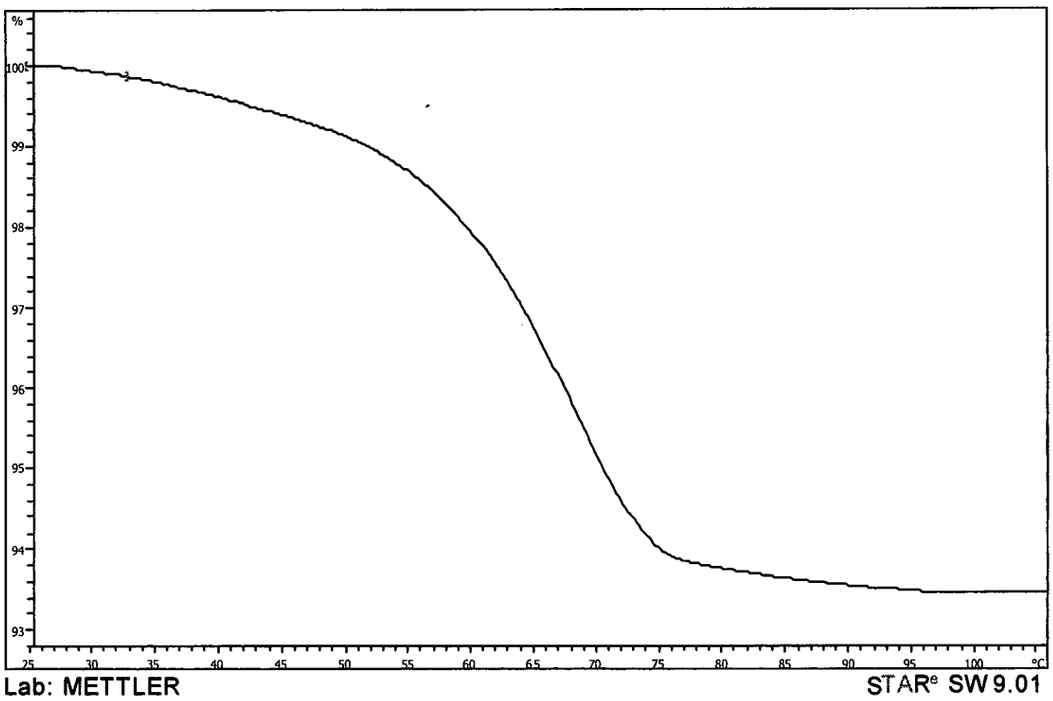

%
100
99
98
97
96
95
94
93
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
°C
Lab: METTLER
STAR^e SW 9.01

FIGURE 7

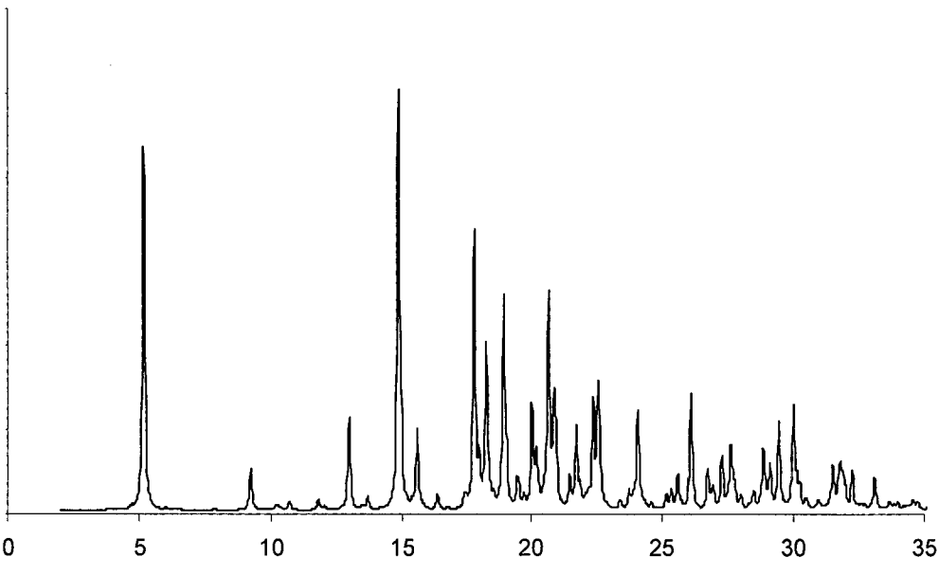


FIGURE 8

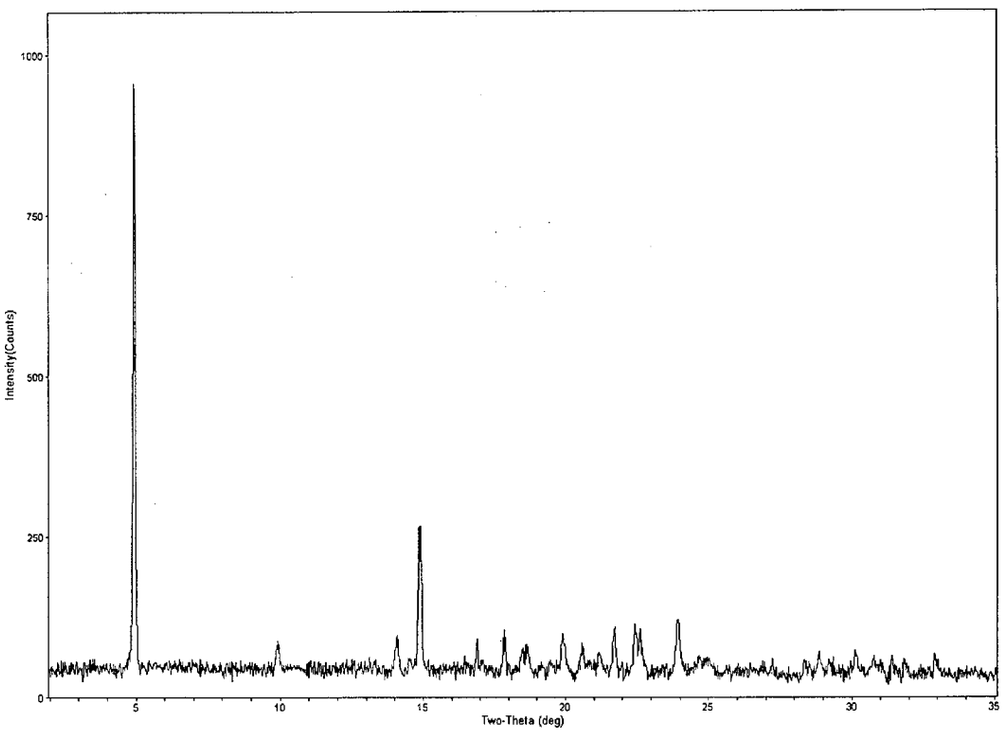

1000
750
500
250
0
Intensity(Counts)
5
10
15
20
25
30
35
Two-Theta (deg)

FIGURE 8A

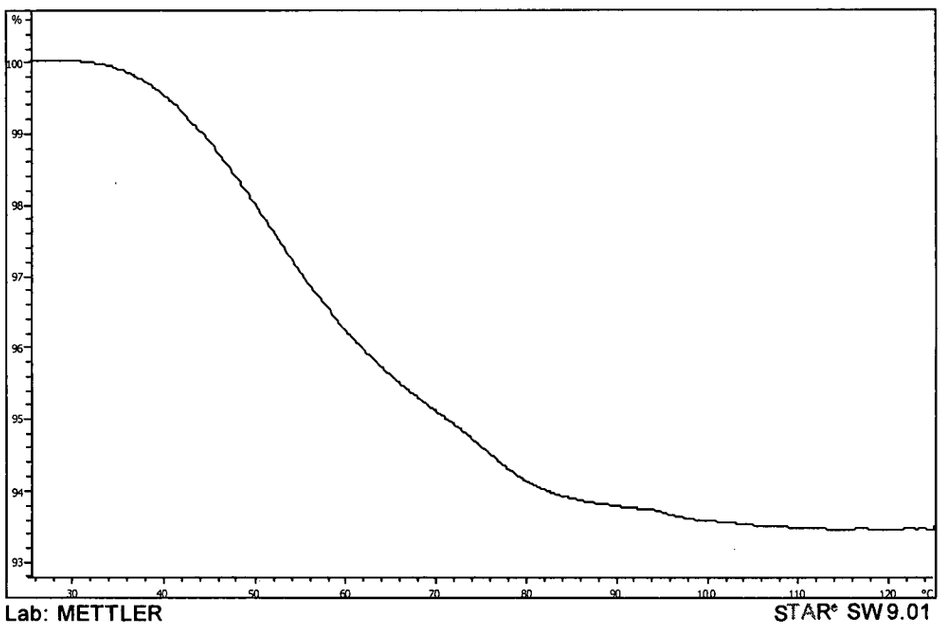

%
100
99
98
97
96
95
94
93
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
°C
Lab: METTLER
STAR° SW 9.01

FIGURE 9

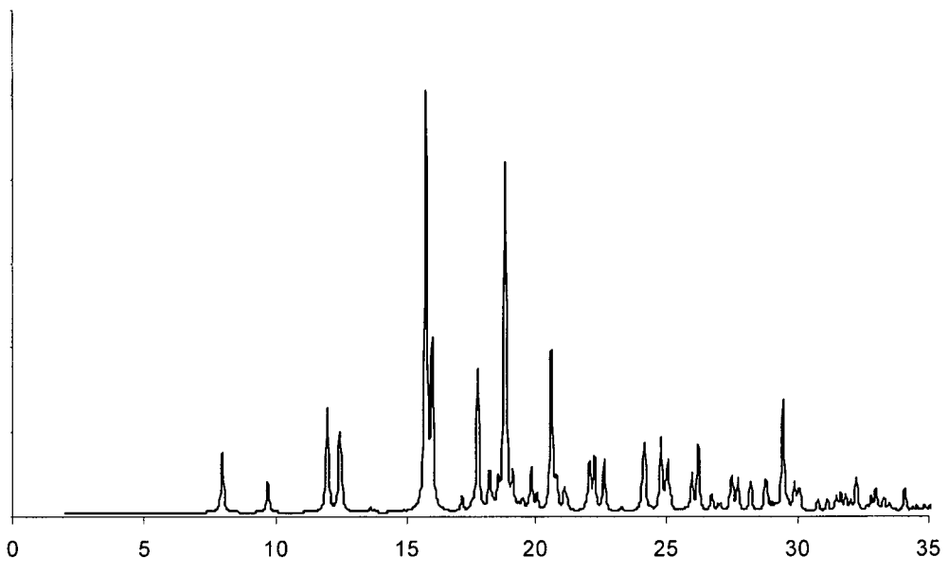


FIGURE 10

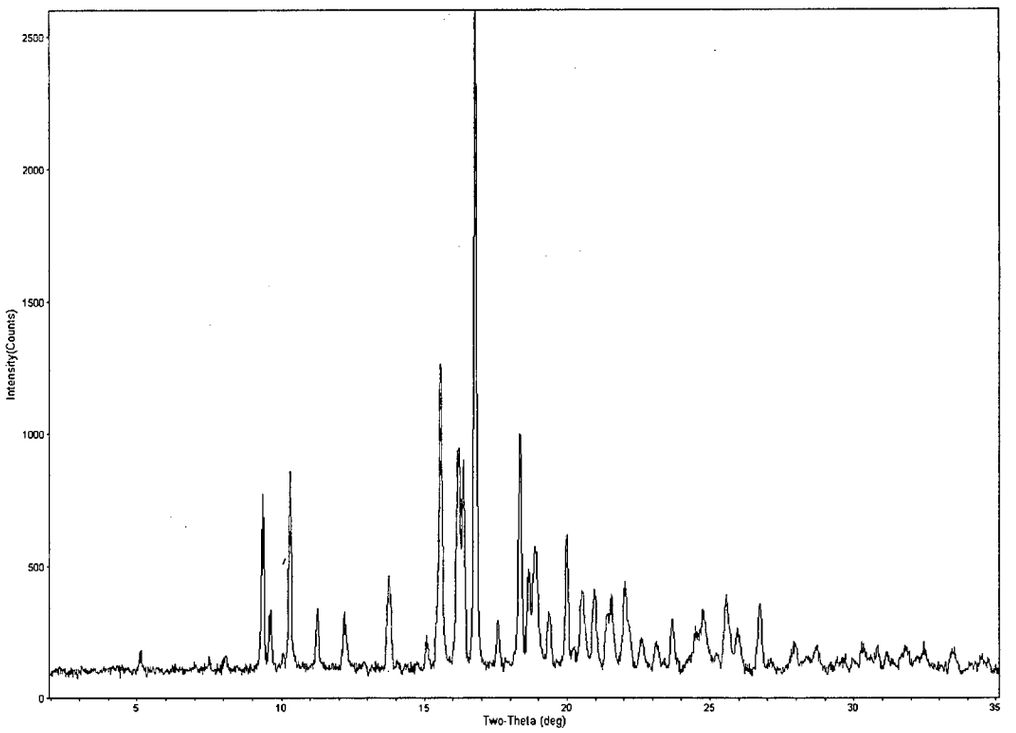
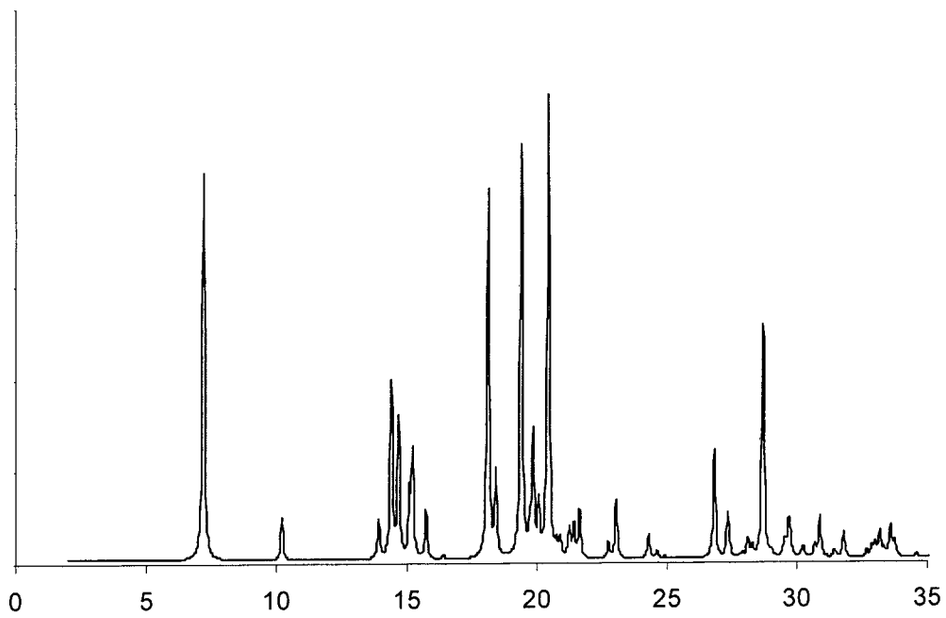

Intensity(Counts)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Two-Theta (deg)

FIGURE 11



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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisoria de los EEUU con Nº de Acta 60/856992, presentada el 6 de Noviembre de 2006, y la Solicitud de Patente Provisoria de los EEUU con Nº 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.

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.

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, $\alpha 2$–$\alpha 100$ y $\beta 2$–$\beta 4$, en el tejido neuronal. Estas subunidades proveen una gran variedad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que son responsables de los diversos subtipos de receptores. Por ejemplo, el receptor predominante que es responsable de la unión con gran afinidad a la nicotina en tejido de cerebro tiene la composición $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ (el subtipo $\alpha 4\beta 2$), en tanto otra gran población de receptores está compuesta por receptores homoméricos $(\alpha 7)_5$ (el subtipo $\alpha 7$).

Determinados compuestos, con la nicotina alcaloide de las plantas, interactúan con todos los subtipos de los nAChR responsables de los efectos fisiológicosprofundos 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 beneficiosos con un margen mejorado de seguridad.

Se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ cumplen una función

significativa en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, los nAChR α7 han sido asociados con condiciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de 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 $\alpha4\beta2$ participa en la atención, la cognición, la 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 α7 y $\alpha4\beta2$ puede ser modificada o regulada mediante la administración de ligandos del nAChR con selectividad por cada subtipo. Los 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 $\alpha4\beta2$ y α7, sería beneficioso proveer compuestos que interactúen selectivamente con nAChR neuronales que contengan α7, nAChR $\alpha4\beta2$, o ambos nAChR α7 y $\alpha4\beta2$, 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,$1^{3,7}$]decano.

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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano obtenido mediante un análisis gravimétrico térmico (TGA).

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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano.

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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano.

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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano obtenido mediante un análisis gravimétrico térmico.

La FIGURA 7 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un cuartohidrato de clorhidrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano.

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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano.

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,$1^{3,7}$]decano.

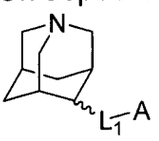
La FIGURA 11 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la base libre del *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano.

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 INVENCIÓN

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);

o una sal o una prodroga de éste farmacéuticamente aceptable, 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-, $-NR_a-$, $-C(O)NR_a-$, o $-CH_2-$;

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

R_a es hidrógeno o alquilo.

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 $\alpha 7$ o la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$, o la actividad del nAChR $\alpha 7$ y la actividad del nAChR $\alpha 4\beta 2$.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para modular la actividad de los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$. El método es útil para tratar,

prevenir o tratar y prevenir condiciones y trastornos relacionados con la actividad de los nAChR α7 y α4β2, particularmente en mamíferos.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un método para modular selectivamente la actividad del nAChR, por ejemplo la actividad del nAChR α7. El método es útil para tratar, prevenir o tratar y prevenir condiciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR α7 en mamíferos. También se contempla un método para modular selectivamente la actividad del nAChR α4β2.

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.

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

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

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

El término "alquilcarbonilo", 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-oxobutilo 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-oxobutilo 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 "alquileno" hace referencia a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, sin limitaciones, -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$- y -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-.

El término "alquilsulfinilo", 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, metiltiometilo 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, -C≡C-, -CH_2C≡C-, -CH(CH_3)CH_2C≡C-, -C≡CCH_2-, y -C≡CCH(CH_3)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 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 fusionado con un cicloalquilo, un arilo bicíclico fusionado con un cicloalquenilo, o un arilo bicíclico fusionado con un fenilo. Los ejemplos representativos de arilo tricíclico anillo incluyen, sin limitaciones, azulenilo, dihidroantracenilo, fluorenilo y tetrahidrofenantrenilo.

Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de manera independiente entre alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo,

alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4)carbonilo.

El término "arilalcoxilo", 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 alcoxilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilalcoxilo incluyen, sin limitaciones, 2-feniletoxilo, 3-naft-2-ilpropoxilo y 5-fenilpentiloxilo.

El término "arilalcoxicarbonilo", 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 progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de arilalcoxicarbonilo incluyen, sin limitaciones, benciloxicarbonilo y naft-2-ilmetoxicarbonilo.

El término "arilalquilo", 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 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 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.

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.

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.

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.

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 $-N_3$.

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

El término "carboxilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo $-CO_2H$.

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.

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.

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.

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 alquileno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, sin limitaciones, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano y biciclo[4,2,1]nonano. Los 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 alquileno de entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, sin limitaciones, triciclo[3,3,1,$0^{3,7}$]nonano y triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NZ_1Z_2 y (NZ_3Z_4)carbonilo.

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

El término "formilo", 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 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 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 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 en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene dos enlaces dobles, y el anillo de 6 miembros contiene tres enlaces dobles. El heteroarilo de 5 ó 6 miembros está conectado con la

porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo que pueda contener una sustitución, con la condición de que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, sin limitaciones, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilio bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquilo, un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico. El heteroarilio bicíclico está conectado con la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo heteroarilio bicíclico que pueda contener una sustitución, con la condición de que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilio bicíclico incluyen, sin limitaciones, azaindolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzooxazol, 1,3-benzotiazolilo, 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,

290

carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halogen, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4)carbonilo. Los grupos heteroarilo de la invención que están sustituidos con un grupo hidroxilo pueden estar presentes como tautómeros. Los grupos heteroarilo de la invención abarcan todos los tautómeros, incluyendo los tautómeros no aromáticos. 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.

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.

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.

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-iltiol.

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-iltiometilo y 2-quinolin-3-iltioetilo.

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

293

miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlace doble, y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 ó 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles, y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado con la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, sin limitaciones, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopiranilo y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un grupo fenilo, un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un cicloalquilo, un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un cicloalquenilo, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado con un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo bicíclico. Los ejemplos representativos de

294

heterociclo bicíclico incluyen, sin limitaciones, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, cromenilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado con un fenilo, un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalquilo, un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalquenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. El heterociclo tricíclico está unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo tricíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos tricíclicos incluyen, sin limitaciones, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo.

Los heterociclos de esta invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltiol, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halogen, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4)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.

295

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

El término "heterociclocarbonilo", 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 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

296

lo define en la presente.

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 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 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 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.

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,

297

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.

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

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

El término "alcoxilo inferior", como se lo 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

298

presente. Los ejemplos representativos de 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 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 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 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, 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, 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.

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

El término "grupo protector de nitrógeno", 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, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, ter-butoxicarbonilo (Boc), ter-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (tritilo).

El término "nitro", como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo $-NO_2$.

El término "NZ_1Z_2", como se lo usa en la presente, hace referencia a dos grupos, Z_1 y Z_2, que están unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de Z_1 y Z_2 se selecciona de manera

300

independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, formilo y (NZ_5Z_6)carbonilo. En determinadas instancias en la invención, Z_1 y Z_2, tomados con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico. Los ejemplos representativos de NZ_1Z_2 incluyen, sin limitaciones, amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, fenilamino, bencilamino, azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo.

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

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

El término "(NZ_3Z_4)carbonilo", como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo -NZ_3Z_4, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente. Los ejemplos representativos de (NZ_3Z_4)carbonilo incluyen, sin limitaciones, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "oxo", como se lo usa en la presente, hace referencia a una

301

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 $-SO_2-$.

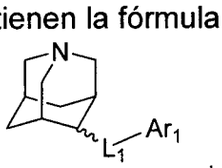
El término "tautómero", como se lo usa en la presente, hace referencia a una desviación de un protón, desde un átomo de un compuesto hasta otro átomo del mismo compuesto, donde dos o más compuestos diferentes desde el punto de vista estructural se hallan en equilibrio uno con otro.

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, α3b4* indica un receptor que contiene a las proteínas α3 y β4 en combinación con otras subunidades, el término α7, como se lo usa en la presente, incluye receptores cuya la composición exacta de subunidades es tanto conocida como desconocida. Por ejemplo, como se lo usa en la presente, α7 incluye los receptores homoméricos $(\alpha 7)_5$ y los receptores α7*, con los que se representa un nAChR que contiene al menos una subunidad α7.

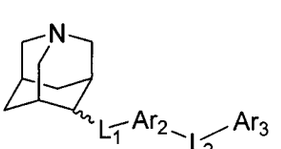
COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

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

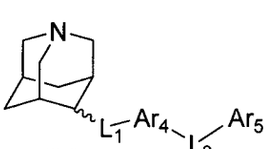
Dentro del alcance de la invención, los compuestos de la invención tienen la fórmula



(II),



(III), or

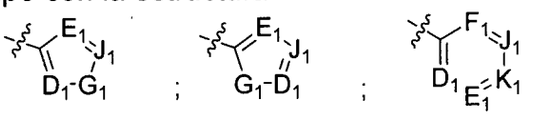


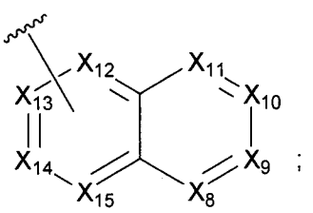
(IV)

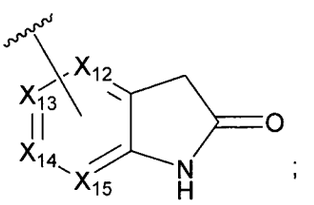
donde L_1, Ar_1, Ar_2, L_2, L_3, Ar_3, Ar_4 y Ar_5 se definen en la fórmula (I).

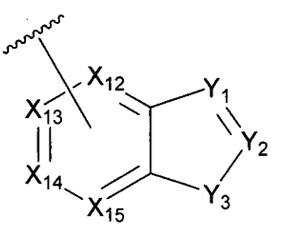
302

En una realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (II) donde L_1 y Ar_1 son como se han definido para la fórmula (I). En los compuestos de fórmula (II), Ar_1 puede seleccionarse en forma más particular entre un grupo con la estructura

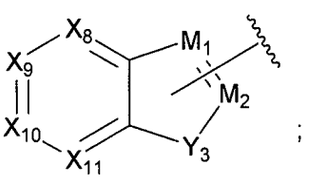








or

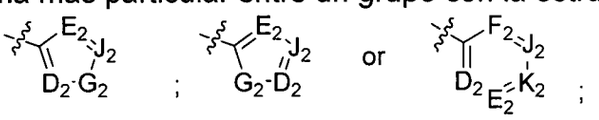


donde D_1, E_1, F_1, J_1, K_1, y X_8-X_{11} son en forma independiente entre sí -CR_1 o N; X_{12}-X_{15} , M_1 y M_2 son en forma independiente entre sí CR_1, N, o C; G_1 es –O-, NR_{1a}, o -S-; Y_1 es -CR_1 o N; Y_2 es -CR_1 o N; Y_3 es NH, -O-, o –S-; R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, 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, alcoxicarbonilo o alquilcarbonilo. En un grupo representado por Ar_1, preferentemente no más que dos de D_1, E_1, F_1, J_1, y K_1 son N. En un grupo representado por Ar_1, preferentemente no más que dos entre los grupos X_{12}-X_{15} o X_8-X_{11} son N. En un grupo representado por Ar_1, uno de X_{12}-X_{15} es C. En un grupo representado por Ar_1, M_1 o M_2 es C. Preferentemente, Ar_1 es imidazolilo, isoxazolilo, furilo, oxazolilo, fenilo,

303

piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, 1,3-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, benzoxazolilo, o 1,3-benzotiazolilo. Los grupos Ar_1 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, L_1 es -O- y Ar_1 es como se describe en la presente para la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones particulares o preferidas. En otra realización particular, L_1 es $-NR_a-$ y Ar_1 es como se describe en la presente para la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones particulares o preferidas.

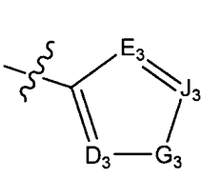
En otra realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (III), donde L_1, Ar_2, L_2, y Ar_3 son como se han descrito para los compuestos de fórmula (I). En los compuestos de fórmula (III), Ar_2 puede seleccionarse en forma más particular entre un grupo con la estructura

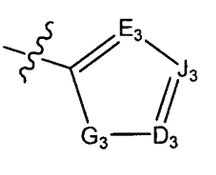


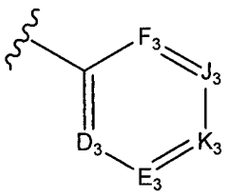
(i) (ii) (iii)

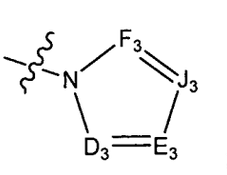
donde D_2, E_2, F_2, J_2, y K_2 son en forma independiente entre sí $-CT_2$ o N; G_2 es –O-, $-NR_{2a}$, o –S-; en cada grupo de (i), (ii), y (iii), un sustituyente representado por T_2, o R_{2a} donde R_{2a} es T_2, es $-L_2-Ar_3$ y los otros sustituyentes representados por T_2 son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, 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, alcoxicarbonilo, o alquilcarbonilo. Ar_3 puede seleccionarse en forma más particular entre un grupo de la estructura

304

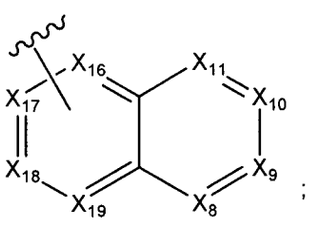


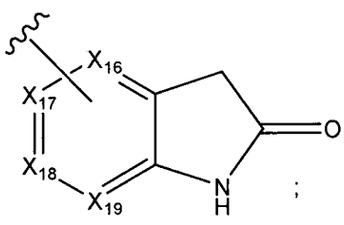
;


;


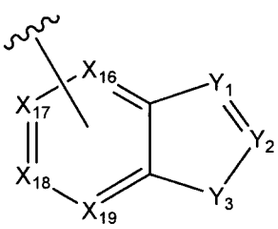
;


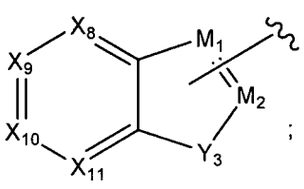
;



;


;



; or


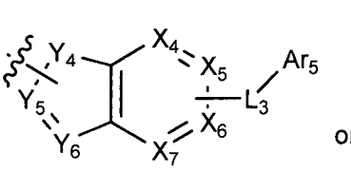
;

donde D_3, E_3, F_3, J_3, K_3, y X_8, X_9, X_{10}, y X_{11} son en forma independiente entre sí $-CR_3$ o N; X_{16}, X_{17}, X_{18}, X_{19}, M_1, y M_2 son en forma independiente entre sí $-CR_3$, N, o C; G_3 es –O-, $-NR_{3a}$, o -S-; Y_1 y Y_2 son $-CR_3$ o N; Y_3 es NH, -O-, o –S-; R_3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, nitro, R_eR_fN-, o aril; R_{3a} es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, tritilo, o arilo, donde arilo es preferentemente fenilo; R_e y R_f son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo 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.. El grupo arilo preferido para R_3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano. El anillo heterocíclico preferido donde R_e y R_f se toman juntos para

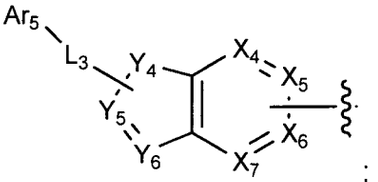
305

formar un anillo es pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo. En un grupo representado por Ar_3, preferentemente no más que dos de D_3, E_3, F_3, J_3, y K_3 son N. En un grupo representado por Ar_3, preferentemente no más que dos entre los grupos X_{16}-X_{19} o X_8-X_{11} son N. En un grupo representado por Ar_3, uno de X_{16}, X_{17}, X_{18}, o X_{19} es C. En un grupo representado por Ar_3, M_1 o M_2 es C. Una realización particular hace referencia a compuestos de fórmula (III) donde L_1 es –O- o -NR_{1a} y L_2 es –O- . Los compuestos de fórmula (III) donde L_1 es –O- o -NR_{1a} y L_2 es un enlace también están dentro del alcance de la invención. Preferentemente, L_1 es –O-; y L_2 es un enlace en los compuestos de fórmula (III) donde Ar_2 y Ar_3 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 L_1 es –O- o –NR_a; Ar_2 es fenilo o un anillo heteroarilo; L_2 es un enlace, -O-, -NR_a-, -CH_2-, o –C(O)NR_a-; y Ar_3 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 L_1, Ar_4, L_3, y Ar_5 son como se define para los compuestos de fórmula (I). Preferentemente, en los compuestos de fórmula (IV), el grupo Ar_4-L_3-Ar_5 es un grupo seleccionado entre



or



;

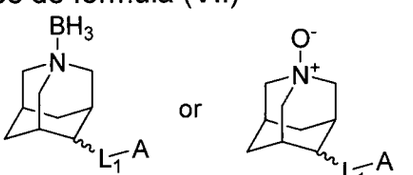
donde Y_4 es –NR_{4a}-, –O- o –S-; Y_5 y Y_6 son –N-, -CR_4- o C, con la condición de que uno de Y_5 o Y_6 sea C; R_4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi,

306

haloalquilo, hidroxi, 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, alcoxicarbonilo, 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; X_4 es –N-, -CR_{X4}-, o C, X_5 es –N-, –CR_{X5}-, o C, X_6 es –N-, –CR_{X6}-, o C, y X_7 es –N-, –CR_{X7}-, o C, con la condición de que sólo uno de X_4, X_5, X_6 o X_7 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. Preferentemente Ar_4 es 1,3-benzotiazol-2-ilo.

Los grupos adecuados y preferidos para Ar_5 en los compuestos de fórmula (IV) son como se define para Ar_1 para los compuestos de fórmula (II) o Ar_3 para los compuestos de fórmula (III).

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



(VI) (VII) ;

o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de los mismos, 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; 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.

Además, los compuestos de fórmula (VI) o de fórmula (VII), son

307

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

(4r)-4-[6-(1*H*-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;

(4r)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano;

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

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

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

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

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

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

308

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

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

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

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

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

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

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

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

1-óxido de *(4s)*-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;

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

309

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

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

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

(4s)-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;

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

(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;

310

(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;

312

(*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;

313

(*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;

314

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;

315

(*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-

316

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-

317

amina;

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

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

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

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

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

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

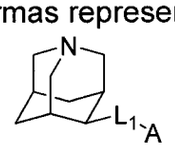
(4r)-4-[5-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano.

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

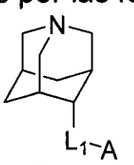
318

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 recristalización 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 recristalización fraccionada.

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



(Ia)



(Ib)

La porción de aza-adamantano del isómero (Ia) y el isómero (Ib) no es quiral, pero el carbono C-4 donde está unido L_1 se considera pseudoasimétrico. Los compuestos representados por las fórmulas (Ia) y (Ib) son diastereómeros. La asignación de la configuración de las estructuras de fórmula (Ia) fue *4r*, de acuerdo con lo descripto 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

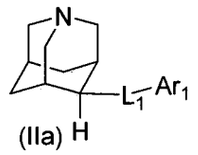
métodos.

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 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.

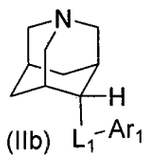
Se contempla la posibilidad de usar una mezcla de ambos isómeros para modular los efectos del nAChR. Además, se contempla la posibilidad de usar los isómeros individuales de las fórmulas (Ia) y (Ib) por sí solos para modular los efectos del nAChR. Entonces, se contempla que tanto una mezcla de los compuestos 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 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

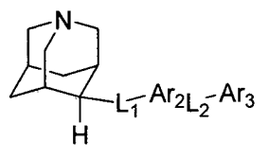
320



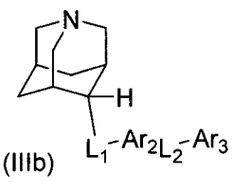
(IIa)



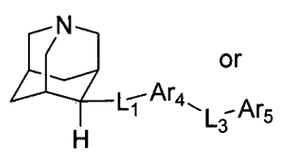
(IIb)



(IIIa)

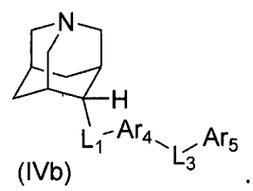


(IIIb)



(IVa)

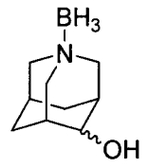
or



(IVb) ;

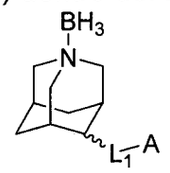
donde L_1, L_2, L_3, Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, y Ar_5 se definen en la presente.

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



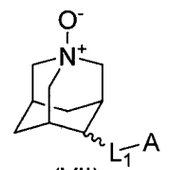
que pueden utilizarse para generar compuestos de fórmula (I) dentro del alcance de la invención.

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



(VI)

or



(VII) ;

o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de los mismos, 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

321

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.

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 ejemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

322

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

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

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

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

complejo *(4r)*-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;

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

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

complejo (*4s*)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-

323

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

complejo (*4s*)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(5-iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo 5-[(*4s*)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-4-iloxi]nicotinamida N-borano;

complejo (*4s*)-4-{[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

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;

complejo (*4s*)-4-{[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4r*)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo *(4r)*-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano complejo N-borano;

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

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

complejo (*4s*)-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1-

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

complejo (*4s*)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano complejo N-borano;

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

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

complejo (*4r*)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano complejo N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano complejo N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano complejo N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano complejo N-borano;

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

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

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

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

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

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

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

complejo (*4s*)-4-({5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

complejo (*4s*)-4-[(5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

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

complejo (*4s*)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano; y

complejo (*4s*)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano.

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

1-óxido de *(4s)*-4-[5-(1*H*-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.

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, cuartohidrato 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,$1^{3,7}$]decano.

El L-bitartrato anhidro de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano son 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.

El hidrato de L-bitartrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano son 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. 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,$1^{3,7}$]decano.

El dihidrógeno fosfato anhidro de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano son 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.

El hidrato de dihidrógeno fosfato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano sólido cristalino puede identificarse a partir de los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X en polvo (Figura 4). Aquellos 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[3,3,1,1^{3,7}]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 dihidrógeno fosfato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 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. 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-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

El bisuccinato anhidro de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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 bisuccinato anhidro de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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[3,3,1,1^{3,7}]decano son 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. 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[3,3,1,1^{3,7}]decano, y se los determinó como

330

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 $Å^3$, 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 monoclínico P21/c.

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

El cuartohidrato de clorhidrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 cuartohidrato de clorhidrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 cuartohidrato de clorhidrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano son 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. También se obtuvieron los parámetros de celdas cristalográficas individuales de cuartohidrato de clorhidrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 $Å^3$, 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 monoclínico P21/c.

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

El dihidrógeno citrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano son 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. 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,$1^{3,7}$]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 β es 101,961(5)°, para obtener un volumen de celda de 2288,99 $Å^3$, 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 monoclínico P21/c.

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

La base libre del *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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 $Å^3$, 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 triclínico 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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano, tal como

335

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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano. Una composición farmacéutica apropiada comprende una sal de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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-$K_{\alpha 1}$. 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

337

rayos X en polvo se informan en términos de posiciones angulares (dos theta), con un variabilidad permitida de ± 0,20°. Al comparar dos patrones de difracción de rayos X en polvo, resulta deseable utilizar una variabilidad de ± 0,10°. 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 ± 0,20°, 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 ± 0,20°, 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°, para los propósitos de comparación, la variabilidad permitida permite asignarle al pico una posición en el rango de 5,00°-5,40°. Si se determina que un pico para la comparación del otro patrón de difracción tiene una posición de 5,35°, y la variabilidad permitida permite asignar el pico a una posición en el rango de 5,15°-5,55°, 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

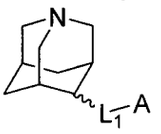
indica a continuación. Se usó un instrumento para análisis gravimétrico térmico Mettler Toledo modelo TGA/SDTA 851e para determinar la carga de peso contra la temperatura de la muestra. Los experimentos y los análisis se realizaron con el software Mettler STARe. Los parámetros experimentales fueron los 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 α7. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar o prevenir los trastornos modulados por nAChR α7. Típicamente, estos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente el receptor nAChR α7 en un mamífero, preferiblemente administrando un compuesto o una composición de la invención, sola o en combinación con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico.

Además, la invención se relaciona con un método para tratar o prevenir condiciones, trastornos o déficits modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina α7 o un receptor nicotínico de acetilcolina α4β2, o por receptores nicotínicos de acetilcolina α7 y α4β2, 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 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-, $-NR_a-$, $-CH_2-$, $-C(O)NR_a-$; L_3 es un enlace, -O-, $-NR_a-$ o $-CH_2-$; y R_a es hidrógeno o alquilo.

En la invención también se contempla un método para tratar o prevenir una condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, 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 condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, 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 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 condición o un trastorno modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina α7, 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 acetilcolinaα7, que 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 α7, que comprende el paso de administrar un compuesto de fórmula (I), donde la condición o el 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 condición o un trastorno modulados por los receptores nicotínicos de acetilcolina α7 y α4β2, 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 α7 y α4β2. Dichos

trastornos incluyen 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 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 cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor provocado por la osteoartitis, 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 particularmente los nAChR α7. Como ligandos de los nAChR α7, 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 α7. Además, determinados compuestos de la invención presentan afinidad por el nAChR α7y afinidad por el nAChR $\alpha 4\beta 2$.

Por ejemplo, se ha demostrado que el nAChR α7 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 α7 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 trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer

342

(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 α7 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 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, y también de la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas. Por ejemplo, la función deteriorada de los nAChR α7 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 α7 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 relacionads 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 α7 bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Por ende, los ligandos selectivos que mejoran la actividad α7 pueden contrarrestar los déficits 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 α7 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) α4β2 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 α4β2, 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 α4β2, mejora los déficits de atención, aprendizaje y memoria. ABT-089 y otro agonista de α4β2, la ispronicilina, han presentado

eficacia en una prueba clínica piloto. Además de sobre la cognición, los compuestos que interactúan con el nAChR $\alpha4\beta2$, 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 $\alpha7$ y $\alpha4\beta2$ 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 $\alpha7$ 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 $\alpha7$ (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 $\alpha4\beta2$ 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 $\alpha7$ y $\alpha7/\alpha4\beta2$ 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

345

mejora de la circulación, por ejemplo, una mayor circulación alrededor de una oclusión vascular. Se ha demostrado que los agonistas no selectivos del nAChR del tipo de la nicotina estimulan la angiogénesis (Heeschen, C. et al., *Nature Medicine* 7: 833-839, 2001). Se ha demostrado que una mayor angiogénesis comprende la activación del nAChR α7 (Heeschen, C. et al, *J. Clin. Invest.* 110: 527-536, 2002). 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 α7 (Jacobi, J., et al., Am. J. Pathol. 161:97-104, 2002). Por ello, los ligandos de nAChR que son selectivos para el subtipo α7 ofrecen un mayor potencial de angiogénesis, con un perfil de efectos secundarios mejorado.

Una población de los nAChR α7 o α4β2 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 α7 y/o α7/α4β2 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 α7 se expresan sobre la superficie de macrófagos primarios que están relacionados con la respuesta de inflamación, y dicha activación del receptor α7 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 α7 presentan potencial para tratar condiciones que comprenden inflamación, incluyendo aquellas asociadas con

diversas formas de artritis.

La reacción del acrosoma del esperma de mamífero es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el esperma. Se ha demostrado que la activación de un nAChR α7 sobre la célula del esperma es esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.H. y Meizel, S. *Biol. Reproducto*. 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos para α7 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 α7. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Por consiguiente, los activadores de los receptores α7 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 α7 y un antipsicótico atípico presentaría una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos apropiados incluyen, sin limitaciones, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, 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

348

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.

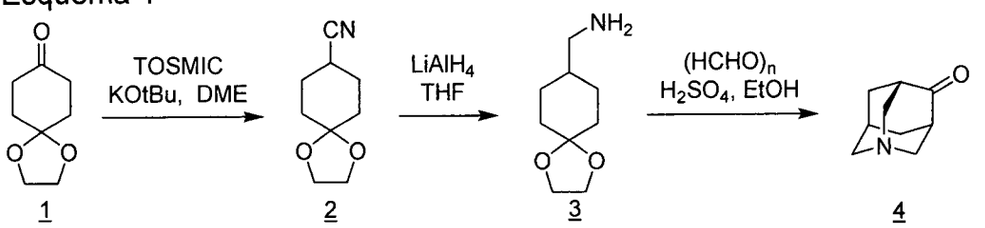
Las reacciones descriptas a modo de ejemplo en los esquemas se llevan a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y los materiales empleados, y apropiado para las transformaciones efectuadas. En las transformaciones descriptas, puede ser necesario modificar el orden de los pasos de síntesis o 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 protectors 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

350

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.

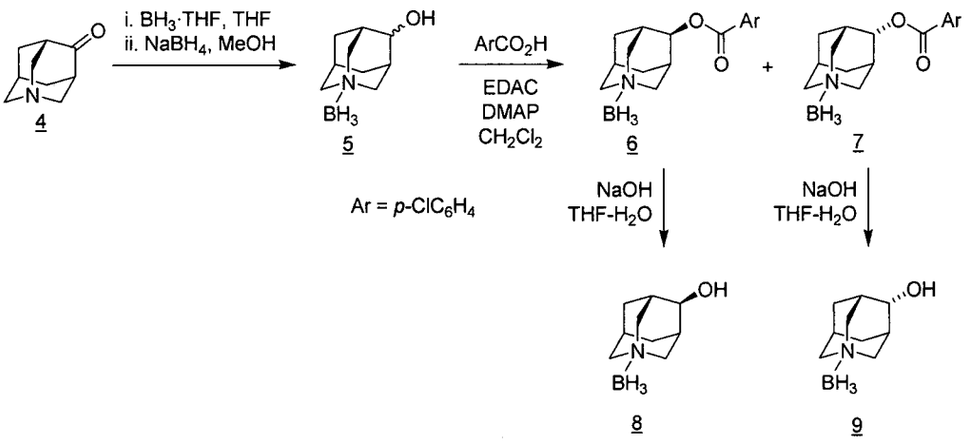
Esquema 1



1 2 3 4

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 tosilmetilo (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

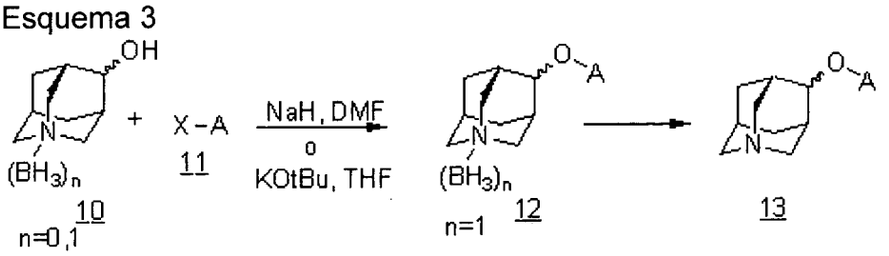


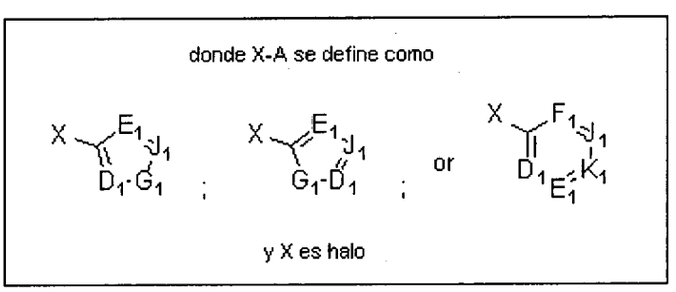
4 5 6 7 8 9

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-dimetil aminopiridina, 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

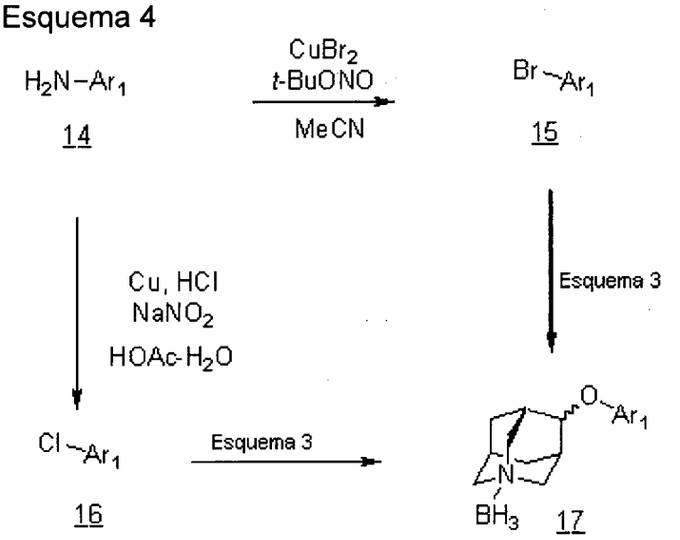


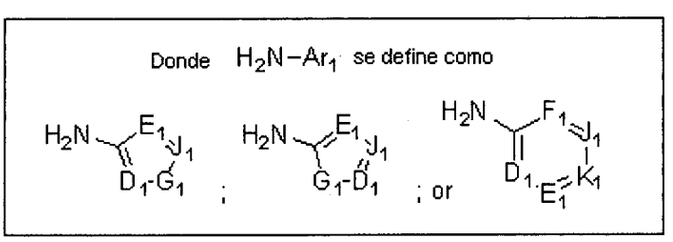


Como se detalla en el Esquema 3, los compuestos de fórmula 10, que pueden ser una mezcla de los compuestos de fórmula 8 y 9, o los isómeros individuales representados por el compuesto de fórmula 8 o el compuesto de fórmula 9, o la amina libre correspondiente que carece del grupo borano, al ser tratados 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 Ar_1 de los compuestos de fórmula (II), o de manera similar, Ar_2 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.

Esquema 4

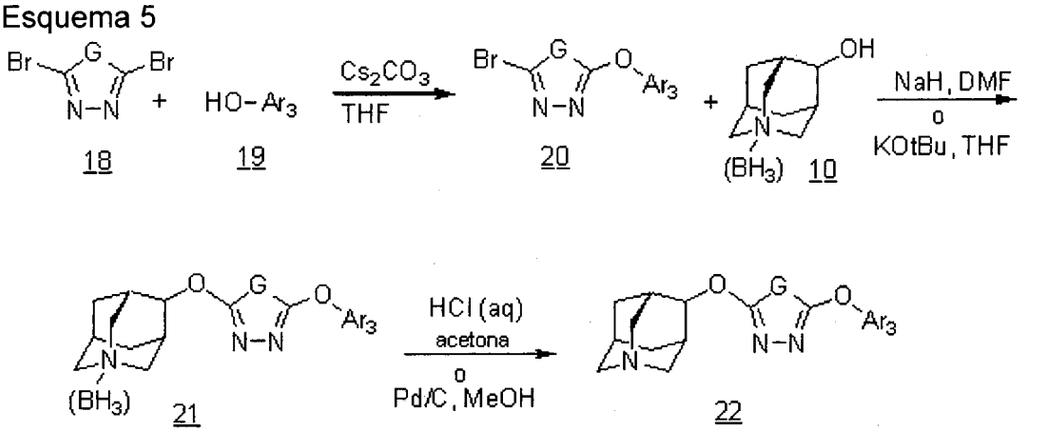




Como se ilustra en el Esquema 4, cada uno de los compuestos de las fórmulas 15 y 16 representa compuestos de fórmula A-X, donde a es Ar_1 y se define en la fórmula (I), y X es cloro o bromo. Los compuestos de fórmula 15 y fórmula 16 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula H_2N-Ar_1, según se ha detallado. Los compuestos de fórmula H_2N-Ar_1 (fórmula 14), donde cada uno de D_1, E_1, F_1, J_1 y K_1 es independientemente -CR_{1a} o N, G es -O-, -NR_{1a} o -S-, R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, ciano, halo, nitro o -NR_bR_c, R_{1a} es hidrógeno o alquilo, cada uno de R_b y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo o alquilcarbonilo, 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 Ar_1 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 Ar_1 o Ar_2 en la fórmula (I).

Esquema 5

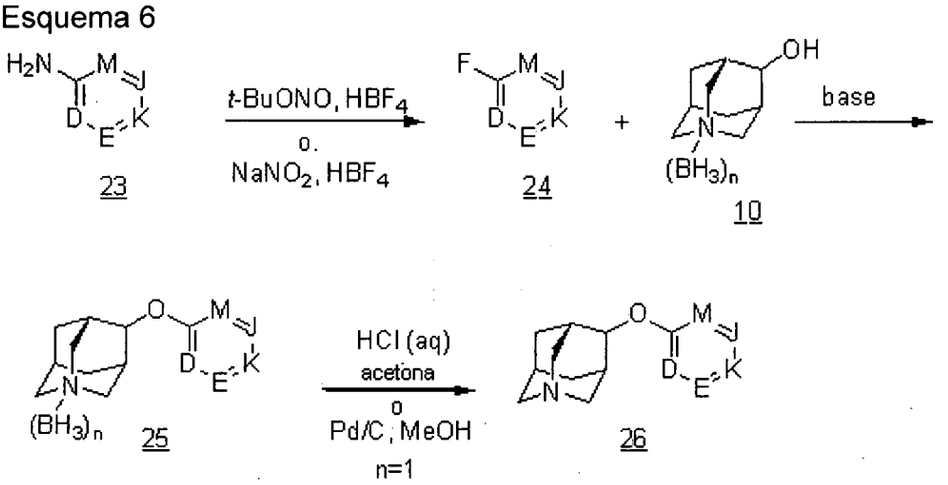


Como se detalla en el Esquema 5, los compuestos de fórmula 18 , donde G es -O-, NR_{1a} o -S-, y R_{1a} es hidrógeno o alquilo, al ser tratados con los compuestos de fórmula 19, donde Ar_3 como se lo define para los compuestos de fórmula (I), en presencia de carbonato de cesio y un solvente, tal como, 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 $-Ar_2- L_2-Ar_3$, como se lo define en la fórmula (I). Cuando los compuestos de fórmula 20 y los compuestos de fórmula

T 3.
S 2911/09

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 $-Ar_2-L_2-Ar_3$ en la fórmula (I).

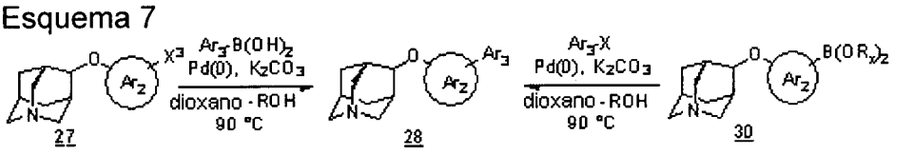
Esquema 6



Como se detalla en el Esquema 6, los compuestos de fórmula 23, donde cada uno de D, E, J, K y M es independientemente $-CR_{2a}-$, $-CX^2-$ o -N-, X^2 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.

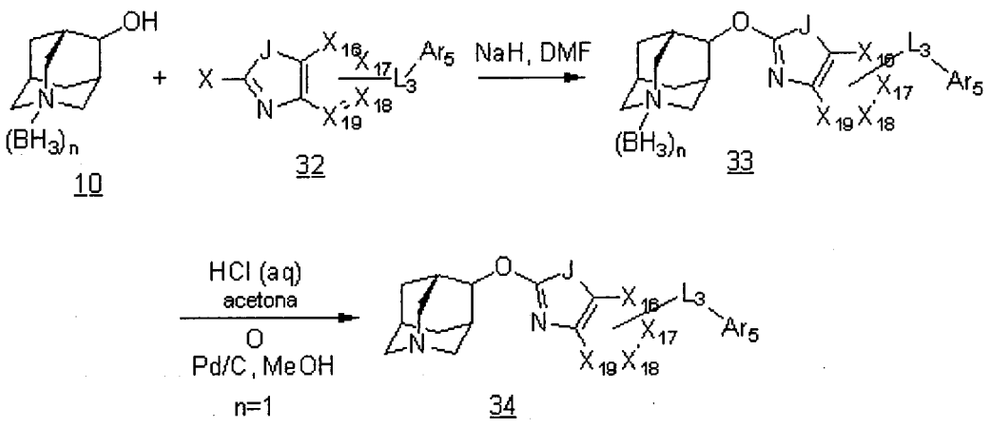
356

Esquema 7



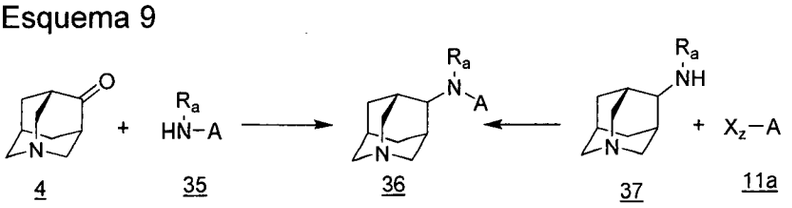
Como se detalla en el Esquema 7, los compuestos de fórmula 27, donde Ar_2 es como se define en la fórmula (I) y X^3 es halo u -O-trifluorometanesulfonilo, que pueden obtenerse de acuerdo con los métodos que se detallan en los Esquemas 3, 4 ó 6, al ser tratados en presencia de Ar_3-$B(OH)_2$, un catalizador 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 -Ar_2- L_2-Ar_3, y L_2 es un enlace. Como alternativa, los compuestos de fórmula 30, que contienen un ácido borónico o un éster de ácido borónico, donde R_x es hidrógeno o alquilo, que pueden obtenerse de acuerdo con los métodos que se describen en la presente, al ser tratados con Ar_3-X, donde Ar_3 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



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 iodo, J es -O- o -S-, y X_{16}-X_{19}, L_3 y Ar_5 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 $-Ar_4-L_3-Ar_5$.

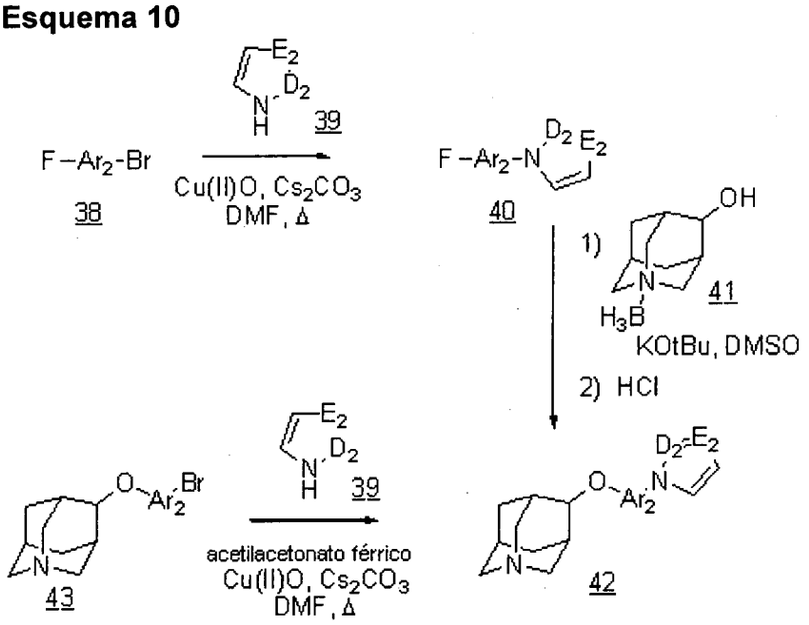
Esquema 9



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 R_a-NH_2, pueden someterse a un tratamiento adicional con los compuestos de fórmula A-X_z(compuesto 11a), donde a es como se lo define en la fórmula (I) y X_z 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 L_1 es -NR_a- en los compuestos de fórmula (I).

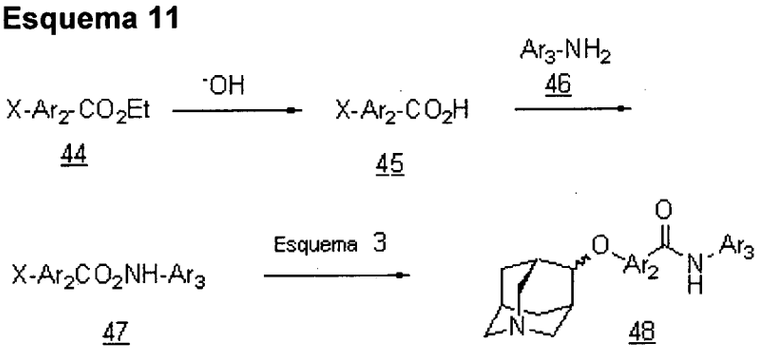
Esquema 10



Como se detalla en el Esquema 10, los compuestos de fórmula 38, donde Ar_2, E_2 y D_2 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-butóxido 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.

Esquema 11



Como se detalla en el Esquema 11, los ésteres de fórmula 44, donde Ar_2 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 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 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, 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 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.

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 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.

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-butóxido de potasio en THF (1,0 M; 1 eq.; Aldrich), se agregó por goteo. El baño de hielo se eliminó, y la mezcla 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-$CHCl_3$ que contiene 1% NH_4OH) para dar el producto deseado.

Método C: Desboronación ácida

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 $KMnO_4$). 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, 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 como su base libre. (Stotter, P. L.; Friedman, M. D.; Dorsey, G. O.; Shiely, R. W.; Williams, R. F.; Minter, D. E. Heterocicles 1987, *25*, 251).

Método D: Desboronación catalizada por Pd/C

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 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

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 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.

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]dicloropaladio(II) con CH_2Cl_2 (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.

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)-paladio(II) (0,1 eq.; Aldrich), y bifenil-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% Na_2CO_3 y se extrajo con $CHCl_3$ (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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.

Método H. Formación de sal

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-butóxido 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 $KMnO_4$). 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 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 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, 5µ, 30×100 mm, 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

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 1A

4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

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/NH_3) m/z= 266 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1B

(4s)-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 NH_4OH-MeOH (1:10) en $CHCl_3$) para dar el compuesto del título

como un único estereoisómero: TLC R_f=0,33 [gel de sílice, NH_4OH-MeOH-$CHCl_3$ (1:12:87)].

Ejemplo 1C

(4r)-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 NH_4OH-MeOH (1:10) en $CHCl_3$) para dar el compuesto del título como un único estereoisómero: TLC R_f=0,28 [gel de sílice, NH_4OH-MeOH-$CHCl_3$ (1:12:87)].

Ejemplo 1D

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

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: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 226 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{13}H_{16}ClN_3O \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0,3H_2O$: C, 54,18; H, 5,59; N, 9,84; Encontrado: C, 54,16; H, 5,55; N, 9,22.

Ejemplo 2

p-toluensulfonato de *(4r)*-4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-

370

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 226 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{13}H_{16}ClN_3O \cdot C_7H_8O_3S$: C, 54,85; H, 5,52; N, 9,59; Encontrado: C, 54,46; H, 5,42; N, 9,37.

Ejemplo 3

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{19}H_{21}N_3O \cdot C_2HF_3O_2 \cdot 0{,}5H_2O$: C, 58,60; H, 5,39; N, 9,76; Encontrado: C, 58,32; H, 4,98; N, 9,62.

Ejemplo 4

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{19}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0{,}3H_2O$: C, 65,34; H, 6,52; N, 12,03; Encontrado: C, 65,33; H, 6,47; N, 12,01.

Ejemplo 5

diclorhidrato de *(4s)*-4-[6-(1*H*-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 Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 374 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{21}H_{22}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1{,}4H_2O$: C, 56,74; H, 6,08; N, 12,60; Encontrado: C, 56,74; H, 6,05; N, 12,44.

372

Ejemplo 6

diclorhidrato de *(4r)*-4-[6-(1*H*-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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 347 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{21}H_{22}N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 57,67; H, 5,99; N, 12,81; Encontrado: C, 57,49; H, 5,94; N, 12,56.

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

373

compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 364 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 1,4C_2HF_3O_2$: C, 54,65; H, 4,32; N, 8,03 Encontrado: C, 54,61; H, 4,09; N, 8,04.

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 364 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{21}H_{21}N_3OS \cdot 1,1C_2HF_3O_2 \cdot 0,25H_2O$: 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

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 ^{1}H 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 $KMnO_4$.

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-

375

borano

Una solución del producto del Ejemplo 9A (28 g, 170 mmol; mezcla 3,2:1,0 de diasterómeros), 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 R_f=0,49 (gel de sílice, 3:1 hexanos-EtOAc). ^{1}H 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/NH_3) m/z= 321/323 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{21}BClNO_2$: C, 62,88; H, 6,93; N, 4,58. Encontrado: C, 63,00; H, 6,80; N, 4,50.

Ejemplo 9C *(4r) estereoisómero*: TLC R_f=0,34 (gel de sílice, 3:1 hexanos-EtOAc). ^{1}H 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/NH_3) m/z= 321/323 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{21}BClNO_2$: 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,$1^{3,7}$]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: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 183 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9E

complejo *(4r)*-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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/NH_3) m/z= 309/311 $(M-BH_3+H)^+$.

Ejemplo 9F

(4r)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN

(300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309/311 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9G

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9F (70 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309/311 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot C_7H_8O_3S$: C 52,39, H 5,23, N 5,82; Encontrado: C 52,29, H 5,17, N 5,73.

Ejemplo 10

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

Ejemplo 10A

complejo *(4s)*-4-(1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/z= 183 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10B

(4s)-4-(1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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 (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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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

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-butóxido de potasio en THF (2,4 mL, 2,4 mmol; 1,0 M; Aldrich) de acuerdo con el Método B: MS (DCI/NH_3) 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 Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 307 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{20}H_{22}N_2O \cdot 1{,}3C_7H_8O_3S \cdot 0{,}5H_2O$: 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

Ejemplo 11A

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

380

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 11B

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 11A (277 mg, 0,904 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 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/NH_3) m/z= 307 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{20}H_{22}N_2O \cdot C_7H_8O_3S$: C, 67,76; H, 6,32; N, 5,85; Encontrado: C, 67,70; H, 6,39; N, 5,74.

Ejemplo 12

(4s)-4-[5-(1*H*-Indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

(4r)-4-[5-(1*H*-Indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, $CHCl_3$) δ 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), 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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_3O \cdot 1,6H_2O$: C, 70,79; H, 6,80; N, 11,26; Encontrado: C, 70,78; H, 6,44; N, 10,91.

Ejemplo 14

p-toluensulfonato de *(4r)*-4-[5-(Benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 14A

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

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/NH_3) m/z= 363 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14B

p-toluensulfonato de (*4r*)-4-[5-(1-Benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 14A (50 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 363 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 65,14; H, 5,66; N, 5,24; Encontrado: C, 64,78; H, 5,26; N, 5,18.

Ejemplo 15

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 15A

complejo *(4s)*-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 279/281 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15B

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15A (210 mg, 0,60 mmol) de acuerdo con el Método C: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 265/267 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15C

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15B (40 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 265/267 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}05H_2O$: C, 57,61; H, 5,78; N, 6,40; Encontrado: C, 57,23; H, 5,71; N, 6,34.

Ejemplo 16

clorhidrato de *(4s)*-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 16A

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

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 290 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16B

clorhidrato de *(4s)*-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

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

Ejemplo 17A

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

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 5-95% 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{14}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0{,}5H_2O$: C, 51,38; H, 6,78; N, 12,84; Encontrado: C, 51,06; H, 6,47; N, 12,68.

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4): δ 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 $(M+H)^+$.

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{14}H_{17}N_3O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}9H_2O$: C, 54,39; H, 5,83; N, 9,06; Encontrado: C, 54,32; H, 5,87; N, 8,97.

Ejemplo 19

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

Ejemplo 19A

(4r)-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19B

diclorhidrato de *(4r)*-4-(6-Aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{14}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1,1H_2O$: C, 49,74; H, 6,92; N, 12,43; Encontrado: C, 49,57; H, 6,75; N, 12,37.

Ejemplo 20

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

Ejemplo 20A

complejo *(4s)*-4-(5-Bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 329/331 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20B

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20A (3,1 g, 9,4 mmol) de acuerdo con el Método C: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (80 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{12}H_{15}BrN_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}5\ H_2O$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 21A

(4s)-4-(Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 237 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 21A (30 mg, 0,13 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 237 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{12}H_{16}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 55,86; H, 5,92; N, 6,86; Encontrado: C, 55,48; H, 5,95; N, 6,84.

Ejemplo 22

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

Ejemplo 22A

(4s)-4-(5-Feniltiazol-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 fenilborónico (80 mg, 0,66 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(5-Feniltiazol-2-iloxi)-1-

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 22A (85 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{18}H_{20}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 61,96; H, 5,82; N, 5,78; Encontrado: C, 61,71; H, 5,74; N, 5,71.

Ejemplo 23

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

Ejemplo 23A

(4s)-4-[5-(4-Metoxifenil)-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-metoxifenil-borónico (100 mg, 0,66 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 (t, *J*=3,4 Hz, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,42 (ddd, *J*=9,3, 2,7, 2,5 Hz, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 343 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23B

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 23A (87 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) 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 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{19}H_{22}N_2O_2S \cdot C_7H_8O_3S$: C, 60,68; H, 5,88; N, 5,44; Encontrado: C, 60,57; H, 5,87; N, 5,37.

Ejemplo 24

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

Ejemplo 24A

(4s)-4-[5-(3-Clorofenil)-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 3-clorofenil-borónico (100 mg, 0,66 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(3-Clorofenil)-tiazol-2-iloxi]-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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{18}H_{19}ClN_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}2H_2O$: C, 57,45; H, 5,28; N, 5,36; Encontrado: C, 57,13; H, 5,31; N, 5,10.

Ejemplo 25

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

Ejemplo 25A

(4s)-4-[5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-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 3-cloro-4-metoxifenil-borónico (120 mg, 0,63 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 25A (105 mg, 0,278 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{19}H_{21}ClN_2O_2S \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}2H_2O$: C, 56,50; H, 5,36; N, 5,07; Encontrado: C, 56,15; H, 5,40; N, 5,02.

Ejemplo 26

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(4-Fluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 331. Análisis calculado para

$C_{18}H_{19}FN_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 349. Análisis calculado para $C_{18}H_{18}F_2N_2OS \cdot C_7H_8SO_3$: C, 57,68; H, 5,03; N, 5,38; Encontrado: C, 55,49; H, 5,17; N, 5,14

Ejemplo 28

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-Indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 28A

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

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/NH_3) m/z= 352.

Ejemplo 28B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-Indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 28A (72 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 352 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}25H_2O$: C, 61,40; H, 5,63; N, 7,96 Encontrado: C, 61,36; H, 5,64; N, 7,86.

Ejemplo 29

1-óxido de *(4s)*-4-[5-(1*H*-Indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 368

$(M+H)^+$.

Ejemplo 30

(*4s*)-5-4-[2-(1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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-(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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 (DCI/NH_3) m/z= 368 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

(*4s*)-5-4-[2-(1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 (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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 384 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(2-Trifluorometil-1*H*-indol-5-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 (100 mg, 0,30 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 420 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{21}H_{20}F_3N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: 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-(1*H*-Indol-4-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, 0,349 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 352 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}2H_2O$: 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-(1*H*-Indol-6-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, 0,349 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 352 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}2H_2O$: 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-(1*H*-Indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 35A

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmol) y ácido 1-fenilsulfonil-1*H*-indol-3-ilborónico (220 mg, 0,72 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: MS (DCI/NH_3) m/z= 492 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-Indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 (Na_2SO_4), 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z=352 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{20}H_{21}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{17}H_{19}N_3OS \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot 0{,}2H_2O$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 304 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{17}N_2O_2S \cdot C_7H_8O_3S$: C, 58,21; H, 5,52; N, 5,90; Encontrado: C, 55,59; H, 5,18; N, 5,55.

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 304 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{17}N_2O_2S \cdot C_7H_8O_3S$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 320 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{17}N_2OS_2 \cdot C_7H_8SO_3$: C, 53,74; H, 5,13; N, 8,55; Encontrado: C, 53,51; H, 5,37; N, 10,89.

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-1*H*-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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

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

Ejemplo 41A

complejo *(4s)*-4-(5-Bromo-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 (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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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).

Ejemplo 41B

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 41A (1,35 g, 4,09 mmol) de acuerdo con el Método C: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41C

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (80 mg, 0,25

mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{11}H_{14}BrN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 44,26; H, 4,54; N, 8,60; Encontrado: C, 44,35; H, 4,58; N, 8,61.

Ejemplo 42

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

Ejemplo 42A

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

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: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 238 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42B

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: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 238 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{11}H_{15}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}3H_2O$: C, 52,10; H, 5,73; N, 10,13; Encontrado: C, 51,94; H, 5,69; N, 9,76.

Ejemplo 43

(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 ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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 $KMnO_4$.

Ejemplo 43B

complejo (4*s*)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iléster de ácido 4-clorobenzoico N-borano y

Ejemplo 43C

complejo (4*r*)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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 diasterómeros), 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). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/e 321/323 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{21}BClNO_2$: 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). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 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/NH_3) m/e 321/323 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{21}BClNO_2$: C 62,88, H 6,93, N 4,58; encontrado C 62,83, H 6,95, N 4,53.

Ejemplo 43D

complejo (4*s*)-1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-4-ol N-borano.

Una suspensión de complejo (4*s*)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d4) δ 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 $(M+H)^+$.

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×), 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: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 - 7,55 (m, 3 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/e 197/199 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43F

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

Una solución de complejo (4*s*)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43G

(4*s*)-4-(5-Fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (A-913958,0)

Una suspensión de complejo (4*s*)-4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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 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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-d4) δ ppm 1,71 (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 $C_{17}H_{19}NO_3S$: C 65,15, H 6,11, N 13,41; encontrado C 64,94, H 6,10, N 13,41.

Ejemplo 44

1-óxido de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 (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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 45A

complejo *(4r)*-4-(5-Fenil-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 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 Método A: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 45A (960 mg, 2,90 mmol) de acuerdo con el Método C: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 314 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45C

fumarato de *(4r)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{17}H_{19}NO_3S \cdot C_4H_4O_4$: C, 58,73; H, 5,40; N, 9,78; Encontrado: C, 58,79; H, 5,52; N, 9,70.

Ejemplo 46

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 46A

complejo *(4s)*-4-[5-(4-Fluorofenil)-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 (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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 47A

complejo *(4r)*-4-[5-(4-Fluorofenil)-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 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: ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47B

p-toluensulfonato de *(4r)*-4-[5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 57,21; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 55,19; H, 5,40; N, 8,02.

Ejemplo 48

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

Ejemplo 48A

2-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 ($MgSO_4$), 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,57 (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-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) 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,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 49A

complejo *(4r)*-4-[5-(3-Fluorofenil)-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 9D (203 mg, 1,38 mmol) y el producto del Ejemplo 48A (398 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el Método A: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 346 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49B

p-toluensulfonato de *(4r)*-4-[5-(3-Fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D_4)δ 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/NH_3) m/z= 332 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{18}FN_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 57,21; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 55,19; H, 5,40; N, 8,02.

Ejemplo 50

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-Indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 50A

complejo *(4s)*-4-[5-(1*H*-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-(1*H*-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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-Indol-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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}2H_2O$: C, 59,12; H, 5,42; N, 10,61; Encontrado: C, 58,77; H, 5,11; N, 10,35.

Ejemplo 51

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-Indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 51A

(4s)-4-[5-(1*H*-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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 1{,}5H_2O$: C, 56,61; H, 5,66; N, 10,16; Encontrado: C, 56,65; H, 5,49; N, 9,89.

Ejemplo 52

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-[5-(1*H*-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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 354 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 59,92; H, 5,38; N, 10,68; Encontrado: C, 56,90; H, 5,11; N, 10,13.

Ejemplo 53

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 370 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{19}H_{19}N_3OS_2.C_7H_8O_3S$: C, 57,65; H, 5,02; N, 7,76; Encontrado: C, 56,45; H, 4,59; N, 7,45.

Ejemplo 54

bis(*p*-toluensulfonato) de *(4s)*-4-[5-(Pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 54A

(4s)-4-[5-(1-Tritil-1*H*-pirazol-4-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 (120 mg, 0,38 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazol (335 mg, 0,77 mmol; JP 2005232071) de acuerdo con el Método F: ^{1}H 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), 7,16 (dd, *J*=6,8, 3,0 Hz, 6 H), 7,29 - 7,38 (m, 9 H), 7,87 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 546 $(M+H)^+$.

3/3

57911/09

423

Ejemplo 54B

bis(*p*-toluensulfonato) de *(4s)*-4-[5-(Pirazol-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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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, 2 H), 8,09 (br.s, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 304 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}N_5OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 53,03; H, 5,30; N, 14,73; Encontrado: C, 52,48; H, 5,03; N, 14,46.

Ejemplo 55

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(5-Fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 55A

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

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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

(4s)-4-(5-Fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{17}H_{19}N_3O_2S \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}5H_2O$: C, 56,45; H, 5,53; N, 8,23; Encontrado: C, 56,11; H, 5,38; N, 8,02.

Ejemplo 56

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(5-*tert*-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 56A

complejo *(4s)*-4-(5-*tert*-Butil-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 (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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56B

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(5-*tert*-Butil-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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 294 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{15}H_{23}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 56,75; H, 6,71; N, 9,02; Encontrado: C, 56,62; H, 6,81; N, 8,98.

Ejemplo 57

p-toluensulfonato de *(4r)*-4-(5-*tert*-Butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 57A

complejo *(4r)*-4-(5-*tert*-Butil-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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57B

p-toluensulfonato de *(4r)*-4-(5-*tert*-Butil-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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 294 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{15}H_{23}N_3OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 56,75; H, 6,71; N, 9,02; Encontrado: C, 54,04; H, 6,43; N, 8,41.

Ejemplo 58

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 58A

complejo *(4s)*-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 10A (100 mg, 0,599 mmol) y 2-bromo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (148 mg, 0,658 mmol; Vachl, P.; Toth,

427

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,71 (s, 1 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4)δ 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 $C_{17}H_{19}N_3O_2$: 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

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,71 (d, *J*=12,9 Hz, 2 H),

Patente de Invención

09/579 11

3/3

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{16}H_{18}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}2H_2O$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 61B (123 mg, 0,429

mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{16}H_{18}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 60,24; H, 5,71; N, 6,11; Encontrado: C, 60,36; H, 5,73; N, 6,18.

Ejemplo 62

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 62A

complejo *(4s)*-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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

(4s)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 62A (184 mg, 0,55

mmol) de acuerdo con el Método C: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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

p-toluensulfonato de *(4s)*-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 62B (138 mg, 0,430 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{16}H_{17}ClN_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 56,03; H, 5,11; N, 5,68; Encontrado: C, 56,12; H, 5,14; N, 5,65.

Ejemplo 63

p-toluensulfonato de *(4r)*-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 63A

complejo *(4r)*-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 $(M+H-BH_3)^+$.

Ejemplo 63B

(4r)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 63A (190 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el Método C: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 63B (152 mg, 0,474 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{16}H_{17}ClN_2OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0{,}4H_2O$: C, 55,22; H, 5,20; N, 5,60; Encontrado: C, 55,00; H, 5,19; N, 5,64.

Ejemplo 64

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

Ejemplo 64A

complejo *(4s)*-4-(Benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 64B

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 64A (141 mg, 0,496 mmol) de acuerdo con el Método D: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64C

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 64B (124 mg, 0,459

mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (87 mg, 0,46 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$: C, 59,98; H, 6,13; N, 6,08; Encontrado: C, 59,77; H, 6,18; N, 6,33.

Ejemplo 65

clorhidrato de *(4s)*-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Ejemplo 65A

(4s)-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Ejemplo 65B

(4r)-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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), Na_2SO_4 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 Na_2CO_3 acuoso saturado (pH 10), se extrajo con $CHCl_3$ (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*: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 264/266 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65B *(4r) estereoisómero*: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z=264 $(M+H)^+$. 266 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65C

clorhidrato de *(4s)*-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65A (100 mg, 0,38 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 264/266 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot 1{,}15HCl \cdot 1{,}65H_2O$: C, 50,13; H, 6,75; N, 12,53; Encontrado: C, 50,01; H, 6,35; N, 12,15.

Ejemplo 66

triclorhidrato de *(4r)*-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65B (100 mg, 0,38

mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 264/266 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot 3{,}15HCl \cdot 1{,}2H_2O$: C, 42,01; H, 5,93; N, 10,50; Encontrado: C, 42,29; H, 5,56; N, 10,10.

Ejemplo 67

diclorhidrato de *(4s)*-4-*N*-(6-Fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Ejemplo 67A

(4s)-4-*N*-(6-Fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 306 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67B

diclorhidrato de *(4s)*-4-*N*-(6-Fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 67A (150 mg, 0,49 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 306 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{20}H_{23}N_3 \cdot 2HCl \cdot 0{,}9H_2O$: C, 60,25; H, 7,08; N, 9,58; Encontrado: C, 60,24; H, 6,92; N, 9,47.

Ejemplo 68

diclorhidrato de *(4s)*-4-*N*-[6-(Indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-4-amina

Ejemplo 68A

(4s)-4-*N*-[6-(Indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68B

diclorhidrato de *(4s)*-4-*N*-[6-(Indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 68A (110 mg, 0,32 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 Hz1 H), 8,03 - 8,16 (m, 2 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{20}H_{23}N_3 \cdot 2HCl \cdot 2{,}5H_2O$: C, 57,14; H, 6,76; N, 12,12; Encontrado: C, 57,22; H, 6,63; N, 11,77.

Ejemplo 69

diclorhidrato de *(4s)*-4-*N*-(5-Bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Ejemplo 69A

(4s)-4-*N*-(5-Bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Se preparó a partir de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308/310 $(M+H)^+$.

Ejemplo 69B

diclorhidrato de *(4s)*-4-*N*-(5-Bromopiridin-3-il)-1-

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (50 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308/310 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}BrN_3 \cdot 2HCl \cdot 1,1H_2O$: 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[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{24}N_4 \cdot 2{,}3C_2HF_3O_2 \cdot H_2O$: 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[3,3,1,1^{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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{24}N_4 \cdot 1{,}5C_4H_4O_4 \cdot 0{,}7H_2O$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 320 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_3 \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 1{,}6H_2O$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 340/342 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{20}H_{22}N_3Cl \cdot 2{,}5C_2F_3O_2H \cdot 1{,}2H_2O$: 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-Clorofenilfen-3-il)-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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 416/418 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{26}H_{26}N_3Cl \cdot 2{,}2C_2HF_3O_2$: C, 54,76; H, 4,26; N, 6,30; Encontrado: C, 54,75; H, 4,15; N, 6,12.

Ejemplo 76

clorhidrato de *(4s)*-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 76A

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (84,2 mg, 0,51 mmol) y 3-fluoropiridina (66 μL, 0,77 mmol) de acuerdo con el Método I: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 245 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76B

clorhidrato de *(4s)*-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 76A (69,8 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 231 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 2{,}05$ 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

clorhidrato de *(4s)*-4-[(1-Oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 77A

complejo *(4s)*-4-[(1-Oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 261 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(1-Oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 77A (100,4 mg, 0,39 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot 2$ HCl·0,6 H_2O: 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 (4*r*)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 78A

complejo (4*r*)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (85,0 mg, 0,51 mmol) y 3-fluoropiridina (66 µL, 0,77 mmol) de acuerdo con el Método I: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78B

clorhidrato de (4*r*)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 78A (81,0 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 2{,}1$ 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 79A

complejo *(4s)*-4-[(2-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 79B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(2-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 79A (110,6 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 1{,}65\ HCl \cdot 0{,}4\ H_2O$: 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 80A

complejo *(4s)*-4-[(2-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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, 1 H), 8,04 (dd, *J*=4,4, 1,6 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo 80B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(2-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 80A (92,7 mg, 0,29 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 2$ HCl: C, 44,00; H, 5,01; N, 7,33. Encontrado: C, 44,00; H, 5,16; N, 7,23.

Ejemplo 81

clorhidrato de *(4s)*-4-[(4-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 81A

complejo *(4s)*-4-[(4-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 294 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 81B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(4-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 81A (88,6 mg, 0,32 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 1{,}75\ HCl \cdot 1{,}65\ H_2O$: 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

clorhidrato de *(4s)*-4-[(4-Metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 82A

complejo *(4s)*-4-[(4-Metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 259 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(4-Metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 82A (46,0 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 245 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{15}H_{20}N_2O \cdot 2\ HCl \cdot 1{,}15\ H_2O$: 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 83A

complejo *(4s)*-4-{[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83B

clorhidrato de *(4s)*-4-{[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 83A (76,3 mg, 0,24 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 299 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{15}H_{17}F_3N_2O \cdot 1{,}15\ HCl \cdot 0{,}55\ H_2O$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 84A

complejo *(4s)*-4-[(5-Fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 263 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 84A (105,8 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 249 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}FN_2O \cdot 1{,}85$ 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 85A

complejo *(4s)*-4-[(5-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 279 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 85A (57,7 mg, 0,21 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 2$ 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.

Ejemplo 86

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 86A

complejo *(4s)*-4-[(5-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 86A (105,1 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1,85$ HCl: C, 44,54; H, 5,06; N, 7,42. Encontrado: C, 44,51; H, 4,99; N, 7,36.

Ejemplo 87

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 87A

complejo *(4s)*-4-[(5-Iodopiridin-3-il)oxi]-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 3-fluoro-5-iodopiridina (186,1 mg, 0,84 mmol) de acuerdo con el Método I: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 371 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Iodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 87A (67,3 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 357 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}IN_2O \cdot 2,25$ HCl: C, 38,30; H, 4,62; N, 6,34. Encontrado: C, 38,37; H, 4,43; N, 6,39.

Ejemplo 88

clorhidrato de 5-[*(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-4-iloxi]nicotinamida

Ejemplo 88A

complejo 5-[*(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 288 $(M+H)^+$.

Ejemplo 88B

clorhidrato de 5-[*(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-4-iloxi]nicotinamida

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 88A (16,9 mg, 0,059 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 274 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot 2{,}65$ HCl: C, 48,70; H, 5,90; N, 11,36. Encontrado: C, 48,45; H, 6,17; N, 11,44.

Ejemplo 89

clorhidrato de *(4s)*-4-{[5-(1H-Pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 89A

complejo *(4s)*-4-{[5-(1-Tritil-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 (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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 539 $(M-BH_3+H)^+$.

Ejemplo 89B

clorhidrato de *(4s)*-4-{[5-(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 89A (47,0 mg, 0,085 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 297 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{20}N_4O \cdot 2\,HCl \cdot 2\,H_2O$: 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 325 $(M+H)^+$.

Ejemplo 90B

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 311 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{18}H_{22}N_4O \cdot 2\ HCl \cdot 1{,}55\ H_2O$: 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.

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

Se suspendieron 3-Bromo-5-fluoropiridina (300 mg, 1,705 mmol), 1H-

pirazol (180 mg, 2,64 mmol), acetilacetonato 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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_8H_6FN3 \cdot 0,15CH_3OH$: 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

El producto del Ejemplo 10A (23,7 mg, 0,142 mmol) y tert-butóxido 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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{17}H_{20}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1{,}6\ H_2O$: 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.

Ejemplo 92

clorhidrato de *(4s)*-4-{[5-(4-Clorofenil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 92A

complejo *(4s)*-4-{[5-(4-Clorofenil)piridin-3-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 355 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92B

clorhidrato de *(4s)*-4-{[5-(4-Clorofenil)piridin-3-il]oxi}-1-

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 92A (52,4 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 341 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{20}H_{21}ClN_2O \cdot 2$ HCl·1,5 H_2O: 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 93

clorhidrato de *(4s)*-4-(3,4'-Bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 93A

5-Fluoro-3,4'-bipiridina

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 93B

complejo *(4s)*-4-(3,4'-Bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 93C

clorhidrato de *(4s)*-4-(3,4'-Bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 93B (141,8 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 3\ HCl \cdot 2\ H_2O$: C, 50,40; H, 6,23; N, 9,28. Encontrado: C, 50,70; H, 6,23; N, 9,23.

Ejemplo 94

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 94A

complejo *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 94B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 94A (24,0 mg, 0,074 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95

clorhidrato de *(4r)*-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplos 95A1, 95A2, 95A3, y 95A4

complejo *(4s)*-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A1),

complejo *(4r)*-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A2),

complejo *(4s)*-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A3), y

complejo *(4r)*-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A4)

Una solución del producto del Ejemplo 9A (mezcla de diasterómeros

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,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A1); complejo *(4r)*-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A2); complejo *(4s)*-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A3); y complejo *(4r)*-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano (95A4).

Ejemplo 95B

(4r)-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 265/267 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95C

Clorhidrato de *(4r)*-4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 265, 267 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}N_2ClO \cdot 1,5HCl$: C, 52,64; H, 5,84; N, 8,77; encontrado C, 52,44; H, 5,86; N, 8,68.

Ejemplo 96

clorhidrato de *(4s)*-4-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 96A

complejo *(4s)*-4-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 96A (111,3 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1,2$ 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,$1^{3,7}$]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo

Ejemplo 97A

complejo 5-[*(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 287 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 97B

clorhidrato de 5-[*(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 256 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{15}H_{17}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$: 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.

Ejemplo 98

(*4s*)-4-[(5-Tien-2-ilpiridin-2-il)oxi]-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 (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 Método H: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 313 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99

diclorhidrato de (*4s*)-4-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 15B (165 mg, 0,623 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 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/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: 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,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 1{,}17C_2HF_3O_2$: C, 61,05; H, 5,09; N, 8,78; encontrado C, 60,98; H, 4,98; N, 8,75.

Ejemplo 101

triclorhidrato 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 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 (m, 1 H), 8,62 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 3HCl \cdot 0,3H_2O$: C, 57,42; H, 5,83; N, 9,13; encontrado C, 57,46; H, 5,98; N, 9,01.

Ejemplo 102

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 346 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2,2H_2O$: C, 57,69; H, 6,47; N, 9,17; encontrado C, 57,35; H, 6,26; N, 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

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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), 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/NH_3) m/e= 362 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 58,64.; H, 6,02; N, 9,29; encontrado C, 58,64; H, 5,99; N, 9,11.

Ejemplo 104

trifluoroacetato de *(4r)*-4-[6-(Benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 347 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot 1{,}15C_2HF_3O_2$: C, 61,12; H, 4,89; N, 5,87; encontrado C, 60,98; H, 4,74; N, 5,87

Ejemplo 105

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5,6-Dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 105A

complejo *(4s)*-4-[(5,6-Dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 401 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5,6-Dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 105A (142,3 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 387 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{16}Br_2N_2O \cdot 1,5$ HCl: C, 37,98; H, 3,98; N, 6,33. Encontrado: C, 37,98; H, 4,07; N, 6,30.

Ejemplo 106

clorhidrato de *(4s)*-4-(Piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 106A

complejo *(4s)*-4-(Piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 260 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 106B

clorhidrato de *(4s)*-4-(Piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 106A (53,7 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 231 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 2$ 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 107

diclorhidrato de *(4s)*-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 95A3 complejo *(4s)*-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 249 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}N_2FO \cdot 2{,}9HCl \cdot H_2O$: C, 45,20; H, 5,93; N, 7,53; encontrado C, 45,29; H, 6,11; N, 7,48.

Ejemplo 108

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 108A

complejo *(4s)*-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 338 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 108B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 108A (151,9 mg, 0,47 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1{,}15$ HCl: C, 47,89; H, 5,21; N, 7,98. Encontrado: C, 47,91; H, 5,14; N, 7,84.

Ejemplo 109

clorhidrato de *(4s)*-4-[(4-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 109A

complejo *(4s)*-4-[(4-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 338 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 109B

clorhidrato 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 309 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}BrN_2O \cdot 1{,}15$ HCl: C, 47,89; H, 5,21; N, 7,98. Encontrado: C, 47,99; H,

5,06; N, 7,82.

Ejemplo 110

clorhidrato de *(4s)*-4-(3,3'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 110A

complejo *(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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 322 $(M+H)^+$.

Ejemplo 110B

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$: 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 111

clorhidrato de *(4s)*-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 111A

6-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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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 111B

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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), 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 111C

clorhidrato 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1{,}8\ HCl \cdot 1{,}45\ H_2O$: 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 112

clorhidrato de (*4r*)-4-(3,4'-Bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 112A

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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), 7,46-7,48 (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 112B

clorhidrato 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 2{,}4\ HCl \cdot 2{,}25\ H_2O$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 113A

complejo *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 113A (58,5 mg, 0,18 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 114A

complejo *(4s)*-4-{[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 568 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 114B

clorhidrato de *(4s)*-4-{[5-(1H-Pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 114A (44,4 mg, 0,080 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{20}N_4O \cdot 2\ HCl \cdot 1{,}15\ H_2O$: 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,$1^{3,7}$]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida

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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115B

fumarato de 6-[*(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida

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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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, $C_4H_4O_4$), 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

$(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_2 \cdot 1{,}05C_4H_4O_4$: C, 61,54; H, 5,59; N, 11,86; Encontrado: C, 61,40; H, 5,76; N, 11,78.

Ejemplo 116

clorhidrato de *(4s)*-4-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 116A

complejo *(4s)*-4-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (82,8 mg, 0,50 mmol) y 4-bromo-2-cloropiridina (85 µL, 0,77 mmol) de acuerdo con el Método I: ^{1}H 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/NH_3) 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: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 265 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}ClN_2O \cdot 2\ HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: 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: ^{1}H 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/NH_3) 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: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 246 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{19}N_3O \cdot 2{,}25$ 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: ^{1}H 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/NH_3) m/z= 246 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118B

clorhidrato de *(4s)*-4-(Pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 118A (61,6 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 232 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{13}H_{17}N_3O \cdot HCl \cdot 0{,}1\ H_2O$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 119A

complejo *(4s)*-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 339 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 119B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 119A (20,4 mg, 0,063 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 310 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{13}H_{16}BrN_3O \cdot HCl$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 120A

complejo *(4s)*-4-(Pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 261 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 120B

clorhidrato de *(4s)*-4-(Pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 120A (91,5 mg, 0,37 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 232 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{13}H_{17}N_3O \cdot 2$ 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

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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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, $C_4H_4O_4$), 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

(4s)-4-[(6-Cloropirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

El producto del Ejemplo 10B (73 mg, 0,437 mmol) y tert-butóxido 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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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, $C_4H_4O_4$), 7,10 (d, *J*=0,9 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 266 $(M+H)^+$.

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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) 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,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-D) δ 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,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{16}H_{19}N_5O \cdot 0{,}5H_2O$: 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 125A

4-Cloro-6-(piridin-4-il)pirimidina

Un tubo sellado se cargó con 4,6-dicloropirimidina (252 mg, 1,690 mmol), 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 flash en gel de sílice para dar el compuesto del título: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 125B

(4s)-4-[(6-Piridin-4-ilpirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,74 (s ancho, 1 H), 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 126

clorhidrato de *(4s)*-4-(Pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 126A

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (82,5 mg, 0,49 mmol) y 2-cloropirazina (80 µL, 0,91 mmol) de acuerdo con el Método I: MS (DCI/NH_3) m/z= 261 $(M+NH_3-H)^+$.

Ejemplo 126B

clorhidrato de *(4s)*-4-(Pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 126A (18,2 mg, 0,074 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 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/NH_3) m/z= 232 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{13}H_{17}N_3O \cdot 1{,}32$ HCl: C, 55,88; H, 6,61; N, 15,04. Encontrado: C, 56,22; H, 6,43; N, 14,68.

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/NH_3) m/z= 275 $(M+NH_3-H)^+$.

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 ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 5,53 (t, *J*=3,22, mayoritario) y 5,42 (t, *J*=3,39, minoritario)]. MS (DCI/NH_3) m/z= 246 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 1{,}5HCl \cdot 0{,}65\ H_2O$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) 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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 308 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{19}H_{21}N_3O$ 1,25HCl·H_2O: 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 129

clorhidrato de (*4r*)-4-(1,3-Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 129A

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

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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 251 $(M+H)^+$.

Ejemplo 129B

clorhidrato de (*4r*)-4-(1,3-Tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 129A (125,7 mg, 0,50 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 237 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{12}H_{16}N_2OS$·1,91 HCl: C, 47,11; H, 5,90; N, 9,16. Encontrado: C, 47,47; H, 5,51; N, 9,10.

Ejemplo 130

tosilato de (*4r*)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Ejemplos 130A1 y 130A2

(*4r*)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano (130A1) y

(*4s*)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 diasterómeros de complejo N-borano. Los diasterómeros 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 títulos 130A1 y 130A2. Producto minoritario 130A1: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 315, 317 $(M+H)^+$. Producto mayoritario 130A2: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,67 (s, 1 H), 1,85 (s, 1 H), 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/NH_3) m/e= 315, 317 $(M+H)^+$.

Ejemplo 130B

tosilato de (*4r*)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

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: ^{1}H

RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 315, 317 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{12}H_{15}N_2BrOS \cdot C_7H_8O_3S$: 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: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) 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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 397 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{19}H_{19}F_3N_2O_2S \cdot 1,15\ HCl \cdot 0,35\ HCl$: 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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 133

4-{2-[*(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 134

tosilato de (*4s*)-4-(5-(Piridin-3il)-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 314 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

tosilato de (*4r*)-4-(5-(Piridin-3il)-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/e= 314 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{19}N_3OS \cdot 1{,}05C_7H_8O_3S$: C, 59,18; H, 5,59; N, 8,50; encontrado C, 59,02; H, 5,43; N, 8,55.

Ejemplo 136

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 136A

complejo *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-il-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 (95,2 mg, 0,29 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (59,2 mg, 0,48 mmol) de acuerdo con el Método K: ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo-D) δ 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/NH_3) m/z= 329 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136B

clorhidrato de *(4s)*-4-[(5-Pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 136A (17,3 mg, 0,053 mmol) de acuerdo con el Método J: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 315 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{16}H_{18}N_4OS \cdot 2$ HCl: C, 49,62; H, 5,20; N, 14,46. Encontrado: C, 49,86; H, 5,23; N, 14,26.

Ejemplo 137

(4s)-4-{[5-(2-Metoxipirimidin-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 (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.

T 9
S2911/09
497

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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{17}H_{20}N_4O_2S \cdot 1,3$ HCl: C, 52,11; H, 5,48; N, 14,30; Encontrado: C, 52,08; H, 5,52; N, 14,33.

Ejemplo 138

(4s)-4-{[5-(2-Pirrolidin-1-ilpirimidin-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 µmol) 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 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 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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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

(4s)-4-{[5-(6-Piperazin-1-ilpiridin-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 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 procesó como se describe en el Método H para dar la sal tosilato: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{21}H_{27}N_5OS \cdot 2{,}75TsOH$: C, 55,50; H, 5,67; N, 8,04; Encontrado: C, 55,31; H, 5,88; N, 7,93.

Ejemplo 140

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

El producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,304 mmol), 1H-pirazol (32,1 mg, 0,471 mmol), acetilacetonato 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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{15}H_{18}N_4OS \cdot 1,2HCl$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 141A

complejo *(4s)*-4-{[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 presión reducida, y el material resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-D) δ 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 $(M-BH_3+H)^+$.

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: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-D) δ 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 frita 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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{18}H_{24}N_4OS \cdot 2{,}75HCl \cdot 0{,}7H_2O$: 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.

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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{19}H_{26}N_4OS \cdot 1HCl \cdot 0{,}25H_2O$: 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.

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

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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{15}H_{18}N_4OS \cdot 2HCl$: 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.

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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{17}H_{20}N_4O_2S \cdot 1,5HCl$: C, 51,16; H, 5,43; N, 14,04; Encontrado: C, 51,42; H, 5,19; N, 13,81.

Ejemplo 145

(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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{15}H_{17}N_3O_2S \cdot 2{,}95HCl \cdot 0{,}45NH_4Cl$: 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,$1^{3,7}$]decano

Ejemplo 147A

complejo *(4s)*-4-[(4-Bromo-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 10A (600 mg, 3,59 mmol) y 2,4-dibromotiazol (1047 mg, 4,31 mmol) de acuerdo con el Método B: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 147B

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 147A (455 mg, 1,38 mmol) de acuerdo con el Método C: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{12}H_{15}BrN_2OS \cdot 0{,}3H_2O$: C, 44,95; H, 4,90; N, 8,74; Encontrado: C, 44,78; H, 4,62; N, 8,60.

Ejemplo 148

(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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; $C_4H_4O_4$), 6,93 (s, 1 H). MS (ESI) m/z = 315/317 $(M+H)^+$. Análisis calculado para $C_{12}H_{15}BrN_2OS \cdot 1,15C_4H_4O_4$: 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[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 149A

complejo *(4s)*-4-[(4-Cloro-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 10A (66 mg, 0,395 mmol) y 2,4-diclorotiazol (66,9 mg, 0,435 mmol) de acuerdo con el Método B: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z = 300 $(M+NH_2)^+$.

Ejemplo 149B

(4s)-4-[(4-Cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{12}H_{15}ClN_2OS \cdot 1{,}0HCl$: 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.

Ejemplo 150

(4s)-4-{[4-(1H-Pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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 µmol), 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 × 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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{15}H_{18}N_4OS \cdot 2{,}2TsOH \cdot 0{,}7H_2O$: C, 52,63; H, 5,37; N, 8,07; Encontrado: C, 52,46; H, 5,19; N, 8,21.

Ejemplo 151

(4s)-4-[(4-Fenil-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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 µmol) 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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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,$1^{3,7}$]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 µmol) 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 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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) 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 $C_{17}H_{19}N_3OS \cdot 2,15HCl \cdot 2,35H_2O$: 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 µmol) 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 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 para dar el compuesto del título: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) 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

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 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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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; $C_4H_4O_4$), 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

$C_{18}H_{20}N_4O_2S \cdot 1{,}55C_4H_4O_4 \cdot 1{,}65H_2O$: 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,$1^{3,7}$]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-clorooxazol-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: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ 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/NH_3) m/z = 274 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 155B

2-[(*4s*)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 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; $C_4H_4O_4$), 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,$1^{3,7}$]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida

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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 156B

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

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: ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-D4) δ 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 $C_{19}H_{21}N_3O_3 \cdot 0{,}05H_2O$:

C, 67,06; H, 6,25; N, 12,35; Encontrado: C, 66,77; H, 6,04; N, 12,73.

Ejemplo 157

(*4s*)-4-{[5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi}-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H-RMN (DMSO-*d*6) δ8,02 (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%).

Ejemplo 158

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

Ejemplo 158A

2-(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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decan-4-amina hemihidrato

Se agregó piridin-3-amina (143 mg, 1,52 mmol) a una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z 230 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{14}H_{19}N_3 \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot 0{,}5\ H_2O$: C, 57,71; H, 6,23; N, 7,21. Encontrado: C, 57,78; H, 6,03; N, 7,19.

Ejemplo 160

4-metilbencensulfonato de *(4s)*-N-(5-Bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3 m/z 342/344/346 $(M+H)^+$; Análisis calculado para $C_{14}H_{17}N_3ClBr \cdot C_7H_8O_3S$: 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[3,3,1,1^{3,7}]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: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$.

Ejemplo 162

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

Ejemplo 162A

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

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 65A (150 mg, 0,569 mmol) y ácido 1-fenilsulfonil-1*H*-indol-3-ilborónico (350 mg, 1,2 mmol; Aldrich) de acuerdo con el Método E: MS (DCI/NH_3) m/z= 485 $(M+H)^+$.

Ejemplo 162B

(*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 secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar la base libre del compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, metanol-D4) δ 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/NH_3) m/z= 345 $(M+H)^+$.

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 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 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 polvo; la malta; la gelatina; el talco; la manteca de cacao y las ceras para supositorios; los aceites, tales como el aceite de maní, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; los glicoles; tales como un propilenglicol; los ésteres, tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; el agar; los agentes amortiguadores, tales como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; el ácido algínico; el agua libre de pirógeno; la solución salina isotónica; la solución de Ringer; el alcohol etílico; y las soluciones amortiguadoras de fosfato; 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, intracistérnica, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un rocío oral o nasal. El término "por vía parenteral", como se lo usa en la presente, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para 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, parabenes, 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, bencensulfonico, 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, 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 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 farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos térreos, tales como sales de sodio, litiol, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, y semejantes. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y semejantes.

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

El término "prodroga farmacéuticamente aceptable" o "prodroga", como se lo usa en la presente, representa aquellas prodrogas de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable, y son 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 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

Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de

esta invención como ligandos del nAChR α7, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [^{3}H]-metilicaconitina (MLA) o el ensayo de unión a [^{3}H]-DPPB. Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de esta invención como ligandos del nAChR α4β2, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [^{3}H]-cistina, que se realizó como se describirá a continuación.

Unión de [^{3}H]-citisina

La unión al subtipo del nAChR α4β2 se determinó de acuerdo con condiciones que fueron modificadas a partir de los procedimientos que se describen en Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [^{3}H]-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/$CaCl_2$ 2 mM/$MgCl_2$ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron muestras que contenían 100-200 µg de proteína 0,75 nM, [3H]-citisina 0,75 nM (30 C_i/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science 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, 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/$CaCl_2$ 2 mM/$MgCl_2$ 2 mM). Se agregó un cóctel de centelleo Packard

MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad, y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de la IC_{50} se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC_{50}, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D]$.

Unión de [^{3}H]-metillicaconitina (MLA)

La unión al subtipo del nAChR α7 se determinó de acuerdo con condiciones que fueron similares a las usadas para el ensayo de unión a [^{3}H]-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/$CaCl_2$ 2 mM/$MgCl_2$ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 22°C). Se incubaron muestras que contenían 100-200 µg de proteína, [3H]-MLA 5 nM (25 C_i/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science 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 MLA 10 µM. La radiactividad unida se aisló por medio de una filtración al vacío sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas con BSA AL 2%, usando un aparato de filtración de 96 cavidades (Packard Instruments, Meriden, CT), y luego se lavó rápidamente con 2 ml de BSS helado. Se agregó un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 µl) a cada cavidad. y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de IC_{50} se determinaron por medio de una regresión no lineal con el software Microsoft Excel®. Los valores

de K_i se calcularon a partir de las IC_{50}, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D]$.

Unión de [^{3}H]-DPPB

La unión de ioduro de [^{3}H]-DPPB, [^{3}H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano al subtipo del nAChR α7 se determinó usando fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo o corteza humana (ABS Inc., Wilmington, DE). Se descongelaron pellets a 4°C, se los lavó y se los resuspendió con un dispositivo Politron con un ajuste de 7, en 30 volúmenes de amortiguador de BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 2 mM y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de los compuestos de prueba que contenían 100-200 µg de proteína y [^{3}H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs), en un volumen final de 500 µl, durante 75 minutos a 4°C, por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de metillicaconitina 10 µM. La radiactividad unida se recolectó sobre placas de cosecha FB Millipore MultiScreen® preembebidas con PEI al 0,3%, usando un cosechador de células Packard, se lavó con 2,5 ml de amortiguador helado, y se determinó la radiactividad usando un contador beta para microplacas Packard TopCount. Los valores de IC_{50} se determinaron por medio de una regresión no lineal, con Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de las IC_{50}, usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = IC_{50}/(1+[Ligando]/K_D]$. Se obtuvo [^{3}H]-DPPB de acuerdo con los procedimientos de preparación que se describirán a continuación.

Preparación de ioduro de [metil-^{3}H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano

El compuesto ioduro de [metil-^{3}H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano usado en el ensayo de unión de [^{3}H]-DPPB anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

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

Se agregó trietilamina (20 ml) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 ml), y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó al vacío, para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (3,00 g). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con elución con acetato de etilo, para proveer más producto (0,41 g, rendimiento total de 3,41 g, 56%): MS (DCI/NH3) m/z 353 (M+H)+.

Paso 2: Preparación de 5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano de (S,S)-2-metilo

El producto obtenido en el paso 1 (3,41 g, 9,7 mmol) se disolvió en ácido fórmico (20 ml) y se trató con formalina (37% en peso, 1,0 g, 12,3 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora, y la solución marrón se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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)+.

Paso 3: Preparación de ioduro de [^{3}H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano ([^{3}H]-DPPB)

Se combinó ioduro de [^{3}H]metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 ml, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) con una solución del producto obtenido en el paso 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 mmol en 0,45 ml). 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.

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

Se evaporaron aproximadamente 7 mCi de [^{3}H]-DPPB hasta la sequedad, y se disolvió el residuo en un total de aproximadamente 4,5 ml de acetonitrilo: agua: TFA (15:85:0,1). Se aplicaron aproximadamente 0,9 ml por inyección en una columna Fenomenex Luna C18(2) (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.

PASO 5: DETERMINACIÓN DE LA PUREZA Y LA ACTIVIDAD

ESPECÍFICA

El compuesto [^{3}H]-DPPB se evaluó usando un sistema de HPLC Agilent serie 1100, que consistió de una bomba cuaternaria, un 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 $C^{18}(2)$ (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 [^{3}H]-MLA, y muchos presentaron un valor de K_i inferior a 1 micromolar. Otros compuestos preferidos presentaron valores de unión a [^{3}H]-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 $\alpha7$ en comparación con los receptores $\alpha4\beta2$. 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 [^{3}H]-cistina, de

modo que en la fórmula D = K_i ^{3}H-cistina/K_i MLA, D fuera superior a aproximadamente 50. Como alternativa, el valor de K_i medido en el ensayo de [^{3}H]-DPPB puede usarse en lugar de K_i MLA, de modo que en la fórmula D' = K_i ^{3}H-cistina/K_i [3H]-DPPB, D' sea superior a aproximadamente 50.

Los compuestos de la invención son ligandos de nAChR α7 y/o α4β2 que modulan la función de nAChR α7 y/o α4β2 al alterar la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean por completo la acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR α7, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor nicotínico α7 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 α7. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar y prevenir los trastornos modulados por el nAChR α7. Típicamente, estos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente el receptor nAChR α7 en un mamífero, preferiblemente administrando un compuesto o una composición de la invención, sola o en combinación con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico. Además, algunos compuestos de la invención poseen afinidad por los nAChR α4β2 además de los nAChR α7,

y también se espera que algunos compuestos selectivos con afinidades dobles por ambos subtipos de receptores tengan efectos beneficiosos.

Los compuestos de la invención, incluyendo, sin limitaciones, los que se especificaron en los ejemplos, poseen afinidad por los nAChR, y más particularmente los nAChR α7. Como ligandos de los nAChR α7, 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 α7.

Por ejemplo, se ha demostrado que el nAChR α7 tiene una fùnción 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 α7 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 α7 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 α7 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 α7 bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Por ende, los ligandos selectivos que mejoran la actividad α7 pueden contrarrestar los déficits debidos a la enfermedad de Alzheimer y 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 α7 en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003; Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (activación) constituyen una característica de la esquizofrenia. Estos déficits pueden normalizarse con ligandos nicotínicos que operan sobre el nAChR α7 (Adler L. E. et al., *Esquizofrenia Bull.* 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Por consiguiente, los ligandos de α7 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 α7 (Heeschen, C. et al, *J. Clin. Invest.* 110: 527-536, 2002). Por ello, los ligandos de nAChR que son selectivos para el subtipo α7 presentan un mayor potencial de angiogénesis, con un perfil de efectos secundarios mejorado.

Una población de nAChR α7 en la médula espinal modula la transmisión serotonérgica 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 α7 presentan potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, y también estados de dolor crónico, incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más aún, los nAChR α7 se expresan en la superficie de los macrófagos primarios que están relacionados con la respuesta de inflamación, y dicha activación del receptor α7 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 α7 presentan potencial para el 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 transplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con el transplante de órganos, el shock séptico, el síndrome de shock tóxico, el síndrome de sepsis, la depresión y la espondilitis reumática.

La reacción del acrosoma del esperma de mamífero es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el esperma. Se ha demostrado que la activación de un nAChR α7 sobre la célula del esperma es esencial para la reacción del acrosoma (Son, J.H. y Meizel, S. *Biol. Reproducto.* 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos para α7 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.

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 α7. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Por consiguiente, los activadores de los receptores α7 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 α7 y un antipsicótico atípico presentaría una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de los antipsicóticos atípicos apropiados incluyen, sin limitaciones, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y semejantes.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las

542

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 α7 que modulan la función de los nAChR α7 al alterar la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean por completo la

acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR α7, o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor α7 también desencadena procesos de señalización clave que comprenden diversas quinasas y fosfatasas, e interacciones de entre proteínas que son importantes debido a sus efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción de genes y la modificación de enfermedades. Por ello, la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero provee un método para modular selectivamente los efectos de α4β2, α7, o ambos receptores nicotínicos de acetilcolina α4β2 y α7.

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 transplantes de órganos, la enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, la enfermedad inmune crónica asociada con el transplante 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,$1^{3,7}$]decano L-bitartrato anhidrato

La base libre de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 μL 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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano sólido (60 mg) se suspendió en agua (500 μL) a temperatura ambiente. El hidrato de L-bitartrato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo C

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano fosfato diácido anhidrato

La base libre de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano (20 mg, 0,064 mmol) se disolvió en 1,0 mL de metanol. Mientras tanto, se diluyeron 5 μL de ácido fosfórico 85% (0,073 mmol) con 245 μL 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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano fosfato diácido hidrato

El fosfato diácido de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo E

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano bisuccinato anhidrato

La base libre de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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 μL 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,$1^{3,7}$]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.

Ejemplo F

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano bisuccinato hidrato

El anhidrato de bisuccinato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano sólido (25 mg) se suspendió en 100 μL de agua a temperatura ambiente. El hidrato de bisuccinato de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo G

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano (40 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 2,0 mL de etanol 200 proof. Una solución de HCl concentrada (5N, 30 μL, 0,15 mmol) se diluyó con 220 μL 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,$1^{3,7}$]decano con agitación. El vial 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,$1^{3,7}$]decano tetrahidrato, se utilizó el sobrenadante obtenido del experimento anterior. El solvente se dejó evaporar lentamente. Se formaron cristales del clorhidrato tetrahidrato al dejarse en reposo.

Ejemplo H

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]decano tetrahidrato sólido, 50 mg, en 200 µL de agua. El clorhidrato de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano sesquihidrato cristalizó al dejarse en reposo.

Ejemplo I

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano citrato diácido

La base libre de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalizó al dejarse en reposo.

Para preparar un cristal de citrato diácido de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, se disolvió citrato diácido de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]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[3,3,1,1^{3,7}]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[3,3,1,1^{3,7}]decano citrato monoácido

La base libre de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (62 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 1,5 mL de metanol. Se disolvió cítrico ácido (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[3,3,1,1^{3,7}]decano con agitación. El citrato monoácido de *(4s)*-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalizó al dejarse en reposo con agitación.

Ejemplo K

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano base libre

Para preparar un cristal de base libre de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, se disolvió base libre de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (13 mg) en 1,0 mL de 2-propanol. El solvente se dejó evaporar lentamente. Se formaron cristales de

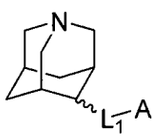
base libre de *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano al dejarse en reposo.

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

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 $-C(O)NR_a-$;

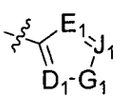
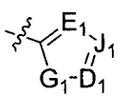
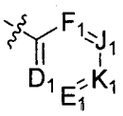
L_3 es un enlace, -O-, $-NR_a-$ o $-CH_2-$; y

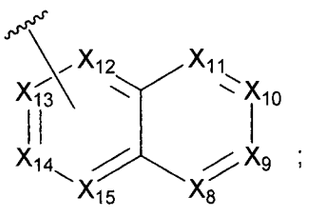
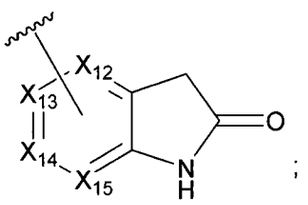
R_a es hidrógeno o alquilo.

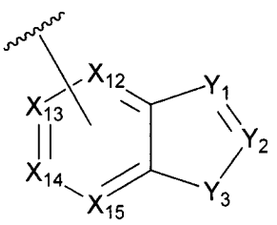
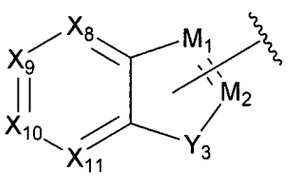
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

A es Ar_1.

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


; or

;

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, alcoxicarbonilo, 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, alcoxicarbonilo, 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

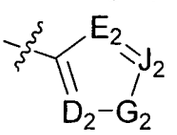
L_1 es $-NR_a-$.

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

A es $-Ar_2- L_2-Ar_3$.

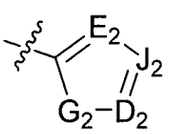
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

Ar_2 es un grupo seleccionado entre



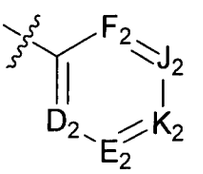
(i)

;



(ii)

; or



(iii)

;

D_2, E_2, F_2, J_2, y K_2 son en forma independiente entre sí $-CT_2$ o N;

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

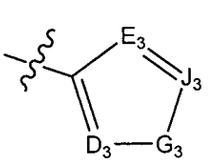
en cada grupo de (i), (ii), y (iii), un sustituyente representado por T_2, o R_{2a} donde R_{2a} es T_2, es $-L_2-Ar_3$ y los otros sustituyentes representados por T_2 son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, nitro, o $-NR_bR_c$;

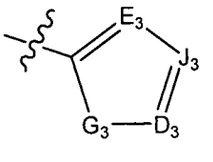
R_{2a} es hidrógeno, alquilo, o T_2; y

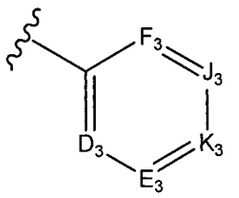
R_b y R_c son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo o alquilcarbonilo.

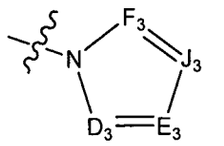
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE

Ar_3 es un grupo seleccionado entre

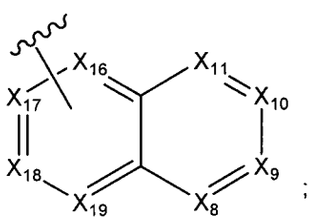


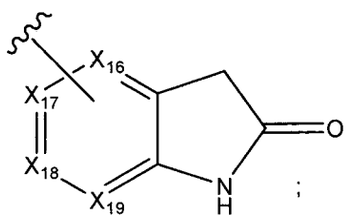
;


;


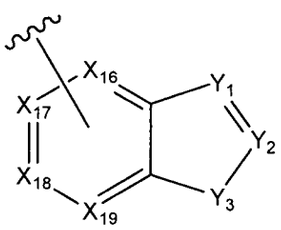
;


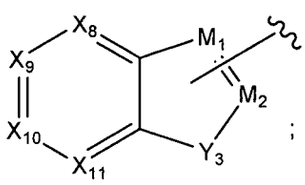
;



;


;



; or


;

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 $-CR_3$ o N;

X_{16}, X_{17}, X_{18}, X_{19}, M_1, y M_2 son en forma independiente entre sí $-CR_3$, N, o C;

G_3 es O, $-NR_{3a}$, o S;

Y_1 es $-CR_3$ o N;

Y_2 es $-CR_3$ o N;

Y_3 es NH, O, o S;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, nitro, R_eR_fN-, 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, alcoxicarbonilo, 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 $-NR_a-$; y

L_2 es un enlace.

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

L_1 es –O-; y

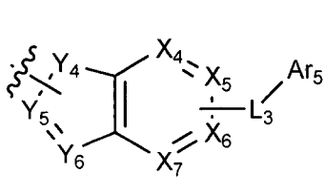
L_2 es un enlace.

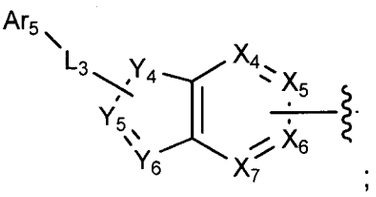
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

A es $-Ar_4-L_3-Ar_5$.

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

$-Ar_4-L_3-Ar_5$ es



or


;

Y_4 es $-NR_{4a}$, O o S;

Y_5 es N, C o $-CR_4$;

Y_6 es N, C o $-CR_4$;

con la condición de que uno de Y_5 y Y_6 es C;

R_4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, 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, alcoxicarbonilo 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;

X_4 es N, C, o $-CR_{X4}$;

X_5 es N, C, o $-CR_{X5}$;

X_6 es N, C, o $-CR_{X6}$;

X_7 es N, C, o $-CR_{X7}$;

con la condición de que sólo uno de X_4, X_5, X_6, o X_7 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-(1*H*-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano;

(4r)-4-[6-(1*H*-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;

(4r)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-óxido de *(4s)*-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;

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

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

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

(4s)-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;

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

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

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

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

(4r)-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 α7, receptores nicotínicos de acetilcolina α4β2, o receptores nicotínicos de acetilcolina α7 y α4β2, donde la condición, el trastorno o el deficit 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

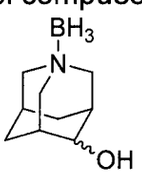
abstinencia de la nicotina, el trastorno eszquizoafectivo, los trastornos bipolares y maníacos, la función disminuida del CNS asociada con lesiones cerebrales traumáticas, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, y el dolor neuropático.

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.

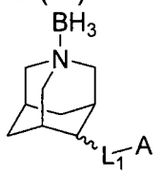
19. Un método para utilizar el compuesto de fórmula (V)



(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;

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.

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

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

complejo *(4s)*-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

complejo *(4r)*-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;

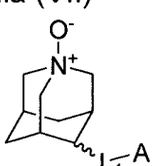
complejo *(4r)*-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano N-borano;

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)



(VII) ;

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;

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.

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-(1*H*-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 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.

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 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 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 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;

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±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 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;

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±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 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;

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±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;

citrato 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±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 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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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,$1^{3,7}$]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 α es 70,145(4)°, β es 81,691(4)°, y γ 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,$1^{3,7}$]decano que comprende recristalizar *(4s)*-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano en ácido cítrico y metanol.

FIGURA 1

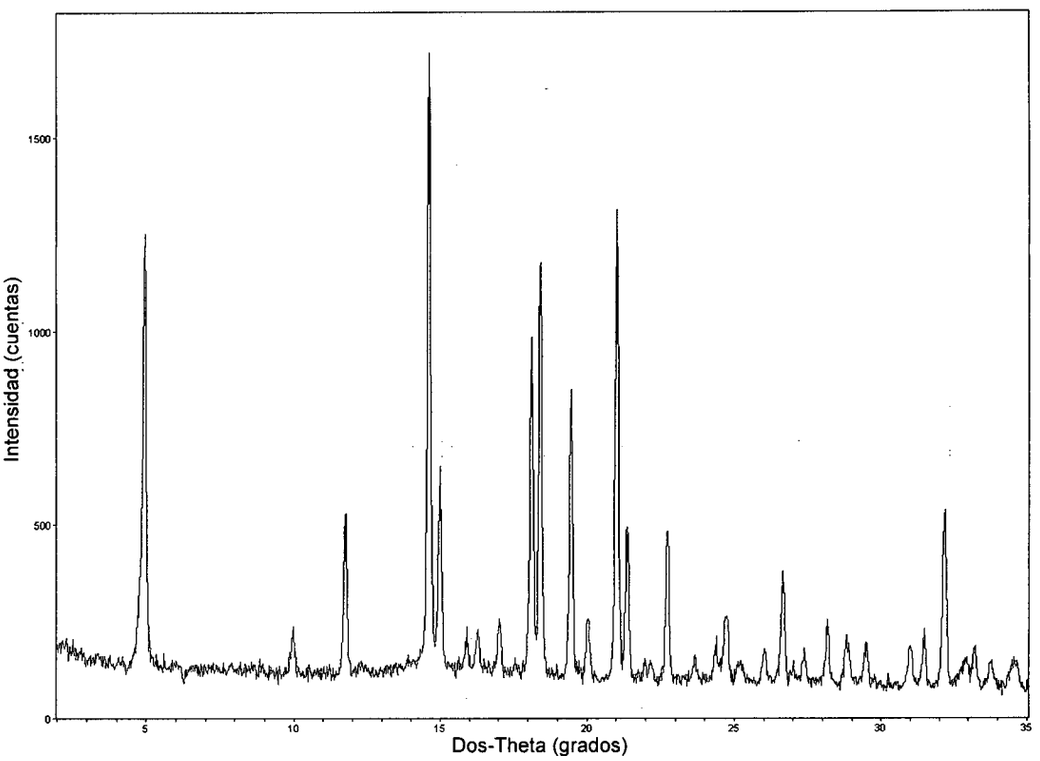

Intensidad (cuentas)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Dos-Theta (grados)

FIGURA 2

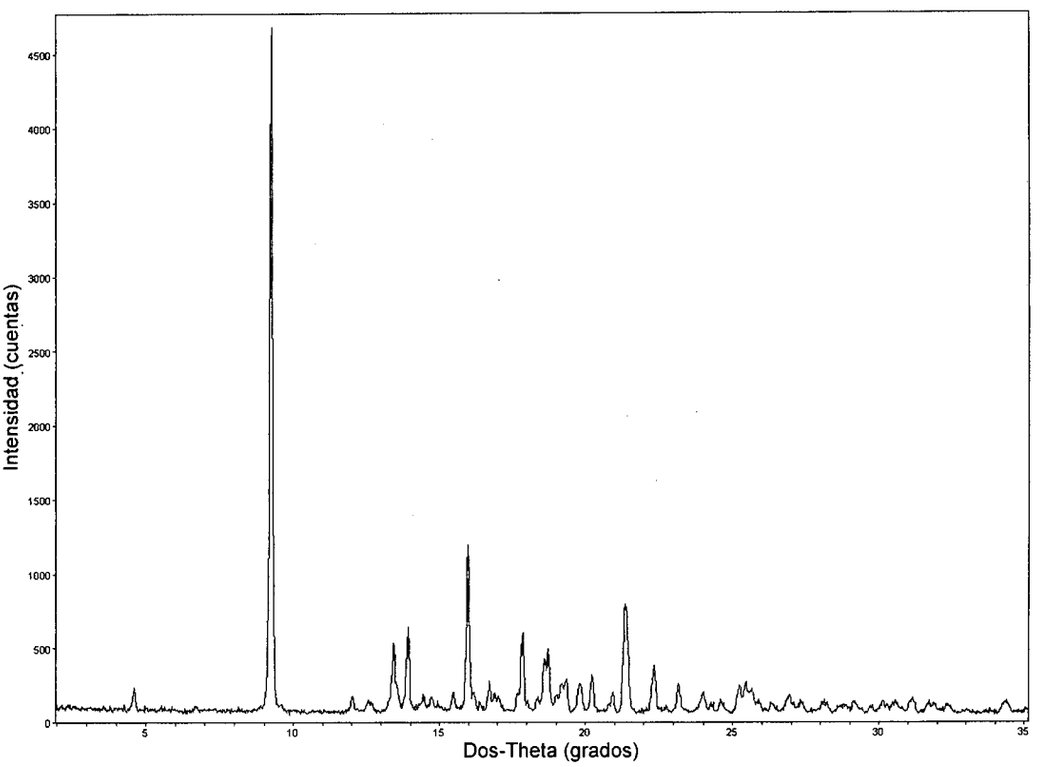

Intensidad (cuentas)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Dos-Theta (grados)

FIGURA 2A

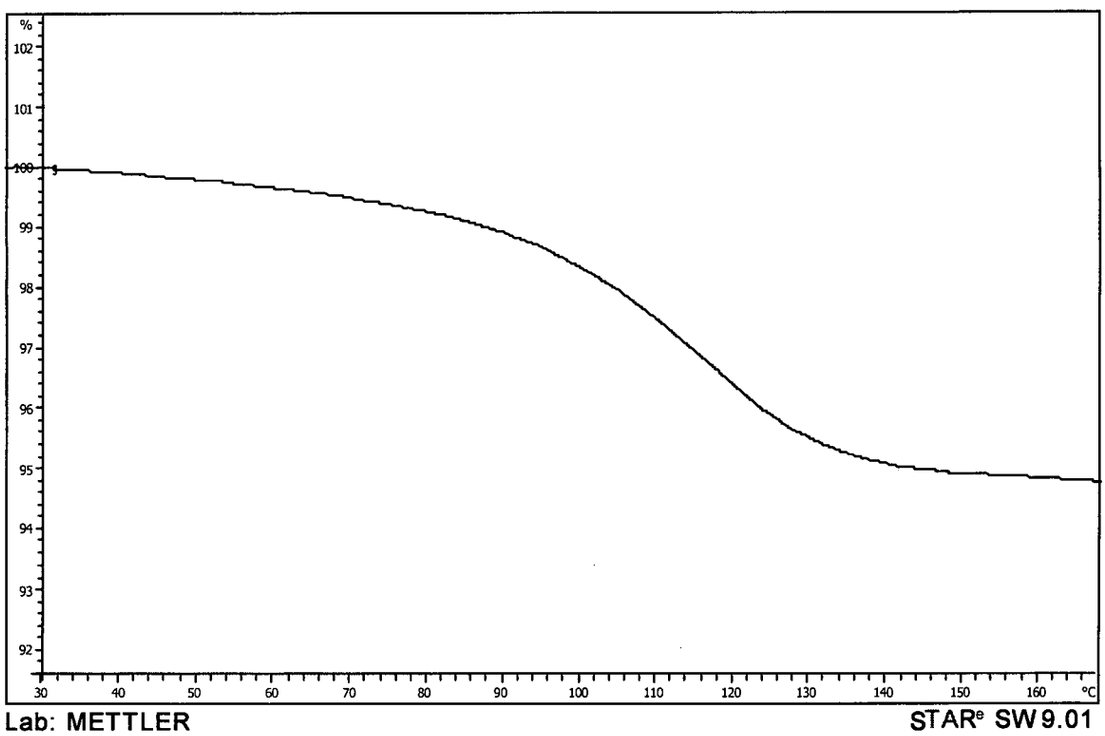

%
102
101
100
99
98
97
96
95
94
93
92
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
°C
Lab: METTLER
STARe SW9.01

FIGURA 3

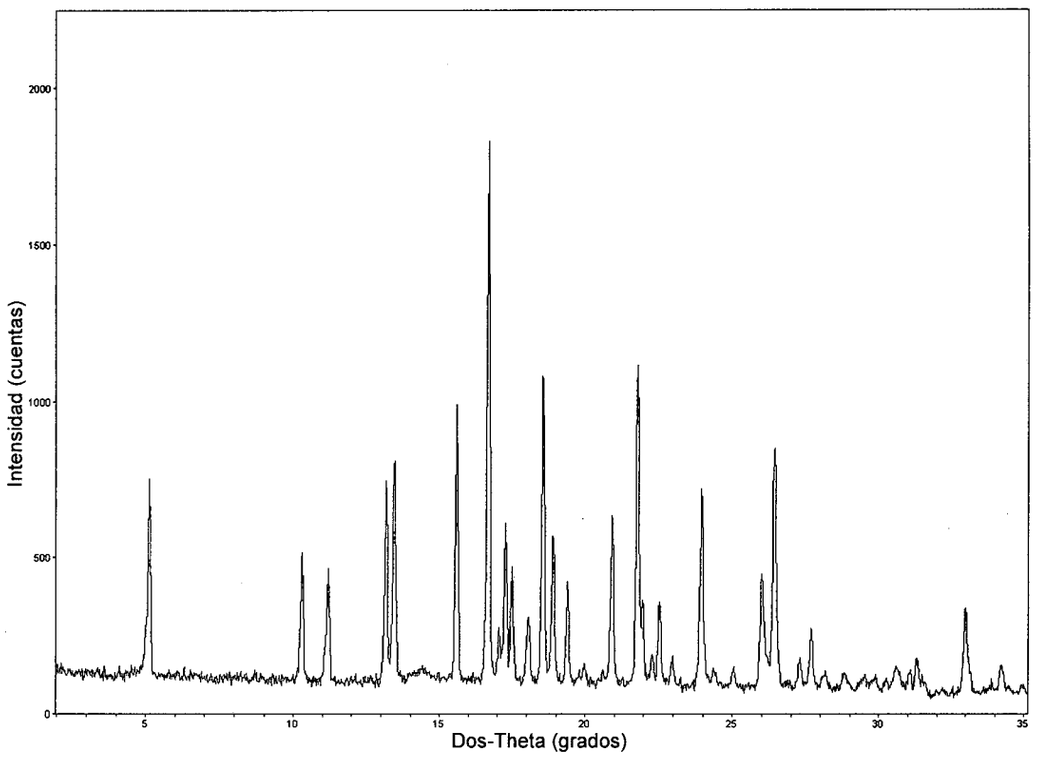
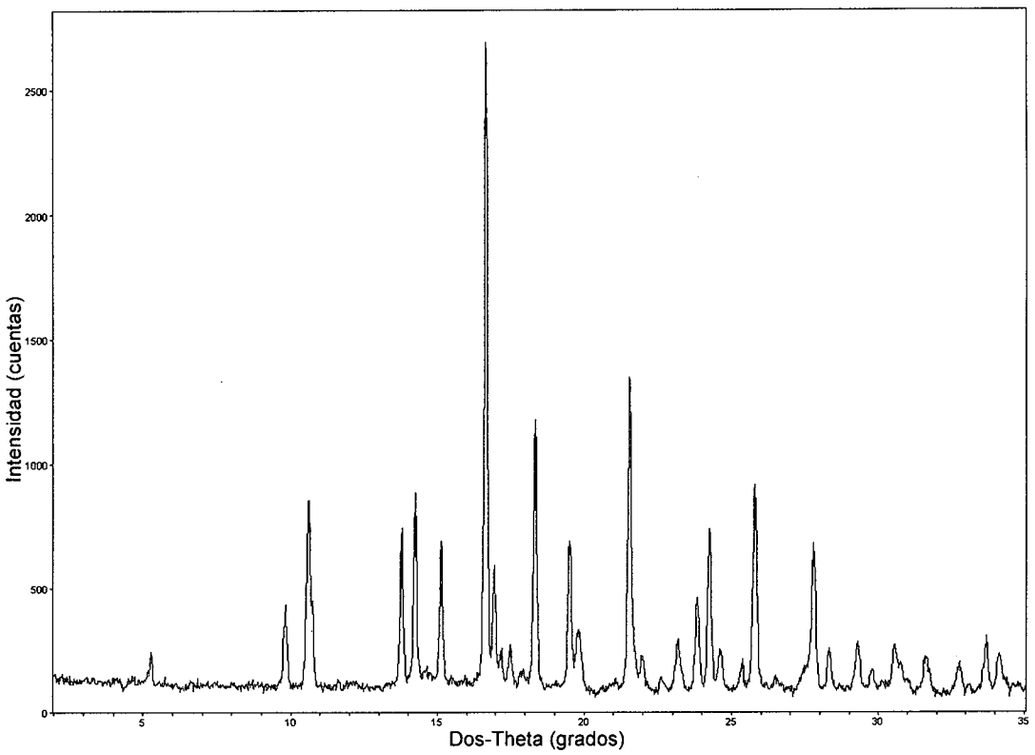

Intensidad (cuentas)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Dos-Theta (grados)

FIGURA 4


Intensidad (cuentas)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Dos-Theta (grados)

582

FIGURA 4A

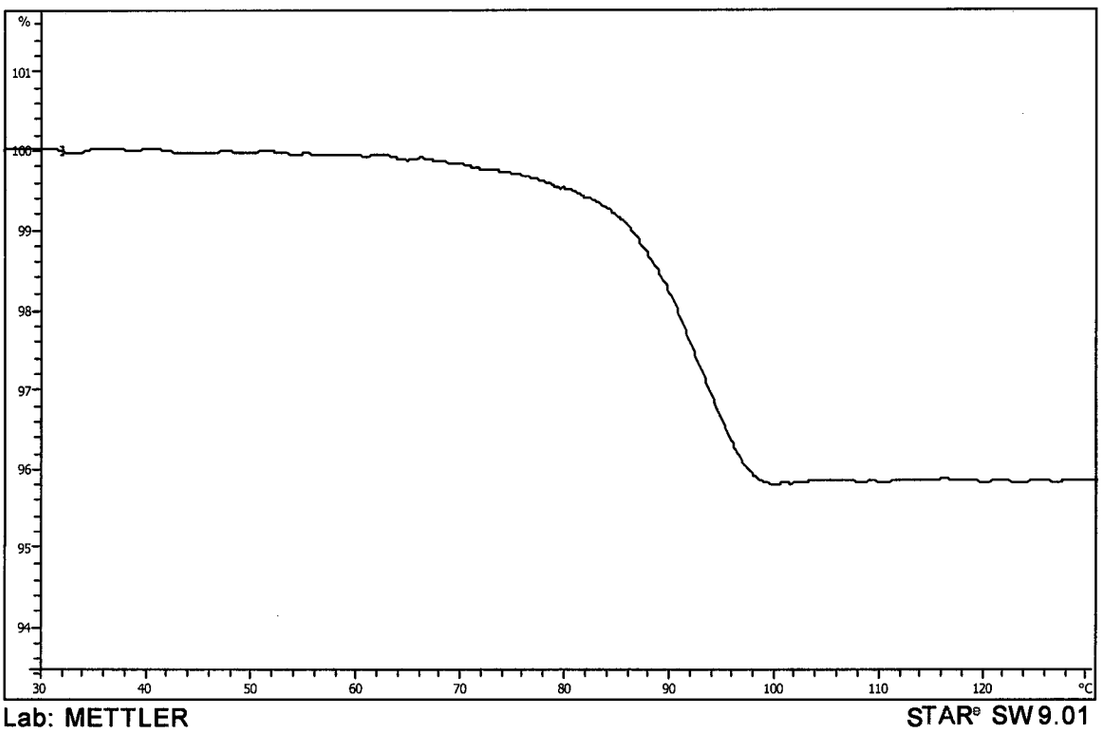


FIGURA 5

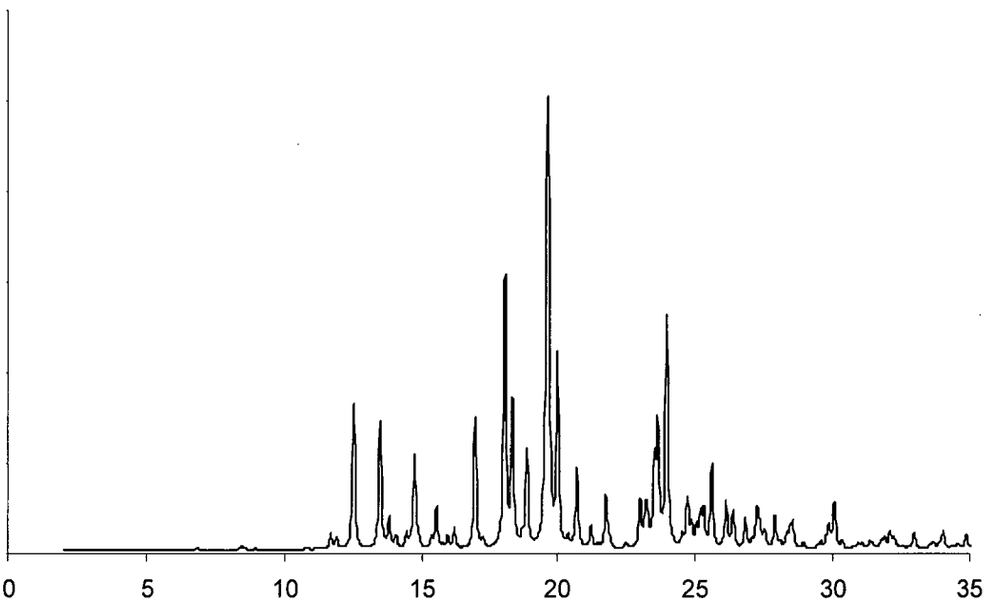


FIGURA 6

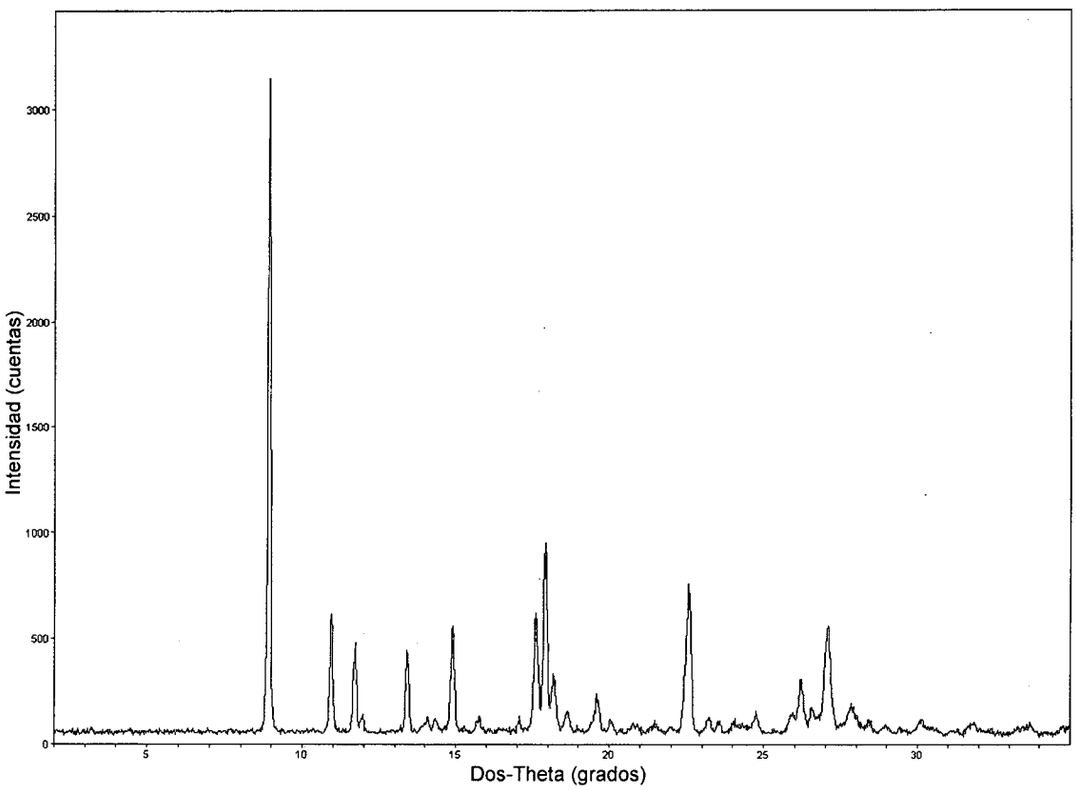

Intensidad (cuentas)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
Dos-Theta (grados)

FIGURA 6A

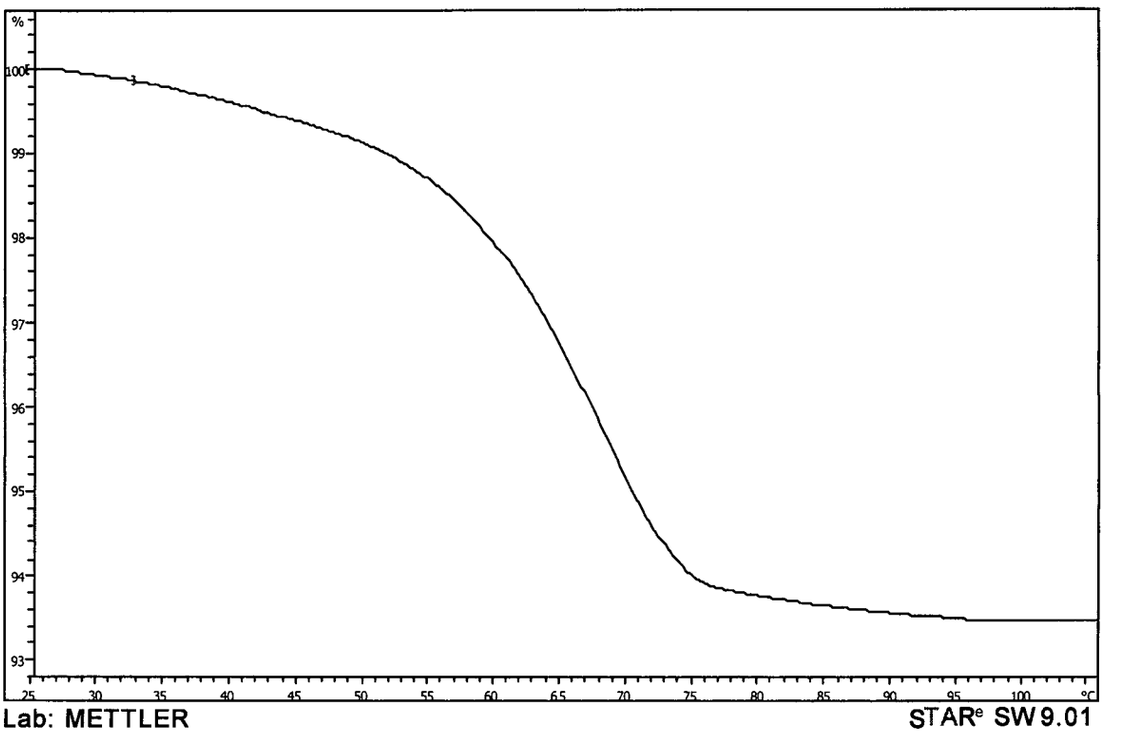

%
100
99
98
97
96
95
94
93
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
°C
Lab: METTLER
STARe SW 9.01

FIGURA 7

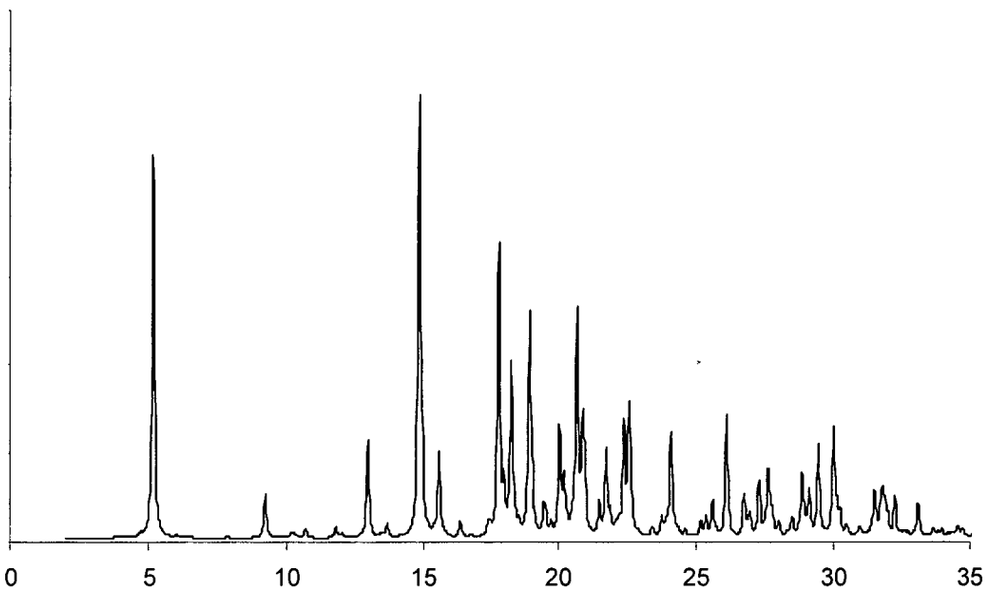


FIGURA 8

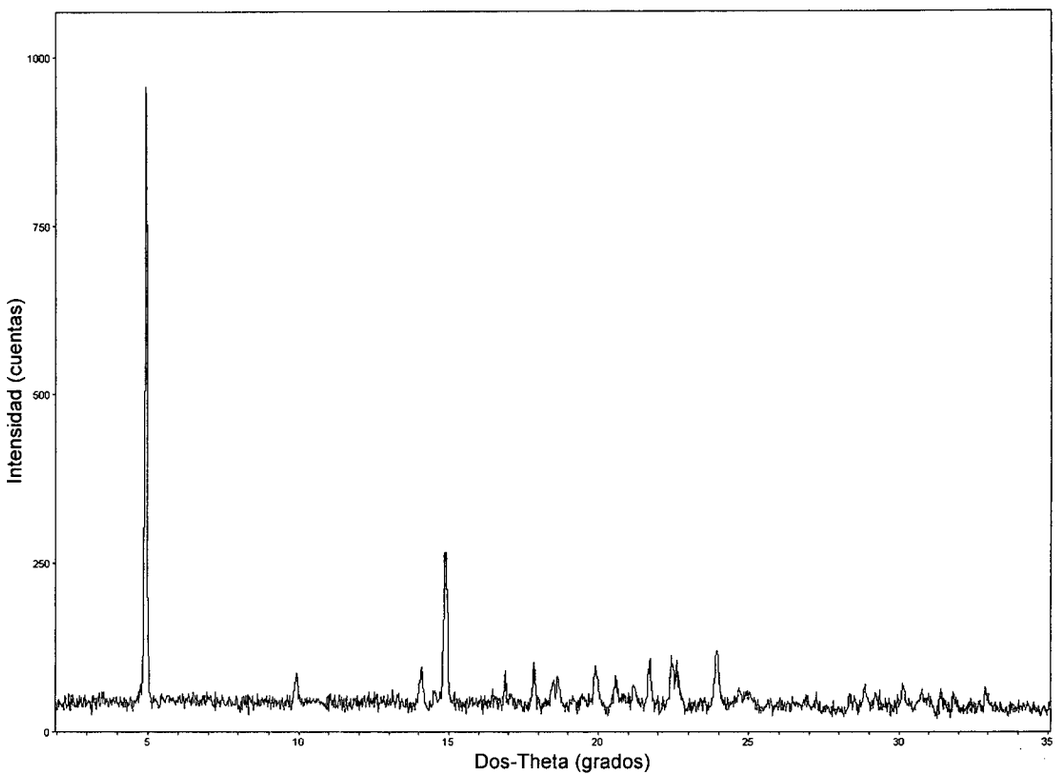

Intensidad (cuentas)
1000
750
500
250
0
5
10
15
20
25
30
35
Dos-Theta (grados)

FIGURA 8A

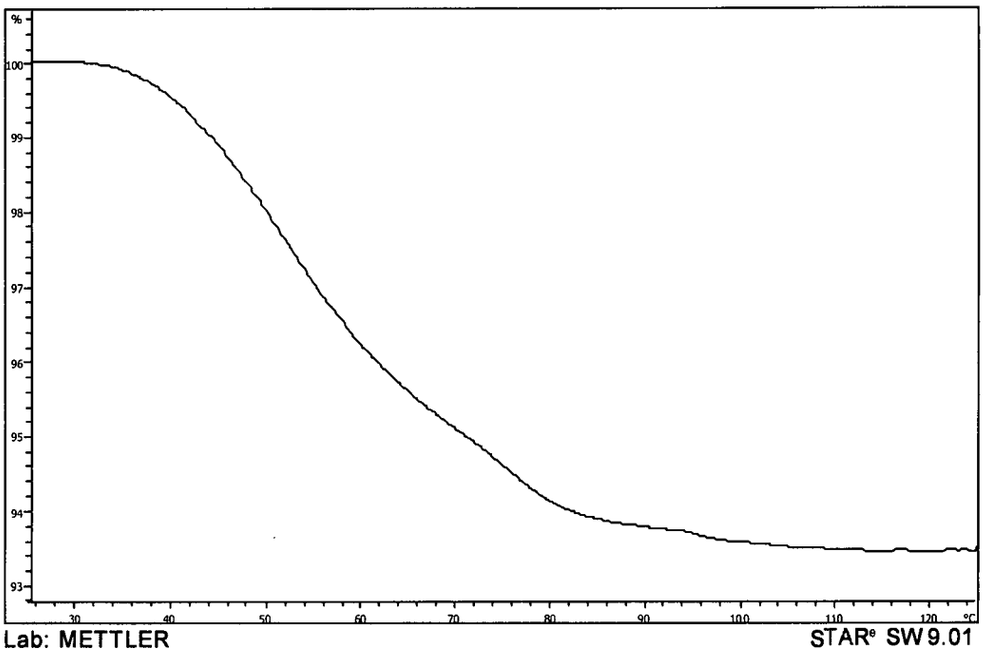

%
100
99
98
97
96
95
94
93
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
°C
Lab: METTLER
STAR° SW 9.01

FIGURA 9

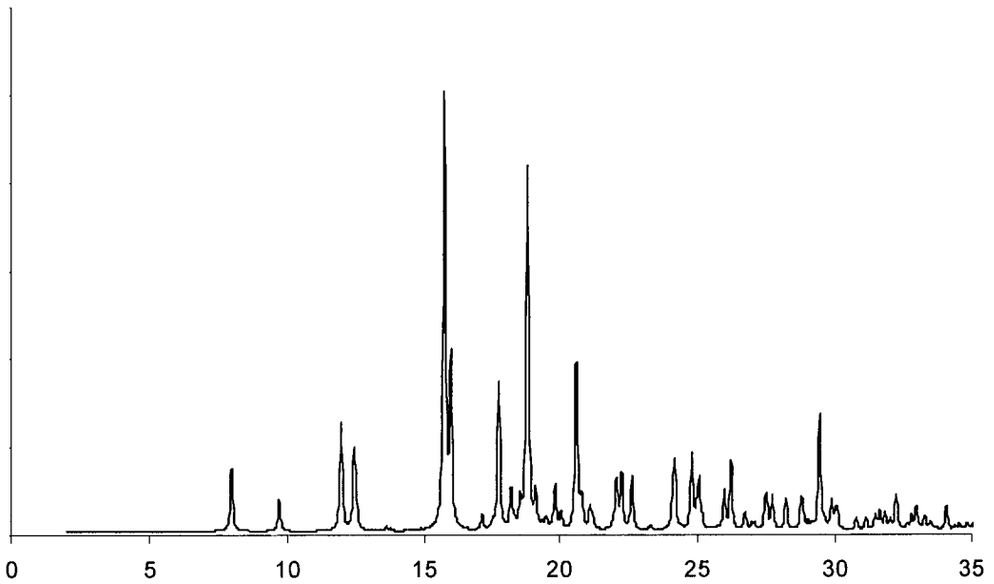


FIGURA 10

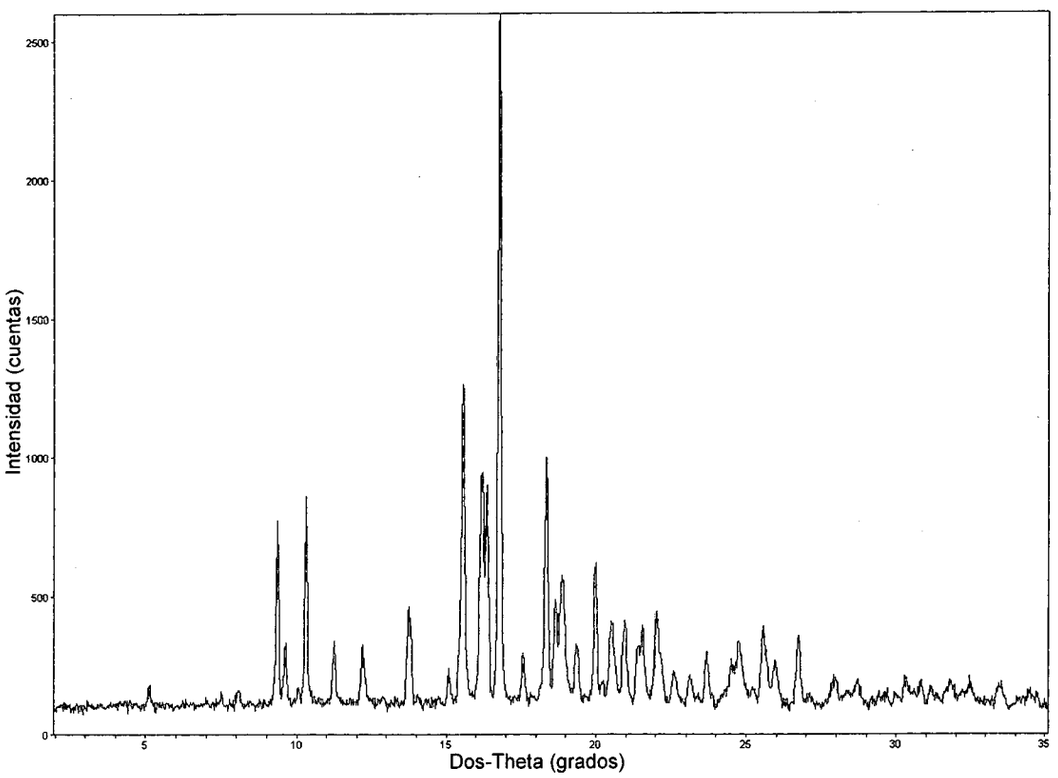
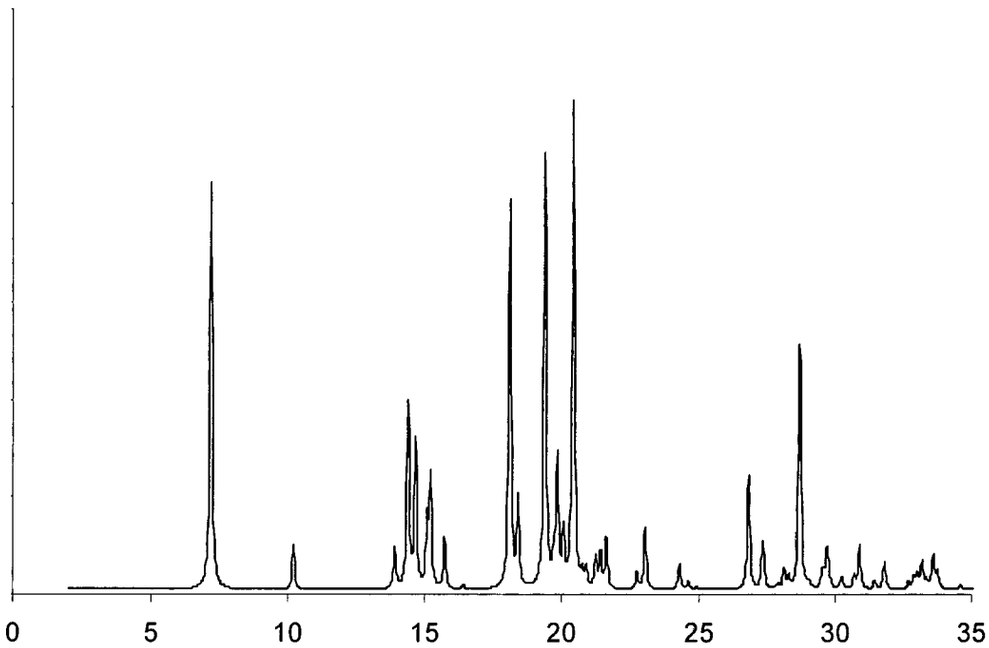

Intensidad (cuentas)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Dos-Theta (grados)

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, composiciones que comprenden estos compuestos, métodos para usar estos compuestos y composiciones, procesos para preparar estos compuestos, e intermediarios obtenidos durante estos procesos.

593

PATENT COOPERATION TREATY

ABBOTT PCT/US2007/083687

FEB 19 2008

PATENT DEPARTMENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

CHEN, Portia
Abbott Laboratories
Dept. 0377, Bldg. AP6A-1A
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day month year)*
30 January 2008 (30.01.2008)

Applicant's or agent's file reference
8432WO01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/083687

International filing date *(day month year)*
06 November 2007 (06.11.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SHI, Lei
700 Creekside Circle
Gurnee, Illinois 60031
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

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

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SHI, Lei
700 Creekside Circle
Gurnee, Illinois 60031
United States of America

State of Nationality: CN
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Ratsimba Landry-Andosoa
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

Form PCT/IB/306 (October 2005)

KMW 2-28

I/DJFLK5X00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

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

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

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

(72) Inventor(es) **MICHAEL R. SCHRIMPF, DIANA L. NERSESIAN, KEVIN B. SIPPY, JIANGUO JI, TAO LI, MARC SCANIO, LEI SHI, CHIH-HUNG LEE, WILLAIM H. BUNNELLE, GEOFF G.Z. ZHANG, PAUL J. BRACKEMEYER, SHUANG CHEN, RODGER F. HENRY**

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	60/856.992	06/11/2006	US
	60/908.143	26/03/2007	US
	11/935.157	05/11/2007	US

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **06/11/2007**
No. de solicitud **PCT/US2007/083687**

(87) Publicación internacional
Fecha: **15/05/2008**
N° publicación: **WO 2008/058096 A3**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y SUS USOS COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES NICOTICOS DE ACETILCOLINA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	(31) Nº Prioridad	32) Fecha	(33) País
	60/856.992	**06/11/2006**	**US**
	60/908.143	**26/03/2007**	**US**
	11/935.157	**05/11/2007**	**US**

(51) Int. Cl.:

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

(72) Inventor(es) **MICHAEL R. SCHRIMPF**
DIANA L. NERSESIAN
KEVIN B. SIPPY
Y OTROS

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

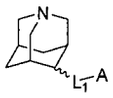
(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud FCT
Fecha de presentación de la solicitud: **06/11/2007**
Nº de solicitud **PCT/US2007/083687**

(87) Publicación internacional
Fecha: **15/05/2008**
Nº publicación: **WO 2008/058096 A3**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE AZAADAMANTANO Y SUS USOS COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES NICOTICOS DE ACETILCOLINA**

Reivindicación(es):

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



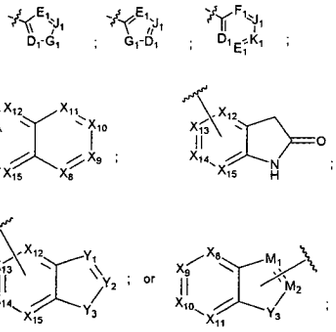
(I);

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, alcoxicarbonilo, 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, alcoxicarbonilo, o alquilcarbonilo;

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

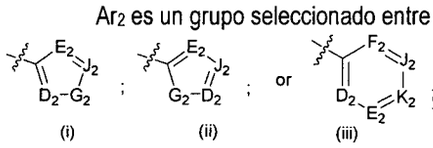
M_1 o M_2 es C.

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



(i) (ii) (iii)

D_2, E_2, F_2, J_2, y K_2 son en forma independiente entre sí $-CT_2$ o N;

G_2 es O, $-NR_{2a}$, 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 $-L_2-Ar_3$ y los otros sustituyentes representados por T_2 son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, 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, alcoxicarbonilo o alquilcarbonilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE
Ar_3 es un grupo seleccionado entre

...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )

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

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

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

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: _____

Fecha: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057911- -00000-0000
Fecha. 2009-06-04 15:21:10 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 595

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 57911
	Solicitud internacional	PCT/US2007/083687
	Fecha inicio fase nacional	06/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6922

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

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

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 JUN. 2009
adpa11