



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 998**

51 Int. Cl.:
C07D 471/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08732552 .8**
96 Fecha de presentación : **20.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2129672**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.12.2009**

54 Título: **Derivados ester y carbamato de azaadamantano y métodos de uso de los mismos.**

30 Prioridad: **23.03.2007 US 896745 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.08.2011

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es: **Schrimpf, Michael R;**
Nersesian, Diana L;
Sippy, Kevin B;
Ji, Jianguo;
Li, Tao y
Shi, Lei

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 363 998 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados Éster y Carbamato de Azaadamantano y Métodos de Uso de los Mismos

5 **Campo Técnico**

La invención se refiere a derivados éster y carbamato de azaadamantano, composiciones que comprenden tales compuestos, y tales compuestos y composiciones para la prevención o el tratamiento de afecciones y trastornos.

10 **Descripción de la Tecnología Relacionada**

Los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), pertenecientes a la superfamilia de los canales iónicos activados por ligandos (LGIC), están ampliamente distribuidos por todo el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), y activan el flujo de cationes, controlado por medio de la acetilcolina (ACh). Los nAChR se pueden dividir en receptores nicotínicos de la unión muscular (UNM) y nAChR neuronales o receptores nicotínico neuronales (RNN). Se entiende que los RNN juegan un papel importante en la regulación de la función del SNC y la liberación de muchos neurotransmisores, incluyendo, pero no limitados necesariamente a acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. Por consiguiente, los receptores nicotínicos median un espectro muy amplio de efectos fisiológicos, y se han dirigido al tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, la neurodegeneración, el dolor y la inflamación, la psicosis y la activación sensorial, el estado de ánimo y la emoción, entre otros.

Existen muchos subtipos de RNN en el SNC y periférico. Cada subtipo tiene un efecto diferente en la regulación de las funciones fisiológicas totales.

25 Por lo general, los RNN son canales iónicos que son construidos a partir de un ensamblaje pentamérico de proteínas subunidad. Hasta la fecha se ha informado de dieciséis subunidades de nAChR, que son identificadas como $\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, γ , δ , y ϵ . De estas subunidades, nueve subunidades, $\alpha 2$ a $\alpha 7$ y $\beta 2$ a $\beta 4$, existen predominantemente en el cerebro de los mamíferos. También existen múltiples complejos de nAChR de funcionalidad distinta, por ejemplo cinco subunidades $\alpha 7$ pueden formar un receptor como un pentámero con funcionalidad homomérica o combinaciones de diferentes subunidades pueden formar complejos entre sí como en el caso de los receptores $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 3\beta 4$ (véanse por ejemplo, Vincler, M., McIntosh, J. M., Targeting the $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor to treat severe pain, *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2007, 11 (7): 891-897; Paterson, D. y Nordberg, A., Neuronal nicotinic receptors in the human brain, *Prog. Neurobiol.* 2000, 61: 75-111; Hogg, R.C., Raggenbass, M., Bertrand, D., Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function, *Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol.*, 2003, 147: 1-46; Gotti, C., Clementi, F., Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology, *Prog. Neurobiol.*, 2004, 74: 363-396). Estas subunidades proporcionan una gran variedad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que participan en diversos subtipos de receptores.

40 Los RNN, en general, están implicados en diversas funciones cognitivas, tales como el aprendizaje, la memoria, la atención, y por lo tanto en trastornos de SNC, es decir, la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el dolor, y la dependencia del tabaco (véanse por ejemplo, Keller, J.J., Keller, A.B., Bowers, B.J., Wehner, J. M., Performance of alpha7 nicotinic receptor null mutants is impaired in appetitive learning measured in a signaled nose poke task, *Behav. Brain Res.*, 2005, 162: 143-52; Gundish, D., Nicotinic acetylcholine receptor ligands as potential therapeutics, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15 (9): 1221-1239; De Luca, V., Likhodi, O., Van Tol, H. H., Kennedy, J. L., Wong, A. H., Regulation of alpha7-nicotinic receptor subunit y alpha7-like gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder and schizophrenia, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2006, 114: 211-5).

50 El receptor homomérico $\alpha 7$ es uno de los receptores nicotínicos más abundantes, junto con los receptores $\alpha 4\beta 2$, en el cerebro humano, expresándose sumamente en el hipocampo, el córtex, los núcleos talámicos, el área tegmental ventral y la sustancia negra (véase por ejemplo, Broad, L. M., Sher, E., Astles, P. C., Zwart, R., O'Neill, M. J., Selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands for the treatment of neuropsychiatric diseases, *Drugs of the Future*, 2007, 32(2): 161-170).

60 El papel de la señalización neuronal del RNN $\alpha 7$ en el SNC también se ha investigado activamente (véase por ejemplo, Couturier, S., Bertrand, D., Matter, J.M., Hernandez, M.C., Bertrand, S., Millar, N., Valera, S., Barkas, T., Ballivet, M., A neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit (alpha 7) es developmentally regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by alpha-BTX, *Neuron*, 1990, 5: 847-56). Se ha demostrado que el RNN $\alpha 7$ regula la excitabilidad interneuronal, modula la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores, y provoca efectos neuroprotectores en modelos experimentales *in vitro* de daño celular (véase por ejemplo, Alkondon, M., Albuquerque, E.X., The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral cortex, *Prog. Brain Res.*, 2004, 145: 109-20).

65 Estudios biofísicos han mostrado que los canales iónicos integrados por subunidades $\alpha 7$, cuando se expresan en sistemas de expresión heterólogos, se activan y desensibilizan rápidamente, y además, exhiben una permeabilidad

al calcio relativamente más alta en comparación con otras combinaciones de RNN (véase por ejemplo, Dajas-Bailador, F., Wonnacott, S., Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signaling, Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25: 317-24).

5 Los ligandos RNN también han sido implicados en el cese del hábito de fumar, el control del peso y como analgésicos potenciales (véanse por ejemplo, Balbani, A. P. S., Montovani, J. C., Recent developments for smoking cessation and treatment of nicotine dependence, Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13 (7): 287-297; Gurwitz, D., The therapeutic potential of nicotine and nicotinic agonists for weight control, Exp. Opin. Invest. Drugs, 1999, 8(6): 747-760; Vincler, M., Neuronal nicotinic receptors as targets for novel analgesics, Exp. Opin. Invest. Drugs, 2005, 14
10 (10): 1191-1198; Bunnelle, W. H., Decker, M. W., Neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligands as potential analgesics, Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13 (7): 1003-1021; Decker, M. W., Meyer, M. D., Sullivan, J. P., The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control, Exp. Opin. Invest. Drugs, 2001, 10 (10): 1819-1830; Vincler, M., McIntosh, J. M., Targeting the $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor to treat severe pain, Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11 (7): 891-897).

15 Se ha demostrado que los RNN $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ juegan un papel significativo en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo los aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, el RNN $\alpha 7$ se ha vinculado a afecciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, TDAH, la EA, el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada a cuerpos de Lewy, la demencia asociada al síndrome de Down, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, así como los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia (CDS), entre otras actividades sistémicas. El subtipo de receptor $\alpha 4\beta 2$ está implicado en la atención, la cognición, la epilepsia, y el control del dolor (Paterson, D. y Nordberg, A., Neuronal receptors
20 nicotinic in the human brain, Prog. Neurobiol. 2000, 61: 75-111).

25 Algunos compuestos, al igual que el alcaloide vegetal nicotina, interactúan con todos los subtipos conocidos del nAChR, participando en los profundos efectos fisiológicos de este compuesto. Se sabe que la nicotina proporciona un aumento de la atención y la función cognitiva, reducción de la ansiedad, aumento de la activación sensorial, y analgesia y efectos neuroprotectores cuando se administra. Tales efectos están mediados por el efecto no selectivo de la nicotina en una variedad de subtipos de receptores nicotínicos. Sin embargo, la nicotina también produce
30 consecuencias adversas, tales como problemas cardiovasculares y gastrointestinales que interfieren a dosis terapéuticas, y su naturaleza adictiva y toxicidad aguda son bien conocidas. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar compuestos selectivos del subtipo que evoquen los efectos beneficiosos de la nicotina a la vez que se eliminan o disminuyen los efectos adversos.

35 La actividad de los RNN se puede modificar o regular por medio de la administración de ligandos de RNN selectivos del subtipo. Los ligandos pueden exhibir propiedades antagónicas, agonísticas, o agonísticas parciales y de ese modo tienen potencial en el tratamiento de diversos trastornos cognitivos.

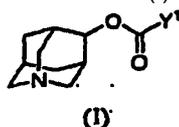
40 Si bien se conocen compuestos que no demuestran actividad selectivamente en una gama de subtipos de receptores nicotínicos incluyendo los RNN $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proporcionar compuestos que interactúen selectivamente con RNN neuronales que contengan $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ en comparación con los otros subtipos.

45 Brunnelle W H et al, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2004, vol. 4, 299-334 describen ligandos para los receptores de acetilcolina nicotínicos. Los ligandos sometidos a ensayo incluyen un derivado azaadamantano. Como técnica anterior adicional, Izquierdo M L et al, Journal of Molecular Structure, 1989, vol. 213, 175-183 describen la síntesis de ésteres de azaadamantano de ácido 4-clorobenzoico.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

50 La invención se refiere a compuestos que contienen derivados éster y carbamato de azaadamantano así como a composiciones que comprenden tales compuestos, y a tales compuestos para su uso en los métodos descritos en la presente memoria.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 adjunta.



55 donde
Y¹ es A, -N(R^X)-A, o -C(R^Y)=C(R^Z)-A; con la condición de que Y¹ es distinto de benzotien-3-ilo o 4-clorofenilo no sustituidos;

60 A es arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclo, el radical arilo de arilalquilo, el radical heteroarilo de heteroarilalquilo, y el radical heterociclo de heterocicloalquilo, están cada uno independientemente insustituidos o sustituidos, según se define en la presente memoria; y

R^X , R^Y , y R^Z , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método descrito en la presente memoria, por lo general como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del RNN, y más concretamente la actividad del RNN $\alpha 7$, la actividad del RNN $\alpha 4\beta 2$, o tanto la actividad del RNN $\alpha 7$ como la actividad del RNN $\alpha 4\beta 2$.

10 Los compuestos de la invención son útiles en un método para la modulación de la actividad del RNN $\alpha 7$, la actividad del RNN $\alpha 4\beta 2$, o tanto la actividad del RNN $\alpha 7$ como la actividad del RNN $\alpha 4\beta 2$. El método es útil para el tratamiento, la prevención, o tanto el tratamiento como la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del RNN $\alpha 7$, la actividad del RNN $\alpha 4\beta 2$, o tanto la actividad del RNN $\alpha 7$ como la actividad del RNN $\alpha 4\beta 2$ en mamíferos. Más concretamente, el método es útil para las afecciones y los trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, TDAH, la EA, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, los déficits cognitivos de la esquizofrenia (CDS), el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada a cuerpos de Lewy, la demencia asociada al síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la disminución de la función de SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, el cese del hábito de fumar, la isquemia, la sepsis, la curación de heridas, y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomoduladoras.

25 Los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, y los métodos para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos por medio de la administración de los compuestos se describen adicionalmente en la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición de Términos

30 Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención u otras fórmulas cualesquiera de la presente memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Las combinaciones de sustituyentes son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Compuestos estables son compuestos que pueden ser aislados en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción

40 Según se utilizan en la memoria y las reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

45 El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, eteno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

50 El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitados a, alquilo inferior, alquilo C1-C6 y alquilo C1-C3. El término "alquilo inferior" o "alquilo C1-C6" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C1-C3" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

55 El término "alqueno" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

60 El término "alquino" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquino incluyen, pero no están limitados a, acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butenilo, 2-penteno, y 1-butenilo.

65 El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo, arilo bicíclico, o arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, dihidroindenilo, indenilo,

naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. Los ejemplos representativos del anillo de arilo tricíclico incluyen, pero no están limitados a, antraceno, fenantreno, dihidroantraceno, fluorenilo, y tetrahidrofenantreno. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar insustituídos o sustituidos y están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido en los sistemas anulares.

El término "arilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, según se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, según se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo (fenilmetilo), 2-feniletilo, y 3-fenilpropilo.

El término "ciano" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -CN.

El término "cianoalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo ciano, según se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, según se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no están limitados a, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano" según se utiliza en la presente memoria, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico, y tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico monocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. Los ejemplos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, o un sistema anular monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por medio de un puente de alquileo de uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, 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 cicloalquilos tricíclicos son un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular bicíclico están conectados por medio de un puente de alquileo de entre uno y cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares tricíclicos incluyen, pero no están limitados a, octahidro-2,5-metanopentaleno (triciclo[3,3,1,0^{3,7}]nonano o noradamantano), y triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos pueden estar insustituídos o sustituidos, y están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares.

El término "cicloalquilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, según se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, según se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo.

El término "cicloalqueno" o "cicloalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalqueno monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un enlace doble, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos enlaces dobles, y los sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres enlaces dobles. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico. El anillo de cicloalqueno monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, consistiendo cada uno de uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono y conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del anillo. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. Los grupos cicloalqueno monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar insustituídos o sustituidos, y están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares.

El término "cicloalquenilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalqueno, según se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, según se define en la presente memoria.

El término "etilendioxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -O-(CH₂)₂-O- donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están anclados a dos átomos de carbono adyacentes de un radical fenilo o naftilo, formando un anillo de seis miembros con los dos átomos de carbono adyacentes del radical fenilo o naftilo al que está unido.

El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa Cl, Br, I, o F.

El término "haloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis átomos de hidrógeno son remplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o cuatro átomos de nitrógeno; o uno, dos, o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no están limitados a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico se ilustra por medio de un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no limitados a, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridinilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos, y se conectan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los sistemas anulares.

El término "heteroarilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo, según se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, según se define en la presente memoria.

El término "heteroátomo" según se utiliza en la presente memoria, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular heterocíclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico, siempre que el heterociclo no sea 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, nafto[2,3-d][1,3]dioxol, o 2,3-dihidronafto[2,3-b][1,4]dioxina. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un enlace doble, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de cinco 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 seis 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 anillo de siete miembros contiene cero, uno, dos, o tres enlaces dobles y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de los heterociclos monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiofanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopiranilo, y tritanilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o sistema anular heterocíclico monocíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están conectados por medio de un puente de alqueno que contiene uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los heterociclos bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, y 2,3-dihidro-1H-indolilo. Los heterociclos tricíclicos están ilustrados por un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están conectados por medio de un puente de alqueno que consiste en uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Un ejemplo de un heterociclo tricíclico es azaadamantano tal como 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible contenido en los sistemas anulares, y pueden estar insustituidos o sustituidos.

El término "heterocicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo, según se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, según se define en la presente memoria.

El término "metilendioxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-O-(CH_2)-O-$ donde los átomos de oxígeno del grupo metilendioxi están anclados a dos átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo o naftilo, formando un anillo de cinco miembros con los dos átomos de carbono adyacentes del radical fenilo o naftilo al que están anclados.

5

El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $=O$.

El término "parenteralmente," según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a los modos de administración, incluyendo intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutáneo, intraarticular inyección e infusión.

10

El término "portador farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar sólido, semisólido o líquido, inerte, no tóxico de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones de tampón fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como pueden estar también presentes en la composición agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio de los expertos en la técnica de las formulaciones.

15

20

25

El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico lógico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, y están conmensuradas con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención o separadamente por medio de la reacción de un grupo funcional base libre con un ácido orgánico adecuado.

30

Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no están limitadas a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato, y undecanoato.

35

40

El término "tautómero" según se utiliza en la presente memoria significa un desplazamiento protónico de un átomo de un compuesto a otro átomo del mismo compuesto donde dos o más compuestos distintos estructuralmente están en equilibrio entre sí.

45

Los términos "insustituido o sustituido" con referencia a los radicales arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, o heteroarilo de esta invención, como sustituyente, o como parte de un sustituyente, significan cada uno independientemente, según se utiliza en la presente memoria insustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes como los descritos aquí anteriormente, a no ser que se indique lo contrario. Los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, $-G^1$, $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-SR^{1a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^a)C(O)R^{1a}$, $-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ cianoalquilo, y haloalquilo; donde R^{1a} y R^{3a} , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$; R^{2a} , en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$; R^{4a} , R^{5a} , R^6 , y R^7 , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo; R^a y R^b , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; m y n, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, o 5;

50

55

60

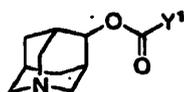
65

G^1 es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno, donde cada uno de G^1 está insustituido o sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, $-NO_2$, $-OR^{1b}$, $-OC(O)R^{1b}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-SR^{1b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-N(R^a)S(O)_2R^{2b}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-G^1$ cianoalquilo, y haloalquilo; donde R^{1b} y R^{3b} , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$; R^{2b} , en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$; R^{4b} , R^{5b} , R^6 , y R^7 , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo; R^a y R^b , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; m y n, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, o 5;

$(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{C(O)OR}^{1b}$, $(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$, $(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N(R}^b)(\text{R}^{3b})$, $(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^{1b}$, $(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N(R}^{4b})\text{S(O)}_2\text{R}^{2b}$, $(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N(R}^a)\text{C(O)O(R}^{1b})$, $(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N(R}^a)\text{C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$, cianoalquilo, y haloalquilo; R^{1b} y R^{3b} , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; R^{2b} , en cada aparición, es independientemente alquilo o haloalquilo; y R^{4b} y R^{5b} , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo.

Los compuestos de la Invención

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes,



(I),

donde

Y^1 es A, $-\text{N(R}^x)\text{-A}$, o $-\text{C(R}^y)=\text{C(R}^z)\text{-A}$; con la condición de que Y^1 es distinto de benzotien-3-ilo o 4-clorofenilo insustituídos;

A es arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclo, el radical arilo de arilalquilo, el radical heteroarilo de heteroarilalquilo, y el radical heterociclo de heterocicloalquilo, están cada uno independientemente insustituídos o sustituidos, según se define en la presente memoria; y

R^x , R^y , y R^z , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención es un compuesto de fórmula I como se ha definido antes, donde A es arilo o heteroarilo insustituídos o sustituidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos concretos de una realización de la invención incluyen los compuestos de fórmula I, donde el arilo es fenilo o naftilo, con la condición de que cuando Y^1 es A, A es distinto de 4-clorofenilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos específicos de una realización de la invención incluyen los compuestos de fórmula I, donde el heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxatiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, tieno[2,3-c]piridinilo, quinolinilo, y isoquinolinilo insustituídos o sustituidos, con la condición de que cuando Y^1 es A, A es distinto de benzotien-3-ilo insustituído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida de la invención, Y^1 en la fórmula (1) es arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos de arilo bicíclico y heteroarilo bicíclico incluyen, pero no están limitados a, naftilo, indol, benzotiofeno, y benzofurano.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula I, donde A es heterociclo insustituído o sustituido. Los ejemplos preferidos de esta realización incluyen los compuestos de fórmula I, donde A es 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidrobenzotienilo insustituídos o sustituidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización más de la invención es un compuesto de fórmula I, donde A es arilalquilo o heteroarilalquilo insustituídos o sustituidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo concreto de esta realización es un compuesto de fórmula I, donde A es bencilo.

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Y^1 es A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Y^1 es $-\text{N(R}^x)\text{-A}$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención es un compuesto de fórmula I, donde Y^1 es $-\text{C(R}^y)=\text{C(R}^z)\text{-A}$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones de la invención, los ejemplos concretos de los sustituyentes opcionales de A incluyen alquilo, arilo, haloalquilo, heteroarilo, haloalquilo, halógeno y hidroxilo insustituídos o sustituidos. Los ejemplos preferidos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo y propilo. Los ejemplos preferidos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, trifluorometilo o difluorometilo. Un ejemplo preferido de haloalquilo es trifluorometilo.

Los ejemplos concretos de arilo y heteroarilo como sustituyentes opcionales de A incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxatiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo; benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, tieno[2,3-c]piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-ilo insustituídos o sustituidos.

Los compuestos ilustrativos de las diversas realizaciones de la invención incluyen, pero no están limitados a:

- (4*s*)-(6-cloronicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(6-cloronicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 10 (4*r*)-(6-fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-[6-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-[6-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(5-bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(5-bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 15 (4*r*)-(5-fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-[5-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-[5-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(furan-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(furan-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 20 (4*s*)-(5-bromofuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(5-bromofuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(4,5-dimetilfuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(4,5-dimetilfuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 25 (4*r*)-(tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(tiofen-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(tiofen-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(5-clorotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(5-clorotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 30 (4*s*)-(5-metiltiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(5-metiltiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(5-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(5-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(3-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 35 (4*r*)-(3-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(5-(2-tienil)tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(5-(2-tienil)tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-2-(tiofen-2-il)tiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ilo;
 (4*r*)-2-(tiofen-2-il)tiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ilo;
 40 (4*s*)-(2-naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(tieno[2,3-c]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(tieno[2,3-c]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 45 (4*s*)-(5-bromoindol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(4-bromoindol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(indol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(indol-6-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(benzofuran-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 50 (4*s*)-(5-metoxi-2-metilbenzofuran-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(4-bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(4-bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 55 (4*s*)-(2-hidroxifenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*r*)-(bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-5-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 60 (4*r*)-5-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4*s*)-2-bromotiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4*s*)-5-fluoronicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4*s*)-5-(1*H*-pirrol-1-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4*s*)-3,4'-bipiridin-5-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 65 (4*s*)-5-(4-clorofenil)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4*s*)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;

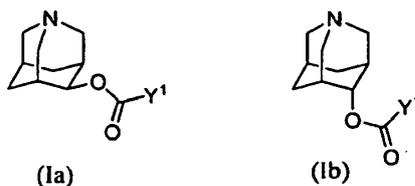
(4*r*)-5-(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo; y
 (4*s*)-nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización de la invención, los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a,

(4*s*)-(2-naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(indol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4*s*)-(indol-6-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 10 (4*s*)-(benzofuran-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,101^{3,7}]decano;
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria puede contener átomos de carbono o azufre sustituidos asimétricamente, y por lo tanto pueden existir, y ser aislados como estereoisómeros individuales (p. ej. enantiómero individual o diastereómero individual), mezclas de estereoisómeros (p. ej. cualquier mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o sus mezclas racémicas. Las formas ópticamente activas individuales de los compuestos se pueden preparar por ejemplo, mediante síntesis a partir de sustancias de partida ópticamente activas, por medio de síntesis quiral, por medio de resolución enzimática, por medio de biotransformación, o por medio de separación cromatográfica. Se debe entender que la presente invención abarca cualquier forma estereoisomérica racémica,
 20 ópticamente activa, o mezclas de varias proporciones de las mismas, cuya forma posee propiedades útiles en la modulación de la actividad del RNN, particularmente RNN α7, α4β2, o tanto α7 como α4β2. Cuando no se especifica la estereoquímica de los centros quirales en las estructuras químicas ilustradas en la presente memoria, se pretende que la estructura química abarque compuestos que contengan cualquier estereoisómero de cada centro quiral, y sus mezclas.

25 Por ejemplo, las fórmulas (Ia) y (Ib) representan algunas de las formas estereoisoméricas que poseen los compuestos de fórmula (I):



30 La porción aza-adamantano del isómero (Ia) y del isómero (Ib) no es quiral, sin embargo el carbono C-4 al que están anclado el oxígeno se considera pseudoasimétrico. Los compuestos representados por las fórmulas (Ia) y (Ib) son diastereómeros. Las asignaciones configuracionales de las estructuras de fórmula (Ia) son 4*r* de acuerdo con las descritas en Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L. y según se definen en Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994. Por añadidura las asignaciones
 35 configuracionales de las estructuras de fórmula (Ib) son 4*s* utilizando los mismos métodos.

Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. La invención contempla los diversos isómeros geométricos y las mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono, un enlace doble carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterocicloalquilo. Los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono o un enlace doble carbono-nitrógeno se designan por tener configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterociclo se designan por tener configuración cis o trans.

45 Se debe entender que los compuestos descritos en la presente memoria pueden exhibir el fenómeno de tautomería.

Los compuestos de esta memoria se pueden representar solo por una de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas posibles en las fórmulas y los nombres. Sin embargo, se debe entender que la invención abarca cualquiera de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas posibles, y sus mezclas, y no se debe limitar meramente a una cualquiera de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas utilizadas en la denominación de los compuestos o dibujos de las fórmulas.

Composiciones de la Invención

55 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos identificados por medio de los métodos descritos aquí anteriormente se pueden administrar en forma de un único agente farmacéutico o combinados con uno o más agentes farmacéuticos distintos donde la

- combinación no causa efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con un antipsicótico atípico. Los ejemplos específicos de los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y similares. De este modo, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una
- 5 cantidad de compuestos terapéuticamente eficaz identificada por medio de los métodos descritos en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes farmacéuticos como los descritos aquí anteriormente, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden formular y administrar a seres humanos y otros
- 10 mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (por ejemplo en forma de polvos, pomadas o gotas), bucalmente o en forma de una pulverización oral o nasal. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para su administración oral en forma sólida, semisólida o líquida.
- Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o
- 15 emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de los portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares, y las mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres
- 20 orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, o las mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición se puede mantener, por ejemplo, por medio del uso de un recubrimiento tal como lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y por medio del uso de tensioactivos.
- Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes conservantes, agentes
- 25 humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por medio de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede
- 30 ocasionar por medio del uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del
- 35 fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por medio del uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco puede depender de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, se puede administrar una forma de fármaco administrada parenteralmente disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, por ejemplo,
- 40 alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención se pueden incorporar a sistemas de
- 45 liberación lenta o de liberación dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas. Estos se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por medio de la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.
- Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros
- 50 biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido. Dependiendo de la razón de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación de fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los
- 55 tejidos corporales.
- Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención
- 60 de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleinosas inyectables estériles se pueden
- 65 formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados, estériles,

como disolvente o medio suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

5 Las formas de dosificación sólidas para su administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y
gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, uno o más compuestos de la invención se mezclan con al menos
un portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o
expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como
carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol;
10 d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico,
algunos silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores
de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico y
monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco,
estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el
15 caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes
tamponadores.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina
cargadas blandas y duras utilizando lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

20 Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, las grageas, las cápsulas, las píldoras, y los gránulos se
pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien
conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Éstas pueden contener opcionalmente agentes
opacificadores y también pueden tener una composición que libere el ingrediente o los ingredientes activos solo, o
preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal en de una manera retardada. Los ejemplos de las sustancias
25 útiles para retrasar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para su administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar
mezclando los compuestos de esta invención con portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao,
polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura
30 corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad o vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquidas para su 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 utilizados comúnmente en la técnica tales como, por
35 ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol
isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-
butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva,
ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y sus
mezclas.

40 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes
tensioactivos, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen
45 pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. Un
compuesto deseado de la invención se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente
aceptable y cualquier conservante o tampón necesario cuando se requiera. También se contempla que las
formulaciones oftálmicas, las gotas oculares, las pomadas oculares, los polvos y las soluciones están dentro del
50 alcance de esta invención.

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

55 Los polvos y las pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de esta invención, lactosa, talco,
ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las
pulverizaciones pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados tales como
clorofluorohidrocarburos.

60 Los compuestos de la invención se pueden administrar también en forma de liposomas. Como es conocido en la
técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman
con cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar
cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable, no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes
composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizadores,
65 conservantes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y
sintéticos utilizados separadamente o juntos.

Los métodos para formar liposomas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), pág. 33 et seq.

5 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalaciones. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelentes necesario que se pueda requerir. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las pomadas oculares, los polvos y las soluciones están dentro del alcance de esta invención. Las composiciones líquidas acuosas de la invención también son particularmente útiles.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos.

15 Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno alcalino se pueden cuaternarizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

20 Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido bencenosulfónico, ácido glucónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, y ácido cítrico.

25 Las sales de adición de bases se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de esta invención por medio de la reacción de un radical que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares, y cationes amonio cuaternario y amina no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

35 La invención también contempla compuestos farmacéuticamente aceptables que cuando se administran a un paciente que lo necesite se pueden convertir a través de biotransformación in vivo en los compuestos de fórmula (I).

Métodos

40 Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para la modulación de los efectos de los RNN, y más concretamente RNN $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. En particular, los compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de trastornos modulados por RNN $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. Por lo general, tales trastornos se pueden mejorar modulando selectivamente RNN $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ en un mamífero, preferiblemente por medio de la administración de un compuesto o composición de la invención, solo o combinado con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico.

50 Los compuestos para el método descrito en la presente memoria, incluyendo pero no limitados a los especificados en los ejemplos o nombrados específicamente de otro modo, pueden modular, y a menudo poseer afinidad por, RNN, y más particularmente RNN $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. Como ligandos de RNN $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de varias enfermedades o condiciones mediadas por RNN $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$.

55 Los ejemplos específicos de los compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o condiciones mediadas por RNN $\alpha 7$, RNN $\alpha 4\beta 2$, o RNN tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ incluyen, pero no están limitados a, los compuestos descritos en los Compuestos de la Invención y también en los Ejemplos.

60 Los métodos para la preparación de los compuestos útiles en el método descrito en la presente memoria también se pueden encontrar en Iriepa, I, et al. *J. Molec. Struct.* 1999, 509, 105; Flynn, D. L., et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1992, 2, 1613; la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.816.453; el documento WO 94/00454; la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.280.028; la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.399.562; el documento WO 92/15593; la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.260.303; la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.591.749; la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.434.151; y la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.604.239.

Por ejemplo, se ha demostrado que RNN $\alpha 7$ juega un papel significativo en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo los aspectos de aprendizaje, memoria y la atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Como tales, los ligandos de $\alpha 7$ son adecuados para el tratamiento de las afecciones y trastornos relacionados con la memoria y/o la cognición incluyendo, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención, TDAH, la EA, el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada a cuerpos de Lewy, y la demencia asociada al síndrome de Down, así como el SDC.

Por añadidura, se ha demostrado que los RNN que contienen $\alpha 7$ están implicados en los efectos citoprotectores de la nicotina tanto in vitro (Jonhala, 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 concretamente, la neurodegeneración subyace a varios trastornos progresivos del SNC, incluyendo, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la demencia con cuerpos de Lewy, así como a la disminución de la función del SNC resultante de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, el deterioro de la función de RNN $\alpha 7$ por los péptidos β -amiloides vinculados a la enfermedad de Alzheimer ha sido implicado como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados a la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 4734-4739, 2001). Los ligandos selectivos de $\alpha 7$ pueden influir en las rutas neuroprotectoras conduciendo a una disminución de la fosforilación de proteína tau, cuya hiperfosforilación es requerida para la formación de marañas neurofibrilares en diversas patologías relacionadas con tau tales como la enfermedad de Alzheimer y varias otras demencias (Bitner et al., *Soc. Neuroscience*, 2006 abst 325.6). Se ha demostrado que la activación de RNN $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Como tales, los ligandos selectivos que potencian la actividad de $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits del Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

El RNN $\alpha 7$ también ha sido implicado en aspectos del neurodesarrollo, por ejemplo la neurogénesis cerebral (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). Como tal, RNN $\alpha 7$ puede ser útil en la prevención o el tratamiento de afecciones o trastornos asociados con el deterioro del neurodesarrollo, por ejemplo la esquizofrenia. (Sawa A., *Mol. Med.* 9:3-9, 2003).

Se ha demostrado que varios compuestos con alta afinidad por RNN $\alpha 4\beta 2$ mejoran en funcionamiento atento y cognitivo en modelos preclínicos que son relevantes para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), una enfermedad caracterizada por síntomas principales de hiperactividad, desatención, e impulsividad. Por ejemplo, ABT-418, un agonista completo de RNN $\alpha 4\beta 2$, es eficaz en una variedad de modelos de cognición preclínicos. Se ha demostrado que ABT-418 administrado transdérmicamente, en una prueba clínica controlada en 32 adultos es eficaz en el tratamiento del TDAH en general, y de los déficits atencionales/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). Asimismo, ABT-418 mostró un síntoma de eficacia en una prueba piloto para la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que ABT-089, un agonista parcial selectivo de $\alpha 4\beta 2$, en modelos animales de roedores y primates mejora los déficits de atención, aprendizaje, y memoria. ABT-089 y otro agonista de $\alpha 4\beta 2$, la ispronoclina han mostrado eficacia en pruebas clínicas piloto (Wilens, T.E.; Verlinden, M.H.; Adler, L.A.; Wozniak, P.J.; West, S.A. *Biological Psychiatry* (2006), 59(11), 1065-1070, Geerts, H. *Curr. Opin. Invest. Drugs* (2006), 7(1), 60-69.). Además de la cognición, los compuestos que interactúan con RNN $\alpha 4\beta 2$ tales como ABT-594 y otros también son eficaces en modelos preclínicos y clínicos de dolor. Como tales, los ligandos que modulan la actividad tanto de $\alpha 7$ como de $\alpha 4\beta 2$ pueden tener un amplio espectro de eficacia terapéutica en estados de enfermedad tales como los implicados en los déficits cognitivo y atento, el dolor, las enfermedades neurodegenerativas y otros.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que está caracterizada por anomalías en la percepción, la cognición, y las emociones. Evidencias significativas suponen la implicación de RNN $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., *Mol. Med.* 9:3-9, 2003; Leonard, S. *Eur. J. Pharmacol.* 393: 237-242, 2000). El déficit en el procesamiento sensorial (activación) es uno de los rasgos distintivos de la esquizofrenia. Estos déficits pueden ser normalizados por los ligandos nicotínicos que operan en el RNN $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., *Schizophrenia Bull.* 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., *Psychopharmacology* 136: 320-327, 1998). Estudios más recientes han demostrado que la estimulación del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ también contribuye a los efectos de la nicotina en el modelo de ratón DBA/2 de activación sensorial (Radek et al., *Psychopharmacology (Berl.)* 2006 187:47-55). De este modo, los ligandos $\alpha 7$ y $\alpha 7\alpha 4\beta 2$ demuestran potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

Una población de RNN $\alpha 7$ o $\alpha 4\beta 2$ en la médula espinal modula la neurotransmisión que ha sido asociada a los efectos mitigadores del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.-P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:2803-2807, 2001). Los ligandos de RNN $\alpha 7$ o $\alpha 7\alpha 4\beta 2$ demuestran potencial terapéutico para el tratamiento de los estados dolorosos, incluyendo los estados de dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como dolor crónico incluyendo el dolor inflamatorio y el dolor neuropático.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de una afección o trastorno que afecten a la memoria, la cognición, la neurodegeneración, el neurodesarrollo, y la esquizofrenia.

El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CDS) limita a menudo la capacidad de los pacientes para funcional normalmente, un síntoma no tratado adecuadamente por los tratamientos comúnmente disponibles, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Tal déficit cognitivo se ha vinculado a la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular con disminución de la actividad de los receptores $\alpha 7$. (Friedman, J. I. et al., Biol. Psychiatry, 51: 349-357, 2002). De este modo, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proporcionar un tratamiento para potenciar la función cognitiva en pacientes de esquizofrenia que hayan sido tratados con antipsicóticos atípicos. Por lo tanto, la combinación de un ligando de RNN $\alpha 7$ y uno o más antipsicóticos atípicos ofrecería utilidad terapéutica. Los ejemplos específicos de los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados (es decir co-administrados) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contenga uno o más de los compuestos de invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración de los compuestos de la invención y cada agente farmacéutico adicional, en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, se pueden administrar al paciente juntos, en una sola composición de dosificación oral que tenga una razón fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido o una cápsula; o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se utilizan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (p. ej., concurrentemente) o en momentos escalonados separadamente (p. ej., sucesivamente).

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad de compuesto o compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente concreto, las composiciones y el modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad de la afección que esté siendo tratada y de la afección y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado. Sin embargo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores de los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta alcanzar el efecto deseado.

Cuando se utiliza en el tratamiento anterior y en otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, cuanto existan tales formas, en sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que contenga el compuesto de interés combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se debe entender, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención serán decididos por el médico a cargo dentro del criterio médico lógico. El nivel de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores de los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior oscila de aproximadamente 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal. Dosis más preferibles se pueden encontrar en el intervalo de aproximadamente 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para los fines de administración. Como consecuencia, las composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria.

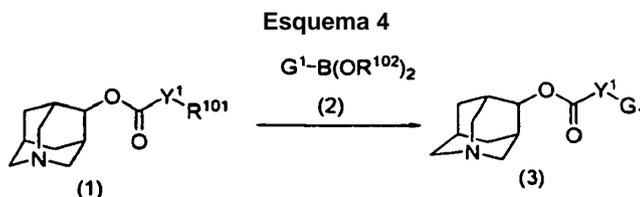
Métodos para la Preparación de los Compuestos de la Invención

Se pretende que esta invención abarque los compuestos de la invención cuando se preparen por medio de procedimientos sintéticos o por medio de procedimientos metabólicos. Las preparaciones de los compuestos de la invención por medio de procesos metabólicos incluyen los que se producen en el cuerpo de un ser humano o animal (*in vivo*) o los procesos que ocurren *in vitro*.

La síntesis de compuestos de fórmula (1) se ilustra en los Esquemas 4 - 6, donde los grupos G^1 , Y^1 y A se definen como en la Descripción Detallada de la invención y en la Definición de Términos, a no ser que se indique lo contrario.

5 Según se utilizan en las descripciones de los esquemas y los ejemplos, se pretende que ciertas abreviaturas tengan los siguientes significados: BSS para disolución salina equilibrada, dba para dibencilidenacetona, DMAP para 4-di(metilamino)piridina, dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, MeOH para metanol, OAc para acetato, Ph para fenilo, Tris para tris(hidroximetil)aminometano, HPLC para cromatografía líquida de alta presión y TLC para cromatografía en capa fina.

10



15

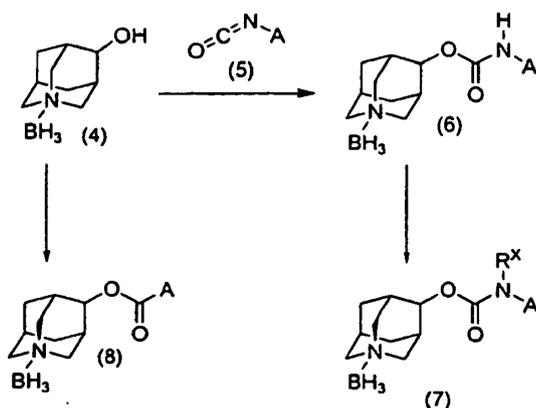
20

Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (1) donde Y^1 es A, $-N(R^X)-A$ o $-C(R^Y)=C(R^Z)-A$, y A es arilo o heteroarilo, y R^{101} es halógeno o triflato, se pueden convertir en los compuestos de fórmula (3) por medio de la reacción con los ácidos o ésteres borónicos de fórmula (2) donde G^1 es arilo o heteroarilo y R^{102} es hidrógeno o alquilo. La reacción por lo general requiere el uso de una base y un catalizador. Los ejemplos de las bases incluyen pero no están limitados a K_2CO_3 , t-butóxido de potasio, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y CsF. Los ejemplos de los catalizadores incluyen pero no están limitados a $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, y $PdCl_2(PPh_3)_2$. Opcionalmente, se puede utilizar un ligando, tal como pero no limitado a dicitohexil(2'6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina o N,N'-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como pero no limitado a agua, dioxano, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos, y a temperatura ambiente o temperaturas elevadas.

25

30

Los compuestos de fórmula (3) donde G^1 es un heterociclo que tiene el átomo de nitrógeno en el anillo anclado a Y^1 , se pueden preparar tratando los compuestos de fórmula (1) donde R^{101} es halógeno o triflato, con las aminas heterocíclicas de fórmula G^1-H donde el protón está anclado al átomo de nitrógeno en el anillo, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando, y una base. Los ejemplos de las bases son los enumerados en el párrafo anterior. Un ejemplo del catalizador paladio es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0). Un ejemplo del ligando es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. La reacción se puede realizar en un disolvente como se ha descrito en el párrafo anterior.

Esquema 5

35

40

Como se muestra en el Esquema 5, el complejo de 1-azaadamantano-4-ol-N-borano (4) (preparado como en el Ejemplo 1A), cuando se trata con los isocianatos de fórmula (5) proporcionará los carbamatos de fórmula (6). La reacción se lleva a cabo por lo general en un disolvente tal como pero no limitado a tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, y éter. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Los compuestos de fórmula (6) se pueden alquilar adicionalmente con los compuestos de fórmula R^X-R^{103} donde R^X es alquilo o haloalquilo, y R^{103} es un grupo eliminable tal como haluro, triflato o tosilato, en presencia de una base, para proporcionar los compuestos de fórmula (7). Los ejemplos de las bases adecuadas incluyen, pero no están limitados a, hidruro de sodio o t-butóxido de potasio. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

También mostrado en el Esquema 5, el complejo de 1-azaadamantan-4-ol - N-borano (4) se puede convertir en los ésteres de fórmula (8), por medio de tratamiento con los carboxílicos ácidos de fórmula ACOOH utilizando metodologías análogas a las conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y un reactivo de acoplamiento tal como pero no limitado a 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC). Los reactivos se añaden por lo general a 0 °C antes de templar la mezcla a temperatura ambiente.

Los estereoisómeros de los ésteres o carbamatos formados se pueden separar utilizando técnicas convencionales tales como, pero no limitadas a, cromatografía sobre gel de sílice, en esta fase si se desea.

Alternativamente, los estereoisómeros individuales del compuesto de fórmula (4) se pueden obtener como se ilustra en los Ejemplos 36A y 37A, y se pueden utilizar para preparar ésteres y carbamatos estereoméricamente puros respectivamente utilizando los procedimientos generales esbozados en el Esquema 5.

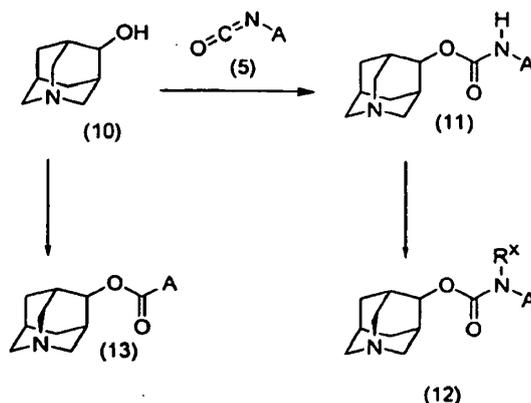
Esquema 6



La eliminación del grupo protector de borano de los compuestos de fórmula (9) para preparar los compuestos de fórmula (I) como se muestra en el Esquema 6 se puede completar por medio del tratamiento con un ácido tal como pero no limitado a HCl, en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetona, dioxano o mezclas de los mismos. La mezcla por lo general se enfría a 0 °C antes de la adición del ácido, y con posterioridad se temple a temperatura ambiente. El compuesto deseado se puede aislar en forma de la sal de HCl o la amina libre. Alternativamente, los compuestos de fórmula (9) se pueden tratar con Pd/C en un disolvente tal como, pero no limitado a, metanol para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

Se apreciará que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos ilustrados en la sección Ejemplos son ilustrativos y no se debe dar por sentado que limitan el alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 7



Como se muestra en el Esquema 7, el 1-azaadamantan-4-ol (10) (preparado como en Fernandez, M.J.; Galvez, E.; Lorente, A.; Iriepa, I.; Soler, J.A. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989, 26, 307-312), cuando se trata con los isocianatos de fórmula (5), donde A se define para la fórmula (I) proporcionará los carbamatos de fórmula (II). La reacción se lleva a cabo por lo general en un disolvente tal como pero no limitado a tolueno, tetrahydrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, y éter. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Los compuestos de fórmula (II) se pueden alquilar adicionalmente con los compuestos de fórmula R^X-R¹⁰³ donde R^X es alquilo o haloalquilo, y R¹⁰³ es un grupo eliminable tal como haluro, triflato o tosilato, en presencia de una base, para proporcionar los compuestos de fórmula (12). Los ejemplos de las bases adecuadas incluyen, pero no están limitados a, hidruro de sodio o t-butóxido de potasio. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

También mostrado en el Esquema 7, el 1-azaadamantan-4-ol (10) se puede convertir en los ésteres de fórmula (13), mediante tratamiento con los ácidos carboxílicos de fórmula A-COOH utilizando metodologías análogas a las conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y un reactivo de acoplamiento tal como pero no limitado a 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC). Los reactivos se añaden por lo general a 0 °C antes de templar la mezcla a temperatura ambiente. Alternativamente, el ácido carboxílico A-COOH se puede convertir en un cloruro de ácido A-COCl por medio de tratamiento con un reactivo, pero no limitado a, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o bien puro o bien en un disolvente tal como tolueno, y a continuación se hace reaccionar con 1-azaadamantan-4-ol en presencia de una base tal como diisopropiletilamina en un disolvente tal como diclorometano.

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reaccionantes concretos empleados y los sustituyentes presentes en los reaccionantes utilizados. A no ser que se indique lo contrario, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas por un experto normal en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección Ejemplos. Las reacciones se pueden elaborar de la manera convencional, p. ej. eliminando el disolvente del residuo y purificar adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, pero no limitadas a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A no ser que se describa lo contrario, las sustancias de partida y reactivos pueden ser asequibles comercialmente o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de sustancias asequibles comercialmente utilizando métodos descritos en la literatura química.

Las experimentaciones rutinarias, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que puede no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en el momento adecuado en la secuencia de reacción del método están incluidas en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; cuyos ejemplos se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención se puede completar por medio de métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos aquí anteriormente y en los ejemplos específicos.

Las sustancias de partida, si no asequibles comercialmente, se pueden preparar por medio de procedimientos seleccionados entre las técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos similares estructuralmente, conocidos, o técnicas que son análogas a los esquemas anteriormente descritos o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, éste se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en la presente memoria utilizando una sustancia de partida ópticamente activa (preparada, por ejemplo, por medio de inducción asimétrica de una etapa de reacción), o por medio de resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o los intermedios utilizando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

De un modo similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un isómero geométrico puro como sustancia de partida, o por medio de resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o los intermedios utilizando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

Los compuestos de la invención y los procedimientos para elaborar los compuestos para el método de la invención se entenderán mejor por medio de la referencia a los siguientes ejemplos, que están destinados a la ilustración y no a la limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Método A: Esterificación de 1-Azaadamantan-4-ol - N-Borano (mezcla de isómeros)

Una mezcla de (4*s*)- y (4*r*)-1-azaadamantan-4-ol - N-borano (1,0 equivalente), un ácido carboxílico apropiado (1,2 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (0,1 equivalentes; Aldrich) en diclorometano (0,2 M en el alcohol) se enfrió a 0 °C y se trató con hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC; 1,3 equivalentes; Aldrich). Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó rápidamente con HCl 1 M seguido de bicarbonato de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio. Los productos isoméricos se separaron por medio de cromatografía instantánea (Columna de gel de sílice Analogix, acetato de etilo-hexanos). Por lo general, el producto de mayor R_f es el estereoisómero (4*s*) y el producto de menor R_f es el estereoisómero (4*r*).

Método B: Esterificación de 1-Azaadamantan-4-ol - N-Borano Estereoisoméricamente Puro

Una disolución de (4*s*)- o (4*r*)-1-azaadamantan-4-ol - N-borano (1,0 equivalentes), un ácido carboxílico apropiado (1,2 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (0,1 equivalentes; Aldrich) en diclorometano (0,2 M en el alcohol) se enfrió a 0 °C y se trató con hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC; 1,3 equivalente; Aldrich). Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó rápidamente con HCl 1 M seguido de bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó por medio de cromatografía instantánea (Columna de gel de sílice Analogix, gradiente 5-95% de acetato de etilo-hexanos).

Método C: Desboronación Mediada por HCl Anhidro para Producir la Sal

Una disolución de un complejo de 1-azaadamantano - N-borano (1 equivalente) en acetona-acetato de etilo (1:1, ~0,5 M) se enfrió a 0 °C y se trató con HCl-dioxano (4 M; 4 equivalentes; Aldrich). Al cabo de 15 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2 horas. El precipitado sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para proporcionar la sal hidrocloreuro.

Método D: Desboronación Mediada por HCl Acuoso para Producir la Base Libre

Una suspensión de un complejo de 1-azaadamantano - N-borano (1 equivalente) en acetona (-0,5 M) se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 3 N (4 equivalentes). Al cabo de 15 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó hasta que no resultó evidente más sustancia de partida por medio de TLC (los complejos de borano se pueden visualizar con tinción de KMnO₄ básica). La solución se diluyó a continuación con cloroformo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3x), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sustancia resultante se purificó por medio de cromatografía instantánea [cartuchos de gel de sílice precargados Analogix, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio - metanol - cloroformo (2 : 20 : 78) en cloroformo] o por medio de HPLC preparativa [columna Waters XTerra® RP18, 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minutos, gradiente 5 - 95% a lo largo de 22 minutos de acetonitrilo en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para proporcionar el producto deseado en forma de su base libre. (Stotter, P. L.; Friedman, M. D.; Dorsey, G. O.; Shiely, R. W.; Williams, R. F.; Minter, D. E. Heterocycles 1987, 25, 251)

Método E: Acoplamiento de Suzuki

Un matraz con un tapón con septo se cargó con un haluro apropiado (1 equivalente), un ácido borónico apropiado o un éster boronato (2 equivalentes), carbonato de potasio (4 equivalentes), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,04 equivalentes; Strem Chemical). El matraz se selló, se evacuó, se lavó con un chorro de nitrógeno, y se cargó con la mezcla disolvente 1,4-dioxano-agua (3:1; ~ 0,1 M del haluro), añadida a través del septo. La mezcla se templó a continuación a 90 °C durante 3-8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. La sustancia resultante se purificó por medio de HPLC preparativa [columna Waters XTerra® RP18, 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5 - 95% de acetonitrilo en tampón (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 combinaron, se concentraron a vacío, se diluyeron con metanol o acetato de etilo, y se filtraron para proporcionar el producto deseado.

Método F: Formación de la Sal

Una solución agitada rápidamente de la base libre en acetato de etilo-etanol o etanol se trató con monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1 equivalente; Aldrich; añadido en forma de una solución en acetato de etilo) o HCl-dioxano (1-2 equivalentes; 4 M; Aldrich) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2-16 horas, el precipitado se recogió mediante filtración, se enjuagó con acetato de etilo, y se secó para proporcionar la sal p-toluenosulfonato o la sal hidrocloreuro.

Método G: Formación del Carbamato

Una disolución de (4*s*)- o (4*r*)-1-azaadamantan-4-ol - N-borano (1,0 equivalentes) y un isocianato apropiado (1,0 equivalentes) en tolueno se agitó a 100 °C durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con carbonato de sodio saturado (3x), y se secó sobre sulfato de magnesio. La sustancia resultante se purificó por medio de cromatografía instantánea (Columna de gel de sílice Analogix, 5-60% gradiente de acetato de etilo-hexanos).

Ejemplo 1

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

5 Ejemplo 1A

Complejo de 1-azaadamantan-4-ol - N-borano

Una disolución de 1-azaadamantan-4-ona (29 g, 190 mmoles; preparada como describen Becker, D. P.; Flynn, D. L. en *Synthesis* 1992, 1080) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo, y se trató con complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M en tetrahidrofurano; 200 mL, 200 mmoles; Aldrich) añadido gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (1000 mL) y se trató cuidadosamente con borohidruro de sodio (8,8 g, 230 mmoles; Aldrich), manteniendo la temperatura interna de la mezcla a alrededor de 5-7 °C. La reacción se agitó durante 2 horas, y a continuación el baño de hielo se eliminó y se continuó agitando durante 4 horas. Los componentes volátiles se eliminaron en el evaporador rotativo y el residuo se disolvió en cloroformo (-500 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La sustancia resultante se purificó por medio de cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix 400 g 65x220 mm, gradiente 5 - 95% de acetato de etilo en hexanos a lo largo de 50 minutos) para proporcionar una mezcla de isómeros inseparable.

Ejemplo 1B

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

Preparado a partir del Ejemplo 1 A (28 g, 170 mmoles), ácido 4-clorobenzoico (28,0 g, 179 mmoles; Aldrich), 4-dimetilaminopiridina (4,2 g, 34 mmoles; Aldrich), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC; 42,0 g, 219 mmoles; Aldrich) en diclorometano (700 mL) de acuerdo con el Método A. La sustancia bruta se purificó en lotes de 5 g por medio de cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix 400 g 65x220 mm, gradiente 5-55% de acetato de etilo en hexanos a lo largo de 45 minutos).

estereoisómero (4s) TLC R_f=0,49 (gel de sílice, hexanos - acetato de etilo 3 : 1). RMN H¹ (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). EM (DCI/NH₃) m/z = 321 (M+16)⁺, 323 (M+16)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₂₁BClNO₂: C, 62,88; H, 6,93; N, 4,58; Encontrado: C, 63,00; H, 6,80; N, 4,50.

estereoisómero (4r) TLC R_f=0,34 (gel de sílice, hexanos-acetato de etilo 3:1). RMN H¹ (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). EM (DCI/NH₃) m/z = 321 (M+16)⁺, 323 (M+16)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₂₁BClNO₂: C, 62,88; H, 6,93; N, 4,58; Encontrado: C, 62,83; H, 6,95; N, 4,53.

Ejemplo 1C

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

Preparado a partir del isómero (4s) del Ejemplo 1B (210 mg, 0,69 mmoles) de acuerdo con el Método D. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,73 (s, 1 H), 1,93 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,06 (s, 2 H), 2,33 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 3,10 - 3,22 (m, 4 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 5,32 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,98 - 8,13 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 292 (M+H)⁺, 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 1D

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

Preparado en forma de la sal hidrocloreuro a partir del producto del Ejemplo 1C (175 mg, 0,60 mmoles) y HCl-dioxano (4,0 M, 0,15 mL, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,00 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 2 H), 2,37 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,49 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 4 H), 5,43 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 8,04 - 8,11 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 292 (M+H)⁺, 294 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₈ClNO₂·HCl: C, 58,55; H, 5,83; N, 4,27; Encontrado: C, 58,72; H, 5,80; N, 4,26.

Ejemplo 2

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

Ejemplo 2A

(4*r*)-(4-Clorobenzoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado a partir del isómero (4*r*) del Ejemplo 1B (79 mg, 0,26 mmoles) de acuerdo con el Método D. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,72 - 1,78 (m, 1 H), 1,94 - 2,10 (m, 4 H), 2,16 - 2,26 (m, 2 H), 3,05 (dd, *J* = 12,9, 1,4 Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,48 (d, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 5,31 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 8,02 - 8,08 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 292 (M+H)⁺, 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 2B

(4*r*)-(4-Clorobenzoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 15 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 2A (50 mg, 0,17 mmoles) y HCl-dioxano (4,0 M, 0,043 mL, 0,17 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,06 - 2,17 (m, 2 H), 2,20 - 2,30 (m, 3 H), 2,47 (s, 2 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,83 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 5,32 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 8,06 - 8,13 (m, 2 H), EM (DCI/NH₃) *m/z* = 292 (M+H)⁺, 294 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₈ClNO₂·HCl·0,1H₂O: C, 58,23; H, 5,86; N, 4,24; Encontrado: C, 57,99; H, 5,84; N, 4,20.

Ejemplo 3

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

Ejemplo 3A

- 25 Complejo de (4*s*)-(6-Cloronicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano y complejo de (4*r*)-(6-Cloronicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

- 30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 1 A (668 mg, 4,00 mmoles) y ácido 6-cloronicotínico (756 mg, 4,80 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A.

- 35 *estereoisómero* (4*s*). RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 1,70 - 1,86 (m, 2H), 1,98 - 2,11 (m, 2H), 2,13 - 2,41 (m, 4 H), 3,15 - 3,43 (m, 5 H), 5,30 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,26 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 307 (M+H)⁺, 309 (M+H)⁺.

- estereoisómero* (4*r*). RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,83 - 2,12 (m, 5 H), 2,18 - 2,39 (m, 2 H), 2,91 - 3,24 (m, 4 H), 3,33 - 3,55 (m, 2 H), 5,20 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,23 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 307 (M+H)⁺, 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 3B

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

- 45 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del isómero (4*s*) del Ejemplo 3A (730 mg, 2,38 mmoles) de acuerdo con el Método C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,90 - 2,11 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 2,47 - 2,58 (m, 2 H), 3,53 - 3,82 (m, 6 H), 5,44 - 5,51 (m, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,41 (dd, *J* = 8,4, 2,37 Hz, 1 H), 9,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 293 (M+H)⁺, 295 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₇ClN₂O₂·HCl·0,5H₂O: C, 53,27; H, 5,66; N, 8,28; Encontrado: C, 53,04; H, 5,36; N, 8,02.

Ejemplo 4

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

- 55 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del isómero (4*r*) del Ejemplo 3A (320 mg, 1,04 mmoles) de acuerdo con el Método C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,10-2,16 (m, 2 H), 2,18 - 2,33 (m, 3 H), 2,43 - 2,57 (m, 2 H), 3,45 - 3,63 (m, 4 H), 3,77 - 3,92 (m, 2 H), 5,36 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,44 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 9,04 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 293 (M+H)⁺, 295 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₇ClN₂O₂·2,2HCl·1,3H₂O: C, 45,45; H, 5,54; N, 7,07; Encontrado: C, 45,06; H, 5,20; N, 6,87.

Ejemplo 5

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

Ejemplo 5A*(4r)*-(6-Fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 4 (150 mg, 0,456 mmoles) y ácido fenilborónico (83 mg, 0,68 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,71 - 1,86 (m, 1 H), 1,95 - 2,14 (m, 4 H), 2,17 - 2,31 (m, 2H), 2,99 - 3,14 (m, 2H), 3,16 - 3,27 (m, 2 H), 3,44 - 3,63 (m, 2 H), 5,23 - 5,47 (m, 1 H), 7,42 - 7,59 (m, 3 H), 8,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,05 - 8,14 (m, 2 H), 8,47 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 335 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 5B*(4r)*-(6-Fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

15 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 5A (80 mg, 0,24 mmoles) y HCl-dioxano (4 M; 0,2 mL, 0,80 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,05 - 2,19 (m, 2 H), 2,22 - 2,41 (m, 3 H), 2,46 - 2,65 (m, 2 H), 3,46 - 3,77 (m, 4 H), 3,84 - 4,21 (m, 2 H), 5,44 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,54 - 7,82 (m, 3 H), 7,96 - 8,19 (m, 2 H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H); 8,96 (dd, *J* = 8,5, 2,37 Hz, 1 H), 9,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 335 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₂·2HCl·0,5H₂O: C, 60,58; H, 6,05; N, 6,73; Encontrado: C, 60,79; H, 5,91; N, 6,69.

20

Ejemplo 6*(4s)*-[6-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

25

Ejemplo 6A*(4s)*-[6-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 3B (150 mg, 0,456 mmoles) y ácido indol-5-ilborónico (110 mg, 0,683 mmoles) de acuerdo con el Método E. RMN H¹ (300 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 1,52 - 1,66 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 1,91 - 1,98 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H), 2,96 - 3,09 (m, 4 H), 3,11 - 3,22 (m, 2 H), 5,28 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,34 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 9,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 11,30 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 374 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 6B*(4s)*-[6-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

40

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 6A (90 mg, 0,24 mmoles) y HCl-dioxano (4 M; 0,2 mL, 0,8 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,95 - 2,16 (m, 2 H), 2,21 - 2,33 (m, 1 H), 2,39 - 2,52 (m, 2 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 3,56 - 3,86 (m, 6 H), 5,57 (t, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 6,72 (dd, *J* = 3,4, 0,7 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,96 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 9,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H); EM (DCI/NH₃) *m/z* = 374 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₃N₃O₂·2HCl·0,8H₂O: C, 59,95; H, 0,82; N, 9,12; Encontrado: C, 59,93; H, 5,68; N, 9,05.

45

Ejemplo 7

50

(4r)-[6-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano**Ejemplo 7A***(4r)*-[6-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

55

Preparado a partir del producto del Ejemplo 4 (150 mg, 0,456 mmoles) y ácido indol-5-ilborónico (110 mg, 0,683 mmoles) de acuerdo con el Método E. RMN H¹ (300 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 1,52 - 1,66 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,90 - 2,03 (m, 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,85 - 2,99 (m, 2 H), 2,99 - 3,09 (m, 2 H), 3,35 - 3,48 (m, 2 H), 5,16 - 5,48 (m, 1 H), 6,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,36 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 9,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 11,30 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 374 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 7B

(4*r*)-[6-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 El producto del Ejemplo 7A (80 mg, 0,21 mmoles) se trató con HCl-dioxano (4 M; 0,2 mL, 0,8 mmoles) de acuerdo con el Método F para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal hidrocioruro. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,05 - 2,39 (m, 5 H), 2,45 - 2,72 (m, 2 H), 3,46 - 3,71 (m, 4 H), 3,83 - 4,02 (m, 2 H), 5,44 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,91 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 9,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 374 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₃N₃O₂·2HCl·1,1 H₂O: C, 59,26; H, 5,88; N, 9,01; Encontrado: C, 59,09; H, 5,87; N, 8,74.

Ejemplo 8

- 15 (4*s*)-(5-Bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 8A

- 20 Complejo de (4*s*)-(5-Bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano
y complejo de (4*r*)-(5-Bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 1 A (668 mg, 4,00 mmoles) y ácido 5-bromonicotínico (969 mg, 4,80 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A.

- 25 (4*s*) estereoisómero. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,57 (s, 3H), 1,68 - 1,88 (m, 2 H), 2,01 - 2,17 (m, 1 H), 2,16 - 2,39 (m, 4 H), 3,11 - 3,42 (m, 6H), 5,21 - 5,38 (m, 1 H), 8,37 - 8,53 (m, 1 H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 9,16 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 351 (M+H)⁺, 353 (M+H)⁺.

- 30 estereoisómero (4*r*). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 1,82 - 2,15 (m, 5 H), 2,23 - 2,34 (m, 2 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 3,10-3,18 (m, 2 H), 3,33 - 3,61 (m, 2 H), 5,20 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 8,40 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 351 (M+H)⁺, 353 (M+H)⁺.

Ejemplo 8B

- 35 (4*s*)-(5-Bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del isómero (4*s*) del Ejemplo 8A (920 mg, 2,62 mmoles) de acuerdo con el Método C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,90 - 2,12 (m, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 1 H), 2,33 - 2,47 (m, 2 H), 2,45 - 2,68 (m, 2 H), 3,50 - 3,82 (m, 6 H), 5,49 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 8,67 (t, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 8,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 9,20 (d, *J* = 1,70 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 337 (M+H)⁺, 339 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₇BrN₂O₂·2HCl·2,1H₂O: C, 40,22; H, 5,22; N, 6,25; Encontrado: C, 39,92; H, 4,87; N, 6,06.

Ejemplo 9

- 45 (4*r*)-(5-Bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del isómero (4*r*) del Ejemplo 8A (300 mg, 0,855 mmoles) de acuerdo con el Método C. RMN ¹H (300 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 1,84 - 2,04 (m, 2 H), 2,04 - 2,17 (m, 3 H), 2,29 - 2,39 (m, 2 H), 3,30 - 3,49 (m, 4 H), 3,68 - 3,89 (m, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 5,22 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 8,61 - 8,73 (m, 1 H), 9,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 337 (M+H)⁺, 339 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₇BrN₂O₂·2HCl·1,4H₂O: C, 41,38; H, 5,05; N, 6,43; Encontrado: C, 41,24; H, 4,66; N, 6,17.

Ejemplo 10

- 55 (4*r*)-(5-Fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 10A

- 60 (4*r*)-(5-Fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9 (150 mg, 0,401 mmoles) y ácido fenilborónico (73 mg, 0,60 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E. RMN ¹H (300 MHz, metanos) δ ppm 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 3 H), 2,44 - 2,67 (m, 2 H), 3,46 - 3,72 (m, 4 H), 3,79 - 4,03 (m, 2 H), 5,40 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,36 - 7,62 (m, 3 H), 7,66 -

7,82 (m, 2 H), 8,65 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 9,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 335$ (M+H)⁺.

Ejemplo 10B

5

(4*r*)-[5-(Fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 10A (130 mg, 0,389 mmoles) y HCl-dioxano (4 M; 0,5 mL, 2,0 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,04 - 2,41 (m, 5 H), 2,47 - 2,65 (m, 2 H), 3,46 - 3,73 (m, 4 H), 3,84 - 4,18 (m, 2 H), 5,46 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,75 (m, 3 H), 7,80 - 7,98 (m, 2 H), 9,30 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 9,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 335$ (M+H)⁺.

10

Ejemplo 11

15

(4*s*)-[5-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 11 A

20

(4*s*)-[5-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 8B (150 mg, 0,401 mmoles) y ácido indol-5-ilborónico (97 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método E. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,95 - 2,19 (m, 3 H), 2,32 - 2,53 (m, 4 H), 3,40 - 3,69 (m, 6 H), 5,29 - 5,75 (m, 1 H), 6,57 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 6,1, 2,0$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,63 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 9,08 (dd, $J = 6,1, 2,0$ Hz, 2 H). EM (DCVNH₃) $m/z = 374$ (M+H)⁺.

25

Ejemplo 11B

30

(4*s*)-[5-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto Ejemplo 11A (30 mg, 0,08 mmoles) y HCl-dioxano (4 M; 0,1 mL, 0,4 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,96 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 2,39 - 2,52 (m, 2 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 3,55 - 3,86 (m, 6 H), 5,46 - 5,75 (m, 1 H), 6,62 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,74 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 9,12 - 9,18 (m, 1 H), 9,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 9,31 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 374$ (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₃N₃O₂·2HCl·2,5H₂O: C, 56,22; H, 6,15; N, 8,55; Encontrado: C, 55,82; H, 5,85; N, 8,15.

35

Ejemplo 12

40

(4*r*)-[5-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 12A

45

(4*r*)-[S-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9 (150 mg, 0,401 mmoles) y ácido indol-5-ilborónico (97 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método E. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 2,05 - 2,18 (m, 2 H), 2,25 - 2,38 (m, 4 H), 3,18 - 3,28 (m; 4 H), 3,55 - 3,73 (m, 2 H), 5,31 - 5,51 (m, 1 H), 6,56 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 1 H), 7,84 - 7,98 (m, 1 H), 8,63 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,07 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 374$ (M+H)⁺.

50

Ejemplo 12B

55

(4*r*)-[5-(Indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 12A (140 mg, 0,375 mmoles) y HCl-dioxano (4 M; 0,5 mL, 2,0 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,10-2,18 (m, 2 H), 2,22 - 2,38 (m, 3 H), 2,52-2,58 (m, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 2 H), 5,47 (t, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 1 H), 7,61 (s, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 9,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 9,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 374$ (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₃N₃O₂·2,9HCl: C, 57,65; H, 5,45; N, 8,77; Encontrado: C, 57,68; H, 5,34; N, 8,57.

60

Ejemplo 13*(4s)*-(Furan-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1 A y ácido 2-furoico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,19 - 2,29 (m, 3 H), 2,44 (s, 2 H), 3,46 - 3,58 (m, 4 H), 3,78 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,29 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 248 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₇NO₃·HCl·1,25H₂O: C, 54,90; H, 6,75; N, 4,57; Encontrado: C, 54,77; H, 6,35; N, 4,56.

10

Ejemplo 14*(4r)*-(Furan-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

15 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 2-furoico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,95 (s, 1 H), 1,99 (s, 1 H), 2,21 (s, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 2,37 (s, 1 H), 2,46 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,75 (m, 4 H), 5,39 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 3,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 248 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₇NO₃·HCl·0,3H₂O: C, 58,15; H, 6,48; N, 4,84; Encontrado: C, 58,18; H, 6,28; N, 4,80.

20

Ejemplo 15*(4s)*-(5-Bromofuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

25 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-bromo-2-furoico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 3 H), 2,44 (s, 2 H), 3,45 - 3,58 (m, 4 H), 3,77 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 5,28 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 3,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 325 (M+H)⁺, 327 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆BrNO₃·HCl: C, 46,37; H, 4,72; N, 3,86; Encontrado: C, 46,41; H, 4,47; N, 3,84.

30

Ejemplo 16*(4r)*-(5-Bromofuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-bromo-2-furoico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,97 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,34 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,46 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,75 (m, 4 H), 5,39 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 3,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 325 (M+H)⁺, 327 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆BrNO₃·HCl·0,33H₂O: C, 45,62; H, 4,83; N, 3,80; Encontrado: C, ; 45,54 H, 5,08; N, 3,54.

40

Ejemplo 17*(4s)*-(4,5-Dimetilfuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 4,5-dimetil-2-furoico (Maybridge) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,00 (s, 3 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,18 - 2,26 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,41 (s, 2 H), 3,44 - 3,59 (m, 4 H), 3,76 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,23 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₂₁NO₃·HCl·0,3H₂O: C, 60,58; H, 7,18; N, 4,42; Encontrado: C, 60,59; H, 7,05; N, 4,34.

Ejemplo 18*(4r)*-(4,5-Dimetilfuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

55 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 4,5-dimetil-2-furoico (Maybridge) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,89 - 2,09 (m, 5 H), 2,20 (s, 1 H), 2,26 - 2,37 (m, δ H), 2,43 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,60 - 3,74 (m, 4 H), 5,33 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₂₁NO₃·HCl: C, 61,63; H, 7,11; N, 4,49; Encontrado: C, 61,30; H, 7,04; N, 4,48.

Ejemplo 19*(4s)*-(Tiofen.2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

65 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1 A y ácido 2-tiofenocarboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,07 - 2,17 (m, 2 H), 2,18 2,31 (m, 3 H), 2,46

(s, 2 H), 3,47 - 3,62 (m, 4 H), 3,77 (d J = 12,9 Hz, 2 H), 5,28 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₇NO₂S·HCl·0,6H₂O: C, 54,13; H, 6,23; N, 4,51; Encontrado: C, 54,11; H, 6,35; N, 4,39.

5 Ejemplo 20

(4*r*)-(Tiofen-2-iloilo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 2-tiofenocarboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,99 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,35 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 2,48 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63 - 3,80 (m, 4 H), 5,39 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₇NO₂S·HCl·0,15H₂O: C, 55,58; H, 6,10; N, 4,63; Encontrado: C, 55,58; H, 6,10; N, 4,59.

15 Ejemplo 21

(4*s*)-(Tiofen-3-iloilo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido tiofeno-3-carboxílico (Alfa Aesar) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,18 - 2,30 (m, 3 H), 2,44 (s, 2 H), 3,44 - 3,61 (m, 4 H), 3:82 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 5,27 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₇NO₂S·HCl: C, 56,08; H, 6,05; N, 4,67; Encontrado: C, 56,10; H, 6,14; N, 4,56.

25 Ejemplo 22

(4*r*)-(Tiofen-3-iloilo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido tiofeno-3-carboxílico (Alfa Aesar) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,99 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,38 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,47 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,68 (s, 4 H), 5,37 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 8,35 (d, J = 3,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₇NO₂S·HCl: C, 56,08; H, 6,05; N, 4,67; Encontrado: C, 55,89; H, 6,04; N, 4,61.

Ejemplo 23

35 (4*s*)-(5-Clorotiofen-2-iloilo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 3 H), 2,44 (s, 2 H), 3,45 - 3,59 (m, 4 H), 3,75 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,27 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 4,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 298 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆ClNO₂S·HCl: C, 50,31; H, 5,13; N, 4,19; Encontrado: C, 50,15; H, 4,98; N, 4,15.

Ejemplo 24

45 (4*r*)-(5-Clorotiofen-2-iloilo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,97 (s, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 2,22 (s, 1 H), 2,30 (s, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,46 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,74 (m, 4 H), 5,38 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 4,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 298 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆ClNO₂S·HCl: C, 50,31; H, 5,13; N, 4,19; Encontrado: C, 50,24; H, 4,98; N, 4,11.

Ejemplo 25

55 (4*s*)-(5-Metiltiofen-2-iloilo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 3 H), 2,44 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 3,41 - 3,66 (m, 4 H), 3,75 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,24 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 3,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₉NO₂S·HCl·0,25H₂O: C, 56,59; H, 6,49; N, 4,40; Encontrado: C, 56,88; H, 6,67; N, 4,12.

Ejemplo 26*(4r)*-(5-Metiltiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,96 (s, 3 H), 2,00 (s, 1 H), 2,22 (s, 1 H), 2,31 (s, 1 H), 2,36 (s, 1 H), 2,45 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 3,60 - 3,74 (m, 4 H), 5,35 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 3,7, 1,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 3,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₉NO₂S·HCl: C, 57,41; H, 6,42; N, 4,46; Encontrado: C, 57,56; H, 6,68; N, 4,38.

10

Ejemplo 27*(4s)*-(5-Bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 15 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (Lancaster) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,98 - 2,16 (m, 2 H), 2,17 - 2,30 (m, 3 H), 2,44 (s, 2 H), 3,43 - 3,61 (m, 4 H), 3,75 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,27 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 4,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 341 (M+H)⁺, 343 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆BrNO₂S·HCl: C, 44,40; H, 4,52; N, 3,70; Encontrado: C, 44,47; H, 4,26; N, 3,49.

Ejemplo 28*(4r)*-(5-Bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 25 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (Lancaster) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,97 (s, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 2,22 (s, 1 H), 2,30 (s, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,46 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,75 (m, 4 H), 5,37 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 4,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 341 (M+H)⁺, 343 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆BrNO₂S·HCl: C, 44,40; H, 4,52; N, 3,70; Encontrado: C, 44,47; H, 4,45; N, 3,58.

Ejemplo 29

30

(4s)-(3-Bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 35 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 2,19 - 2,32 (m, 3 H), 2,47 (s, 2 H), 3,48 - 3,62 (m, 4 H), 3,83 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,35 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 5,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 341 (M+H)⁺, 343 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆BrNO₂S·HCl·0,4H₂PO: C, 43,57; H, 4,65; N, 3,63; Encontrado: C, 43,52; H, 4,38; N, 3,59.

Ejemplo 30

40

(4r)-(3-Bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 45 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,00 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,44 (d, J = 21,7 Hz, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 4 H), 5,44 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 341 (M+H)⁺, 343 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₄H₁₆BrNO₂S·HCl: C, 44,40; H, 4,52; N, 3,70; Encontrado: C, 44,60; H, 4,33; N, 3,47.

Ejemplo 31

50

(4s)-(5-(2-Tienil)tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 55 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 2,2'-bitiofen-5-carboxílico (Maybridge) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,04 - 2,17 (m, 2 H), 2,18 - 2,32 (m, 3 H), 2,47 (s, 2 H), 3,47 - 3,62 (m, 4 H), 3,79 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,29 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 4,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉NO₂S₂·HCl·0,1 H₂O: C, 56,34; H, 5,31; N, 3,65; Encontrado: C, 56,26; H, 5,44; N, 3,37.

Ejemplo 32

(4*r*)-(5-(2-Tienil)tiófen-2-ilo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 2,2'-bitiόfen-5-carboxílico (Maybridge) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,98 (s, 1 H), 2,02 (s, 1 H), 2,23 (s, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,39 (s, 1 H), 2,48 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 5,39 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,7, 1,0 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉NO₂S₂·HCl: C, 56,60; H, 5,28; N, 3,67; Encontrado: C, 56,63; H, 5,33; N, 3,58.

Ejemplo 33

(4*s*)-2-(Tiόfen-2-il)tiázol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ilo

- 15 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Maybridge) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 2,00 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 2,43 (d, J = 14,2 Hz, 2 H), 2,52 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,64 - 3,77 (m, 4 H), 5,45 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 3,7, 1,4 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 347 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₇H₁₈N₂O₂S₂·HCl·0,5H₂O: C, 52,10; H, 5,14; N, 7,15; Encontrado: C, 51,98; H, 4,80; N, 6,93.

Ejemplo 34

- 25 (4*r*)-2-(Tiόfen-2-il)tiázol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ilo

Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 1A y ácido 2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Maybridge) de acuerdo con los Métodos A y C. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,98 (s, 1 H), 2,02 (s, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 2,41 (s, 1 H), 2,46 (s, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70 (s, 4 H), 5,45 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 3,7, 1,0 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 347 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₇H₁₈N₂O₂S₂·HCl·0,5H₂O: C, 52,10; H, 5,14; N, 7,15; Encontrado: C, 52,08; H, 4,98; N, 7,04.

Ejemplo 35

- 35 (4*s*)-(2-Naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 35A

- 40 Complejo de (4*s*)-(2-Naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano y complejo de (4*r*)-(2-Naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 1A (200 mg, 1,20 mmoles) y ácido 2-naftoico (220 mg, 1,28 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A.

45 *estereoisómero* (4*s*). TLC R_f=0,44 (gel de sílice, hexanos - acetato de etilo 3 : 1). RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,83 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,26 - 2,39 (m, 4 H), 3,16 - 3,27 (m, J = 14,9 Hz, 6 H), 5,34 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,54 - 7,68 (m, Hz, 2 H), 7,92 - 8,11 (m, 4 H), 8,66 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 337 (M+16)⁺.

50 *estereoisómero* (4*r*). TLC R_f=0,31 (gel de sílice, hexanos - acetato de etilo 3 : 1). RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,92 - 2,12 (m, 5 H), 2,28 (s, 2 H), 3,06 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 3,48 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 5,23 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,55 - 7,68 (m, 2 H), 7,93 - 8,08 (m, 4 H), 8,64 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 337 (M+16)⁺.

Ejemplo 35B

- 55 (4*s*)-(2-Naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del isómero (4*s*) del Ejemplo 35A (210 mg, 0,65 mmoles) de acuerdo con el Método D. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,76 (s, 1 H), 1,97 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,11 (s, 2 H), 2,42 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,13 - 3,25 (m, 4 H), 3,27 - 3,37 (m, 2 H), 5,38 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 7,91 - 8,11 (m, 4 H), 8,65 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 35C*(4s)*-(2-Naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 35 B (175 mg, 0,569 mmoles) y HCl-dioxano (4 M; 0,14 mL, 0,57 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,04 (d, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 2,28 (s, 1 H), 2,41 - 2,60 (m, 4 H), 3,62 (s, 2 H), 3,66 - 3,79 (m, 4 H), 5,49 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,69 (m, *J* = 16,2, 8,1, 7,0, 1,7 Hz, 2 H), 7,93 - 8,12 (m, 4 H), 8,69 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* 308 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₀H₂₁NO₂·HCl: C, 69,86; H, 6,45; N, 4,07; Encontrado: C, 69,90; H, 6,47; N, 4,02.

10

Ejemplo 36*(4s)*-(Benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano**Ejemplo 36A**Complejo de *(4s)*-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

20 Una suspensión del isómero *(4s)* del Ejemplo 1 B (25,0 g, 81,8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) se trató con 5 M hidróxido de sodio (50 mL). Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se templó a 50°C durante 3 horas. La mayoría del disolvente se eliminó en el evaporador rotativo, y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix 220 g 65x 120 mm, gradiente 5 - 95% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0,87 - 2,09 (m ancho, 3 H; BH₃), 1,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 2 H), 2,22 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 2,97 - 3,18 (m, 6 H), 3,96 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/e* 183 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 36BComplejo de *(4s)*-(Benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

30

Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (100 mg, 0,599 mmoles) y ácido benzotiofeno-5-carboxílico (107 mg, 0,599 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método B. RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,77 (d, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 2,08 (s, 1 H), 2,26 2,36 (m, 4 H), 3,18 - 3,34 (m, 6 H), 5,29 - 5,34 (m, 1 H), 7,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,93 - 8,05 (m, 2 H), 8,55 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/e* 343 (M+16)⁺.

35

Ejemplo 36C*(4s)*-(Benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

40 Preparado en forma de la sal hidrocioruro a partir del producto del Ejemplo 36B (160 mg, 0,49 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,03 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,26 (s, 1 H), 2,45 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 2,53 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,65 - 3,78 (m, 4 H), 5,47 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 8,00 - 8,09 (m, 2 H), 8,61 (t, *J* = 1,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/e* 314 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉NO₂·HCl: C, 61,79; H, 5,76; N, 4,00; Encontrado: C, 61,55; H, 5,58; N, 3,91.

45

Ejemplo 37*(4r)*-(Benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano**Ejemplo 37A**Complejo de *(4r)*-1-Azatriciclo [3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

55 Una suspensión del isómero *(4r)* del Ejemplo 1B (10,0 g, 32,7 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con hidróxido de sodio 5 M (20 mL) y la mezcla de reacción se templó a 50°C durante 4 horas. La reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con agua, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo adicional. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix 80 g 40x 170 mm, gradiente 10-95% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto del título RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0,82 - 2,02 (m ancho, 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). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 183 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 37B

Complejo de (4*r*)-(Benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 37A (100 mg, 0,599 mmoles) y ácido benzotiofeno-5-carboxílico (117 mg, 0,656 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método B. RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,89 - 2,10 (m, 5 H), 2,28 (s, 2 H), 3,05 (dd, *J* = 13,4, 0,8 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,55 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 5,22 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 2 H), 8,52 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 343 (M+16)⁺.

10

Ejemplo 37C

(4*r*)-(Benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 15 Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 37B (160 mg, 0,49 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,21 - 2,32 (m, 3 H), 2,5 (s, 2 H), 3,49 - 3,62 (m, 4 H), 3,90 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 5,36 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 2 H), 8,65 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/e* 314 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉NO₂·HCl: C, 61,79; H, 5,76; N, 4,00; Encontrado: C, 61,70; H, 5,83; N, 3,94.

Ejemplo 38

(4*s*)-(Tieno[2,3-*c*]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 38A

- 25 (4*s*)-(Tieno[2,3-*c*]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (100 mg, 0,599 mmoles) y ácido tieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxílico (118 mg, 0,658 mmoles; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7935) de acuerdo con los Métodos B y D. RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,90 (d, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 2,13 (s, 2 H), 2,40 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 3,14 - 3,25 (m, 4 H), 3,27 - 3,37 (m, 2 H), 5,44 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,58 (d, *J* = 0,7 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/e* 315 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 38B

(4*s*)-(Tieno[2,3-*c*]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35

- Preparado en forma de la sal hidrocloreto a partir del producto del Ejemplo 38A (61 mg, 0,19 mmoles) y HCl-dioxano (4M; 0,05 mL, 0,002 mmoles) de acuerdo con el Método F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,05 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 2,28 (s, 1 H), 2,47 - 2,65 (m, 4 H), 3,63 (s, 2 H), 3,68 - 3,81 (m, 4 H), 5,61 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H). Anal. Calcd. para C₁₇H₁₈N₂O₂·2HCl·0,7H₂O: C, 51,05; H, 5,39; N, 7,00; Encontrado: C, 50,96; H, 5,35; N, 6,90.

40

Ejemplo 39

(4*r*)-(Tieno[2,3-*c*]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45

- La sal hidrocloreto del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 37A (100 mg, 0,599 mmoles) y ácido tieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxílico (118 mg, 0,658 mmoles; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7935) de acuerdo con los Métodos B, D, y F. El producto se recristalizó en acetonitrilo caliente. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,08 - 2,39 (m, 5 H), 2,58 (s, 2 H), 3,51 - 3,65 (m, 4 H), 4,07 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 5,52 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,78 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/e* 315 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₇H₁₈N₂O₂·2HCl·H₂O: C, 50,37; H, 5,47; N, 6,91; Encontrado: C, 49,97; H, 5,34; N, 6,85.

50

Ejemplo 40

- 55 (4*s*)-(5-Bromoindol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (167 mg, 1,00 mmoles) y ácido 5-bromo-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-3-carboxílico (340 mg, 1,00 mmoles; Maybridge) de acuerdo con los Métodos B y D; a continuación se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Waters XTerra® 5 μm 40×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 10-90% a lo largo de 25 minutos de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %, con detección UV a 254 nm) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,01 (s, 1 H), 2,05 (s, 1 H), 2,26 (s, 1 H), 2,38 - 2,56 (m, 4 H), 3,57 - 3,77 (m, 6 H), 5,42 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,32

60

- 7,37 (m, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 375 (M+H)⁺, 377 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉BrN₂O₂C₂HF₃O₂: C, 49,10; H, 4,12; N, 5,73; Encontrado: C, 48,87; H, 4,13; N, 5,68.

Ejemplo 41

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

Preparado en forma de la sal trifluoroacetato a partir del producto del Ejemplo 36A (167 mg, 1,00 mmoles) y ácido 4-bromo-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-carboxílico (340 mg, 1,00 mmoles; Maybridge) de acuerdo con los Métodos B y D; a continuación se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Waters XTerra® 5 µm 40x 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 10-90% a lo largo de 25 minutos de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, con detección UV a 254 nm) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,96 (s, 1 H), 2,00 (s, 1 H), 2,21 (s, 1 H), 2,39 (s, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 2,53 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,69 (s, 4 H), 5,35 (t, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,4 1 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 375 (M+H)⁺, 377 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉BrN₂O₂·1,1C₂HF₃O₂: C, 48,46; H, 4,05; N, 5,59; Encontrado: C, 48,52; H, 4,10; N, 5,43.

Ejemplo 42

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

Una disolución de el producto del Ejemplo 40 (62 mg, 0,127 mmoles) en metanol (2 mL) se trató con paladio sobre carbono (Pd/C al 10%; 15 mg; Aldrich) en una atmósfera de balón de hidrógeno durante 48 horas. Después de la filtración para retirar el catalizador, el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Waters XTerra® 5 µm 40x100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 10-90% a lo largo de 25 minutos de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, con detección UV a 254 nm) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,00 (s, 1 H), 2,04 (s, 1 H), 2,25 (s, 1 H), 2,41 - 2,57 (m, 4 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70 (s, 4 H), 5,42 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 8,05 - 8,11 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z 297 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₂₀N₂O₂·1,1C₂F₃O₂H: C, 57,52; H, 5,04; N, 6,64; Encontrado: C, 57,31; H, 4,77; N, 6,59.

Ejemplo 43

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

Una disolución de ácido 1H-indol-6-carboxílico (161 mg, 1,0 mmoles; Aldrich) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (437 mg, 2,0 mmoles; Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 20 mg, 0,16 mmoles; Aldrich) agitando en nitrógeno durante 16 horas. Después de eliminar las sustancias volátiles y secar el sólido a vacío durante 1 hora, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) y se trató con el Ejemplo 36A (334 mg, 2,0 mmoles) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (412 mg, 2,0 mmoles; Aldrich). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y a continuación se purificó por medio de cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 80 g, hexanos - acetato de etilo 3 : 1). El complejo de N-borano resultante se desprotegió de acuerdo con el Método D, seguido de un breve tratamiento con ácido trifluoroacético (2 mL, Aldrich) para la eliminación completa del grupo N-*terc*-butoxicarbonilo. El producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Waters XTerra® 5 µm 40x100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 10-90% a lo largo de 25 minutos de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, con detección UV a 254 nm) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,00 (s, 1 H), 2,05 (s, 1 H), 2,26 (s, 1 H), 2,40 - 2,56 (m, 4 H), 3,56 - 3,77 (m, 6 H), 5,43 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 3,2, 0,8$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,76 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 297 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₂₀N₂O₂·1,05C₂HF₃O₂: C, 58,02; H, 5,10; N, 6,73; Encontrado: C, 57,93; H, 5,17; N, 6,65.

Ejemplo 44

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 1A (0,167 g, 1,00 mmoles) y ácido benzofuran-5-carboxílico (162 mg, 1,0 mmoles; Apollo) de acuerdo con el Método A. El complejo de N-borano resultante se desprotegió de acuerdo con el Método D, y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Waters XTerra® 5 µm 40x100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 10-90% a lo largo de 25 minutos de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, con detección UV a 254 nm) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,00 (s, 1 H), 2,04 (s, 1 H), 2,26 (s, 1 H), 2,39 - 2,56 (m, 4 H), 3,57 - 3,78 (m, 6 H), 5,45 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J = 2,4, 1,0$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,08 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1 H), 8,43 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 298 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉NO₃·1,2C₂HF₃O₂: C, 56,43; H, 4,69; N, 3,23; Encontrado: C, 56,49; H, 4,59; N, 3,30.

Ejemplo 45

(4r)-(Benzotiofen-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 1A (0,167 g, 1,00 mmoles) y ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (178 mg, 1,0 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método A. El complejo de N-borano resultante se desprotegió de acuerdo con el Método D, y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Waters XTerra® 5 µm 40×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 10-90% a lo largo de 25 minutos de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, con detección UV a 254 nm) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,10 - 2,33 (m, 5 H), 2,52 (s, 2 H), 3,50 - 3,61 (m, 4 H), 3,87 (s, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 5,37 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,55 (m, 2 H), 7,95 - 7,99 (m, 1 H), 8,54 - 8,59 (m, 1 H), 8,76 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 314 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₉NO₂S·1,15C₂HF₃O₂: C, 54,85; H, 4,57; N, 3,15; Encontrado: C, 54,84; H, 4,38; N, 3,13.

Ejemplo 46

(4s)-(5-Metoxi-2-metilbenzofuran-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 1A (0,167 g, 1,00 mmoles) y ácido 5-metoxi-2-metilbenzofuran-3-carboxílico (206 mg, 1,0 mmoles; Matrix) de acuerdo con el Método A. El complejo de N-borano resultante se desprotegió de acuerdo con el Método D, y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna Waters XTerra® 5 µm 40×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 10-90% a lo largo de 25 minutos de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, con detección UV a 254 nm) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,04 (s, 1 H), 2,09 (s, 1 H), 2,27 (s, 1 H), 2,39 (s, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 2,56 (s, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 3,72 (s, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 5,50 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 342 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₀H₂₃NO₄·0,5C₂HF₃O₂: C, 57,56; H, 5,26; N, 3,04; Encontrado: C, 57,56; H, 5,15; N, 3,02.

Ejemplo 47

30 (4s)-(Benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 47A

35 Complejo de (4s)-(Benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (101 mg, 0,63 mmoles) e isocianato de benzotiofen-5-ilo (105 mg, 0,63 mmoles; Acros) de acuerdo con el Método G. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,69 (s, 1 H), 1,88 (d, J = 11,8 Hz, 2 H), 2,03 (s, 2 H), 2,34 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,06-3,19 (m, 5H), 3,26 (s, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,71 - 7,86 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 47B

45 (4s)-(Benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

50 Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 47A (180 mg, 0,599 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,95 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,27 - 2,58 (m, 7 H), 3,47 - 3,82 (m, 6 H), 5,15 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 329 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₂₀N₂O₂S·C₇H₈O₃S: C, 59,98; H, 5,64; N, 5,60; Encontrado: C, 59,99; H, 5,56; N, 5,50.

Ejemplo 48

55 (4r)-(Benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 48A

60 Complejo de (4r)-(Benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

65 Preparado a partir del producto del Ejemplo 37A (100 mg, 0,63 mmoles) e isocianato benzotiofen-5-ilo (104 mg, 0,63 mmoles; Acros) de acuerdo con el Método G. RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,74 (s, 1 H), 1,89 - 2,09 (m, 4 H), 2,12 - 2,26 (m, 2 H), 3,01 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 3,48 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 5,06 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 48B

5 (4*r*)-(Benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 48A (178 mg, 0,599 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,94 - 2,20 (m, 5 H), 2,25 - 2,40 (m, 5 H), 3,28 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 4,00 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,06 (s, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 8,01 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 329 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₂₀N₂O₂S·C₇H₈O₃S: C, 59,98; H, 5,64; N, 5,60; Encontrado: C, 59,93; H, 5,64, H, 5,39.

Ejemplo 49

15 (4*s*)-(4-Bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 49A

20 Complejo de (4*s*)-(4-Bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (100 mg, 0,63 mmoles) e isocianato de 4-bromofenilo (118 mg, 0,63 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método G. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,70 (d, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 2,00 (s, 1 H), 2,13 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 2,21 (s, 2 H), 3,10 - 3,26 (m, 6 H), 5,02 (s, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 363 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 49B

25 (4*s*)-(4-Bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 49A (131 mg, 0,359 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,95 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,27 - 2,58 (m, 7 H), 3,47 - 3,82 (m, 6 H), 5,15 (s, 1 H), 7,23 (m, 4 H), 7,70 (m, 4 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 351 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₉BrN₂O₂·C₇H₈O₃S: C, 52,78; H, 5,20; N, 5,35; Encontrado: C, 52,23; H, 5,13, H, 5,20.

Ejemplo 50

35 (4*r*)-(4-Bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 50A

40 Complejo de (4*r*)-(4-Bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 37A (100 mg, 0,63 mmoles) e isocianato de 4-bromofenilo (118 mg, 0,63 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método G. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,80 (s, 1 H), 1,92 - 2,06 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 2 H); 3,05 (d, *J* = 12,6 Hz, 2 H), 3,21 (d, 2 H), 3,54 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 363 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 50B

50 (4*r*)-(4-Bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 50A (48 mg, 0,359 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,94 - 2,20 (m, 5 H), 2,25 - 2,40 (m, 5 H), 3,28 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 4,00 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,06 (s, 1 H), 7,23 (m, 4 H), 7,70 (m, 4 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 351 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₉BrN₂O₂·C₇H₈O₃S: C, 52,78; H, 5,20; N, 5,35; Encontrado: C, 52,60; H, 5,23, H, 5,34.

Ejemplo 51

60 (4*s*)-(2-Hidroxifenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 51A

Complejo de (4*s*)-(Benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

Una disolución del Ejemplo 36A (103 mg, 0,616 mmoles) y 2-clorobenzoxazol (100 mg, 0,86 mmoles; Aldrich) en DMF anhidra (2 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro de sodio (22 mg, 0,90 mmoles; 95%, Aldrich). Al cabo de 15 minutos, se retiró el baño refrigerante y la reacción se dejó agitando durante la noche. La mezcla de color pardo oscuro se vertió en agua, se agitó durante 1 hora, y el producto sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se purificó por medio de cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix 34 g, gradiente 5 - 95% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto. RMN H^1 (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, 2H), 3,19 - 3,34 (m, 6 H), 5,29 (t, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1 H).

Ejemplo 51B

10 (4s)-(2-Hidroxifenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 51A (141 mg, 0,496 mmoles) de acuerdo con el Método D. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 1,51 (s, 1 H), 1,73 (d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 1,82 (s, 2 H), 2,17 (d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 2,88 - 2,99 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 2 H), 4,89 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,75 (td, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1 H), 6,81 - 6,94 (m, 2 H), 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H). EM (+ESI) m/z 289 (M+H)⁺.

Ejemplo 51C

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

20 Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 51B (64 mg, 0,22 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (42 mg, 0,22 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método F. RMN H^1 (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,92 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 2,15 (s, 1 H), 2,28 - 2,46 (m, 7 H), 3,51 - 3,70 (m, 6 H), 5,12 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,76 - 6,86 (m, 2 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H). EM (+ESI) m/z 289 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para $C_{16}H_{20}N_2O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 0,4H_2O$: C, 59,06; H, 6,21; N, 5,99; Encontrado: C, 58,84; H, 6,32; N, 5,86.

Ejemplo 52

30 (4s)-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano

Ejemplo 52A

Complejo de (4s)-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano - N-borano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (100 mg, 0,63 mmoles) e isocianato de 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo (98 mg, 0,63 mmoles; Acros) de acuerdo con el Método G. RMN H^1 (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,86 - 2,41 (m, 7 H), 3,36 - 3,58 (m, 6 H), 3,68 (d, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,93 (s, 1 H), 7,09 - 7,49 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H).

Ejemplo 52B

40 (4s)-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 52A (35 mg, 0,10 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN H^1 (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,95 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,27 - 2,58 (m, 7 H), 3,11 - 3,27 (m, 2 H), 3,47 - 3,82 (m, 6 H), 4,43 - 4,68 (m, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 6,66 - 6,77 (m, 2 H), 6,96 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,79 (d, $J = 8, 2$ Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 351$ (M+H)⁺.

Ejemplo 53

50 (4s)-(Bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano

Ejemplo 53A

55 Complejo de (4s)-(Bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano - N

Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (100 mg, 0,62 mmoles) e isocianato de bencilo (0,070 mL, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método G. RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,54 (s, 2 H), 1,65 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 1,95 (s, 1 H), 2,01 - 2,21 (m, 3 H), 3,06 - 3,22 (m, 5 H), 4,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 4,95 (s, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 5 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 287$ (M+H)⁺.

Ejemplo 53B

(4s)-(Bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 53A (105 mg, 0,35 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,95 (d *J* = 12,9 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,27 - 2,58 (m, 5 H), 3,11 - 3,27 (m, 2 H), 3,47 - 3,82 (m, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 4,43 - 4,68 (m, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 7,24 - 7,43 (m, 5 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

10

(4r)-(Bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 54A

- 15 Complejo de (4r)-(Bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano - N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 37A (100 mg, 0,62 mmoles) e isocianato de bencilo (0,070 mL, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método G. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,80 (s, 2 H), 1,92 - 2,06 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 3 H), 3,05 (d, *J* = 12,6 Hz, 2 H), 3,21 (d, 2 H), 3,54 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 5 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 287 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 54B

25

(4r)-(Bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado en forma de la sal *p*-toluenosulfonato a partir del producto del Ejemplo 54A (180 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con los Métodos D y F. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,94 - 2,20 (m, 5 H), 2,25 - 2,40 (m, 4 H), 3,28 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 4,00 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,06 (s, 1 H), 7,15 - 7,43 (m, 5 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 287 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 55

(4s)-5-(Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

Ejemplo 55A

- 5-(5-Etoxicarbonilpiridin-3-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo
Una suspensión de hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g, 9,42 mmoles; véase Schrimpf, Michael R.; Tietje, Karin R.; Toupence, Richard B.; Ji, Jianguo; Basha, Anwer; Bunnelle, William H.; Daanen, Jerome F.; Pace, Jennifer M.; Sippy, Kevin B. documento WO 2001081347), 5-bromonicotinato de etilo (2,80 g, 12,0 mmoles; Aldrich), tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (259 mg, 0,283 mmoles; Strem), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (491 mg, 0,848 mmoles; Aldrich) y carbonato de cesio (4,91 g, 15,1 mmoles; Aldrich) en dioxano anhidro (50 mL) se calentó a 90 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una frita de vidrio. El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano, R_f = 0,15) para proporcionar el compuesto del título. EM (APCI) *m/z* = 362 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 55B

- 50 Ácido 5-(5-(*tert*-Butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotínico

El Ejemplo 55A (3,20 g, 8,90 mmoles) se disolvió en una mezcla disolvente de etanol (40 mL) y agua (20 mL). Se añadió hidróxido de sodio (2 M, 13 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo (100 mL) y se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se aciduló a pH 4 y se volvió a repartir entre diclorometano (200 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 3,06 - 3,14 (s ancho, 2 H), 3,27-3,34 (m, 4 H), 3,61 (dd, *J* = 10,0,7,5 Hz, 2 H), 3,64 - 3,71 (m, 2 H), 7,57 (dd, *J* = 2,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H). EM (APCI) *m/z* = 334 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 55C

(4*s*)-5-(5-(*terc*-Butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-il-N-borano

5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 55B (110 mg, 0,33 mmoles) y el producto del Ejemplo 36A (67 mg, 0,40 mmoles) de acuerdo con el Método B. EM (APCI) $m/z = 469$ (M-BH₃+H)⁺.

Ejemplo 55D

10 (4*s*)-5-(Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

El producto del Ejemplo 55C (110 mg, 0,23 mmoles) se agitó en ácido trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó como se ha descrito en el Método D. El sólido resultante se disolvió a continuación en éter-metanol (5 mL, 10:1) y se trató con ácido fumárico (2 equivalentes; 10 mg/mL solución en éter – metanol 10 : 1). El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el fumarato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, D₂O) δ ppm 1,87 (d, $J = 13,9$ Hz, 2 H), 2,13 - 2,33 (m, 3 H), 2,46 (s ancho, 2 H), 3,13 - 3,34 (m, 4 H), 3,35 - 3,70 (m, 12 H), 5,37 (t, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 6,49 (s, 3 H; C₄H₄O₄), 7,71 (dd, $J = 1,7, 1,9$ Hz, 1 H), 8,11 (s ancho, 1 H), 8,47 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 369$ (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₁H₂₈N₄O₂·2C₄H₄O₄·1,6H₂O: C, 55,34; H, 6,28; N, 8,90; Encontrado; C, 55,11; H, 6,56; N, 8,89.

Ejemplo 56

(4*r*)-5-(Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

Ejemplo 56A

(4*r*)-5-(5-(*terc*-Butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-il-N-borano

25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 55B (110 mg, 0,33 mmoles) y el producto del Ejemplo 37A (67 mg, 0,40 mmoles) de acuerdo con el Método B. EM (APCI) $m/z = 469$ (M-BH₃+H)⁺.

Ejemplo 56B

35 (4*r*)-5-(Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

El Ejemplo 56A (138 mg, 0,29 mmoles) se agitó en ácido trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó como se ha descrito en el Método D. El sólido resultante se disolvió a continuación en éter - MeOH (5 mL, 10 : 1) y se trató con ácido fumárico (2 equivalentes; solución de 10 mg/mL en éter - MeOH 10 : 1). El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la sal fumarato del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, D₂O) δ ppm 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,17 - 2,32 (m, 3 H), 2,54 (s ancho, 2 H), 3,26 - 3,41 (m, 4 H), 3,46 - 3,73 (m, 10 H), 3,77 - 3,88 (m, 2 H), 5,39 (t, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,64 (s, 3 H; C₄H₄O₄), 7,87 (dd, $J = 2,7, 1,7$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H). EM (ESI+) $m/z = 369$ (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₁H₂₈N₄O₂·2C₄H₄O₄·0,4H₂O: C, 56,30; H, 6,19; N, 9,60; Encontrado; C, 56,04; H, 6,26; N, 8,89.

Ejemplo 57

(4*s*)-2-Bromotiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

Ejemplo 57A

Ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico

55 El 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (600 mg, 2,54 mmoles) se suspendió en etanol (15 mL). Se añadió hidróxido de sodio (7,5 mL, 1 M) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se aciduló a pH - 3 con HCl 1 M, a continuación se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. EM (APCI) $m/z = 208/210$ (M+H)⁺.

Ejemplo 57B

(4*s*)-2-Bromotiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

5 El producto del Ejemplo 36A se trató como se ha descrito en el Método D para proporcionar la base libre desprotegida, que a continuación se convirtió en la sal hidrobromuro utilizando ácido bromhídrico de una manera similar al procedimiento descrito en el Método F. La sal se acopló a continuación al producto del Ejemplo 57A de acuerdo con el Método B. La mezcla resultante se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa [columna Waters XTerra® RP18, 5µm, 30x100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente 5 - 95% a lo largo de 22 minutos de acetonitrilo en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para proporcionar el producto deseado en forma de su base libre : RMN H¹ (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,71 (s ancho, 1 H), 1,85 - 1,97 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 2 H), 2,28 - 2,46 (m, 2 H), 3,11 - 3,17 (m, 4 H), 3,25 - 3,29 (m, 2 H), 5,32 (t, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H). EM (ESI) *m/z* = 343/345 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₃H₁₅BrN₂O₂S 0,25 H₂O: C, 44,9; H, 4,49; N, 8,06; Encontrado: C, 44,73; H, 4,24; N, 8,27.

Ejemplo 58

(4*s*)-5-Fluoronicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

20 El producto del Ejemplo 36A (81 mg, 0,49 mmoles) y ácido 5-fluoronicotínico (82 mg, 0,58 mmoles) se trataron como se ha descrito en el Método B para proporcionar el complejo de N-borano del compuesto del título. Este intermedio se desprotegió a continuación como se ha descrito en el Método D y se convirtió en la sal hidrocloreuro por medio del procedimiento del Método F: RMN H¹ (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,92 - 2,07 (m, 2 H), 2,25 (s ancho, 1 H), 2,35 - 2,45 (m, 2 H), 2,53 (s ancho, 2 H), 3,60 (s ancho, 2 H), 3,64 - 3,77 (m, 4 H), 5,49 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 8,21 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 9,07 (t, *J* = 1,4 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z* = 277 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₇NFN₂O₂·1,2 HCl: C, 56,29; H, 5,73; N, 8,75; Encontrado: C, 56,6; H, 5,8; N, 8,83.

Ejemplo 59

30 (4*s*)-5-(1*H*-Pirrol-1-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

El producto del Ejemplo 36A (83 mg, 0,49 mmoles) y ácido 5-(1*H*-pirrol-1-il)nicotínico (93 mg, 0,49 mmoles) se trataron como se ha descrito en el Método B para proporcionar el complejo de N-borano del compuesto del título. Este intermedio se desprotegió a continuación como se ha descrito en el Método D y se convirtió en la sal hidrocloreuro por medio del procedimiento del Método F: RMN H¹ (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,98 - 2,09 (m, 2 H), 2,27 (s ancho, 1 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,58 (s ancho, 2 H), 3,62 (s ancho, 2 H), 3,67 - 3,80 (m, 4 H), 5,56 (s ancho, 1 H), 6,31 - 6,54 (m, 2 H), 7,39 - 7,61 (m, 2 H), 8,88 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1 H), 9,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 9,27 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H). EM (DCI) *m/z* = 324 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₉H₂₁NN₃O₂·1,55 HCl: C, 60,07; H, 5,98; N, 11,06; Encontrado: C, 59,97; H, 5,91; N, 11,07.

Ejemplo 60

(4*s*)-3,4'-Bipiridin-5-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

45 Una disolución del isómero (4*s*) del Ejemplo 8A (85 mg, 0,24 mmoles) en isopropanol - agua 2 : 1 (2,4 mL) se hizo reaccionar con ácido piridin-4-ilborónico (38,7 mg, 0,30 mmoles) en presencia de carbonato de sodio (64 mg, 0,59 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,8 mg) a 93 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en una columna Waters Nova-Pak ® HR C18 6µm 60Å con cartucho Prep-Pak (40 mm × 100 mm) utilizando un gradiente de 10% a 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 proporcionar el complejo de N-borano del compuesto del título. Éste se desprotegió a continuación como se ha descrito en el Método D y se convirtió en la sal hidrocloreuro por medio del procedimiento del Método F: RMN H¹ (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,98 - 2,10 (in, 2 H), 2,27 (s ancho, 1 H), 2,41 - 2,53 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,62 (s ancho, 2 H), 3,68 - 3,84 (m, 4 H), 5,58 (s ancho, 1 H), 8,62 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 9,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 9,14 (s, 1 H), 9,51 (s ancho, 2 H). EM (ESI) *m/z* = 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

(4*s*)-5-(4-Clorofenil)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

60 El isómero (4*s*) del Ejemplo 8A se acopló a con ácido 4-clorofenilborónico como se ha descrito en el Método E para proporcionar el complejo de N-borano del compuesto del título. Este intermedio se desprotegió a continuación como se ha descrito en el Método D y se convirtió en la sal hidrocloreuro por medio del procedimiento del Método F: RMN H¹ (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,00 - 2,07 (m, 2 H), 2,27 (s ancho, 1 H), 2,43 - 2,50 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,62 (s ancho, 2 H), 3,67 - 3,87 (m, 4 H), 5,58 (s ancho, 1 H), 7,48 - 7,72 (m, 2 H), 7,77 - 7,97 (m, 2 H), 9,16 (t, *J* =

2,0 Hz, 1 H), 9,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 9,39 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H). EM (ESI) $m/z = 369$ (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁ClN₂O₂·1,95 HCl·2,75H₂O: C, 51,53; H, 5,86; N, 5,72, Cl 21,37; Encontrado; C, 51,53; H, 5,8; N,5,71; Cl, 21,45.

5 Ejemplo 62

(4*s*)-5-(4-(Trifluorometil)fenil)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

Una disolución del isómero (4*s*) del Ejemplo 8A (81 mg, 0,23 mmoles) en tolueno-agua 10:1 (6,6 mL) se acopló a ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (57 mg, 0,30 mmoles) en presencia de Na₂CO₃ (61 mg, 0,58 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,5 mg) a 105 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/etilo acetato (1:1, R_f = 0,4) para proporcionar el complejo de N-borano del compuesto del título. La sustancia resultante se desprotegió a continuación como se ha descrito en el Método D y se convirtió en la sal hidrocioruro por medio del procedimiento del Método F: RMN H¹ (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,97 - 2,14 (m, 2 H), 2,27 (s ancho, 1 H), 2,40 - 2,52 (m, 2 H), 2,59 (s ancho, 2 H), 3,62 (s ancho, 2 H), 3,67 - 3,83 (m, 4 H), 5,58 (s ancho, 1 H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,98 - 8,16 (m, 2 H), 9,14 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 9,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 9,42 (s ancho, 1 H). EM (DCI) $m/z = 403$ (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₂H₂₁F₃N₂O₂·1,9 HCl: C, 56,02; H, 4,89; N, 5,94; Encontrado; C, 56,12; H, 4,77; N,5,93.

20 Ejemplo 63

(4*r*)-5-(Piridin-2-il)tiofeno-2-carboxilato de 1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 A y ácido 5-(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxílico (Maybridge) de acuerdo con el Método A, y se convirtió en la sal hidrocioruro como se ha descrito en el Método C: RMN H¹ (300 MHz, metanol-d₄) δ 1,99 (d, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 2,25 (s, 1 H), 2,38 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 2,51 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,63 - 3,80 (m, 4 H), 5,46 (t, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1H), 7,86 - 8,11 (m, 2 H), 8,27 - 8,34 (m, 1 H), 8,39 - 8,52 (m, 1 H), 8,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 341$ (M+H)⁺.

30 Ejemplo 64

(4*s*)-Nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo

El producto del Ejemplo 36A (89 mg, 0,53 mmoles) y ácido nicotínico (72 mg, 0,59 mmoles) se trataron como se ha descrito en el Método B para proporcionar el complejo de N-borano del compuesto del título. Este intermedio se desprotegió a continuación como se ha descrito en el Método D y se convirtió en la sal hidrocioruro por medio del procedimiento del Método F: RMN H¹ (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 2,26 (s ancho, 1 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 2,56 (s ancho, 2 H), 3,62 (s ancho, 2 H), 3,67 - 3,78 (m, 4 H), 5,57 (s ancho, 1 H), 8,22 (dd, $J = 7,9, 5,8$ Hz, 1 H), 9,09 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 9,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H). EM (ESI) $m/z = 259$ (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₈N₂O₂·2,15 HCl: C, 53,51; H, 6,03; N, 8,32; Encontrado: C, 53,42; H, 6,04, N, 8,25.

40 Determinación de la Actividad Biológica

Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos para RNN α7, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el análisis de unión de [³H]-DPPB. Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos para RNN α4β2, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el análisis de unión de [³H]-citisina, que se realizó como se describe más abajo.

50 Unión de [³H]-Citisina

La unión al subtipo de RNN α4β2 se determinó de acuerdo con las condiciones que se modificaron a partir de los procedimientos descritos por Pabreza L. A., Dhawan, S., Kellar K. J., en [3H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, Mol. Pharm. 39: 9-12, 1991. Fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) se descongelaron lentamente a 4 °C, se lavaron y se resuspendieron en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM / KCl 5 mM / CaCl₂ 2 mM / MgCl₂ 2 mM / Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4 °C). Las muestras que contenían 100 - 200 µg de proteína y [³H]-citisina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) se incubaron en un volumen final de 500 µL durante 75 minutos a 4 °C. Se sometieron a ensayo las concentraciones de siete diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de (-)-nicotina 10 µM. La radiactividad unida se aisló por medio de filtración a vacío sobre placas de filtro de fibra de vidrio prehumedecidas (Millipore, Bedford, MA) utilizando un aparato de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y se enjuagaron a continuación rápidamente con 2 mL de tampón BSS enfriado con hielo (120 mM NaCl/5 mM KCl/2 mM CaCl₂/2 mM MgCl₂). Se añadió un cóctel de centelleo Packard MicroScint-20[®] (40 µL) a cada pocillo y la radiactividad se determinó utilizando un aparato Packard TopCount[®]. Los valores de CI₅₀ se determinaron por medio de soporte lógico de regresión no lineal

Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las CI_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = CI_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión de [³H]-DPPB

5 Se determinó la unión de [³H]-DPPB, [³H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano, yoduro al subtipo de receptor RNN $\alpha 7$ utilizando fracciones de membrana enriquecidas de cerebro de rata menos cerebelo o córtex humano (ABS Inc., Wilmington, DE) como describen Anderson, D.J.; Bunnelle, W.; Surber, B.; Du, J.; Surowy, C.; Tribollet, E.; Marguerat, A.; Bertrand, D.; Gopalakrishnan, M. J. en Pharmacol. Exp. Ther. (2008), 324, 179-187 que se incorpora a la presente memoria como referencia. En resumen, los sedimentos se descongelaron a 4 °C, se lavaron y se resuspendieron con un Politrón ajustado a 7 en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron las concentraciones de siete diluciones logarítmicas de los compuestos de ensayo que contenían 100 - 200 pg de proteína, y [³H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) en un volumen final de 500 μ L durante 15 75 minutos a 4 °C por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de metilcaconitina 10 μ M. La radioactividad unida se recogió en placas de cultivo FB Millipore MultiScreen® empapadas previamente con polietilenimina al 0,3% utilizando una cosechadora celular Packard, se lavaron con 2,5 mL tampón enfriado con hielo, y la radioactividad se determinó utilizando un contador beta Packard TopCount Microplate. Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de regresión no lineal en Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores de K_i se 20 calcularon a partir de las CI_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = CI_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$. El [³H]-DPPB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos más abajo.

Preparación de [Metil-³H]2,2-Dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano; yoduro

25 El [Metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano; yoduro utilizado en el análisis de unión de [³H]-DPPB anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Etapas 1: Preparación de (S,S)-5-(6-Fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de t-butilo

30 Se añadió trietilamina (20 mL) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmoles, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmoles, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 mL) y la mezcla se calentó en nitrógeno a 100 °C durante 7 días. La mezcla de color oscuro se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno (15 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. El 35 producto filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar producto adicional: EM (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Etapas 2: Preparación de (S,S)-2-Metil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano

40 El producto obtenido de la Etapa 1 (3,41 g, 9,7 mmoles) se disolvió en ácido fórmico (20 mL) y se trató con formalina (37% en peso, 1,0 g, 12,3 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora, y la solución de color pardo se enfrió a temperatura ambiente y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂-CH₃OH- NH₄OH (95:5:1) para proporcionar el compuesto del título: EM (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺. 45

Etapas 3: Preparación de [³H]-yoduro de (S,S)-2,2-Dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano ([³H]-DPPB)

50 Se combinó [³H]yoduro de metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 mL, 85Ci/mmoles, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) con una solución de el producto obtenido a partir de la Etapa 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 μ moles en 0,45 mL). El vial se tapó y la mezcla se dejó reaccionando durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió metanol y los disolventes se evaporaron para producir 42 mCi. El producto se recogió en metanol para su purificación por medio de HPLC.

Etapas 4: Purificación por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

55 Se evaporaron hasta sequedad alrededor de 7 mCi de [³H]-DPPB y el residuo se disolvió en un total de alrededor de 4,5 mL de acetonitrilo : agua : ácido trifluoroacético (15 : 85 : 0,1). Se elaboraron aproximadamente 0,9 mL por inyectable sobre una columna Phenomenex® Luna® C 18(2) (DI 5 micras, 250 mm x 4,6 mm) utilizando un sistema HPLC Agilent. El [³H]-DPPB se hizo eluir por medio de una fase móvil en gradiente de 10% de B a 20% de B en 20 minutos donde la Fase Móvil A= ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y la Fase Móvil B= ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo a una velocidad de flujo de aproximadamente 1 mL/minuto. La detección de los picos y los 60 cromatogramas se obtuvieron con un detector UV de longitud de onda variable Agilent ajustado a 275 nm. Las fracciones que contenían [³H]-DPPB se recogieron a aproximadamente 14 minutos utilizando un colector de fracciones Agilent. Las fracciones se combinaron y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en etanol de graduación 200 (2 mL) para producir 0,7 mCi. 65

Etapa 5: Determinación de la Pureza y la Actividad Específica

5 El [³H]-DPPB se sometió a ensayo utilizando un sistema HPLC Agilent de la serie 1100 que consistía en una bomba cuaternaria, un sistema de toma de muestras automático, y un detector UV con matriz de fotodiodos. Se conectó un detector de radiactividad Packard Radiomatic A 500 al sistema HPLC. Para la radiodetección, se utilizaron una célula de flujo de 500 µL y una razón 3:1 de cóctel de centelleo Ultima-Flo M para la fase móvil de la HPLC. Los análisis se realizaron utilizando una columna Phenomenex® Lunar C18(2) (DI 5 micras, 250 mm x 4,6 mm). La fase móvil consistió en un gradiente que partía de 10% de B y subía a 20% de B en 20 minutos seguido de ascenso a 90% de B en 1 minuto y mantenimiento 90% de B durante 9 minutos, donde Fase Móvil A = ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y Fase Móvil B= ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. La velocidad de flujo se ajustó a aproximadamente 1 mL/minuto y la detección UV detección se ajustó a 275 nm.

15 Los compuestos de la invención por lo general exhibieron valores de unión (K_i) por debajo de 10 micromolar en uno o ambos de estos análisis (unión de [³H]-Citisina o [³H]-DPPB). Los compuestos preferidos tuvieron valores de K_i que oscilaron de 0,01 nanomolar a 100 nanomolar en uno o ambos análisis de unión.

20 Los compuestos de la invención son ligandos en RNN α4β2, α7, o RNN tanto α4β2 como α7 que modulan la función de RNN α4β2, α7, o RNN tanto α4β2 como α7 por medio de la alteración de la actividad del receptor o de la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas que activan los receptores. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor α4β2, α7, o tanto α4β2 como α7 o agonistas que activan el receptor. La unión a los receptores α4β2, α7, o tanto α4β2 como α7 también desencadena procedimientos de señalización claves que implican a diferentes quinasas y fosfatasa

25 e interacciones proteína-proteína que son importantes por sus efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción génica y la modificación de la enfermedad.

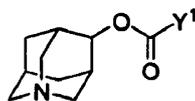
Los compuestos de la invención pueden existir en forma radiomarcada conteniendo uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más abundantemente en la naturaleza. Los Radioisótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo incluyen, pero no están limitados a, ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, y ¹²⁵I, respectivamente. Los compuestos que contienen otros radioisótopos de estos y/o de otros átomos se encuentran dentro del alcance de esta invención. Los compuestos que contienen radioisótopos de tritio (³H) y ¹⁴C se prefieren en general por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los compuestos radiomarcados de esta invención se pueden preparar por medio de los métodos generales bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Tales compuestos radiomarcados se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Ejemplos y Esquemas anteriores por medio de la sustitución de un reactivo radiomarcado fácilmente asequible por un reactivo no radiomarcado. Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden utilizar como patrones para determinar la eficacia de los ligandos de RNN α7 en los análisis de unión descritos antes.

40 Se entiende que la descripción detallada de la invención y los ejemplos adjuntos anteriores son meramente ilustrativos y no se deben considerar limitantes del alcance de la invención, que se define únicamente por medio de las reivindicaciones adjuntas. Diversos cambios y modificaciones de las realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 donde

Y¹ es A, -N(R^X-A, o -C(R^Y)=C(R^Z)-A; con la condición de que Y¹ es distinto de benzotien-3-ilo o 4-clorofenilo insustituido;

A es arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclo, el radical arilo de arilalquilo, el radical heteroarilo del heteroarilalquilo, y el radical heterociclo del heterocicloalquilo, están cada uno independientemente insustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, -G¹, -NO₂, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^b)(R^{3a}), -SR^{1a}, -S(O)₂R^{2a}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)N(R^b)(R^{3a}), -N(R^b)(R^{3a}), -N(R^a)C(O)R^{1a}, -N(R^a)S(O)R^{2a}, -N(R^a)C(O)O(R^{1a}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-NO₂, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂R^{2a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)S(O)R^{2a}, -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a}), -(CR^{4a}R^{5a})_m-G¹, cianoalquilo, y haloalquilo; donde

R^{1a} y R^{3a}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G¹, o -(CR⁶R⁷)_n-O¹;

R^{2a}, en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, G¹, o -(CR⁶R⁷)_n-G¹;

R^{4a}, R^{5a}, R⁶, y R⁷, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo;

R^a y R^b, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

m y n, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, o 5;

G¹ es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenoilo, donde cada G¹ está insustituido o sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, -NO₂, -OR^{1b}, -OC(O)R^{1b}, -OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -SR^{1b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -C(O)N(R^b)(R^{3b}), -N(R^b)(R^{3b}), -N(R^a)C(O)R^{1b}, -N(R^a)S(O)₂R^{2b}, -N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-NO₂, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂R^{2b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)S(O)₂R^{2b}, -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b}), -(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b}), cianoalquilo, y haloalquilo;

R^{1b} y R^{3b}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

R^{2b}, en cada aparición, es independientemente alquilo o haloalquilo; y

R^{4b} y R^{5b}, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo; y

R^X, R^Y, y R^Z, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

donde el alquenoilo es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y contiene al menos un enlace doble carbono-carbono; y

donde el alquinilo es un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y contiene al menos un enlace triple carbono-carbono; y

donde el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, donde el cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico monocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles, donde el bicíclico cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, o un sistema anular monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por medio de un puente de alquenoilo de uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono, y donde el cicloalquilo tricíclico es un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular bicíclico están conectados por medio de un puente de alquenoilo de entre uno y cuatro átomos de carbono; y

donde el cicloalquenoilo es monocíclico o bicíclico, donde el cicloalquenoilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete, u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos, donde el cicloalquenoilo monocíclico de cuatro miembros tiene un enlace doble, el cicloalquenoilo monocíclico de cinco miembros tiene uno o dos enlaces dobles, el cicloalquenoilo monocíclico de seis miembros tiene uno o dos enlaces dobles, el cicloalquenoilo monocíclico de siete miembros tiene uno, dos o tres enlaces dobles, y el cicloalquenoilo monocíclico de ocho miembros tiene uno, dos o tres enlaces dobles, y donde el cicloalquenoilo bicíclico es un cicloalquenoilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquenoilo monocíclico, o un cicloalquenoilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquenoilo monocíclico, y donde el anillo de cicloalquenoilo monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes alquenoilo, consistiendo cada uno en uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono y conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del anillo.

2. El compuesto de reivindicación 1, donde Y¹ es A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de reivindicación 2, donde A es arilo, heteroarilo o heterociclo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de reivindicación 3, donde el arilo o heteroarilo está sustituido con al menos un arilo, heteroarilo o heterociclo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de reivindicación 1, donde Y¹ es -N(R^X)A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de reivindicación 5, donde A es arilo o heteroarilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde R^X es hidrógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de reivindicación 5, donde A es heterociclo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de reivindicación 5, donde A es arilalquilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

(4s)-(6-cloronicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(6-cloronicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(6-fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-[6-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-[6-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(5-bromonicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(5-fenilnicotinoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-[5-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-[5-(indol-5-il)nicotinoiloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(furan-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(furan-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-bromofuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(5-bromofuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(4,5-dimetilfuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(4,5-dimetilfuran-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(tiofen-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(tiofen-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-clorotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(5-clorotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-metiltiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(5-metiltiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(5-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(3-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(3-bromotiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-(2-tienil)tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(5-(2-tienil)tiofen-2-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-2-(tiofen-2-il)tiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ilo;
 (4r)-2-(tiofen-2-il)tiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ilo;
 (4s)-(2-naftoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(tieno[2,3-c]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(tieno[2,3-c]piridin-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-bromoindol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(4-bromoindol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(indol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(indol-6-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(benzofuran-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(5-metoxi-2-metilbenzofuran-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(benzotien-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(4-bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(4-bromofenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(2-hidroxifenilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

(4s)-(bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-(bencilcarbamoiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-5-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4r)-5-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 5 (4s)-2-bromotiazol-4-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4s)-5-fluoronicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4s)-5-(1H-pirrol-1-il)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4s)-3,4'-bipiridin-5-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4s)-5-(4-clorofenil)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 10 (4s)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;
 (4r)-5-(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxilato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo; y
 (4s)-nicotinato de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 **11.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

(4s)-(2-naftoiloxi)-1-azatriciclo [3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(benzotiofen-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 20 (4s)-(indol-3-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(indol-6-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-(benzofuran-5-oiloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 **12.** Un compuesto de reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada a cuerpos de Lewy, la demencia asociada al síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica,
 30 la enfermedad de Huntington, el cese del hábito de fumar, el trastorno esquizoafectivo, los trastornos bipolares y maníacos, la disminución de la función de SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, y el dolor inflamatorio por medio de la administración a un sujeto que lo necesite de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **13.** Un compuesto de reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en el trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer (AD), la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, y los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia (CDS) por medio de la administración a un sujeto que lo necesite de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 40

14. Un compuesto de reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la esquizofrenia y los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia (DCE), o sus combinaciones, por medio de la administración a un sujeto que lo necesite de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 45

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
 50

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente uno o más antipsicóticos atípicos.