

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 792**

51 Int. Cl.:
C07D 451/08 (2006.01)
C07D 451/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07797473 .1**
96 Fecha de presentación: **15.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2018380**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE ALCANOS AZABICÍCLICOS SUSTITUIDOS CON BICICLOHETEROCICLO CONDENSADO ACTIVOS EN EL SNC.**

30 Prioridad:
19.05.2006 US 802195 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064, US**

72 Inventor/es:
**Jl, Jianguo;
Li, Tao;
LYNCH, Christopher L. y
GOPALAKRISHNAN, Murali**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 373 792 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 de alcanos azabicíclicos sustituidos con biccloheterociclo condensado activos en el SNC

5 **Información de solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la Solicitud de Estados Unidos N° 60/802.195 presentada el 19 de mayo del 2006.

10 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de alcanos azabicíclicos sustituidos con biccloheterociclo condensado, a composiciones que comprenden dichos compuestos y a métodos para el tratamiento de afecciones y trastornos que usan dichos compuestos y composiciones.

15

Descripción de tecnología relacionada

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) están ampliamente distribuidos por todo el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). Dichos receptores desempeñan un papel importante en la regulación de la función del SNC, particularmente modulando la liberación de una amplia diversidad de neurotransmisores, que incluyen, aunque sin limitarse necesariamente, acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. Por consiguiente, los receptores nicotínicos median una diversidad muy amplia de efectos fisiológicos y se han dirigido, entre otros, hacia el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, neurodegeneración, dolor e inflamación, psicosis y sensibilización sensorial, estado anímico y emoción.

20

25

Existen muchos subtipos de nAChR en el SNC y periférico. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica global. Típicamente, los nAChR son canales iónicos que están contruidos a partir de un ensamblaje pentamérico de proteínas subunitarias. En el tejido neuronal se han identificado al menos 12 proteínas subunitarias, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$. Estas subunidades proporcionan una gran diversidad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que explican los diversos subtipos de receptores. Por ejemplo, el receptor predominante, que es el responsable de la alta unión de afinidad de la nicotina en el tejido cerebral, tiene la composición $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ (el subtipo $\alpha 4\beta 2$), mientras que otra población principal de receptores está compuesta por receptores homoméricos $(\alpha 7)_5$ (el subtipo $\alpha 7$).

30

35

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

40

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

45

50

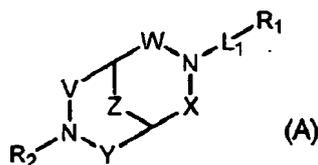
La actividad de los dos nAChR, $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, puede modificarse o regularse mediante la administración de ligandos de nAChR selectivos de subtipo. Los ligandos pueden presentar propiedades antagonistas, agonistas o agonistas parciales. También se conocen compuestos que funcionan como moduladores alostéricos positivos.

55

Aunque se conocen compuestos que muestran, de manera no selectiva, actividad en una serie de subtipos de receptores nicotínicos, incluyendo los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proporcionar compuestos que interaccionen selectivamente con los nAChR neuronales que contienen $\alpha 7$, con los nAChR que contienen $\alpha 4\beta 2$ o con los nAChR que contienen tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$, en comparación con los otros subtipos.

60

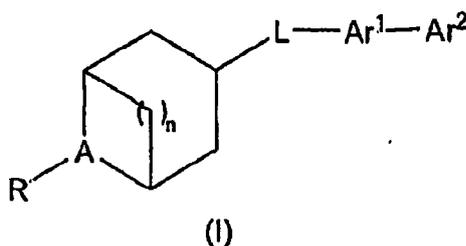
El documento WO 00/44755, cedido a los Laboratorios Abbott, se refiere a derivados diazabicíclicos de fórmula (A) que son ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina.



Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos azabicíclicos sustituidos con bicicloheterociclo condensado, así como a composiciones que comprenden dichos compuestos y procedimiento del uso del mismo.

Un aspecto de la presente invención se dirige hacia un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10

n es 1, 2 ó 3;

A es N o N⁺-O-;

R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo;

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

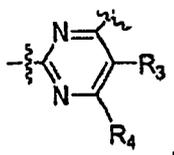
15

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

Ar² es un heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros; y

R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

con la condición de que si Ar¹ es



20

entonces L es O ó S.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Dichas composiciones pueden administrarse de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del nAChR, y más particularmente con la actividad del nAChR que contiene α7.

25

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para modular selectivamente la actividad del nAChR, por ejemplo la actividad del nAChR que contiene α7. El uso es útil para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la modulación de la actividad del nAChR que contiene α7 en mamíferos. Más particularmente, el uso es útil para afecciones y trastornos relacionados con: trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, función del SNC disminuida asociada con lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor posquirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, infertilidad, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociado con cicatrización de heridas, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociado con vascularización de injertos de piel y mala circulación, más particularmente circulación alrededor de una oclusión vascular, entre otras actividades sistémicas, por ejemplo, respuesta inflamatoria mediada por el TNF.

40

En el presente documento también se describen los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, y los usos de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos administrando los compuestos.

Descripción detallada de la InvenciónDefinición de términos

5 Ciertos términos que se usan en la memoria descriptiva pretenden referirse a las siguientes definiciones, como se detalla más adelante.

10 El término "acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de acilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

15 El término "aciloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo acilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, propioniloxi e isobutiriloxi.

20 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

25 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

30 El término "alcoxialcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de otro grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero sin limitación, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.

35 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

40 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, representado por -C(O)-, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

45 El término "alcoxiimino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo amina, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero sin limitación, etoxi(imino)metilo y metoxi(imina)metilo.

50 El término "alcoxisulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero sin limitación, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

55 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

60 El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

65 El término "alquilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.

- El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- 5 El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, terc-butiltio y hexiltio.
- 10 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetileno, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.
- 15 El término "amido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino, alquilamino o dialquilamino anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de amido incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y etilmetilaminocarbonilo.
- 20 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo.
- Los grupos arilo de la presente invención están sustituidos con 0,1, 2,3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiamino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo y (NR_gR_j) sulfonilo, donde cada uno de R_g y R_j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.
- 25 El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento o un grupo bencilo anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, fenilcarbonilo y bencilcarbonilo.
- 30 El término "ariloxycarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aril-O-, en el que el arilo del aril-O- es como se define en el presente documento, o un grupo bencioxilo anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de ariloxycarbonilo incluyen, pero sin limitación, fenoxycarbonilo y benciloxycarbonilo.
- 35 El término "arilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, fenilsulfonilo, (metilaminofenil)sulfonilo, (dimetilaminofenil)sulfonilo y (naftil)sulfonilo.
- 40 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)-$.
- 45 El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-CO_2H$.
- El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-CN$.
- 50 El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)H$.
- El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.
- 55 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi.
- 60 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.
- 65 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene 1,2,3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre grupo que en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos arilo están conectados con el resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos

representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo y triazolilo.

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

- 15 La expresión "heteroarilo bicíclico" se refiere a anillos bicíclicos aromáticos condensados de nueve y diez miembros que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo bicíclicos están conectados con el resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo y quinolinilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos de la invención están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo y (NR_gR_j) sulfonilo, en el que cada uno de R_g y R_j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

- 25 El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo monocíclico o heterocíclico bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 6 ó 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo monocíclico está conectado con el resto molecular precursor a través cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico que está condensado con un anillo cicloalquilo, un anillo heteroarilo u otro anillo heterocíclico, o está formado por una cadena de alquilo unida a dos carbonos no adyacentes contenidos dentro del anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado con el resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero sin limitación, azabicyclo[3,1,1]heptano, azabicyclo[3,2,1]octano, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo.

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

El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OH.

- 55 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, que está anexado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "mercapto", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -SH.

- 60 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NO_2$.

- 65 El término " $-NR_gR_j$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R_g y R_j , que están anexados al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R_g y R_j es independientemente hidrógeno o alquilo. Los ejemplos representativos de $-NR_gR_j$ incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, dimetilamino y metiletilamino.

El término "(NR_gR_j)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR_gR_j, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j)alquilo incluyen, pero sin limitación, (amino)metilo, (dimetilamino)metilo y (etilamino)metilo.

5 El término "(NR_gR_j)alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR_gR_j, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j)alcoxi incluyen, pero sin limitación, (amino)metoxi, (dimetilamino)metoxi y (diethylamino)etoxi.

10 El término "(NR_gR_j)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR_gR_j, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j)carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

15 El término "(NR_gR_j)sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR_gR_j, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j)sulfonilo incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

20 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -S(O)₂-.

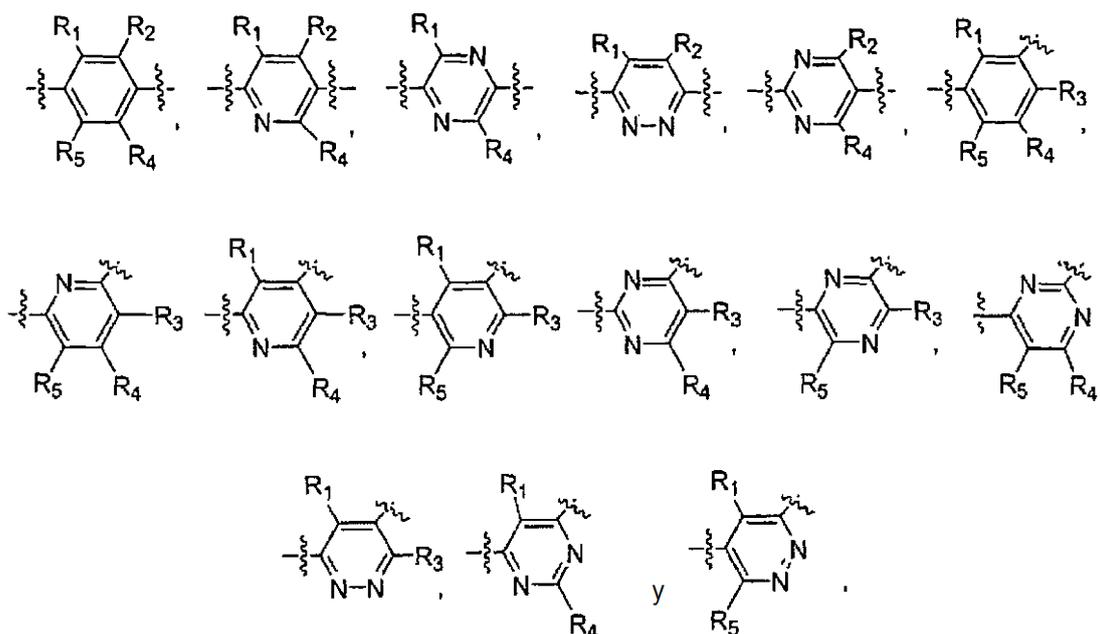
El término "tioalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio y propiltio.

Aunque típicamente puede reconocerse que un asterisco se usa para indicar que la composición subunitaria exacta de un receptor es incierta, por ejemplo α3β4* indica un receptor que contiene las proteínas α3 y β4 junto con otras subunidades, el término α7, como se usa en el presente documento pretende incluir receptores en los que la composición subunitaria exacta es tanto cierta como incierta. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, α7 incluye receptores de (α7)₅ homoméricos y receptores de α7*, que denotan un nAChR que contiene al menos una subunidad α7.

Compuestos de la Invención

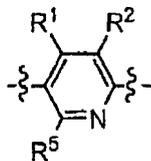
35 Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. Más particularmente, compuestos de fórmula (I) pueden incluir, pero sin limitación, compuestos en los que A es N y n es 1 ó 2. Existen ciertos compuestos preferidos en los que A es N; L es O; n es 2.

40 Más particularmente, en compuestos de fórmula (I) Ar¹ se selecciona entre:

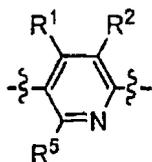


en las que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo,

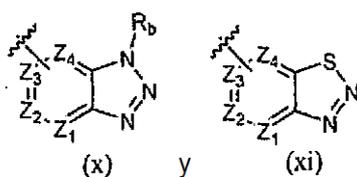
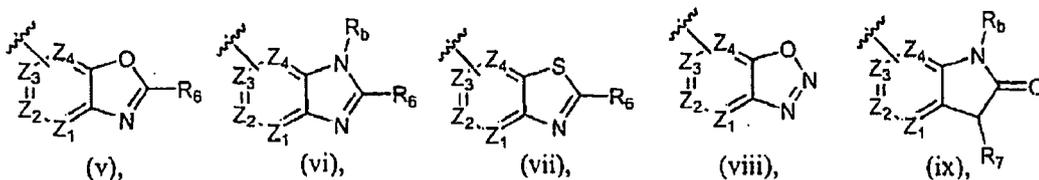
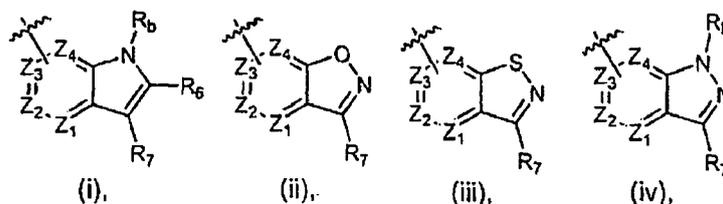
alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo o (NR_gR_j) sulfonilo; cada uno de R_g y R_j es independientemente hidrógeno o alquilo. Más preferentemente, Ar^1 es



- 5 Particularmente, la invención incluye, pero sin limitación, compuestos de fórmula (I) en la que A es N; R es metilo; L es O; n es 2; Ar^1 es



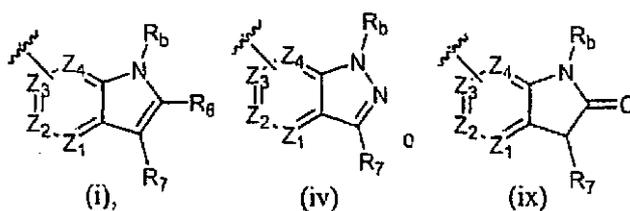
- 10 Ar^2 en compuestos de fórmula (I) se selecciona entre:



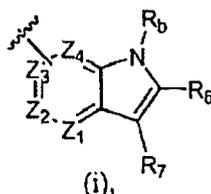
- 15 en las que cada uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es independientemente nitrógeno o es carbono, en las que el átomo de carbono está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR_c$, $-alquil-OR_c$, $-NR_dR_e$ y $-alquil-NR_dR_e$; R_b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; R_c es alquilo; cada uno de R_d y R_e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, cada uno de R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo, y (NR_gR_j) sulfonilo; cada uno de R_g y R_j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

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

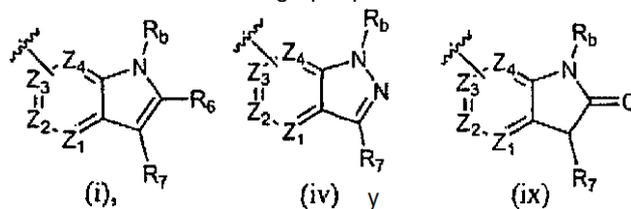
Se describen compuestos preferidos, en los que Ar^2 es



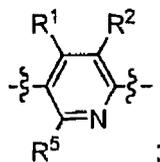
Más preferentemente Ar² es



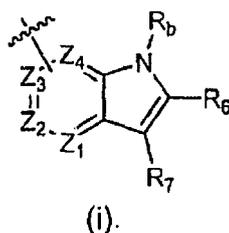
5 Particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A es N; R se selecciona entre metilo e hidrógeno; L es O; n es 2; y Ar² se selecciona entre el grupo que consiste en:



Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A es N; R es metilo o hidrógeno; L es O; n es 2; Ar¹ es



10 y Ar² es



15 Pueden modularse compuestos para el procedimiento de la invención, incluyendo pero sin limitación los que se especifican en los ejemplos o se nombran específicamente de otra forma, y frecuentemente poseen una afinidad para nAChRs, y más particularmente $\alpha 7$ nAChRs. Como ligandos de $\alpha 7$ nAChRs, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una diversidad de enfermedades o afecciones mediadas por $\alpha 7$ nAChR.

20 Los ejemplos específicos de compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones mediadas por $\alpha 7$ nAChR incluyen, pero sin limitación, compuestos descritos en los Ejemplos y también compuestos tales como:

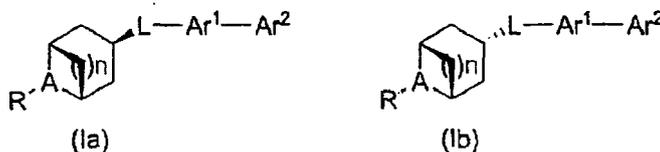
- 5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
- (*endo*)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
- (*endo*)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridazin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
- 6-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
- 5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indazol;
- 1-metil-5-{6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;

- 5-6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-2-trifluorametil-1H-indol;
 5-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-1H-indol;
 5-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-indol;
 (endo)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-3-iloxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-indol;
 (exo)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-indazol;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-2-trifluorometil-1H-indol;
 4-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-indol;
 5-6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-1H-indol;
 (endo)-3-(5-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
 5-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-1H-indol;
 [6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 [6-(1H-indazol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [6-(1H-indol-4-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [(endo)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 [4-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [4-(1H-indazol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-amina;
 (4-benzo[b]tiofen-5-il-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [4-(benzofuran-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [4-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [3-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [3-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 5-6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-2-trifluorometil-1H-indol;
 4-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-1H-indol;
 5-6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-1H-indol;
 5-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-2-trifluorometil-1H-indol;
 4-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-1H-indol;
 6-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-indol;
 5-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 4-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 6-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 [6-(1H-indol-6-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 5-6-[(endo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxi]piridazin-3-il)-1H-indol;
 (endo)-3-[6-(benzo[b]lftiophen-5-il)piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano;
 5-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-1H-indol;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 4-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 6-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 (endo)-N-(5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 (endo)-N-(5-(1H-indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 (endo)-N-(5-(1H-indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 (endo)-N-[5-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]piridin-3-il]-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 5-5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5-5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)indolin-2-ona;
 5-5-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-indol;
 8-óxido de (1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;
 8-óxido de (1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;
 4-5-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1-H-indol;
 5-5-[(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1-H-indol;
 5-5-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)indolin-2-ona;
 5-5-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5-5-[(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

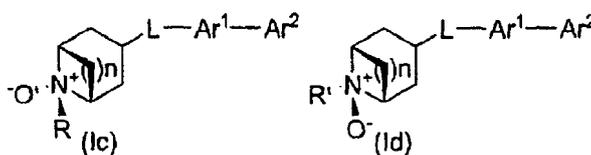
60 Los nombre de los compuestos se asignan usando software de nombrado AUTONOM, que se proporciona por MDL Information Systems GmbH (conocido anteriormente como Beilstein Informationssysteme) de Frankfurt, Alemania, y es parte de la suite de software CHEM-DRAW® ULTRA v. 6.0.2.

65 Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de sustituyentes

entorno al elemento quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones como se definen en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974 en Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976,45: 13-30.



5 El acoplamiento de L al alcano azabíciclico puede considerarse que abarca tanto la geometría endo como la exo, tal como isómero (la) y (lb). La asignación configuracional de estructuras de fórmula (la) se asigna endo de acuerdo con la descrita en Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994. Las estructuras de fórmula (lb) se asignan exo usando los mismos métodos.



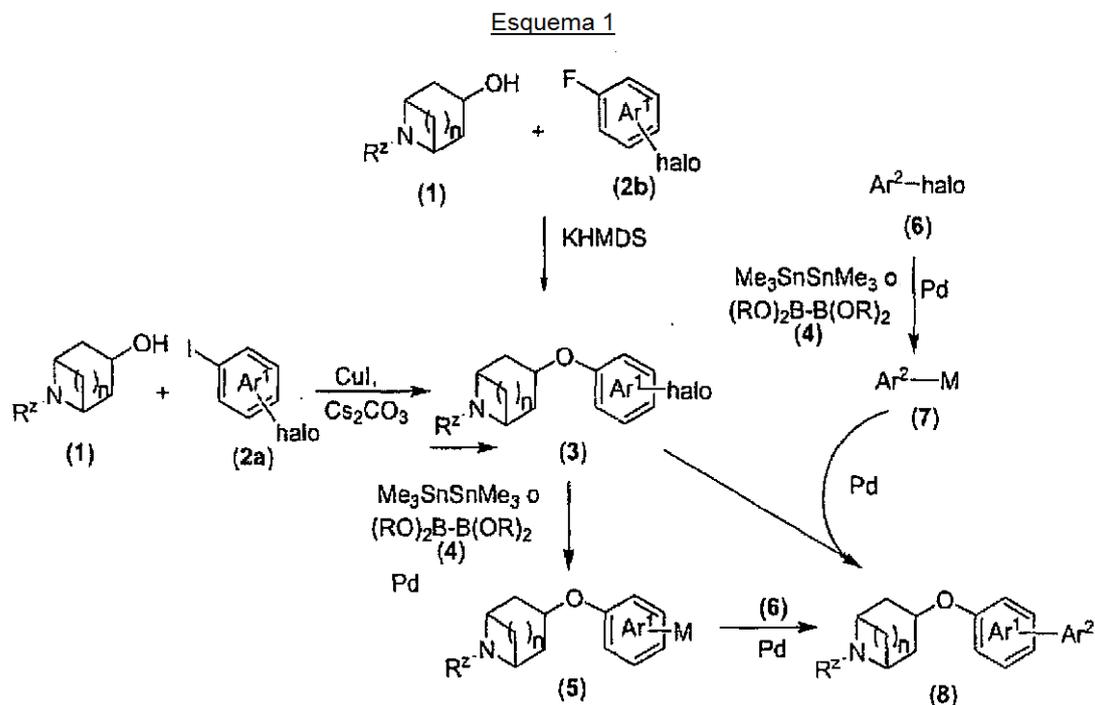
10 La porción N⁺-O⁻ del isómero (lc) e isómero (ld) son diastereómeros. El asignamiento configuracional de estructuras de fórmula (lc) se asigna (r) de acuerdo con el descrito en Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L. y como se define en Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H Wilen; John Wiley y Sons, Inc. 1994. Además, el asignamiento configuracional de estructuras de fórmula (ld) se asigna (s) usando los mismos métodos.

15 La invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la invención puede prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros asimétricos o
20 quirales por preparación de mezclas racémicas seguido de resolución, bien conocida por los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ilustran por (1) unión de una mezcla de enantiómeros en un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar quiral como se describe en Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE,
25 Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas o (3) métodos de cristalización fraccional.

Métodos para preparar compuestos de la invención

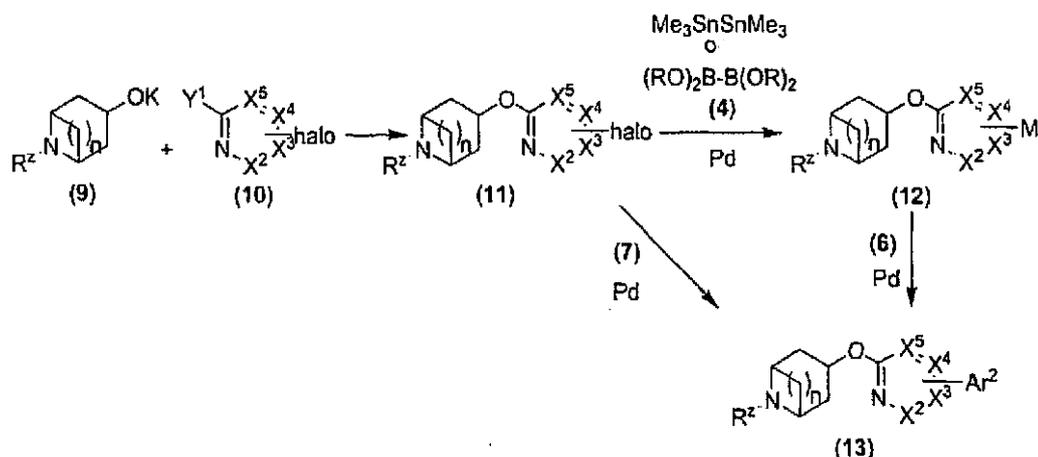
30 Las reacciones ilustradas en los esquemas se realizan en un disolvente adecuado para los reactivos y materiales empleados, y adecuado para las transformaciones que se están efectuando. Las transformaciones descritas pueden requerir modificar el orden de las etapas sintéticas o selección de un esquema de proceso en particular sobre otro a fin de obtener el compuesto de la invención deseado, dependiendo de la funcionalidad presente en la molécula.

35 Los métodos descritos posteriormente pueden conllevar el uso de diversos enantiómeros. Cuando la estereoquímica se muestra en los Esquemas, está dirigida únicamente a propósitos ilustrativos.



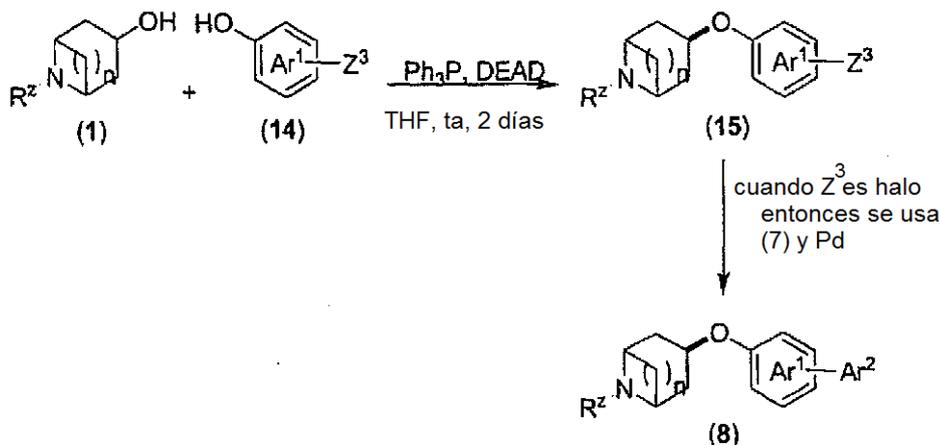
Los compuestos de fórmula (8), en la que Ar¹, Ar² son como se han definido en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (I), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (2a), en la que halo es bromuro, cloruro o yoduro, en presencia de CuI, 1,10-fenantrolina y Cs₂CO₃ en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tolueno como se describe en Org. Lett., 2002, 4, 973, proporcionará compuestos de fórmula (3). Los compuestos de fórmula (3) también pueden prepararse a través de la reacción de compuestos de fórmula (1) con compuestos de fórmula (2b) en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, KHMDS, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, THF, DME y tolueno. Los compuestos de fórmula (3) cuando se tratan con hexametilditina o un compuesto de organo-borano de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro o bis(catecolato)diboro, en el que R es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio proporcionará el ácido borónico o de estaño correspondiente de fórmula (5), en la que M es -Sn-(Me)₃ OrB(OR)₂. Los compuestos de fórmula (5) cuando se tratan con compuestos de fórmula (6), Ar²-halo, en el que Ar² es un anillo heteroarilo bicíclico y halo es bromuro, cloruro o yoduro, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar compuestos de fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de fórmula (6) cuando se tratan con hexametilditina o un compuesto que contiene di-borano de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, proporcionará un ácido borónico o de estaño correspondiente que contiene un compuesto de fórmula (7), en la que Ar² es un heteroarilo bicíclico y donde M es -Sn-(Me)₃ o -B(OR)₂. Los compuestos de fórmula (7), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (3) en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán un compuesto de fórmula (8).

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (13), en la que Ar¹ es un heteroarilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, piridazina, pirimidina, pirazina, 2-piridilo, y Ar² es como se ha definido para la fórmula (I), pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (9), en la que R^z es alcoxialquilo, alquilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquiloxicarbonilo, cicloalquilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo y K representa el potasio, que se preparan a partir del tratamiento de heterociclos que contienen hidroxilo de fórmula similar con terc-butóxido potásico en disolventes, tales como, pero sin limitación, THF o DMF, para proporcionar los compuestos que contienen óxido de potasio de fórmula (9). Los compuestos de fórmula (9), cuando se tratan con compuestos de fórmula (10), en la que Y¹ y halo son ambos bromo, cloro y yodo, y X², X³, X⁴ y X⁵ son independientemente tanto carbono como nitrógeno, por ejemplo, dicloropiridazina, proporcionarán compuestos de fórmula (11). Los compuestos de fórmula (11), cuando se tratan con hexametiltina o un compuesto que contiene di-borano de fórmula (4), en presencia de un catalizador de paladio, de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 1, proporcionarán compuestos de fórmula (12). Los compuestos de fórmula (12) tratados con compuestos de fórmula 6 en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán compuestos de fórmula (13). Como alternativa, los compuestos de fórmula (11), cuando se tratan con organo estano o ácido organo borónico que contienen compuestos de fórmula (7), como se describe en el Esquema 1, en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán un compuesto de fórmula (13).

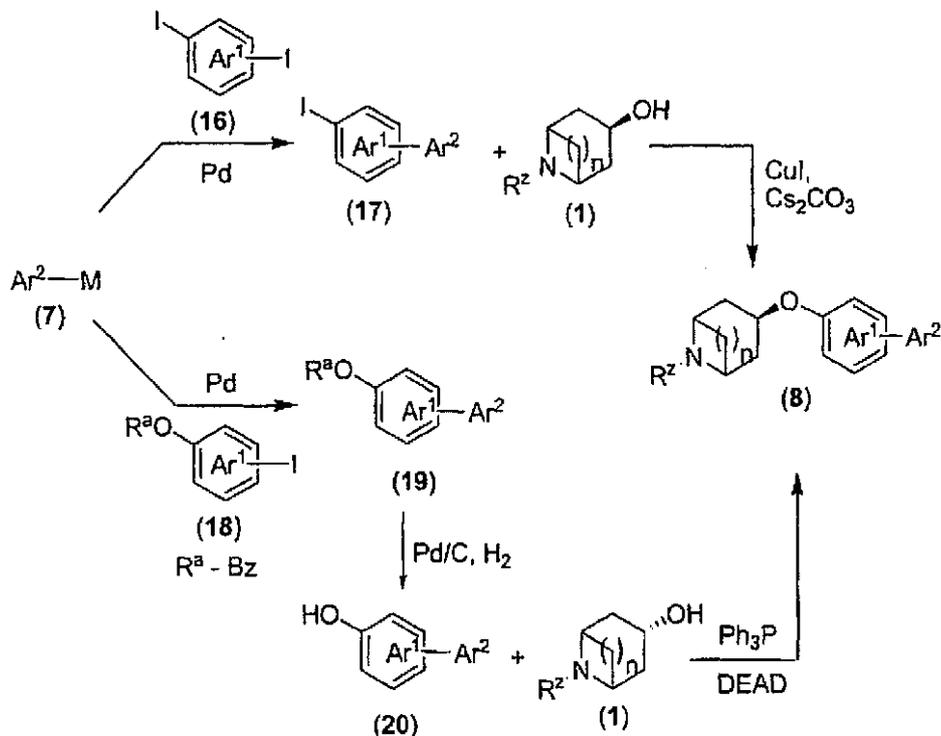
Esquema 3



Como alternativa, los compuestos de fórmula (8) pueden prepararse como se indica en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (1), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (14), en la que Z³ es bromo, cloro o yodo o es Ar², en presencia de azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de di(isopropilo) y una fosfina, tal como trifetilfosfina, proporcionarán compuestos de fórmula (15). Cuando Z³ es Ar², los compuestos de fórmula (15) son representativos de la presente invención. Cuando Z³ es a halógeno, el tratamiento adicional del compuesto de

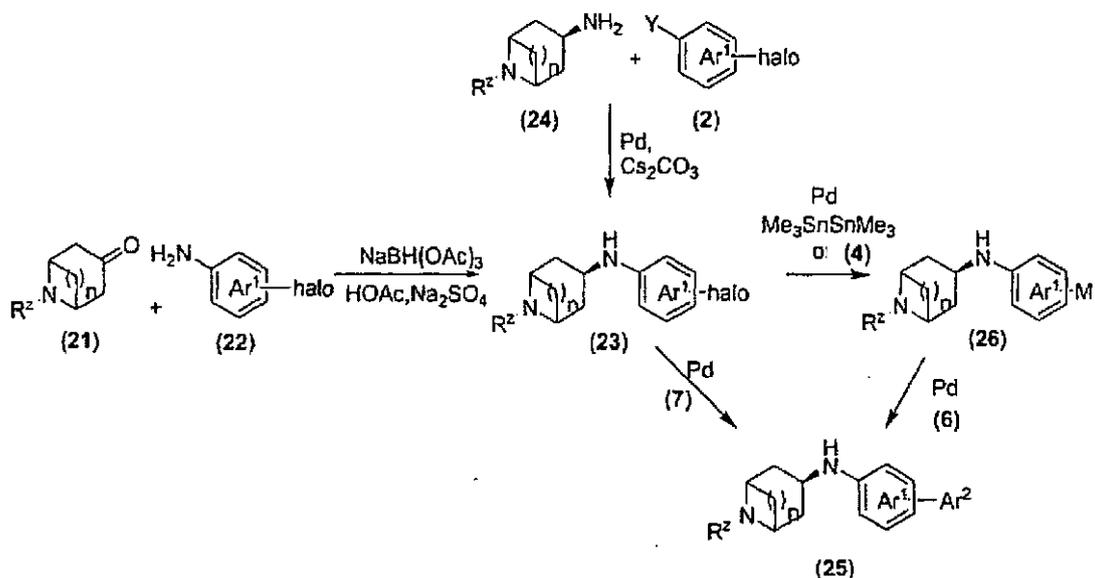
acuerdo con las condiciones indicadas en los Esquemas 1-2, que indican el acoplamiento de tipo Suzuki para proporcionar compuestos de fórmula (8) que son representativos de los compuestos de la presente invención.

Esquema 4



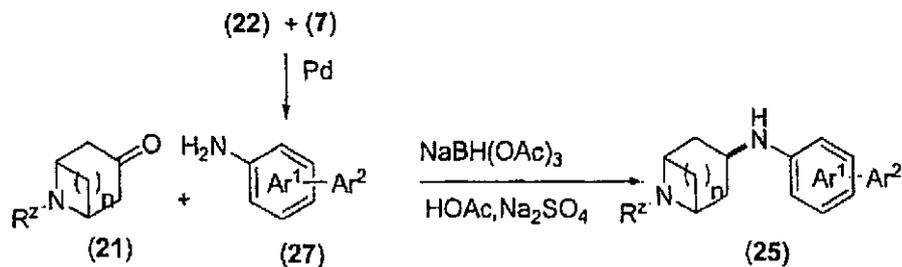
- 5 Otro método de generar compuestos de fórmula (8) se describe en el Esquema 4. Los compuestos de estaño activado o ácido borónico de fórmula (7) pueden acoplarse con una diversidad de haluros de arilo que proporcionarán un método de generar compuestos biarilo de fórmula (17) y de fórmula (20). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (7), cuando se tratan con diyodobenceno de fórmula (16), en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán compuestos de fórmula (17). Los compuestos de fórmula (17), cuando se tratan con
- 10 compuestos de fórmula (1), en presencia de yoduro cuproso, carbonato de cesio y 1, 10-fenantrolina, como se describe en el 1, proporcionarán compuestos de fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de fórmula (7), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (18), en la que R^a es bencilo u otro grupo protector alcohol adecuado, en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán compuestos de fórmula (19). La desprotección del grupo protector alcohol, por ejemplo cuando R^a es bencilo, se consigue generalmente utilizando paladio sobre
- 15 carbono y una atmósfera de hidrógeno, proporcionará compuestos de fórmula (20). Los compuestos de fórmula (20) cuando se tratan con compuestos de fórmula (1), en presencia de trifenilfosfina y dietildiazocarboxilato o un reactivo similar, proporcionarán compuestos de fórmula (8).

Esquema 5



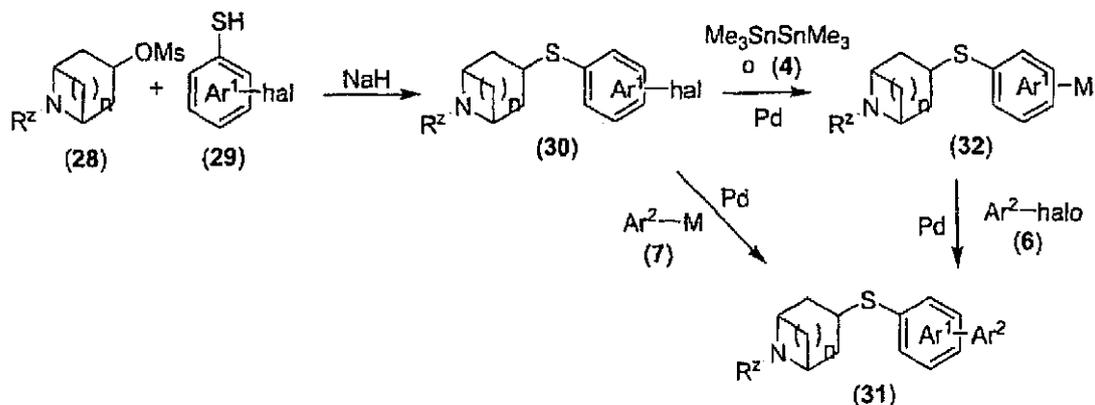
Los compuestos de fórmula (25), que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en la que L es -NH-, pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5. Los compuestos de fórmula (21), cuando se tratan con compuestos de fórmula (22), en la que halo es bromuro, cloruro o yoduro, junto con triacetoxi borohidruro sódico y Na₂SO₄ en ácido acético, proporcionarán compuestos de fórmula (23). Como alternativa, un compuesto de fórmula (23) puede obtenerse tratando compuestos de fórmula (24) con un compuesto de fórmula (2), en la que Y es bromo o yodo, en presencia de catalizador de paladio, preferentemente en tolueno. Los compuestos de fórmula (23), cuando se tratan adicionalmente con estaño o diboro de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en las condiciones descritas en el Esquema 2, proporcionarán los compuestos de ácido borónico o estaño correspondientes de fórmula (26). Los compuestos de fórmula (26), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (6) en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán el compuesto de fórmula (25). Como alternativa, el compuesto de fórmula (23), cuando se trata con un compuesto que contiene ácido borónico o estaño de fórmula (7), en presencia de un catalizador de paladio, también proporcionarán compuestos de fórmula (25).

Esquema 6



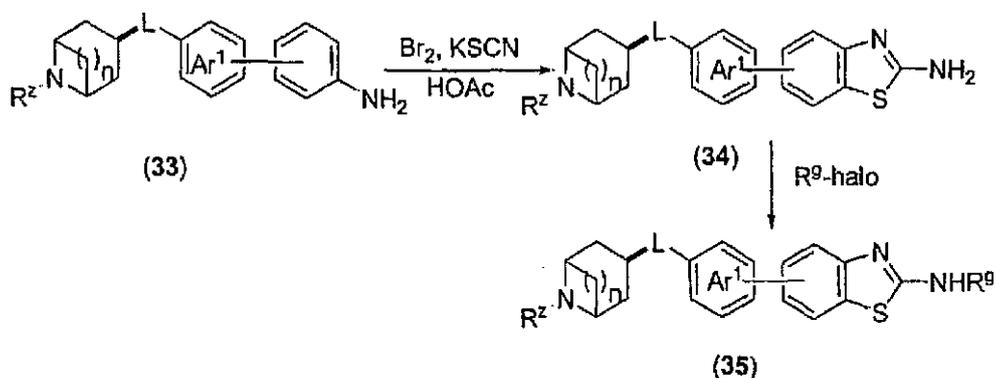
Además, los compuestos de fórmula (25) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6. Los compuestos que contiene cetona de fórmula (21), cuando se tratan con compuestos de fórmula (27), preparados mediante la reacción de acoplamiento de haloarilamina de fórmula (22) y un agente de boro o de estaño adecuado de fórmula (7), en presencia de un catalizador de paladio, seguido de tratamiento con borohidruro triacetato sódico y Na₂SO₄, en ácido acético, proporcionarán compuestos de fórmula (25) como se describe en Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6045.

Esquema 7



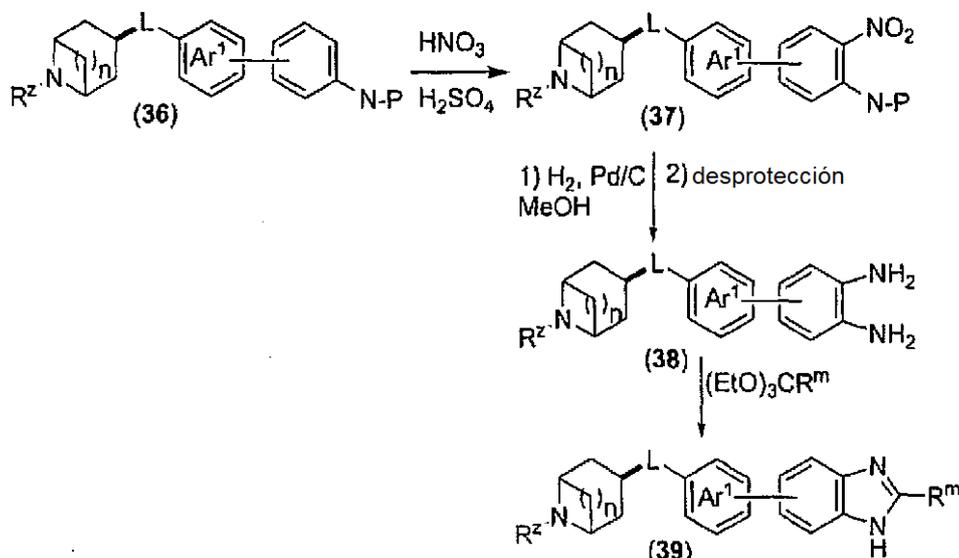
Los compuestos de fórmula (31), en la que L es S y Ar^1 y Ar^2 son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se muestra en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula (29), en la que halo es bromuro, cloruro, o yoduro, cuando se pretratan con hidruro sódico en un disolvente, tal como, pero sin limitación DMF, seguido de tratamiento con compuestos de fórmula (28), proporcionarán compuestos de fórmula (30). Los compuestos de fórmula (30), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (7) como se describe en el Esquema 1, proporcionarán compuestos de fórmula (31), que son representativos de los compuestos de fórmula (I), en la que L es S. Como alternativa, el compuesto de fórmula (30), cuando se tratan con un reactivo de hexametilditina o diboro de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán un compuesto de fórmula (32). Los compuestos de fórmula (32), cuando se tratan con compuestos de fórmula (6), en la que halo es bromo, cloro o yodo, en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán compuestos de fórmula (31).

Esquema 8



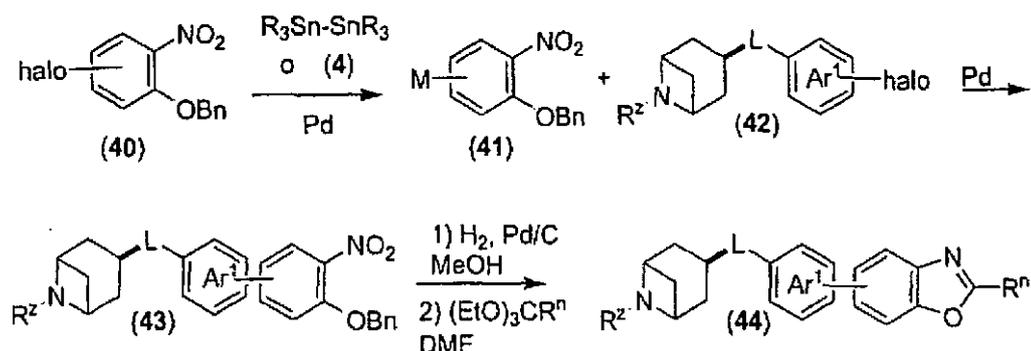
Los compuestos de fórmula (35), que son representativos de compuestos de fórmula (I), en la que L es O, S, o -N (R_a)-, Ar^1 es como se ha definido previamente en la fórmula (I), y Ar^2 es un benzotiazol aminosustituido se preparan de acuerdo con las condiciones indicadas en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula (33) que se obtienen por los métodos descritos en los Esquemas 1-7, en los que Ar^2 está sustituido con $-NH_2$, cuando se tratan con bromo y KSCN en ácido acético, proporcionarán compuestos de fórmula (34). Los compuestos de fórmula (34) pueden tratarse adicionalmente con el haluro de un grupo R_9 deseado, en el que R_9 es como se define en el ámbito de compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos de fórmula (35).

Esquema 9



Los compuestos de fórmula (39), en la que L es O, NH o S; Ar^1 es como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), Ar^2 es un benzoimidazol como se define para los compuestos de fórmula (I), se preparan como se indica en el Esquema 9. Los compuestos de fórmula (36), se obtienen tratando compuestos de fórmula (33) del Esquema 8, usando condiciones conocidas para un experto en la materia que incorporarán un grupo protector de nitrógeno en el átomo de nitrógeno de Ar^2 , en el que P es terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo o trialquilsilano. Los compuestos de fórmula (36), cuando se tratan con ácido nítrico en ácido sulfúrico, proporcionarán compuestos de fórmula (37). Los compuestos de fórmula (37), cuando se someten a condiciones de reducción, tales como, pero sin limitación, tratamiento con un catalizador de paladio y una atmósfera de hidrógeno, reducirán el grupo protector en la amina correspondiente, que se somete a condiciones conocidas para un experto en la materia, que retirarán el grupo protector de nitrógeno para proporcionar compuestos de fórmula (38). Los compuestos de fórmula (38), cuando se someten adicionalmente a tratamiento con un exceso de ortoéster de fórmula $(\text{EtO})_3\text{CR}^m$, proporcionarán compuestos de fórmula (39), en la que R^m es alquilo o arilo.

Esquema 10



Los compuestos que contienen benzooxazol de fórmula (44), en la que L es O, NH o S, Ar^1 es como se ha definido anteriormente en la fórmula (I) y R^n es alquilo hidrógeno o arilo, pueden prepararse como se indica en el Esquema 10. Los compuestos de fórmula (40) pueden tratarse con un reactivo diboro o diestaño de fórmula (4), tal como hexametildiestaño, bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, para proporcionar el ácido borónico o estaño correspondiente fórmula (41). Los compuestos de fórmula (41), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (42) que contiene halógeno, en presencia de un catalizador de paladio, proporcionarán los compuestos de fórmula (43). Los compuestos de fórmula (43), cuando se tratan de acuerdo con condiciones conocidas para un experto en la materia que reducen grupos nitro en el grupo amina correspondiente,

seguido de tratamiento con un orto éster sustituido con Rⁿ, en el que Rⁿ es hidrógeno, alquilo o arilo, proporcionarán compuestos de fórmula (44).

5 Además, puede convertirse compuestos de fórmula (I) en la que A es N en compuestos de fórmula (I) en la que A es N⁺-O⁻ por tratamiento con agente de oxidación. Los ejemplos del agente de oxidación incluyen, pero sin limitación, peróxido de hidrógeno acuoso y ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetonitrilo, agua, diclorometano, acetona o mezclas de los mismos, preferentemente una mezcla de acetonitrilo y agua, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 días.

10 Los compuestos e intermedios de la invención pueden aislarse y purificarse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánicas. Los ejemplos de métodos convencionales para aislar y modificar compuestos pueden incluir, pero sin limitación, cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizado con grupos alquilsilano, mediante recristalización a temperatura alta o baja con un pretratamiento opcional sobre carbono activado, cromatografía de capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación al vacío y trituración, como se describe, por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), por Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

20 Los compuestos de la invención tienen el menos un nitrógeno básico mediante el que el compuesto puede tratarse con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto puede hacerse reaccionar con un ácido a, o por encima de temperatura ambiente para proporcionar la sal deseada, que se deposita y se recoge por filtración después de enfriamiento. Los ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero sin limitación ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico o ácido hidroxibutírico, canforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico y similares.

30 Pueden usarse grupos protectores de nitrógeno para proteger grupos amina presentes en los compuestos descritos. Dichos métodos, y algunos grupos protectores de nitrógeno adecuados, se describen en Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero sin limitación, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo y trifluoroacetilo. Más particularmente, el grupo protector Boc puede retirarse por tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los grupos protectores Cbz y Bn pueden retirarse por hidrogenación catalítica.

35 Los grupos protectores acetilo y trifluoroacetilo pueden retirarse mediante un ión hidróxido.

Los compuestos y procesos de la invención se comprenderán mejor por referencia a los siguientes Ejemplos, que pretenden ser una ilustración de, y no una limitación, del alcance de la invención.

40 Ejemplo 1

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

45 Ejemplo 1A

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

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

55 Ejemplo 1B

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

60 La mezcla del Ejemplo 1A (112 mg, 0,44 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich, 232 mg, 0,954 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexilfosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ (ac., 1 M) (1/1/1 en v., 3 ml) se calentaron, se sometieron a microondas a 150 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. El sólido se retiró por filtración con un filtro de jeringa y la solución orgánica se purificó directamente por HPLC preparativa (Gilson, columna, Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Disolvente de elusión, MeCN/H₂O conteniendo TFA al 0,1% en v. (90% a 10% durante 25 minutos, Caudal de 40 ml/minuto, detector uv ajustado a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron a presión reducida y el residuo se

agitó en éter/etanol (10/1,5 ml en v.) a temperatura ambiente durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,31 - 2,60 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,97 [s (a), 2 H], 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,24 - 7,34 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O-1,05 CF₃CO₂H-0,50 C₂H₅OH: C, 58,14; H, 5,50; N, 11,74. Encontrado: C, 58,07; H, 5,44; N, 11,75.

Ejemplo 2

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

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

Ejemplo 3

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

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

Ejemplos 4

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

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

Ejemplo 5

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

Ejemplo 5A

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

En un matraz que contenía 5-bromo-1H-indazol (Ref., US 2003199511, 9,45 g, 48 mmol) y bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 15,5 g, 61 mmol) en DMF seca (160 ml) se añadió KOAc (16,7 g, 170 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces seguido de la adición de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (Aldrich, 985 mg, 1,21 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (400 g, SiO₂-hexano:EtOAc 90:10, R_f = 0.6) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (s, 12 H), 7,51 (dt, J = 8,48, 1,02 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,48, 1,02 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 1,02 Hz, 1 H), 8,23 (t, J = 1,02 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

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

Una mezcla del Ejemplo 1A (158 mg, 0,62 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (308 mg, 1,26 mol) se trató con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ (ac., 1 M) (1/1/1 en v., 3 ml) se calentaron y se sometieron a microondas a 150 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un reactor de microondas Emry™ Creator. La

mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración con un filtro de jeringa y la solución orgánica se purificó directamente por cromatografía (40 g, SiO₂-EtOAc:MeOH:NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f = 0,10) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,02 - 2,33 (m, 8 H), 2,36 (s, 3 H), 3,25 [s (a), 2 H], 5,47 (t, J = 4,92 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,67 (dt, J = 8,82, 0,85 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1 H), 8,10 - 8,19 (m, 2 H), 8,36 (dd, J = 1,53, 0,85 Hz, 1 H) ppm; MS(DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 5C

Fumarato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-piridazin-3-il}-1H-indazol

El producto del Ejemplo 5B (128 mg, 0,38 mmol) se trató con ácido fumárico (46 mg, 0,40 mmol) en EtOAc/EtOH (1:1 en v., 5 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,29 - 2,61 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 5,59 (t, J = 4,92 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,32 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 2 H), 8,38 (dd, J = 1,70, 0,68 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calcl. para C₁₉H₂₁N₅O_{1,20}0C₄H₄O₄: C, 60,22; H, 5,48; N, 14,75. Encontrado: C, 60,03; H, 5,17; N, 14,85.

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de 1-metil-5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-piridazin-3-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 1A (121 mg, 0,48 mmol) y ácido N-metilindolo-5-borónico (Frontier, 175 mg, 1,0 mol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,22 - 2,70 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,93 - 4,03 (m, 2 H), 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 9,49 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,65, 1,87 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 349 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄O_{1,60}CF₃CO₂H: C, 54,75; H, 4,86; N, 10,55. Encontrado: C, 54,69; H, 4,80; N, 10,58.

Ejemplo 7

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

Ejemplo 7A

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

Una mezcla de 5-Bromo-2-trifluorometil-1H-indol (Ref: US 2005043347, 6,05 g, 22,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,74 g, 30,5 mmol), KOAc (8,05 g, 82 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (901 mg, 1,1 mmol) en DMF anhidra (242 ml) se procesaron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 5A para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (s, 12 H), 6,91 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 7B

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

A una mezcla de (endo)-tropina (2,82 g, 20,0 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (3,34 g, 20,0 mmol) y trifetilfosfina (5,24 g, 20,0 mmol) en THF seco (100 ml) a temperatura ambiente, se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,04 g, 20,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 40 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (140 g, SiO₂-EtOAc:MeOH:NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f = 0,30) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,74 - 2,23 (m, 8 H), 2,38 (s, 3 H), 3,32 - 3,38 (m, 2 H), 5,23 - 5,38 (m, 1 H), 8,21 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 8,32 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 291 (M+H)⁺.

Ejemplo 7C

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

El producto del Ejemplo 7B (5,0 g, 0,017 mol) en etanol (10 ml) se trató con NaOH (1 N, 200 ml) a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla se extrajo con la mezcla de isopropanol al 10% en cloroformo (3 x 100 ml) y los extractos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,55 - 1,69 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 1,99 - 2,09 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 3,14 - 3,21 (m, 2 H), 3,79 - 3,93 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): 142 (M+H)⁺.

Ejemplo 7D(exo)-3-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

- 5 El producto del Ejemplo 7C (721 mg, 5,1 mmol) y 3,6-dichloropiridazina (1,04 g, 7,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,87 - 2,07 (m, 4 H), 2,23 - 2,31 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 2 H), 5,54 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 254 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 7ETrifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

- 15 El producto del Ejemplo 7D (128 mg, 0,5 mmol) y el producto del Ejemplo 7A (311 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,01 -2,73 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 4,01 -4,10 (m, 2 H), 5,64-5,80 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 9,15 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 9,49 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 1,02 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 403 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₁F₃N₄O-1,55 CF₃CO₂H: C, 49,98; H, 3,92; N, 9,67. Encontrado: C, 49,93; H, 4,09; N, 9,69.

20

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

- 25 El producto del Ejemplo 7D (154 mg, 0,61 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich, 243 mg, 1,0 mmol) se trataron con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ acuoso 1 M (1/1 en v, 1,3 ml) se calentaron y se sometieron a microondas a 150 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración con un filtro de jeringa y la solución orgánica se purificó directamente por HPLC preparativa (Gilson, columna Xterra®, 7 μm, 40 x 100 mm, disolvente de elusión, MeCN/H₂O (con NH₄HCO₃ 0,1 M/NH₄OH, pH = 10) (90/10 a 10/90 en v. durante 25 minutos), caudal, 40 ml/min, uv, 254 nm) para proporcionar la base libre del compuesto del título. La base libre se trató con ácido fumárico (65 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5C para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,04 - 2,50 (m, 6 H), 2,57 - 2,69 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,99 - 4,05 (m, 2 H), 5,63 - 5,78 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,20 (d, J = 9,15 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,49 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,02 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O-1,20 C₄H₄O₄: C, 62,88; H, 5,70; N, 11,83. Encontrado: C, 62,63; H, 5,70; N, 11,96.

40 Ejemplo 9Bistosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-piridin-2-il]-1H-indolEjemplo 9A

45

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

- La mezcla de (endo)-tropina (Aldrich, 2,82 g, 20 mmol), 2-cloro-5-yodo-piridina (Aldrich, 2,39 g, 24 mmol), Cul (Strem Chemicals, 0,19 g, 1 mmol) y 1,10-fenantrolina (Aldrich, 0,36 g, 2 mmol), Cs₂CO₃ (Aldrich, 6,52 g, 20 mmol) en tolueno (anhidro, Aldrich, 25 ml) se agitó a 110 °C durante 40 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La solución orgánica se concentró y el compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: MeOH:NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f, 0,10) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,08 (d, J = 14,5 Hz, 2 H), 2,13 - 2,18 (d, J = 2,37 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 3,35 - 3,41 (m, 2 H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,96 - 8,04 (dd, J = 2,3, 1.0 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 9B5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-piridin-2-il]-1H-indol

60

- La mezcla del producto del Ejemplo 9A (150 mg, 0,59 mmol), ácido 5-indolilborónico (Rsyncor, 143,3 mg, 0,89 mmol), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (2 M, 1 ml) se calentó a 85 °C en dioxano(4 ml) durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XTerra RP 18, 30 x 100 mm, disolventes de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (90/10 a 10/90 en v. durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm] para proporcionar el

65

compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,06 - 2,27 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,21 [s(a), 2 H], 4,67 (t, J = 4,75 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 3,05, 1,00 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J = 8,48, 0,7 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,87 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,82, 0,70 Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H), 8,18 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 3:34 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 9CBistosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

10 El producto del Ejemplo 9B (40 mg, 0,12 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de isopropanol al 25% en acetato de iso-propilo (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,25-2,56 (m, 13 H), 2,77 - 2,89 (m, 4 H), 3,87 - 4,03 (m, 2 H), 4,90-2,04 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 3,1, 0,7 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,10 Hz, 4H), 7,43 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 8,14 Hz, 4 H), 8,10 - 8,17

15 (m, 1 H), 8,22 - 8,38 (m, 2 H), 8,46 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·2,05 C₇H₈SO₃·2,00 H₂O: C, 57,52; H, 6,17; N, 5,72. Encontrado: C, 57,88; H, 5,99; N, 5,33.

Ejemplo 10

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

Ejemplo 10A2-Benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

25

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

30 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

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

40 El producto del Ejemplo 9A(150 mg, 0,59 mmol) y el producto de 10A (231,6 mg, 0,89 mmol) se trató con Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XTerra RP18, 30 x 100 mm, disolventes de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (90/10 a 10/90 en v. durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm], RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,21 [s(a), 2 H], 4,70 (t, J = 5,26 Hz, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 5,43 Hz, 1 H), 7,80 - 7,92 (m, 2 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H), 8,25 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 351 (M+H)⁺.

45

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

50

El producto del Ejemplo 10B (70 mg, 0,20 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de isopropanol al 25% en acetato de isopropilo como se ha indicado en el Ejemplos 9C. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,35 (s, 6 H), 2,48-2,62 (m, 8 H), 2,78 (s, 3H), 3,88 - 4,05 (m, 2 H), 5,02 (t, J = 4,58 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 7,80 Hz, 4 H), 7,55 (d, J = 5,76 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,48 Hz, 4 H), 7,75 - 7,84 (m, 2 H), 8,12 - 8,22 (m, 2 H), 8,29 (d, J = 9,20 Hz, 1 H) 8,37

55 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 351 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₂OS·2,00 C₇H₈SO₃·1,00 H₂O: C, 58,97; H, 5,66; N, 3,93. Encontrado: C, 58,86; H, 5,61; N, 5,71.

Ejemplo 11

60

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

Ejemplo 11ATosilato de (exo)-3-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

- 5 A la mezcla de (*endo*)-tropina (Aldrich, 2,82 g, 20 mmol), 2-cloro-5-hidroxipiridina (Aldrich, 1,29 g, 10 mmol) y Ph₃P (Aldrich, 5,24 g, 20 mmol) se le añadió azadicarboxilato de di-isopropilo (Aldrich, 4,04 g, 20 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 100 ml) y la mezcla se agitó durante dos días. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f, 0,40) en forma de un sólido (1,98 g, rendimiento 78,3%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,63 - 1,92 (m, 4 H), 1,97 - 2,20 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 3,34 (s, 2 H), 4,51 - 4,75 (m, 1 H), 7,27 - 7,37 (dd, J = 8,80, 0,7 Hz, 1 H), 7,37 - 7,49 (dd, J = 8,80, 3,00 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+11)⁺, 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 11B5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol

- La mezcla del producto del Ejemplo 11A (150 mg, 0,59 mmol), ácido 5-indolilborónico (Rsycor, 143,3 mg, 0,89 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (2 M, 1 ml) en dioxano (4 ml) se agitó a 85 °C durante 12 horas de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XTerra RP18, 30 x 100 mm, disolventes de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (90/10 a 10/90 en v. durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm]. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,61 - 1,97 (m, 4 H), 2,00 - 2,23 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 3,22 - 3,38 (m, 2 H), 4,56 - 4,78 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 4,07 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

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

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

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

- 45 El producto del Ejemplo 11A (1,30 mg, 0,52 mmol) y ácido 1-benzofuran-5-ilborónico (Maybridge, 166 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,98 - 2,58 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H), 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,81 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,81, 3,05 Hz, 1 H), 7,80 - 7,86 (m, 2 H), 7,92 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁ H₂₂N₂O₂-2,00 CF₃CO₂H: C, 53,39; H, 4,30; N, 4,98. Encontrado: C, 53,28; H, 4,04; N, 4,95.

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

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

Ejemplo 14Fumarato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-piridin-2-il]-2-trifluorometil-1H-indol

- 65 El producto del Ejemplo 11A (130 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo 7 A (319 mg, 1,0 mmol) se trataron de

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

Ejemplo 15

Bistrifluoroacetato de 4-{5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-piridin-2-il]-1H-indol}

El producto del Ejemplo 11A (130 mg, 0,52 mmol) y ácido indolo-4-borónico (Apollo, 165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,03-2,64 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 4,00 -4,10 (m, 2 H), 5,02-5,16 (m, 1 H), 6,70 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,25 - 7,40 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,01 - 8,17 (m, 2 H), 8,50 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁ H₂₃N₃O-2,00 C₂F₃O₂H: C, 53,48; H, 4,49; N, 7,48. Encontrado: C, 53,29; H, 4,17; N, 7,35.

Ejemplo 16

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

Ejemplo 16A

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

El producto del Ejemplo 11A (379 mg, 1,5 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (Aldrich, 552 mg, 2,5 mmol) se procesaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5B. La mezcla se purificó por cromatografía (140 g, SiO₂-EtOAc : MeOH:NH₃-H₂O, 90:10:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,76 -1,91 (m, 4 H), 2,08 - 2,21 (m, 4 H), 3,35 - 3,42 [s (a), 2 H], 4,62 -4,76 (m, 1 H), 6,73 - 6,81 (m, 2 H), 7,42 (dd, J = 8,81,3,05 Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 3 H), 8,15 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B

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

El producto del Ejemplo 16A (1,35 mg, 0,44 mmol) se repurificó por HPLC preparativa (Gilson, columna Xterra®, 5 μm, 40 x 100 mm. Disolvente de elusión, MeCN/H₂O (con TFA al 0,1% en v.) (90/10 a 10/90 en v. durante 25 min.) Caudal, 40 ml/min, uv, 254 nm). Las fracciones del producto deseado se recogieron y se concentraron a presión reducida y el residuo se agitó en Éter/Etanol (v. 10/1,5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró para proporcionar la sal bis trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,99 - 2,56 (m, 8 H), 4,03 [s (a), 2 H], 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 2 H), 7,73 - 7,86 (m, 3 H), 7,88 - 7,98 (m, 1 H), 8,32 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 310 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₁₉H₂₃N₃O-2,30 CF₃CO₂H: C, 49,58; H, 4,46; N, 7,53. Encontrado: C, 49,58; H, 4,36; N, 7,44.

Ejemplo 17

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

Ejemplo 17A

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

Se trató (*endo*)-tropina (Aldrich, 282 mg, 2 mmol) con ^tBuOK (Aldrich, 224 mg, 2 mmol) en THF(20 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de 3,6-dibromopiridina (Aldrich, 569 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CHCl₃/isopropanol (10:1, 50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 5 ml). La solución orgánica se concentró a presión reducida y el compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH:NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f 0,10). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,93 (d, J = 14,50 Hz, 2 H), 2,02 - 2,23 (m, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,17 [s (a), 2 H], 5,16 (t, J = 5,26 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,81, 2,71 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): 299 (M+H)⁺, 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 17B5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-piridin-3-il]-1H-indol

5 La mezcla del producto del Ejemplo 17A (150 mg, 0,50 mmol), ácido 5-indolilborónico (Rsyncor, 121,9 mg, 0,75 mmol), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (2 M, 1 ml) en dioxano(4 ml) se agitó a 85 °C durante 12 horas de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XTerra RP18, 30 x 100 mm, disolventes de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (90/10 a 10/90 en v. durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm]. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,01 (d, J = 14,30 Hz, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,17 - 3,26 (m, 2 H), 5,19 (t, J = 5,26 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 17CBistosilato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il}-1H-indol

20 El producto del Ejemplo 11B (40 mg, 0,15 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de isopropanol al 25% en acetato de isopropilo (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 9C. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,32-2,58 (m, 14 H), 2,81 - 2,88 (s, 3 H), 3,89 - 4,01 (m, 2 H), 5,27 - 5,41 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,80 Hz, 4 H), 7,35 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,14 Hz, 4 H), 7,79 (s, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 1 H), 8,47 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O-2,20 C₇H₈SO₃-2,00 H₂O: C, 58,42; H, 6,01; N, 5,62. Encontrado: C, 58,02; H, 5,84; N, 5,31.

Ejemplo 1830 Tosilato de (endo)-3-(5-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octanoEjemplo 18A(endo)-3-(5-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

35 La mezcla del Ejemplo 17A (150 mg, 0,50 mmol), el producto del Ejemplo 10A (197,0 mg, 0,75 mmol), Pd (PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (2 M, 1 ml) en dioxano (4 ml) se procesó de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 9B. El producto del título se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XTerra RP18, 30 x 100 mm, disolventes de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (90/10 a 10/90 v. durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm], RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,99 (d, J = 14,50 Hz, 1 H), 2,03 - 2,28 (m, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 2 H), 5,23 (t, J = 5,26 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 5,43 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 5,43 Hz, 1 H), 7,91 - 8,09 (m, 3 H), 8,42 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 351 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 18BTosilato de (endo)-3-(5-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

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

Ejemplo 1960 Fumarato de 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il}-1H-indolEjemplo 19A65 (exo)-3-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

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

5

Ejemplo 19BFumarato de 5-{6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxij-piridin-3-il]-1H-indol

10 El producto del Ejemplo 19A (129 mg, 0,434 mmol) y ácido 5-indolilborónico (165 mg, 1,02 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 - 2,46 (m, 4 H), 2,48 - 2,60 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 5,43 - 5,60 (m, 1 H), 6,49 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·1,00 C₄O₄⁻·1,00 H₂O: C, 63,67; H, 6,18; N, 8,77. Encontrado: C, 63,77; H, 6,26; N, 8,64.

15

Ejemplo 2020 bis(Clorhidrato) de [6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-aminaEjemplo 20A[6-Cloro-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amima

25

Una mezcla de tropinona (Aldrich, 2,78 g, 20 mmol), 6-cloro-piridin-3-ilamina (Aldrich, 2,83 g, 22 mmol), Na₂SO₄ (anhidro, Aldrich, 21,3 g, 150 mmol) y NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 8,48 g, 40 mmol) en HOAc (50 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 15 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con EtOH (2 x 10 ml). La solución orgánica se concentró a presión reducida y el compuesto del título obtenido se purificó usando cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃-H₂O, 90:10:2, R_f 0,10). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 (d, J = 15,26 Hz, 2 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,37 - 2,60 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 3,65 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 3,79 - 3,98 (m, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,50, 3,00 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺, 252 (M+H)⁺.

30

35 Ejemplo 20B[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

La mezcla del Ejemplo 20A (250 mg, 1,0 mmol), ácido 5-indolilborónico (Rsyncor, 241,0 mg, 1,50 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 10,0 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 11,0 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ acuoso 1 M (v. 1/1/1, 3 ml) se calentaron y se sometieron a microondas a 130 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y el líquido se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XTerra RP18, 30 x 100 mm, disolventes de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (90/10 a 10/90 en v. durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm] para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,88 (d, J = 15,20 Hz, 2 H), 2,05 - 2,18 (m, 4 H), 2,18 - 2,31 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 3,26 [s (a), 2 H], 3,60 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,82, 2,71 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 333 (M+H)⁺.

45

50 Ejemplo 20Cbis(Clorhidrato) de [6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

La solución del Ejemplo 20B (160 mg, 0,48 mmol) en EtOAc (10,0 ml) a temperatura ambiente se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol) durante 10 horas. El compuesto del título se obtuvo por filtración. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,25 (d, J = 15,65 Hz, 2 H), 2,32 - 2,53 (m, 4 H), 2,54 - 2,64 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,83 (t, J = 6,14 Hz, 1 H), 3,97 [s (a), 2 H], 6,63 (d, J = 3,07 Hz, 1 H), 7,40-7,41 (m, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,60, 1,90 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,83 - 7,95 (m, 2 H), 8,06 (d, J = 1,53 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,90 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·2,30 HCl·3,35 H₂O: C, 52,92; H, 6,98; N, 11,75. Encontrado: C, 52,87; H, 6,78; N, 11,35.

55

60

Ejemplo 21Fumarato de [6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

- 5 El producto del Ejemplo 20A (136 mg, 0,54 mmol) y ácido 1-benzofuran-5-ilborónico (Aldrich, 185 mg, 1,14 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,14 - 2,57 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 3,90 [s (a), 2 H], 6,9 (s, 2 H), 6,89 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,65, 2,88 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,99 - 8,07 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 22Bistrifluoroacetato de [(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina

- 15 El producto del Ejemplo 20A (1,30 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo 7A (262 mg, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,17 - 2,62 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,82 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 3,96 [s (a), 2 H], 7,06 (s, 1 H), 7,63 - 7,80 (m, 3 H), 7,95 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 401 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₃O₂·2,00 CF₃CO₂H 0,70 NH₄OH: C, 47,75; H, 4,24; N, 7,92. Encontrado: C, 47,69; H, 3,91; N, 8,14.

20

Ejemplo 23Fumarato de [6-(1H-indazol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

25

El producto del Ejemplo 20A (128 mg, 0,51 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (205 mg, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,11 - 2,55 (m, 8 H), 2,79 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 3,85 [s (a), 2 H], 6,67 (s, 3 H), 7,13 (dd, J = 8,65, 2,88 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 3,34 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₀H₂₃N₅·1,50·C₄O₄H₄·1,00 NH₄OH: C, 57,55; H, 6,32; N, 15,49. Encontrado: C, 57,46; H, 6,26; N, 15,55.

30

Ejemplo 24Fumarato de [6-(1H-indol-4-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

35

El producto del Ejemplo 20A (130 mg, 0,52 mmol) y ácido indolo-4-borónico (Apollo, 165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 - 2,60 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,76 (t, J = 5,76 Hz, 1 H), 3,88 - 3,95 [s (a), 2 H], 6,69 (s, 2 H), 6,70 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 4 H), 7,40 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,40 C₄O₄H₄·0,90·H₂O: C, 62,50; H, 6,19; N, 10,96. Encontrado: C, 62,40; H, 6,17; N, 11,04.

40

Ejemplo 25

45

[(endo)-8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-aminaEjemplo 25AÉster terc-butílico del ácido (endo)-3-(6-Cloro-piridin-3-ilamino)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

50

La mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (Fluka, 3,50 g, 15,50 mmol), 6-cloro-piridin-3-ilamina (Aldrich, 2,20 g, 17,1 mmol), Na₂SO₄ (anhidro, Aldrich, 16,6 g, 116 mmol) y NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 6,59 g, 31,1 mmol) en HOAc (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 20A. El compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, hexano: EtOAc, 50 : 50, R_f 0,40). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,41 - 1,56 (m, 9 H), 1,58 - 2,90 (m, 8 H), 4,13 - 4,33 (m, 1 H), 4,37-4,54 (m, 2 H), 7,00 (dd, J = 8,81, 3,05 Hz, 0,5 H), 7,15 (d, J = 8,14 Hz, 0,5 H), 7,26 (dd, J = 8,30, 3,10 Hz, 0,5 H), 7,41 (d, J = 8,48 Hz, 0,5 H), 7,68 (d, J = 3,05 Hz, 0,5 H), 7,84 (d, J = 2,37 Hz, 0,5 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+H)⁺, 338 (M+H)⁺.

55

60

Ejemplo 25B[(endo)-8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-cloro-piridin-3-il]-amina

- 65 El producto del Ejemplo 25A (2,92 g, 8,7 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) en diclorometano (20 ml) a

temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH : NH₃-H₂O, 90:10:2, R_f 0,10) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,71 - 1,94 (m, 4 H) 2,03 - 2,22 (m, 4 H), 3,42 - 3,64 (m, 3 H), 6,98 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺, 240 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 25C

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

10 El producto del Ejemplo 20A (250 mg, 1,0 mmol), ácido 5-indolilborónico (Rsyncor, 241,0 mg, 1,50 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 10,0 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 11,0 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/ Na₂CO₃ acuoso 1 M (1/1/13 ml) se calentaron y se sometieron a microondas a 130 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. El sólido se retiró por filtración con un filtro de jeringa y el líquido se purificó por HPLC preparativa [columna Waters XTerra RP18, 30 x 100 mm, disolventes de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 a 10/90 durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm] para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,96 - 2,17 (m, 4 H), 2,20 - 2,52 (m, 4 H), 3,71 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 2 H), 6,49 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,92 - 8,00 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺.

15

20

Ejemplo 26

Fumarato de [6-(4-amino-3-metil-fenil)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

25 Ejemplo 26A

[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-trifluoroacetamida

30 Una mezcla de N-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (ref. US 2005-0043347, 4,23 g, 15,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 5,07 g, 20 mmol), KOAc (Aldrich, 5,27 g, 53,7 mmol) y PdCl₂(dppf): CH₂Cl₂ (Aldrich, 203 mg, 0,25 mmol) en dioxano anhidro (50 ml) a 100 °C durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml). La solución orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (140 g, SiO₂ hexano:EtOAc, 80:20, R_f 0,6) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 12 H), 2,31 (s, 3 H), 7,66 - 7,80 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 347 (M+NH₄)⁺

35

Ejemplo 26B

Fumarato de [6-(4-amino-3-metil-fenil)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

40

45

El producto del Ejemplo 20A (130 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo 26A (277 mg, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,12 - 2,57 (m, 11 H), 2,82 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,10 Hz, 1 H), 3,85 - 3,94 (m, 2 H), 6,69 (s, 2 H), 6,77 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 8,65, 2,88 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,14, 2,37 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

Fumarato de [4-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

50

Ejemplo 27A

(4-Bromo-fenil)-(3-endo-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-amina

55 Se trataron tropinona (Aldrich, 2,78 g, 20 mmol) y p-bromoanilina (Aldrich, 3,78 g, 22 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 20A para proporcionar el compuesto del título. El compuesto del título se purificó por cromatografía (140 g, SiO₂, EtOAc: MeOH (v. NH₃ al 2%, H₂O), 50:50, R_f 0,25). RMN ¹H (300 MHz, MeOH-D₄) δ 1,71 - 1,82 (m, 2 H), 2,00 - 2,22 (m, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 3,14 [s (a), 2 H], 3,46 (t, J = 6,61 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 8,81 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺ 295 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 27B

Fumarato de [4-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

65 El producto del Ejemplo 27A (134 mg, 0,45 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich,

198 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 - 2,60 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 5,76 Hz, 1 H), 3,89 [s (a), 2 H], 6,44 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 6,66 - 6,74 (m, 5,3 H), 7,21 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 1,02 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃·1,65 C₄O₄H₈: C, 65,68; H, 6,09; N, 8,03. Encontrado: C, 65,62; H, 6,40; N, 8,14.

Ejemplo 28

Fumarato de [4-(1H-Indazol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (134 mg, 0,45 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (265 mg, 1,08 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,14 - 2,61 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 3,89 [s (a), 2 H], 6,67 - 6,77 (m, 5 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,48 C₄O₄H₈: C, 64,12; H, 5,98; N, 11,11. Encontrado: C, 64,00; H, 5,98; N, 11,22.

Ejemplo 29

Fumarato de [(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-amina

El producto del Ejemplo 27A (128 mg, 0,43 mmol) y ácido N-metilindolo-5-borónico (Frontier, 142 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,12 - 2,63 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,88 [s (a), 2 H], 6,42 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 6,66 - 6,74 (m, 4 H), 7,13 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 1,0 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 7,67 (t, J = 1,20 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 346 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₃H₂₇N₃·1,0 C₄O₄H₈: C, 69,55; H, 6,69; N, 8,88. Encontrado: C, 69,29; H, 6,76; N, 8,85.

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de (4-benzo[b]tiofen-5-ilfenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (129 mg, 0,44 mmol) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano (Maybridge, 189 mg, 0,73 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,17 - 2,60 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 5,76 Hz, 1 H), 3,90 [s (a), 2 H], 6,73 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 5,76 Hz, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 4 H), 7,88 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 349 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₄N₂S·1,10 C₂F₃O₂H: C, 61,33; H, 5,34; N, 5,91. Encontrado: C, 61,03; H, 5,34; N, 5,76.

Ejemplo 31

Fumarato de [4-(benzofuran-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (135 mg, 0,46 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano (Maybridge, 189 mg, 0,77 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,15 - 2,60 (m, 8 H), 2,82 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 3,88 [s (a), 2 H], 6,65 - 6,76 (m, 4 H), 6,83 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 4 H), 7,69 - 7,75 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₄N₂O·1,15C₄O₄H₈: C, 68,57; H, 6,19; N, 6,01. Encontrado: C, 68,42; H, 6,17; N, 6,02.

Ejemplo 32

Fumarato de [4-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (125 mg, 0,42 mmol) y ácido indolo-4-borónico (Apollo, 131 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,11 - 2,68 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 8,31 Hz, 1 H), 3,89 [s (a), 2 H] 6,58 (dd, J = 3,39, 1,02 Hz, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 6,99 (dd, J = 7,12, 1,02 Hz, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃·1,00 C₄O₄H₈: C, 69,78; H, 6,53; N, 9,39. Encontrado: C, 70,17; H, 6,69; N, 9,58.

Ejemplo 33

Fumarato de [3-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

Ejemplo 33A(3-Bromo-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

5 Se trataron tropinona (696 mg, 5,0 mmol) y m-bromoanilina (946 mg, 5,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 20A para proporcionar el compuesto del título. El compuesto del título se purificó por cromatografía [140 g, SiO₂, EtOAc: MeOH (v. 2% NH₃, H₂O), 50:50, R_t = 0,25], RMN ¹H (300 MHz, MeOH-D₄) δ 1,72 - 2,23 (m, 8 H), 2,29 (s, 3 H), 3,14 [s (a), 2 H], 3,47 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,46 - 6,52 (ddd, J = 8,20, 2,00, 1,00 Hz, 1 H), 6,64 - 6,72 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (t, J = 8,10 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺, 295 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 33BFumarato de [3-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

15 El producto del Ejemplo 33A (128 mg, 0,43 mmol) y ácido indolo-5-borónico (165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,19 - 2,61 (m, 8 H), 2,81 (s, 3 H), 3,75 (t, J = 5,76 Hz, 1 H), 3,83 - 3,92 (m, 2 H), 6,47 (dd, J = 3,05, 0,70 Hz, 1 H), 6,55 (ddd, J = 7,14, 2,60, 0,70 Hz, 1 H), 6,68 (s, 2 H), 6,89 (t, J = 2,03 Hz, 1 H), 6,96 (ddd, J = 7,80, 1,70, 1,00 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 7,10 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,50, 1,70 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,40 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 1,70, 0,70 Hz 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃-1,10 C₄ H₄O₄-0,40 C₄H₈O₂: C, 68,03; H, 6,65; N, 8,50. Encontrado: C, 67,68; H, 6,85; N, 8,78.

20

Ejemplo 34Trifluoroacetato de [3-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 33A (128 mg, 0,43 mmol) y ácido indolo-4-borónico (Apollo, 168 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,22 - 2,64 (m, 8 H), 2,81 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 5,42 Hz, 1 H), 3,87 - 3,93 (m, 2 H), 6,57 - 6,67 (m, 2 H), 6,92 (t, J = 2,10 Hz, 1 H), 6,99 (dt, J = 7,80, 1,00 Hz, 1 H) 7,14 (t, J = 7,56 Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃-1,10 CF₃CO₂H-0,60 EtOH: C, 62,96; H, 6,18; N, 8,67. Encontrado: C, 62,85; H, 5,98; N, 8,65.

30

Ejemplo 35Trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

El producto del Ejemplo 1A (89 mg, 0,35 mmol) y el producto del Ejemplo 7 A (299 mg, 0,96 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,22 - 2,67 (m, 8 H), 2,86 (s, 3 H), 3,93 - 4,01 [s (a), 2 H], 5,55 - 5,62 (m, 1 H), 7,02 (t, J = 1,02 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 9,15 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,81 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 9,49 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 403 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₁F₃N₄O-1,53CF₃CO₂H: C, 50,09; H, 3,94; N, 9,71. Encontrado: C, 50,07; H, 3,94; N, 9,66.

40

Ejemplo 36Fumarato de 4-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 7D (129 mg, 0,51 mmol) y ácido indolo-4-borónico (Apollo, 161 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,05 - 2,50 (m, 6 H), 2,66 (ddd, J = 14,92, 5,76, 3,05 Hz, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 4,03 (dd, J = 3,73, 3,05 Hz, 2 H), 5,67 - 5,83 (m, 1 H), 6,79 (dd, J = 3,22, 0,85 Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 7,29, 0,85 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 9,15 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 335 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O-1,20 C₄H₄O₄: C, 62,88; H, 5,70; N, 11,83. Encontrado: C, 62,90; H, 5,53; N, 11,79.

55

Ejemplo 37Fumarato de 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il}-1H-indolEjemplo 37A(exo)-3-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-8-metilo-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

El producto del Ejemplo 7C (721 mg, 5,1 mmol) y 2,5-dibromo-piridina (Aldrich, 1,66 g, 7,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300

65

MHz, CD₃OD) δ 1,90 - 2,46 (m, 8 H), 2,74 (s, 3 H), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 5,34 - 5,48 (m, 1 H), 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,82, 2,71 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 299 (M+H)⁺ 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 37B

5

Fumarato de 5-(6-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il)-1H-indol

El producto del Ejemplo 37A (129 mg, 0,43 mmol) y ácido indolo-5-borónico (Ryscor Inc., 165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,96 - 2,62 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,97 - 4,04 (m, 2 H), 5,44 - 5,58 (m, 1 H), 6,49 (dd, J = 3,22, 0,85 Hz, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·1,10 C₄H₄O₄·1,00 H₂O: C, 63,67; H, 6,18; N, 8,77. Encontrado: C, 63,77; H, 6,26; N, 8,64.

15

Ejemplo 38

Bisfumarato de 5-(6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il)-2-trifluorometil-1H-indol

El producto del Ejemplo 37A (129 mg, 0,43 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-1H-indol (Aldrich, 319 mg, 1,02 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,92 - 2,63 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 4,02 [s (a), 2 H], 5,46 - 5,61 (m, 1 H), 6,71 (s, 4 H), 6,84 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 2 H), 8,40 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 402 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₃O·2,00C₄H₄O₄: C, 56,87; H, 4,77; N 6,63. Encontrado: C, 56,98; H, 5,09; N, 6,29.

25

Ejemplo 39

Fumarato de 4-(6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il)-1-H-indol

30

El producto del Ejemplo 7D (129 mg, 0,51 mmol) se acopló con ácido indolo-4-borónico (Apollo, 161 mg, 1,0 mmol) para dar la base libre del compuesto del título (150 mg, 0,45 mmol). Después, se trató con ácido fumárico (52,0 mg, 0,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,05 - 2,49 (m, 6 H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 4,01 - 4,07 (m, 2 H) 5,69 - 5,81 (m, 1 H) 6,69 (s, 2 H) 6,79 (dd, J = 3,22, 0,85 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,37 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 7,29, 0,85 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 9,15 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O·1,2C₄O₄H₄: C, 62,88; H, 5,70; N, 11,83. Encontrado: C, 62,90; H, 5,53; N, 11,79.

35

Ejemplo 40

Clorhidrato de 6-(5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il)-1H-indol

Ejemplo 40A

45

6-(5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il)-1H-indol

En una atmósfera de N₂, la mezcla del producto del Ejemplo 11A (240 mg, 0,95 mmol) se acopló con ácido 6-indolilborónico (Frontier Scientific, 229 mg, 1,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11B para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,72 - 1,93 (m, 4 H), 2,00 - 2,25 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H), 3,23-3,35 (m, 2H), 4,56 - 4,82 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,52 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺

50

Ejemplo 40B

Clorhidrato de 6-(5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il)-1H-indol

El producto del Ejemplo 40A (210 mg, 0,63 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,14-2,32 (m, 2 H), 2,26 - 2,49 (m, 4 H), 2,49 - 2,65 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,99 - 4,18 (m, 2 H), 5,07 - 5,31 (m, 1 H), 6,60 (d, J = 4,07 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·1,00 HCl·1,20H₂O: C, 64,42; H, 6,80; N, 10,73. Encontrado: C, 64,54; H, 6,61; N, 10,89.

60

65

Ejemplo 41Tosilato 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1-H-indol5 Ejemplo 41A5-Bromo-pirazin-2-ilamina

10 A la solución de 2-aminopirazina (Aldrich, 4,75 g, 50 mmol) en MeCN anhidro (Aldrich, 50 ml) se le añadió lentamente la solución de N-bromosuccinimida (Aldrich, 8,90 g, 50 mmol) en MeCN (anhidro, 50 ml) a 0-10 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se inactivó con Na₂S₂O₃ saturado (5,0 ml). La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se concentraron y el compuesto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc/hexano = 1/1, v. R_f = 0,50). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm; m/z 174 (M+H)⁺, 174 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 41B5-Bromo-2-yodopirazina

20 En una atmósfera de N₂, a la mezcla del producto del Ejemplo 41A (7,50 g, 43 mmol) en DME (anhidro, Aldrich, 200 ml) se le añadió CsI (Aldrich, 11,20 g, 43 mmol), yodo (Aldrich, 5,52 g, 21,6 mmol), Cul (Stream, 2,52 g, 13,2 mmol) y nitrito de isoamilo (34,8 ml, 259,2 mmol) a temperatura ambiente. Después, se calentó a 60 °C y se agitó durante 30 min hasta que dejó de observarse desprendimiento de gas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, las mezclas oscuras se vertieron en un matraz que contenía EtOAc (200 ml) y NH₄Cl saturado (200 ml), se agitaron durante 10 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). La solución orgánica combinada se lavó con 5% de Na₂S₂O₃ acuoso (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Los agentes de secado se retiraron por filtración y la solución orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,62 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm; m/z 284 (M+H)⁺, 286 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 41C(endo)-3-(5-Yodo-pirazin-2-iloil)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

35 En una atmósfera de N₂, la mezcla de (endo)-tropina (Aldrich, 1,54 g, 11 mmol) se trató con t-butoxido potásico (Aldrich, 0,96 g, 10 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 50 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. El producto del Ejemplo 41B (2,85 g, 10,0 mmol) y se añadió. La mezcla de color pardo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (150 g, SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f 0,20) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 - 2,60 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 3,78 - 4,05 (m, 2 H), 5,17 - 5,40 (m, 1 H), 8,14 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 41D45 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol), se acopló con ácido 5-indolilborónico (Rsycor, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 - 2,05 (m, 2 H), 2,07 - 2,29 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,15 - 3,27 (m, 2 H), 5,29 (t, J = 5,09 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 41E55 Tosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]pirazin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 41D (90 mg, 0,27 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,3 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,36 (s, 3 H), 2,38 - 2,48 (m, 4 H), 2,48 - 2,61 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,84 - 4,05 (m, 2 H), 5,41 (t, J = 4,41 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,80 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 4 H), 8,13 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O-1,38 C₇H₈SO₃-0,80 H₂O: C, 60,74; H, 5,95; N, 9,55. Encontrado: C, 61,00; H, 5,63; N, 9,17.

65

Ejemplo 42Bistosilato de 4-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol5 Ejemplo 42A4-{5-[(ef7do)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

10 El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol), se acopló con ácido 4-indolilborónico (Apollo, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,06 (m, 2 H), 2,08 - 2,30 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 5,33 (t, J = 5,09 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 7,50 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 7,46 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 42BBistosilato de 4-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

20 El producto del Ejemplo 42A (40 mg, 0,12 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 27 mg, 0,15 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,36 (s, 6 H) 2,40-2,48 (m, 4 H), 2,50 - 2,64 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,87 - 4,04 (m, 2 H), 5,26 - 5,63 (m, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 6 H), 7,35 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 6,44 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,48 Hz, 4 H), 8,38 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O-2,00 C₇H₈SO₃-0,50 H₂O: C, 59,37; H, 5,71; N, 8,15. Encontrado: C, 59,56; H, 6,10; N, 8,17.

Ejemplo 43Tosilato de 6-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

30

Ejemplo 43A6-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

35 El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol), se acopló con ácido 6-indolilborónico (Frontier Scientific, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,08 - 2,28 (m, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 3-13 - 3,26 (m, 2 H), 5,29 (t, J = 4,92 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,54-7,68 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 43BTosilato de 6-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

45 El producto del Ejemplo 43A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,30 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,36 (s, 3 H), 2,37 - 2,48 (m, 6 H), 2,47 - 2,63 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,83 - 4,02 (m, 2 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 6,48 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 1,70 Hz, 1 H), 7,53 - 7,67 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 8,14 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O-1,15 C₇H₈SO₃-0,75 H₂O: C, 61,71; H, 6,04; N, 10,26. Encontrado: C, 61,74; H, 5,72; N, 9,87.

50

Ejemplo 4455 Trifluoroacetato de [6-(1H-indol-6-il)-pirazin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 20A (139 mg, 0,55 mmol) se acopló con ácido indolo-6-borónico (Frontier Scientific, 165 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,18-2,63 (m, 8 H) 2,84 (s, 3 H) 3,82 (t, J = 6,10 Hz, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 6,57 (dd, J = 3,05, 0,68 Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,74 - 7,93 (m, 4 H) 8,10 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄-2,45 CF₃CO₂H: C, 50,85; H, 4,36; N, 9,16. Encontrado: C, 50,72; H, 4,43; N, 9,25.

60

Ejemplo 4565 Trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloil]piridazin-3-il}-1H-indol

Ejemplo 45A(endo)-9-Metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ol

- 5 Se preparó (endo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ol de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO 03062235. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,22 - 1,32 (m, 2 H), 1,35 - 1,47 (m, 3 H), 1,98 (tt, J = 13,60, 5,21 Hz, 2 H), 2,30 - 2,56 (m, 6 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 156 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 45B(endo)-3-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano

- 15 El producto del Ejemplo 45A (467 mg, 3,0 mmol) se acopló con 3,6-dicloropiridazina (614 mg, 3,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,59 (ddd, J = 14,41, 6,27, 6,10 Hz, 1 H), 1,77 (dd, J = 14,92, 5,76 Hz, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 4 H), 2,52 - 2,82 (m, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 3,51 (t, J = 5,76 Hz, 2 H), 5,55 (tt, J = 6,91, 1,74 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 268 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 45CTrifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxil]piridazin-3-il}-1H-indol

- 25 El producto del ejemplo 45B (145 mg, 0,54 mmol) se acopló con ácido indolo-5-borónico (Ryscor, 165 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,57 - 1,81 (m, 2 H) 1,95 - 2,47 (m, 5 H) 2,67 - 2,92 (m, 3 H) 2,98 - 3,06 (m, 3 H) 3,65 (t, J = 5,09 Hz, 2 H) 5,61 (t, J = 6,95 Hz, 1 H) 6,59 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,55 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 8,20 - 8,27 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 349 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄O-2,10 CF₃CO₂H: C, 51,48; H, 4,47; N, 9,53. Encontrado: C, 51,31; H, 4,33; N, 9,36.

30

Ejemplo 46Trifluoroacetato (endo)-3-[6-(benzo[b]tiefen-5-il)piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano

- 35 El producto del Ejemplo 45B (145 mg, 0,54 mmol) se acopló con el producto del 10A (280 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,56 - 1,81 (m, 2 H), 1,94 - 2,48 (m, 5 H), 2,68 - 2,92 (m, 3 H), 2,98 - 3,08 (m, 3 H), 3,65 (t, J = 5,09 Hz, 2 H), 5,66 (t, J = 6,95 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 5,76 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 5,76 Hz, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 8,20 (d, J = 9,49 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 366 (M+H)⁺.
- 40 Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃OS-1,13 CF₃CO₂H: C, 56,51; H, 4,92; N, 8,50. Encontrado: C, 56,56; H, 4,75; N, 8,44.

Ejemplo 47Bistosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

45

Ejemplo 47A5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- 50 Se acopló 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Chemgenx, 0,90 g, 4,57 mmol) con bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 1,27 g, 5,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s, 12H) 6,52 (d, J = 3,73 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 3,73 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) ppm; m/z 245 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 47BTosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- 60 El producto del Ejemplo 41C (207 mg, 0,60 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 47A (200,0 mg, 0,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10B. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,98 - 2,09 (m, 2 H), 2,10 - 2,32 (m, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 5,32 (t, J = 5,09 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 3,73 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 336 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 47CBistosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]}1H-pirrol[2,3-b]piridina

5 El producto del Ejemplo 47B (90 mg, 0,27 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 95 mg, 0,5 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1,10 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,35 (s, 6H), 2,38 - 2,45 (m, 2 H), 2,45 - 2,61 (m, 6 H), 2,85 (s, 3 H), 3,85 - 4,07 (m, 2 H), 5,46 (t, J = 4,75 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 7,80 Hz, 4 H) 7,70 (d, J = 8,14 Hz, 4 H), 7,76 (d, J = 3,73 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 9,04 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 9,27 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₉H₂₁N₅O·2,17 C₇H₈SO₃-1,00 H₂O: C, 56,48; H, 5,59; N, 9,63. Encontrado: C, 56,48; H, 5,37; N, 9,67.

Ejemplo 48

15 Bistosilato de 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]}1H-pirrol[2,3-b]piridina

Ejemplo 48A

20 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]}-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El producto del Ejemplo 11A (152 mg, 0,60 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 47A (200,0 mg, 0,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,76 - 1,92 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 4,64 - 4,79 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 3,73 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 48B

30 Bistosilato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-pirazin-2-il]}1H-pirrol[2,3-b]piridina

El producto del Ejemplo 48A (100 mg, 0,30 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 95 mg, 0,5 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1,10 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,18 - 2,47 (m, 2 H), 2,15-2,40 (m, 10H), 2,46 - 2,60 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,99 - 4,06 (m, 2 H), 4,95 - 5,19 (m, 1 H), 6,83 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,14 Hz, 4 H), 7,66 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,48 Hz, 4 H), 8,09 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 8,91 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O·2,14 C₇H₈SO₃-0,50 H₂O: C, 59,01; H, 5,68; N, 7,87. Encontrado: C, 58,88; H, 5,63; N, 7,47.

Ejemplo 49

40 tri(clorhidrato) de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-pirazin-3-il]}1H-indol

Ejemplo 49A

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

Se acopló (endo)-tropina (Aldrich, 0,56 g, 4,0 mmol) con 3-cloro-5-hidroxi-piridina (Aldrich, 0,26 g, 2,0 mmol), en presencia de DIAD (azadicarboxilato de di-isopropilo, Aldrich, 0,81 g, 4,0 mmol) y Ph₃P (Aldrich, 1,14 g, 4,0 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 20 ml) a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se concentró. El producto del título se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH: NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f 0,45). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,66 - 1,91 (m, 4 H), 1,98 - 2,19 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 4,58 - 4,79 (m, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,37, 1,70 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 49B

55 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il}-1H-indol

60 En una atmósfera de N₂, la mezcla del producto del Ejemplo 49A (250 mg, 1,00 mmol) se acopló con ácido 5-indolilborónico (Rsyncor, 240,0 mg, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,71 - 1,92 (m, 4 H), 2,02 - 2,21 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 4,63 - 4,80 (m, 1 H), 6,54 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,83 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

Ejemplo 49CTri(clorhidrato) de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]-1H-indol}

- 5 El producto del Ejemplo 49B (90 mg, 0,27 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,25 ml, 1,0 mmol) en 'PiOAc/PrOH (v. 4:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,01 - 2,66 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H), 3,92 - 4,09 (m, 2 H), 4,98 - 5,15 (m, 1 H), 6,61 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 8,44 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O·3,00 HCl·4,60 H₂O: C, 47,98; H, 6,14; N, 7,85.
- 10 Encontrado: C, 47,62; H, 6,38; N, 7,62.

Ejemplo 50Tosilato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]-1H-indol}

15

Ejemplo 50A(exo)-3-(5-Yodo-prazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

- 20 En una atmósfera de N₂, la mezcla de producto de 7C (0,42 g, 3,0 mmol) se trató con t-butóxido potásico (Aldrich, 0,32 g, 3,3 mmol) en THF (anhidro, Aldrich, 50 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto del Ejemplo 41B (1,00 g, 3,5 mmol) y se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (150 g, SiO₂, EtOAc:MeOH:NH₃:H₂O, 90:10:1, R_f 0,40) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,90 - 2,25 (m, 4 H), 2,31 - 2,60 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,94 - 4,11 (m, 2 H), 5,32 - 5,57 (m, 1 H), 8,06 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 50B

- 30 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]-1H-indol}

- El producto del Ejemplo 50A (200 mg, 0,58 mmol), se acopló con ácido 5-indolilborónico (Rsyncor, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,95 - 2,17 (m, 2 H), 2,16 - 2,31 (m, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 2 H), 2,48 - 2,67 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,90 - 4,17 (m, 1 H), 5,36 - 5,69 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H), 8,13 (s, 1 H) 8,20 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,62 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.
- 35

Ejemplo 50C

- 40 Tosilato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]-1H-indol}

- El producto del Ejemplo 50B (170 mg, 0,50 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH·H₂O (Aldrich, 100 mg, 0,51 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1,5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,16 - 2,30 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,39 - 2,49 (m, 2 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,96 - 4,13 (m, 2 H), 5,43 - 5,70 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 8,14 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,62 - 7,75 (m, 4 H), 8,12 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.
- 45

Ejemplo 51

50

Tosilato de 4-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]-1H-indol}Ejemplo 51A

- 55 4-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxil-pirazin-2-il]-1H-indol}

- El producto del Ejemplo 50A (200 mg, 0,58 mmol), se acopló con ácido 4-indolilborónico (Apollo, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,02 - 2,28 (m, 4 H), 2,34 - 2,48 (m, 2 H), 2,50 - 2,65 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 5,45 - 5,68 (m, 1 H), 6,82 (d, J = 4,07 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 7,60 Hz 1 H), 7,35 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 6,44 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.
- 60

Ejemplo 51BTosilato 4-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil-pirazin-2-il]-1H-indol}

- 5 El producto del Ejemplo 51A (120 mg, 0,36 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 68 mg, 0,36 mmol) en EtOAc/EtOH (4:1 en v., 5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,02 - 2,17 (m, 2H), 2,18 - 2,32 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,38 - 2,50 (m, 2 H), 2,52 - 2,69 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 7,12 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 52Tosilato de 6-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil-pirazin-2-il]-1H-indol}

15

Ejemplo 52A6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

- 20 El producto del Ejemplo 41C (200 mg, 0,58 mmol), se acopló con ácido 6-indolilborónico (Frontier Scientific, 143,3 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,16 (m, 2 H), 2,14 - 2,26 (m, 2 H), 2,31 - 2,65 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 3,84 - 4,05 (m, 2 H), 5,33 - 5,71 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,48 - 7,73 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 52BTosilato de 6-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloil]-pirazin-2-il}-1H-indol

- 30 El producto del Ejemplo 52A (90 mg, 0,27 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,30 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,01 - 2,14 (m, 2 H), 2,16 - 2,31 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,39 - 2,51 (m, 2 H), 2,50 - 2,65 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 5,41 - 5,68 (m, 1 H), 6,48 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,80 Hz, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 53

- 40 (endo)-N-(5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicclo[3,2,1]octan-3-amina

Ejemplo 53A(endo)-N-(5-Bromopiridin-3-il)-8-metil-8-azabicclo[3,2,1]octan-3-amina

45

- Se hizo reaccionar 8-metil-8-azabicclo[3,2,1]octan-3-ona (Aldrich, 695 mg, 5,0 mmol) con bromopiridin-3-amina (950 mg, 5,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20A para dar el compuesto del título (650 mg, rendimiento, 44%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,54 - 2,25 (m, 8 H), 2,29 (s, 3 H), 3,16 [s (ancho), 2 H], 3,50 (t, J = 6,61 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 70 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 298 (M+H)⁺, 296 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 53Bp-Tosilato de (endo)-N-(5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicclo[3,2,1]octan-3-amina

55

- El producto del Ejemplo 53A (150 mg, 0,5 mmol) se acopló con ácido indolo-5-borónico (Frontier, 150 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar la base libre del compuesto del título (82 mg, rendimiento, 50%), que se trató con ácido p-toluenosulfónico hidrato (Aldrich, 47 mg, 0,25 mmol) en EtOAc/EtOH (10:1 en v., 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (99,3 mg, rendimiento, 67,2%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,15 - 2,30 (m, 2 H), 2,30 - 2,42 (m, 5,5 H), 2,42 - 2,63 (m, 4 H), 2,82 (s, 3 H), 3,81 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,93 [s (ancho), 2 H], 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 3 H), 7,32 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 3 H); 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄-1,50C₇H₈O₃S-1,20H₂O: C, 61,78; H, 6,32; N, 9,15. Encontrado: C, 61,78; H, 6,19; N, 8,99.

65

Ejemplo 54p-Tosilato de (endo)-N-(5-(1H-indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina5 Ejemplo 54A(endo)-N-(5-(1H-indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

10 El producto del Ejemplo 53A (150 mg, 0,5 mmol) se acopló con ácido indolo-4-borónico (Frontier, 150 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento, 48%), RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 4 H), 2,17 - 2,30 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,21 [s (ancho), 2 H], 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,05 (d, JM .7 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 3,33 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 54Bp-Tosilato de (endo)-N-(5-(1H-indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

20 El producto del Ejemplo 54A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico hidrato (Aldrich, 47 mg, 0,25 mmol) en EtOAc/EtOH (10:1 v., 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (85,3 mg, rendimiento, 58,5%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,17 - 2,31 (m, 2 H), 2,31 - 2,41 (m, 5,8 H), 2,41 - 2,60 (m, 4 H), 2,82 (s, 3 H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,93 [s (ancho), 2 H], 7,16 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,21-7,27 (m, 5,2 H), 7,37 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1,0 H), 7,62 - 7,66 (m, 1,0 H), 25 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 3,2 H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,24 (d, JM .4 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,60C₇H₈O₃S·1,20 H₂O: C, 61,43; H, 6,28; N, 8,90. Encontrado: C, 61,72; H, 6,26; N, 8,64.

Ejemplo 55

30

p-Tosilato de (endo)-N-(5-(1H-indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-aminaEjemplo 55A35 (endo)-N-(5-(1H-indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

40 El producto del Ejemplo 53A (150 mg, 0,5 mmol) se acopló con ácido indolo-6-borónico (Frontier, 150 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar la base libre del compuesto del título (102 mg, rendimiento, 60%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,80 - 1,98 (m, 2 H), 2,06-2,19 (m, 4 H), 2,19-2,32 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 3,24 [s (ancho), 2 H], 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 55B45 p-Tosilato de (endo)-N-(5-(1H-indol-6il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

50 El producto del Ejemplo 55A (102 mg, 0,3 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico hidrato (Aldrich, 57 mg, 0,30 mmol) en EtOAc/EtOH (10:1 v., 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (1,37,2 mg, rendimiento, 59,4%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 2,16 - 2,64 (m, 12,2 H), 2,82 (s, 3 H), 3,78 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,92 [s (ancho), 2 H], 6,48 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 2,8 H), 7,27 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,34 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2,8 H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃: m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,40 C₇H₈O₃S·0,70 H₂O: C, 63,11; H, 6,29; N, 9,56. Encontrado: C, 63,17; H, 6,61; N, 9,43.

55 Ejemplo 56Fumarato de (endo)-N-(5-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

60 El producto del Ejemplo 9A (110 mg, 0,4 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 7 A (300 mg, 0,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9B para proporcionar la base libre del compuesto del título (38 mg, rendimiento, 22,5%) que después (38 mg, 0,09 mmol) se trató con ácido fumárico (12 mg, 0,1 mmol) en EtOAc/EtOH (10:1 v., 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (50,4 mg, rendimiento, 99%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,28 - 2,37 (m, 4H), 2,42- 2,57 (m, 4 H), 2,84 (s, 3 H), 3,02 [s(ancho), 2 H], 4,80-4,90 (m, 1 H) 6,72 (s, 2,6 H), 6,97 (s, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,17 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) ppm. MS DCI/NH₃: m/z 402 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₄O-1,30 C₄O₄H₄: C, 59,15; H, 4,96; N, 7,61. Encontrado: C, 59,29; H, 5,07; N, 7,37.

65

Ejemplo 57Tosilato de 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina5 Ejemplo 57A5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxil-piridin-2-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

10 El producto del Ejemplo 9A (200 mg, 0,80 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 47A (244,0 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título (190 mg, rendimiento, 71%) RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,93 - 2,27 (m, 8 H), 2,33 (s, 3 H), 3,20 [s (ancho), 2 H], 4,69 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 57BTosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxil-piridin-2-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

20 El producto del Ejemplo 48A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,3 mmol) en EtOAc/EtOH (4:1 en v., 10 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (100 mg, rendimiento, 79,6%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,27 - 2,69 (m, 11 H), 2,84 (s, 3 H), 3,84 - 4,08 (m, 2 H), 4,84 - 4,94 (m, 1 H), 6,62 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O 1,10 C₇H₈SO₃-0,80 H₂O: C, 61,81; H, 6,07; N, 10,41. Encontrado: C, 62,15; H, 5,92; N, 10,05.

Ejemplo 5830 Bis(ácido clorhídrico) de 5-{5-[(encio)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}indolin-2-onaEjemplo 58A5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

35 En una atmósfera de N₂, 5-bromoindolin-2-ona (Aldrich, 2,11 g, 10,0 mmol) se acopló con bis(pinacolato)doboro (Frontier Scientific, 3,05 g, 12 mmol) en presencia de KOAc (Aldrich, 1,50 g, 15,0 mmol) en una atmósfera del catalizador de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (Aldrich, 163 mg, 0,2 mmol) en dioxano anhidro (Aldrich, 50 ml) a 85 °C durante 15 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). Después, la mezcla se lavó con salmuera (2 x 10 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1 en v., R_f = 0,5) para proporcionar el compuesto del título (2,43 g, rendimiento, 93,8%) RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (s, 12 H), 3,51 (s, 2 H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,52 - 7,75 (m, 2 H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 260 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 58B5-{5-[(encio)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}indolin-2-ona

50 El producto del Ejemplo 9A (200 mg, 0,80 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 58A (260 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 46,4%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, J = 2,4 Hz, 4 H), 2,14 - 2,25 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,20 [s (ancho), 2 H], 4,67 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,69 - 7,80 (m, 3 H), 8,18 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 58CBis(ácido clorhídrico) 5-{5-[(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}indolin-2-ona

60 El producto del Ejemplo 48A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato TsOH-H₂O (Aldrich, 57 mg, 0,3 mmol) en EtOAc/EtOH (4:1 v., 10 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (100 mg, rendimiento, 79,6%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,31 - 2,67 (m, 8 H), 2,85 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,90 - 4,08 (m, 2 H), 5,03 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 8,22 - 8,34 (m, 2 H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺ Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O₂·2,00 HCl-3,0 H₂O: C, 52,95; H, 6,56; N, 8,82. Encontrado: C, 52,67; H, 6,47; N, 8,62.

65

Ejemplo 59Bis(ácido clorhídrico) 5-{5-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol5 Ejemplo 59A(endo)-3-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

10 A una solución del producto del Ejemplo 9A (25,3 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (Aldrich, 10 ml) se le añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (Aldrich, 286 mg, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. Después, se concentró y el residuo se diluyó con 5 ml de metanol. La solución se agitó a 65 °C durante 1 h. y después se concentró. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃-H₂O, v. 90:10:2, R_f = 0,1) para dar el compuesto del título (180 mg, rendimiento, 75%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,03 - 2,62 (m, 8 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), 4,75-4,82 (m, 1 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 8,03-8,13 (m, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 59B5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

20 El producto del Ejemplo 59A (180 mg, 0,75 mmol), se acopló con ácido 1H-indol-5-ilborónico (160 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento, 50,1%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,77 - 1,94 (m, 2 H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,07 - 2,30 (m, 4 H), 3,46 - 3,59 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 59C30 Bis(ácido clorhídrico) de 5-{5-[(encto)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 59B (120 mg, 0,38 mmol) se trató con HCl (4 M, en dioxano, 0,2 ml, 0,8 mmol) en EtOAc (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 79,6%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,09 - 2,26 (m, 2 H), 2,28 - 2,43 (m, 2 H), 2,40 - 2,59 (m, 4 H), 4,02 - 4,23 (m, 2 H), 5,02 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,19 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁ N₃O-2,00 HCl-1,18 H₂O: C, 58,08; H, 6,18; N, 10,16. Encontrado: C, 57,73; H, 6,37; N, 9,95.

40 Ejemplo 608-óxido de (1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano

45 Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (Aldrich, 70-75%, 240 mg, 1,0 mmol) se añadió a una solución del producto del Ejemplo 9B (333 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml). Después, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se purificó directamente por HPLC preparativa [Gilson, columna, Xterra®5 μm, 40 x 100 mm. Disolvente de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (10/90 a 75/25 en v. durante 20 minutos, Caudal de 40 ml/minuto, detector uv ajustado a 250 nm)]. Las fracciones con tiempo de retención inferior se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 37,2%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,19 - 2,42 (m, 4 H), 2,45 - 2,74 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H), 3,57 - 3,70 (m, 2 H), 4,72 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 618-Óxido de (1R,3r,5S,8R)-3-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano

60 Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (Aldrich, 70-75%, 240 mg, 1,0 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 9B (333 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml). Después, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se purificó directamente por HPLC preparativa [Gilson, columna, Xterra® 5 μm, 40 x 100 mm. Disolvente de elusión, MeCN/H₂O (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) (10/90 a 75/25 v. durante 20 minutos, Caudal de 40 ml/minuto, detector uv ajustado a 250 nm)]. Las fracciones con tiempo de retención superior se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (110 mg, rendimiento, 31,5%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,96 - 2,07 (m, 2H), 2,19 - 2,37 (m, 2 H), 2,44 - 2,59 (m, 2

H), 3,06 (dt, J = 15,3, 4,2 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,47 - 3,59 (m, 2 H), 4,71 - 4,81 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 350 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 62

trifluoroacetato de 4-{5-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}-1H-indol

10 El producto del Ejemplo 59A (120 mg, 0,50 mmol), se acopló con ácido 1H-indol-4-ilborónico (Frontier, 121 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. La mezcla en bruto se purificó con HPLC preparativa (Gilson, columna, Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Disolvente de elusión, MeCN/H₂O que contienen TFA al 0,1% en v. (90% a 10% durante 25 minutos, Caudal de 40 ml/minuto, detector uv ajustado a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se agitó en éter/etanol (v. 10/1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título. (80
15 mg, rendimiento, 29,2%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,06 - 2,24 (m, 2 H), 2,25 - 2,60 (m, 6 H), 4,00 - 4,33 (m, 2 H), 4,90 - 5,02 (m, 1 H), 6,72 (dd, J = 3,39, 1,02 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,58 (dt, J = 7,80, 1,02 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,99, 2,88 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₀H₂₁N₃O-2,00CF₃CO₂H-0,50 H₂O: C, 51,80; H, 4,35; N, 7,55. Encontrado: C, 51,84; H, 4,28; N, 7,30.

20

Ejemplo 63

5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}-1H-indolebis(ácido clorhídrico)

25 Ejemplo 63A

(exo)-3-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

30 A una solución del producto del Ejemplo 11A (2,52 g, 9,97 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) (anhidro) se le añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (5,54 ml, 49,9 mmol). Después, la mezcla se calentó a 100 °C durante 50 h. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 25 ml de MeOH. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se concentró y el extracto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃:H₂O, 90:10:2 en v., R_f = 0,15) para dar el compuesto del título (180 mg, rendimiento, 75%). RMN
35 ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,56 - 1,71 (m, 2 H), 1,74 - 1,94 (m, 4 H), 2,01 - 2,26 (m, 2 H), 3,46 - 3,73 (m, 2 H), 4,58 - 4,76 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 63B

40 5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 63A (0,24 g, 1,0 mmol) se acopló con ácido 1H-indol-5-ilborónico (Frontier, 0,241 g, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, rendimiento, 79%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,69 - 1,83 (m, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 4 H), 2,18 - 2,32 (m, 2 H),
45 3,67 - 3,87 (m, 2 H), 4,69 - 4,82 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J = 8,48, 0,85 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,14 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 1,36 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 63C

50

Bis(ácido clorhídrico) de 5-{5-[(exo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}-1H-indol

El producto del Ejemplo 63B (0,25 g, 0,79 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol) en EtOAc/EtOH (10/1 en v., 10 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,20 g, rendimiento, 64,9%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 - 2,13 (m, 2 H), 2,12 - 2,35 (m, 4 H), 2,42 - 2,68 (m, 2 H),
55 4,09 - 4,37 (m, 2 H), 5,05 - 5,28 (m, 1 H), 6,67 (d, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 3,05 Hz, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,27 - 8,39 (m, 2 H), 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₀H₂₁N₃O - 2,00 HCl - 0,90H₂O: C, 58,80; H, 6,12; N, 10,29. Encontrado: C, 58,50; H, 5,86; N, 10,08.

60 Ejemplo 64

5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxil]piridin-2-il}indolin-2-ona

65 El producto del Ejemplo 59A (119 mg, 0,50 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 58A (194 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento,

89,0%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,86 - 2,42 (m, 8 H), 3,54 (s, 2 H), 3,89 - 4,06 (m, 2 H), 4,83 (t, J = 4,07 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,78 - 7,94 (m, 3 H), 8,32 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 10,50 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 336 (M+H)⁺.

5 5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloil]piridin-2-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

El producto del Ejemplo 59A (200 mg, 0,80 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 47A (183 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento, 49,9%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,89 - 2,16 (m, 4 H), 2,17 - 2,40 (m, 4 H), 3,78 - 4,26 (m, 2 H), 4,86 (t, J = 4,24 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 3,39, 1,70 Hz, 1 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 11,70 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

15 5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloil]piridin-2-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

El producto del Ejemplo 63A (200 mg, 0,80 mmol) se acopló con el producto del Ejemplo 47A (183 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento, 74,9%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,82 - 2,18 (m, 6 H), 2,18-2,40 (m, 2 H), 3,91 -4,30 (m, 2 H), 4,71 - 5,30 (m, 1 H), 6,51 (dd, J = 3,39, 1,70 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,71 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 11,71 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

Composiciones de la invención

25 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden los compuestos de la invención formulados junto con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para la administración oral en forma sólida o líquida, para la inyección parenteral o para la administración rectal.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un sólido, semisólido o carga líquida, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo, inerte, no tóxico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos 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 de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete; aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico, agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes perfumantes, en la composición también pueden estar presentes conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio de un experto en la técnica de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y a otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, cremas o gotas), por vía bucal o como un pulverizador oral o nasal. El término "parenteralmente", como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración, incluyendo inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante diversos 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 puede realizarse usando agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable retardar la absorción del fármaco a partir de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo poco hidrosoluble. 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. Como alternativa, disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleaginoso puede administrarse una forma farmacológica administrada parenteralmente.

Además de los compuestos activos, las soluciones pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol 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 pueden incorporarse en sistemas de administración dirigida o de liberación retardada, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Estos pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

Las formas de tipo depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólico. Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También pueden prepararse formulaciones inyectables de tipo depósito atrapando incluyendo el fármaco en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, como disolvente o medio de suspensión se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formas de dosificación sólidas, para administración oral, incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, uno o más compuestos de la invención se mezclan con al menos un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, 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 goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca; ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina de cargas duras y blandas usando lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de elevado peso molecular.

Pueden prepararse formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos con recubrimientos y carcasas tales como recubrimientos opéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Éstos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el principio (o principios) activo solo, o preferencialmente, en una determinada parte del tracto intestinal de una manera prolongada. Los ejemplos de materiales útiles para la liberación prolongada del agente activo que pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o en la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como por 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 sorbitán de ácidos grasos y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. Una composición deseada de la invención se mezcla en condiciones estériles con un excipiente farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los conservante o tampones necesarios según se requiera. La formulación oftálmica, gotas ópticas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan como incluidas en el ámbito de la presente invención.

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

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente derivan de fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multi- laminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido metabolizable no tóxico y fisiológicamente aceptable, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizantes, conservantes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) usadas por separado o juntos.

En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, NY, (1976), pág. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un excipiente farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los conservantes, tampones o propulsores necesarios. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. También son particularmente útiles las composiciones líquidas acuosas de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, derivados de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, incluyen sales, zwitteriones, ésteres y amidas de compuestos de fórmula (I) que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o de otros animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, y están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para su uso deseado.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similar y están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado.

Las sales de adición de ácidos representativas incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, fumarato, glicerol fosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutarato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato.

Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores tales como metil, etil, propil y butil cloruros, bromuros y yoduros; dialquil sulfatos tales como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera se obtienen productos dispersables o solubles en agua o aceite.

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

Las sales de adición de bases pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un resto 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 sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o en metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de amina y amonio cuaternario no tóxico y cationes amina que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y diversas otras. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a ésteres de compuestos de la invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para liberar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁ a C₆ y ésteres de cicloalquilo C₅ a C₇, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C₁ a C₄. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Los ésteres farmacéuticamente aceptables pueden añadirse sobre grupos hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico. En el caso de compuestos que contienen grupos de ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílicos haciendo reaccionar el compuesto con una base tal como trietilamina y un haluro de alquilo y triflato de alquilo, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo. Estos también pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico.

La expresión "amida farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoniaco, aminas de alquilo primarias C₁ a C₆ y aminas de alquilo secundarias C₁ a C₆. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas del amoniaco, amidas de alquilo primarias C₁ a C₃ y amidas de dialquilo secundarias C₁ a C₂. Las amidas de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de compuestos que contienen grupos amina primarias o secundarias haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, anhídrido de arilo, haluro de acilo o haluro de aroilo. En el caso de compuestos que contienen grupos de ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos de ácido carboxílico haciendo reaccionar el compuesto con bases tales como trietilamina, un agente deshidratante tal como dicitclohexil carbodiimida o carbonildiimidazol y una amina de alquilo, dialquilamina, por ejemplo, con metilamina, dietilamina, piperidina. Estos también pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto con un ácido, tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico, en condiciones deshidratantes así como con tamices moleculares añadidos. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de un fármaco farmacéuticamente aceptable.

La expresión "fármaco farmacéuticamente aceptable" o "fármaco", como se usa en el presente documento, representa los fármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para su uso deseado. Los fármacos de la invención pueden transformarse rápidamente *in vivo* en un compuesto precursor de fórmula (I), por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Una discusión completa se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

La invención contempla compuestos farmacéuticamente activos sintetizados químicamente o formados por biotransformación *in vitro* en compuestos de fórmula (I).

65 Determinación de la actividad biológica

Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de la presente invención como nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [^3H]-DPPB o a [^3H]-metillicaconitina (MLA) (ambas medidas de la unión de NNR $\alpha 7$) y considerando el ensayo de unión a [^3H]-citisina (medida de interacciones $\alpha 4\beta 2$), que se realizaron como se describe más adelante.

5

Unión a [^3H]-citisina

Las condiciones de unión se modificaron a partir de los procedimientos descritos en Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [^3H]-Cytisine to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, Mol. Pharm. 39: 9-12, 1991. Se descongelaron lentamente a 4 °C fracciones, ricas en membrana, de cerebelo inferior de cerebro de rata (ABS Inc., Wilmington, DE) 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. De cada compuesto, se ensayaron, por duplicado, siete concentraciones de dilución logarítmica. La unión no específica se determinó en presencia de (-)-nicotina 10 μM . La radioactividad unida se aisló por filtración al vacío sobre placas de filtro de fibra de vidrio previamente humedecidas (Millipore, Bedford, MA) usando un aparato de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y después se aclararon rápidamente con 2 ml de tampón BSS enfriado con hielo (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM). Se añadió cóctel Packard MicroScint-20® de centelleo (40 μl) a cada pocillo y la radioactividad se determinó usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de CI_{50} se determinaron por regresión no lineal en un programa informático Microsoft Excel®. Los valores K_i se calcularon a partir de los valores CI_{50} usando la ecuación de Cheng-Prusoff, en la que $K_i = \text{CI}_{50} / 1 + [\text{ligando}] / K_D$.

10

15

20

Unión a [^3H]- metillicaconitina (MLA)

25

30

35

Las condiciones de unión fueron similares a las de la unión a [^3H]-citisina. Se descongelaron lentamente a 4 °C fracciones, ricas en membrana, de cerebelo inferior de cerebro de rata (ABS Inc., Wilmington, DE) 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, [^3H]-MLA 5 mM (25 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) y albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA, Millipore, Bedford, MA) se incubaron en un volumen final de 500 μl durante 60 minutos a 22 °C. De cada compuesto, se ensayaron, por duplicado, siete concentraciones de dilución logarítmica. La unión no específica se determinó en presencia de MLA 10 μM . La radioactividad unida se aisló por filtración al vacío sobre placas de filtro de fibra de vidrio previamente humedecidas con BSA al 2% usando un aparato de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y después se aclararon rápidamente con 2 ml de BSS enfriado con hielo. Se añadió cóctel Packard MicroScint-20 de centelleo (40 μl) a cada pocillo y la radioactividad se determinó usando un instrumento Packard TopCount®. Los valores de CI_{50} se determinaron por regresión no lineal en un programa informático Microsoft Excel®. Los valores K_i se calcularon a partir de los valores CI_{50} usando la ecuación de Cheng-Prusoff, en la que $K_i = \text{CI}_{50} / 1 + [\text{ligando}] / K_D$.

40

Unión a [^3H]-DPBB

45

50

55

La unión a [^3H]-DPBB, [^3H]-(*S,S*)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo [2.2.1] heptano yoduro, al subtipo nAChR $\alpha 7$ se determinó usando fracciones, ricas en membrana, de cerebelo inferior de cerebro de rata o de corteza humana (ABS Inc., Wilmington, DE). Los sedimentos se descongelaron a 4 °C, se lavaron y se resuspendieron con un Polytron a un ajuste de 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, 47 °C). Se incubaron, por duplicado, siete concentraciones de dilución logarítmica de los compuestos de ensayo que contenían 100-200 μg de proteína y [^3H]-DPBB 0,5 mM (62,8 Ci / mmol; R46V, Abbott Labs) en un volumen final de 500 μl durante 75 minutos a 4 °C. La unión no específica se determinó en presencia de metillicaconitina 10 μM . La radioactividad unida se recogió en placas de recogida FB Millipore MultiScreen® previamente lavadas con PEI al 0,3% usando un recogedor de células Packard, se lavó con tampón enfriado con hielo 2,5 ml y la radioactividad se determinó usando un contador beta microplaca Packard TopCount. Los valores CI_{50} se determinaron por regresión no lineal en Microsoft Excel® o Assay Explorer. Los valores K_i se calcularon a partir de los valores CI_{50} usando la ecuación de Cheng-Prusoff, en la que $K_i = \text{CI}_{50} / 1 + [\text{Ligando}] / K_D$. [^3H]-DPPB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos más adelante.

Preparación de [Metil- ^3H] 2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano yoduro

De acuerdo con los siguientes procedimientos, se preparó [Metil- ^3H] 2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano yoduro, usado en el ensayo anterior de unión a [^3H]-DPPB.

60

Etapa 1: Preparación de t-butil(*S,S*)-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

A una suspensión de t-butil (*S,S*)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) se añadió trietilamina (20 ml) y cloro 6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en

tolueno (50 ml) y la mezcla se calentó con nitrógeno a 100 °C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,00 g). El filtrado se concentró y el resto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar un producto adicional (0,41 g, producción total 3,41 g, 56%): MS (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de (S,S)-2-metil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

El producto obtenido de la Etapa 1 (3,41 g, 9,7 mmol) se disolvió en ácido fórmico (20 ml) y se trató con formalina (37% en peso, 1,0 g, 12,3 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h y la solución de color marrón se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH (95:5:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,50 g, 96%): MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparación de [³H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano yoduro ([³H]-DPPB)

Se combinó [³H]metil yoduro en tolueno (250 mCi en 0,1 ml, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) con una solución del producto obtenido en la Etapa 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 mmol en 0,45 ml). El vial se tapó y la mezcla se dejó reaccionar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió metanol y los disolventes se evaporaron para dar 42 mCi. El producto se recogió en metanol para purificación por HPLC (de las siglas en inglés, High Performance Liquid Chromatography).

Etapa 4: Purificación por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC)

Aproximadamente 7 mCi de [³H]-DPPB se evaporó hasta secarlo y el residuo se disolvió en un total de aproximadamente 4,5 ml de acetonitrilo: agua: TFA (15:85:0.1). Se prepararon aproximadamente 0,9 ml para inyección sobre una columna Phenomenex Luna C18(2) (5 micrómetros, 250 mm x 4,6 mm ID) usando un sistema Agilent para HPLC. El [³H]-DPPB se eluyó por una fase móvil de gradiente de B al 10% a B al 20% en 20 min en la que la fase móvil A = ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y la fase móvil B = ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo a un caudal de aproximadamente 1 ml/min. La detección máxima y los cromatogramas se obtuvieron con un ajuste detector UV de longitud de onda variable Agilent a 275 nm. Las fracciones que contenían [³H]-DPPB se recogieron a aproximadamente 14 minutos usando un colector de fracción Agilent. Las fracciones se combinaron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en etanol de grado 200 (2 ml) para dar 0,7 mCi.

Etapa 5: Determinación de pureza y actividad específica

El [³H]-DPPB se ensayó usando un sistema de HPLC de la serie Agilent 1100 que consistía en una bomba cuaternaria, un inyector automático y un detector UV de matriz fotodiódica. El detector de radioactividad Packard Radiomatic A 500 se conectó al sistema de HPLC. Para la radiodetección, se usó una célula de flujo de 500 ml y una proporción 3:1 de cóctel de centelleo Ultima-Flo M para la fase móvil de la HPLC. Los análisis se realizaron usando una columna Phenomenex Luna C¹⁸(2) (5 micrómetros, 250 mm x 4,6 mm ID). La fase móvil consistió en un gradiente comenzando con B al 10% y aumentando a B al 20% en 20 minutos seguido de un aumento a B al 90% en 1 minuto y manteniendo B al 90% durante 9 minutos, en la que la fase móvil A = ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y la fase móvil B = ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. El caudal se estableció a aproximadamente 1 ml/min y la detección UV se estableció a 275 nm.

Se encontró que la pureza radioquímica de [³H]-DPPB era > 98%. Se determinó que la actividad específica era de 62,78 Ci/mmol por espectroscopía de masas.

Los compuestos de la invención tuvieron valores K_i de desde aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 10 micromolar cuando se ensayaron mediante el ensayo [³H]-MLA, teniendo muchos un valor K_i menor de 1 micromolar. Los valores de unión a [³H]-citisina de los compuestos de la invención variaron desde aproximadamente 1 nanomolar a al menos 100 micromolar. Como alternativa, el valor K_i, medido por el ensayo [³H]-DPPB puede usarse en lugar de K_{i,MLA}.

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para modular los efectos de los nAChR y más particularmente los nAChR α7. En particular, los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y la prevención de trastornos modulados por los nAChR α7. Típicamente, dichos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente los nAChR α7 en un mamífero, preferentemente administrando un compuesto o composición de la invención, en solitario o en combinación con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico. Además, algunos compuestos de la invención poseen afinidad por los nAChR α4β2 además de por los nAChR α7 y también se espera que compuestos selectivos con afinidades duales hacia ambos subtipos de receptores tengan efectos beneficiosos.

Los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitación los especificados en los ejemplos, poseen una

afinidad por los nAChR, y más particularmente por los nAChR $\alpha 7$. Como ligandos de los nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades o afecciones mediadas por nAChR $\alpha 7$.

5 Por ejemplo, se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ desempeñan un papel significativo potenciando la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, ED, J. Neurobiol 53:633-640, 2002). Como tal, los ligandos de $\alpha 7$ son adecuados para el tratamiento de trastornos cognitivos incluyendo, por ejemplo, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer (DA), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy y demencia asociada con síndrome de Down, así como defectos cognitivos asociados con esquizofrenia.

Además, se ha demostrado que los nAChR que contienen $\alpha 7$ están implicados en los efectos neuroprotectores de la nicotina tanto *in vitro* (Jonnala, RB y Buccafusco, J. J., J. Neurosci Res 66:565-572, 2001) como *in vivo* (Shimohama, S. et al, Brain Res. 779:.. 359-363, 1998). Más particularmente, la neurodegeneración es la base de diversos trastornos progresivos del SNC, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia asociada con cuerpos de Lewy, así como función del SNC disminuida resultante de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, la función deteriorada de los nAChR $\alpha 7$ por péptidos β -amiloides vinculados a enfermedad de Alzheimer se ha implicado como un factor clave en el desarrollo de déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H. Berg, D.K., PNAS 98: 4734-4739, 2001). Se ha demostrado que la activación de los nAChR que contienen $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al, J. Biol Chem 276:13541-13546, 2001). Como tal, ligandos selectivos que potencian la actividad de $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

25 La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías en la percepción, conocimiento y emociones. Pruebas significativas conllevan la participación de los nAChR que contienen $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Leonard, S. Eur. J. Pharmacol 393:237-242, 2000). Una de las características de la esquizofrenia son los déficits en el procesamiento sensorial (sensibilización). Estos déficits pueden normalizarse por ligandos nicotínicos que operan en el nAChR que contiene $\alpha 7$ (Adler L. E. et al, Schizophrenia Bull 24:189-202, 1998; Stevens, K. E. et al, Psychopharmacology 1.36: 320-327, 1998.). Por tanto, los ligandos de $\alpha 7$ demuestran potencial en el tratamiento de esquizofrenia.

La angiogénesis, un proceso implicado en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, es importante en funciones sistémicas beneficiosas, tales como cicatrización de heridas, vascularización de injertos de piel y mejora de la circulación, por ejemplo, circulación aumentada alrededor de una oclusión vascular. Se ha observado que agonistas no selectivos de nAChR, como la nicotina, estimulan la angiogénesis (Heeschen, C. et al, Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Se ha observado que la angiogénesis mejorada está implicada en la activación del nAChR que contiene $\alpha 7$ (Heeschen, C. et al, J. Clin Invest. 110:527-536, 2002). Por lo tanto, ligandos de nAChR que son selectivos para el subtipo $\alpha 7$ ofrecen un potencial mejorado para estimular la angiogénesis con un perfil mejorado en cuanto a efectos secundarios.

Una población de los nAChR que contiene $\alpha 7$ en la médula espinal modula la transmisión serotoninérgica que se ha asociado con los efectos mitigadores de dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J. -P. PNAS 98:280.3-2807, 2001). Los ligandos de nAChR que contienen $\alpha 7$ demuestran potencial terapéutico para el tratamiento de estados dolorosos, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico así como estados de dolor crónico incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Además, los nAChR que contienen $\alpha 7$ se expresan en la superficie de macrófagos primarios que están implicados en la respuesta inflamatoria y en la activación del receptor $\alpha 7$ inhiben la liberación del TNF y de otras citocinas que desencadenan la respuesta inflamatoria (Wang, H. et al Nature 421:384 -388, 2003). Por lo tanto, ligandos de $\alpha 7$ selectivos demuestran potencial para el tratamiento de afecciones que implican enfermedades mediadas por el TNF, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune aguda asociada con trasplante de órgano, enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órgano, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome septicémico, depresión y espondilitis reumatoide.

55 La reacción acrosómica espermatozoide de los mamíferos es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el esperma. Se ha observado que la activación de un nAChR que contiene $\alpha 7$ sobre los espermatozoides es esencial para la reacción acrosómica (Son, J.-H. y Meizel, S. Biol. Reproduct 68:1348-1353 2003). Por consiguiente, agentes selectivos de $\alpha 7$ demuestran utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la fertilidad.

60 Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de una afección o trastorno que afecta al conocimiento, neurodegeneración y esquizofrenia.

Con frecuencia el deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia limita la capacidad de los pacientes para actuar

normalmente, un síntoma no tratado adecuadamente mediante tratamientos habitualmente disponibles, por ejemplo, tratamiento con un antipsicótico atípico. (Rowley, M. et al, J. Med Chem 44: 477-501, 2001). Dicho déficit cognitivo se ha vinculado con disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular, con actividad disminuida en los receptores $\alpha 7$. (Friedman, J. I. et al, Biol Psychiatry, 51:349-357, 2002). Por tanto, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proporcionar tratamiento útil para mejorar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que se están tratado con antipsicóticos atípicos. Por consiguiente, la combinación de un ligando de nAChR que contiene $\alpha 7$ y un antipsicótico proporcionaría una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero sin limitación, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona y similares.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos pueden variarse para obtener una cantidad del compuesto (o compuestos) activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composiciones y modos de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, de la vía de administración, de la gravedad de la afección a tratar y de la afección e historial médico anterior del paciente a tratar. Sin embargo, se encuentra dentro de la capacidad de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención, se usa en los tratamientos anteriores o en otros tratamientos, puede emplearse en forma pura o, cuando dicha forma existe, en forma de sal, éster, amida o profármaco, farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos en una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención lo decidirá un médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno que vaya a tratarse y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta para el paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la materia médica. Por ejemplo, se encuentra dentro de la especialidad en la materia comenzar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano o a un animal inferior varía desde aproximadamente 0,010 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal. Dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 0,010 mg/kg peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en dosis múltiples para propósitos de administración. Por consiguiente, composiciones de dosis sencillas pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Los compuestos de la invención son ligandos de los nAChR que contienen $\alpha 7$ que modulan la función de los nAChR que contienen $\alpha 7$ modificando la actividad o señalización del receptor. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o agonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activadores de los receptores. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente al receptor nAChR que contiene $\alpha 7$ o agonistas que activan al receptor. La unión al receptor $\alpha 7$ puede desencadenar procesos de señalización clave que implican diversas quinasas y fosfatasas e interacciones proteína-proteína que son importantes efectuar sobre la memoria, citoprotección, transcripción de genes y modificación de enfermedades. Por lo tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero proporciona un método para modular selectivamente los efectos de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$ o tanto $\alpha 4\beta 2$ como $\alpha 7$.

Adicionalmente, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, función del SNC disminuida asociada con lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, infertilidad, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociado con cicatrización de heridas, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociado con vascularización de injertos de piel y mala circulación, más particularmente circulación alrededor de una oclusión vascular, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria,

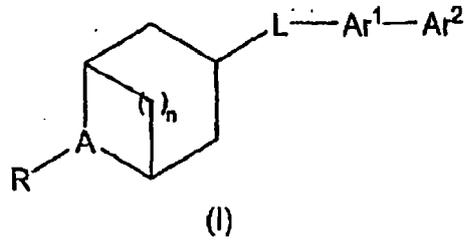
rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune aguda asociada con trasplante de órgano, enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órgano, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome septicémico, depresión y espondilitis reumatoide. Se prefiere más la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero que proporciona un método para tratar trastornos cognitivos, neurodegeneración y esquizofrenia. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en combinación con un antipsicótico atípico.

Se entiende que la anterior descripción detallada y los dibujos acompañantes son únicamente ilustrativos y no deben considerarse como limitaciones sobre el alcance de la invención, que solamente define las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Para los expertos en la materia resultarán obvias diversas modificaciones y cambios con respecto a las realizaciones descritas. Dichos cambios y modificaciones que incluyen, pero sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, productos intermedios, síntesis, formulaciones o métodos de uso de la invención, pueden realizarse sin alejarse del ámbito de las reivindicaciones.

15

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I),



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 1, 2 ó 3;

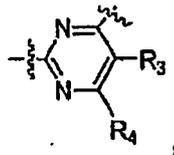
A es N o N⁺-O-;

10 R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo;

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

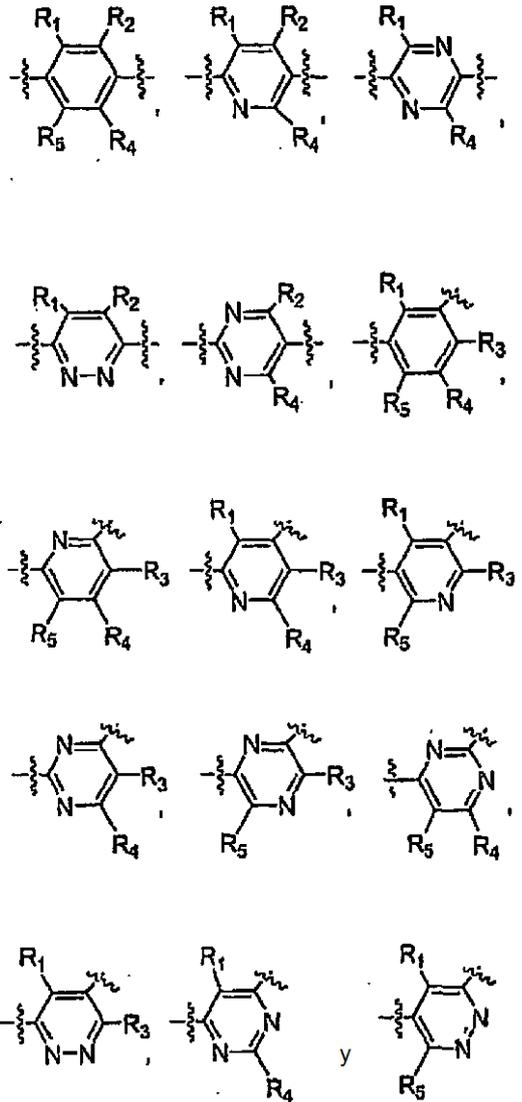
Ar¹ es un anillo heteroarilo de 6 miembros o arilo de 6 miembros; y Ar² es un heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros; y

15 R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; con la condición de que si Ar¹ es



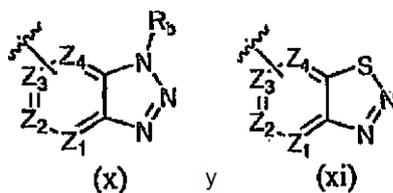
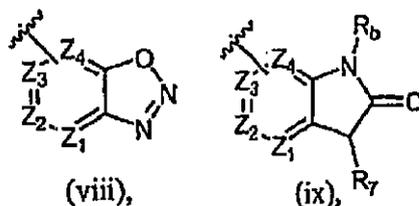
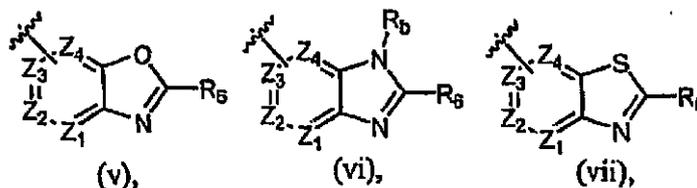
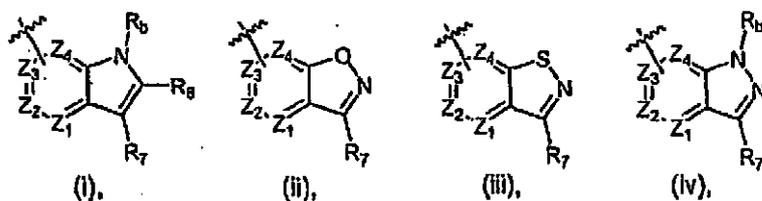
entonces L es O o S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



5 en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, NR_gR_j , (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo y (NR_gR_j) sulfonilo; cada uno de R_g y R_j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar^2 se selecciona entre el grupo que consiste en

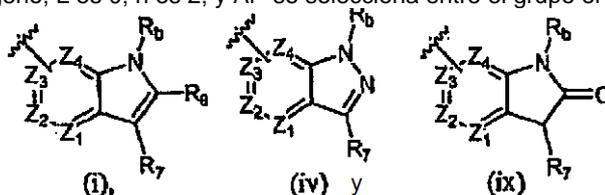


en el que cada uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es independientemente nitrógeno o es carbono, en el que el átomo de carbono está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR_c$, $-alquil-OR_c$, $-NR_dR_e$ y $-alquil-NR_dR_e$;

- 5 R_b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;
 R_c es alquilo;
 cada uno de R_d y R_e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,
 cada uno de R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo,
 10 alcoxi, alcóxialcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alcóxiimino, alcóxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo,
 alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxilo,
 hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_gR_j$, $(NR_gR_j)alquilo$, $(NR_gR_j)alcoxi$, $(NR_gR_j)carbonilo$ y $(NR_gR_j)sulfonilo$;
 cada uno de R_g y R_j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil

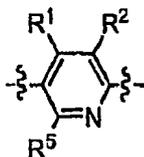
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

A es N; R es metilo o hidrógeno; L es 0; n es 2; y Ar^2 se selecciona entre el grupo of que consiste en:



- 20 5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

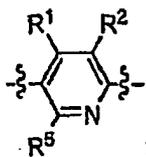
A es N; R es metilo o hidrógeno;
L es O n es 2;
Ar¹ es



5

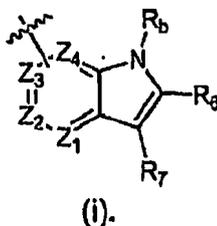
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

A es N; R es metilo o hidrógeno; L es O; n es 2; Ar¹ es



10

y Ar² es



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

- 15 5-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-1H-indol;
(*endo*)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;
(*endo*)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridazin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
6-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-1H-indol;
5-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-1H-indazol;
20 1-metil-5-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-1H-indol;
5-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-2-trifluorometil-1H-indol;
5-[6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-1H-indol;
5-[5[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il]-1H-indol;
(*endo*)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
25 5-[5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il]-1H-indol;
(*exo*)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
5-[5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il]-1H-indazol;
5-[5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il]-2-trifluorometil-1H-indol;
4-[5-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il]-1H-indol;
30 5-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il]-1H-indol;
(*endo*)-3-(5-benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
5-[6-[(*exo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il]-1H-indol;
[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
[6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
35 [(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
[6-(1H-indazol-5-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
[6-(1H-indol-4-il)-piridin-3-il]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
[(*endo*)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
[4-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
40 [4-(1H-indazol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-amina;
(4-benzo[b]tiofen-5-il-fenil)-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
[4-(benzofuran-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
[4-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
45 [3-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
[3-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;

- 5-6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-2-trifluorometil-1H-indol;
 4-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-1H-indol;
 5-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-1-H-indol;
 5-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-2-trifluorometil-1-H-indol;
 5 4-6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il)-1-H-indol;
 6-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1-H-indol;
 5-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1-H-indol;
 4-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 6-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 10 [6-(1H-indol-6-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 5-6-[(endo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxi]piridazin-3-il)-1-H-indol;
 (endo)-3-[6-(benzo[b]tiofen-5-il)piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano;
 5-5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
 15 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il)-1H-indol;
 5-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 4-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol;
 6-5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol.
 (endo)-N-(5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 20 (endo)-N-(5-(1H-indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 (endo)-N-(5-(1H-indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 (endo)-N-(5-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]piridin-3-il)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 5-5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
 5-5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)indolin-2-ona;
 25 5-5-[(endo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-indol;
 8-óxido de (1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;
 8-óxido de (1R,3r,5S,8s)-3-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;
 4-5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-indol;
 5-5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-indol;
 30 5-5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)indolin-2-ona;
 5-5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
 5-5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 35
9. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para modular selectivamente los efectos de los receptores α nicotínicos de acetilcolina, receptores $\alpha 4\beta 2$ nicotínicos de acetilcolina o tanto los receptores α como $\alpha 4\beta 2$ nicotínicos de acetilcolina.
 40
10. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, disminución de la función del SNC asociada con lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, inflamación, dolor inflamatorio, dolor neuropático, infertilidad, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociado con cicatrización de heridas, necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos asociado con vascularización de injertos de piel y mala circulación, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune aguda asociada con trasplante de órgano, enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órgano, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome septicémico, depresión y espondilitis reumatoide.
 50
11. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno seleccionados del grupo que consiste en trastorno cognitivo, neurodegeneración, esquizofrenia y déficit cognitivo de esquizofrenia.
 55
12. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10 u 11, que comprende el uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un antipsicótico atípico.
 60
13. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 9, 10 u 11, que comprende el uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una
 65

medicación usada en el tratamiento de trastornos de hiperactividad con déficit de atención y otros trastornos cognitivos.

- 5 14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la medicación usada en el tratamiento de otros trastornos cognitivos es una medicación usada en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.