

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 001**

51 Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02778286 .1**
96 Fecha de presentación: **01.10.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1432707**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo condensado sustituidos con azabicíclico para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:
02.10.2001 US 326565 P
02.10.2001 US 326629 P
15.11.2001 US 334886 P
12.12.2001 US 339633 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2012

73 Titular/es:
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC
7000 PORTAGE ROAD
KALAMAZOO, MI 49001, US

72 Inventor/es:
WALKER, Daniel, Patrick;
PIOTROWSKI, David, W.;
JACOBSEN, Eric, Jon;
ACKER, Brad, A.;
WISHKA, Donn, G.;
REITZ, Steven Charles y
GROPPI, Vincent, E., Jr.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 001 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

Compuestos de heteroarilo condensado sustituidos con azabíclico para el tratamiento de enfermedades

Campo de la invención

5 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (RnACh) desempeñan un gran papel en la actividad del sistema nervioso central (SNC). Particularmente, se conocen por estar implicados en la cognición, el aprendizaje, el estado de ánimo, la emoción y la neuroprotección. Existen varios tipos de receptores nicotínicos de acetilcolina, y cada uno parece tener un papel diferente en la regulación de la función del SNC. La nicotina influye en todos estos receptores y tiene diversas actividades. Desgraciadamente, no todas las actividades son deseables. De hecho, una de las propiedades menos deseables de la nicotina es su naturaleza adictiva y la baja proporción entre eficacia y seguridad. La presente
10 invención se refiere a moléculas que poseen un mayor efecto sobre los RnACh $\alpha 7$ en comparación con otros miembros estrechamente relacionados de esta gran familia de receptores regulados por ligando. Por tanto, la invención proporciona compuestos que son moléculas farmacológicas activas sin apenas efectos secundarios.

Antecedentes de la invención

15 Los receptores de la superficie celular son, en general, dianas farmacológicas excelentes y validadas. Los RnACh comprenden un gran familia de canales iónicos regulados por ligando que controlan la actividad neuronal y la función cerebral. Estos receptores poseen una estructura pentamérica. En mamíferos, esta familia de genes está compuesta por nueve subunidades alfa y cuatro beta que se ensamblan conjuntamente para formar subtipos de receptores múltiples que poseen una farmacología singular. La acetilcolina es el regulador endógeno de todos los subtipos, mientras que la nicotina activa, de manera no selectiva, a todos los RnACh.

20 El RnACh $\alpha 7$ es un sistema receptor que ha demostrado ser una diana difícil de someter a ensayo. El RnACh $\alpha 7$ natural no puede expresarse establemente de manera rutinaria en la mayoría de las líneas celulares de mamíferos Cooper y Millar, J. Neurochem., 1997, 68(5): 2140-51). Otra característica que hace que los ensayos funcionales de IRnACh $\alpha 7$ sean difíciles es que el receptor se inactiva rápidamente (100 milisegundos). Esta rápida inactivación limita enormemente los ensayos funcionales que pueden usarse para medir la actividad de los canales.

25 Recientemente, Eisele y col. han indicado que un receptor quimérico formado entre el dominio de unión a ligando en el extremo N del RnACh $\alpha 7$ (Eisele y col., Nature, 366(6454), págs 479-83, 1993), y el dominio en el extremo C formador de poros del receptor 5-HT₃ se expresa bien en oocitos de *Xenopus* conservando al mismo tiempo sensibilidad ante agonistas nicotínicos. Eisele y col. usaron el extremo N de la forma aviar (pollo) del receptor RnACh $\alpha 7$ y el extremo C de la forma murina del gen 5-HT₃. Sin embargo, en condiciones fisiológicas el RnACh $\alpha 7$
30 es un canal de calcio mientras que el R5-HT₃ es un canal de sodio y de potasio. De hecho, Eisele y col. explican que el RnACh $\alpha 7$ de pollo / R5-HT₃ de ratón se comportan de manera muy distinta al RnACh $\alpha 7$ natural no conduciendo calcio el elemento poro sino realmente bloqueándose por iones calcio. El documento WO 00/73431 A2 informa sobre condiciones de ensayo en las que se puede hacer que el R5-HT₃ conduzca calcio. Este ensayo puede usarse para explorar la actividad agonista en este receptor.

35 La Patente de Estados Unidos 6.054.464 desvela ésteres azabíclicos de ácidos carbámicos útiles en terapia, especialmente en el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos y trastornos de deterioro intelectual, así como productos intermedios y el uso de productos intermedios en síntesis.

40 La Patente de Estados Unidos 5.977.144 desvela composiciones de bencilideno- y cinnamilideno-anabaseínas y procedimientos para usar estas composiciones para el tratamiento de afecciones asociadas con defectos o mal funcionamiento de receptores cerebrales de subtipos nicotínicos. Estas composiciones dirigen el subtipo receptor $\alpha 7$ con escasa o ninguna activación del $\alpha 4\beta 2$ u otros subtipos de receptores.

La Patente de Estados Unidos 5.599.937 desvela quinuclidinas heteroaromáticas usadas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función de receptores muscarínicos.

45 La Patente de Estados Unidos 5.561.149 desvela el uso de un ácido carboxílico mono o bíciclico carbocíclico, o heterocíclico, éster o amida o un imidazolil carbazol en la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento de trastornos psiquiátricos relacionados con estrés, para aumentar la atención, para el tratamiento de rinitis o trastornos inducidos por serotonina y/o la co-administración con otro agente activo para aumentar su biodisponibilidad, o para administración nasal.

50 La Patente de Estados Unidos 5.543.426 desvela el uso de determinados compuestos indol 3,7-disustituidos para el tratamiento de la depresión o trastornos cognitivos.

La Patente de Estados Unidos 5.434.161 desvela imidazopiridinas como antagonistas serotoninérgicos de 5-HT₃.

La Patente de Estados Unidos 5.362.740 desvela carboxamidas dihidrobenzofurano útiles en el tratamiento de trastornos del SNC, trastornos de motilidad y/o emesis y/o dolor en mamíferos, y/o migraña.

- 5 La Patente de Estados Unidos 5.352.685 desvela derivados tieno[3,2-b]piridina eficaces para la prevención y tratamiento terapéutico de los síntomas causados por hipocinesia gástrica, tales como acidez gástrica, sensación de distensión abdominal, anorexia, sensación desagradable en la parte superior del abdomen, abdominalgia, náuseas, vómito, etc. causados por las enfermedades subyacentes tales como gastritis aguda y crónica, úlcera estomacal y duodenal, gastroneurosis, gastroptosis, etc.
- La Patente de Estados Unidos 5.342.845 desvela derivados y fármacos de indol. Se desvela que los compuestos de la invención son eficaces como un fármaco regulador de la actividad motora gastrointestinal, antimigraña, antipsicótico o antiansiedad y para la demencia o hipotensión ortostática.
- 10 La Patente de Estados Unidos 5.322.951 desvela determinados productos intermedios 1-(2,3-dihidro-indol)carbonilo útiles para la preparación de productos finales 1-(2,3-dihidro)-1-carboxamida que poseen actividad antagonista contra el receptor 5-HT_M.
- La Patente de Estados Unidos 5.272.154 desvela compuestos indol e indazol 3,7 sustituidos y composiciones farmacéuticas que los contienen y se desvela que son útiles para el tratamiento de trastornos psiquiátricos.
- La Patente de Estados Unidos 5.217.975 desvela compuestos azabicíclicos para el tratamiento de la demencia.
- 15 La Patente de Estados Unidos 5.039.680 desvela antagonistas de 5-HT₃ en la prevención o reducción de la dependencia sobre agentes inductores de dependencia.
- La Patente de Estados Unidos 5.001.133 desvela amidas y ésteres sustituidos heterocíclicos de ácido benzoico como antagonistas de serotonina M.
- 20 La Patente de Estados Unidos 4.985.437 desvela el uso de determinados compuestos que actúan como antagonistas de 4-hidroxitriptamina (5-HT) en receptores 5-HT₃ para el tratamiento de trastornos cognitivos tales como déficit de atención y memoria y estados de demencia.
- La Patente de Estados Unidos 4.983.600 desvela compuestos heterocíclicos útiles como antagonistas de 5-HT₃.
- La Patente de Estados Unidos 4.973.594 desvela el uso de compuestos que actúan como antagonistas de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en receptores 5-HT₃ para el tratamiento de depresión.
- 25 La Patente de Estados Unidos 4.937.247 desvela 1-acil indazoles que se desvelan como que tienen actividad antagonista contra 5-HT₃.
- La Patente de Estados Unidos 4.935.511 desvela propiedades antagonistas contra 5-HT₃ de la benzoxazina y benzoxazepin carboxamida incluidas en el SNC, actividad anti-emética y procinética gástrica y que están desprovistas de cualquier afinidad de unión significativa por el receptor D₂.
- 30 La Patente de Estados Unidos 4.921.982 desvela ácidos 5-halo-2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-carboxílicos que son útiles como productos intermedios para antagonistas de 5-HT₃.
- La Patente de Estados Unidos 4.920.219 desvela indol quinolina y benzazepina carboxamidas saturadas e insaturadas sustituidas y su valioso uso como antagonistas de 5-HT₃ que poseen actividad procinética gástrica y en el SNC desprovistas de cualquier afinidad de unión significativa por el receptor D₂.
- 35 La Patente de Estados Unidos 4.920.217 desvela indoles sustituidos y su uso como antagonistas del receptor 5-H₃.
- La Patente de Estados Unidos 4.910.193 desvela el tratamiento de trastornos gastrointestinales.
- La Patente de Estados Unidos 4.888.353 desvela carboxamidas útiles como agentes antieméticos o antipsicóticos.
- La Patente de Estados Unidos 4.882.327 desvela determinadas carboxamidas heterocíclicas N-sustituidas que tienen actividad antagonista contra el receptor 5-HT₃.
- 40 La Patente de Estados Unidos 4.845.092 desvela un procedimiento para el tratamiento de dolor visceral en mamíferos, incluyendo seres unidos.
- La Patente de Estados Unidos 4.835.162 desvela agonistas y antagonistas de nicotina como factores disuasorios contra el tabaco.
- La Patente de Estados Unidos 4.822.795 desvela ésteres y amidas farmacéuticamente útiles.
- 45 La Patente de Estados Unidos 4.803.199 desvela ésteres y amidas del ácido heterocíclico farmacéuticamente útiles o piperidinas formando puentes con alquileo como antagonistas de serotonina M.
- La Patente de Estados Unidos 4.798.829 desvela derivados 1-azabiciclo[3.2.2]nonato que poseen actividad potenciadora de la motilidad gástrica y/o actividad anti-emética y/o actividad antagonista contra el receptor 5-HT.

La Patente de Estados Unidos 4.797.406 desvela amidas y ésteres que contienen piperidinas puenteadas y su uso como antagonistas de serotonina M.

La Patente de Estados Unidos 4.721.720 desvela un procedimiento para el tratamiento de emesis, ansiedad y/o síndrome del intestino irritable.

- 5 La Patente de Estados Unidos 4.612.319 desvela quinolizidinialmidas formando puentes, composiciones que las contienen y procedimientos para su uso.

La Patente de Estados Unidos 4.605.652 desvela un procedimiento para potenciar la memoria o corregir el déficit de memoria con arilamido (y ariltioamido)-azabicicloalcanos, y las sales de adición de ácidos, hidratos y alcoholatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 10 El documento WO 01/60821 A1 desvela nuevas biarilcarboxamidas y su uso en terapia, especialmente en el tratamiento de profilaxis de afecciones psicóticas y deterioro intelectual.

El documento WO 01/36417 A1 desvela nuevos derivados de N-azabiciclo-amida y su uso en terapia, especialmente en el tratamiento de profilaxis de trastornos psicóticos y trastornos de deterioro intelectual.

- 15 El documento WO 00/73431 A2 desvela dos ensayos de unión para medir directamente la afinidad y selectividad de los compuestos en el RnACh $\alpha 7$ y el R5-HT₃. El uso combinado de estos ensayos funcionales y de unión puede usarse para identificar compuestos que sean agonistas selectivos del RnACh $\alpha 7$.

El documento WO 99/20633 desvela derivados de benzoazina que tienen una actividad antagonista para receptores 5-HT₃/5-HT₄.

- 20 El documento WO 97/35860 desvela nuevos derivados de benzimidazol que tienen una afinidad para los receptores serotoninérgicos 5-HT₃/5-HT₄.

El documento WO 96/33186 desvela derivados de dihibrobenzofurano sustituidos como agonistas de 5-HT₄.

El documento WO 95/27490 desvela antagonistas de serotonina (5-HT₃) para el tratamiento de la fibromialgia.

El documento WO 95/04742 desvela tropil 7-azaindol-3-il-carboxiamidas de agentes antitúxicos.

El documento WO 92/10494 desvela nuevos compuestos que son antagonistas del receptor 5-HT₃.

- 25 El documento WO 91/17161 desvela isoquinolina amidas y ésteres como antagonistas del receptor 5-HT₃.

El documento WO 91/09593 desvela antagonistas de 5-HT₃ para el tratamiento de náuseas, bradicardia o hipotensión asociada con inestabilidad miocárdica.

El documento WO 90/14347 A como resumen en el resumen químico 1991: 143,158 desvela derivados de N-quinuclidinil-indol-carboxamida como antieméticos.

- 30 El documento EP 512 350 A2 desvela quinuclidinas 3-(indoil-2-carboxamido) útiles para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una sensibilidad excesiva o potenciada a serotonina, por ejemplo, psicosis, náuseas, vómitos, demencia y otras enfermedades cognitivas, migraña, diabetes. El compuesto puede usarse para controlar la ansiedad, la agresividad, la depresión y el dolor. Los compuestos se desvelan como antagonistas de 5-HT₃ de serotonina.

- 35 El documento EP 496 064 A1 desvela un proceso para la preparación de derivados de benzofurano sustituidos. Los compuestos se desvelan como antagonistas útiles del receptor 5-HT₃.

El documento EP 483 836 A1 desvela derivados del ácido pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxílico, su proceso de preparación y, como principios activos, antagonistas de receptores de serotonina que los contienen.

- 40 El documento DE 3810552 A1 desvela ésteres y amidas de ácidos indolil-, benzo[b]tiofenil-, benzo[b]furano carboxílicos o ácidos 4-amino-2 metoxi-benzoicos con alcoholes o aminas N-heterocíclicos o N-heterobíclicos. Los compuestos desvelados tienen actividad contra el dolor, especialmente, migraña, como un anti-arritmico para molestias gastrointestinales, molestias estomacales, úlcera gástrica, vesícula biliar, colon espástico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome carcinoide, diarrea de diversos tipos. Los compuestos también se desvelan como aceleradores del vaciado gástrico, controladores del reflujo gastroduodenal y gastroesofágico, molestias de motilidad esofágica, hernia de hiato, insuficiencia cardiaca, estómago hipotónico, íleo paralítico, psicosis maniaca depresiva y otras psicosis. Los compuestos también se describen como útiles para enfermedades relacionadas con estrés, senilidad y potenciación de la absorción nasal de otros agentes, por ejemplo, en el tratamiento de emesis.

En Bioorg. & Med.Chem. Lett. 11 (2001) 319-321, el antagonista de 5-HT₃, tropisetron (ICS 205-930), se analiza como un agonista parcial del receptor $\alpha 7$ nicotínico fuerte y selectivo.

En Behavioral Brain Res., 113 (2000) 169-181, se analiza que el receptor $\alpha 7$ nicotínico cerebral puede ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer usando DMXBA que se conoce como GTS-21.

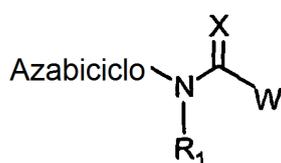
5 En Bioorg. & Med. Chem. Lett. 9 (1999) 1895-1900, se analiza el descubrimiento de un agonista de M_1 muscarínico funcionalmente selectivo, muy fuerte.

En Bioorg. & Med. Chem. Lett. 4 (1994) 695-698, se analizan piridazinas pirazolo[1,5-a]piridinas y pirazolo[1,5-b]piridazinas como antagonistas de 5-HT₃.

En Eur. J. Med. Chem., 34 (1999) 415-422, se analizan amidas y ésteres del ácido benzimidazol-2-carboxílico como una nueva clase estructural de ligandos de 5-HT₃.

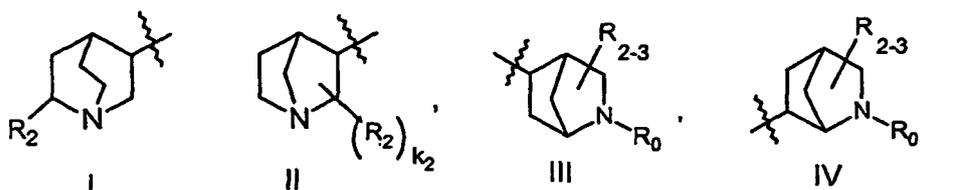
10 **Sumario de la invención**

La presente invención desvela compuestos de Fórmula I:

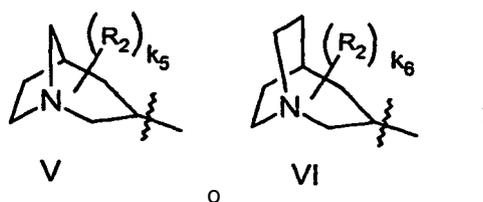


Fórmula I

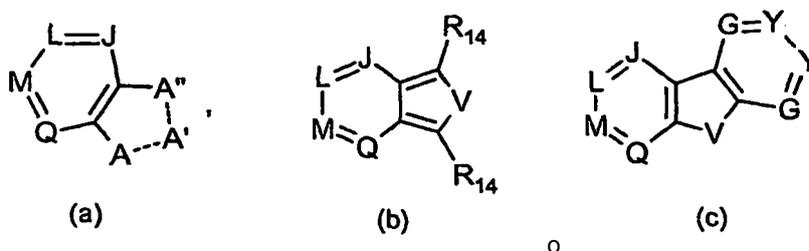
en la que Azabicyclo es



15



W es



20

con la condición de que el enlace entre el grupo -C(=X)- y el grupo W pueda estar unido en cualquier átomo de carbono disponible en el grupo W como se proporciona en R₃, R₆ y R₁₅;

X es O, o S;

R₀ es H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido o alquilo inferior halogenado;

Cada R₁ es H, alquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, fenilo sustituido o naftilo sustituido;

Cada R₂ es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, F, Cl, Br, I o R₂ está ausente con la

condición de que k_2 , k_5 o k_6 sea 0;

R_{2-3} es H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, F, Cl, Br o I;

k_2 es 0 ó 1;

k_5 y k_6 son independientemente 0, 1 ó 2;

5 $A---A'---A''$ es $N(R_4)-C(R_3)=C(R_3)$, $N=C(R_3)-C(R_{15})_2$, $C(R_3)=C(R_3)-N(R_4)$, $C(R_3)_2-N(R_4)-C(R_3)_2$, $C(R_{15})_2-C(R_3)=N$, $N(R_4)-C(R_3)_2-C(R_3)_2$, $C(R_3)_2-C(R_3)_2-N(R_4)$, $O-C(R_3)=C(R_3)$, $O-C(R_3)_2-C(R_3)_2$, $C(R_3)_2-O-C(R_3)_2$, $C(R_3)=C(R_3)-O$, $C(R_3)_2-C(R_3)_2-O$, $S-C(R_3)=C(R_3)$, $S-C(R_3)_2-C(R_3)_2$, $C(R_3)_2-S-C(R_3)_2$, $C(R_3)=C(R_3)-S$ o $C(R_3)_2-C(R_3)_2-S$;

10 Cada R_3 es independientemente un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R_3 y ningún R_6 o R_{15} sea también dicho enlace, H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alquino, alquino sustituido, alquino halogenado, -CN, -NO₂, F, Br, Cl, I, -OR₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₁₉, -S(O)₂R₁₉, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, arilo, R₇ o R₉;

J, L, M y Q son N o C(R₆) con la condición de que sólo uno de L, M, o Q, sea N y los demás sean C(R₆), adicionalmente con la condición de que cuando la molécula núcleo esté unida al resto piridinilo en M, Q sea C(H), y adicionalmente con la condición de que haya solo una unión a la molécula núcleo;

15 G e Y son C(R₆), con la condición de que cuando la molécula esté unida al resto fenilo en Y, G sea CH;

R₄ es H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇ o R₉;

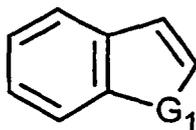
Cada R₅ es independientemente H, alquilo inferior o alqueno inferior;

20 Cada R₆ es independientemente H, F, Br, I, Cl, -CN, -CF₃, O-alquilo inferior, -SR₅, -N(R₅)₂, o un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R₆ y ningún R₃ o R₁₅ sea dicho enlace;

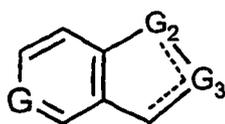
V se selecciona entre O, S o N(R₄);

R₇ es restos monocíclicos heteroaromáticos de 5 miembros que contienen en el anillo 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en =N-, -N(R₁₇)-, -O- y -S-, y que tienen 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈, y que tienen adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados

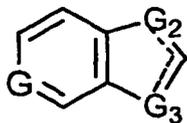
25 independientemente entre F, Cl, Br o I o R₇ es restos condensados al anillo de 9 miembros que tienen un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros que incluye la fórmula



en la que G₁ es O, S o NR₁₇,



30 en la que G es C(R₁₆) o N, y cada uno de G₂ y G₃ se selecciona independientemente entre C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N, y N (R₁₈), con la condición de que tanto G₂ como G₃ no sean simultáneamente O, simultáneamente S, o simultáneamente O y S, o



35 en la que G es C(R₁₆) o N, y cada uno de G₂ y G₃ se selecciona independientemente entre C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N, y N (R₁₇), teniendo cada resto condensado al anillo de 9 miembros 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y teniendo adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en el que el resto R₇ se una a otros sustituyentes como se define en la fórmula I en cualquier posición del anillo que permita la valencia;

40 Cada R₈ es independientemente H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇, R₉, fenilo o fenilo sustituido;

45 R₉ es restos monocíclicos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen en el anillo 1-3 heteroátomos seleccionados entre =N- y que tienen 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I o R₉ es restos bicíclicos heteroaromáticos de 10 miembros que contienen en uno o ambos anillos 1-3 heteroátomos seleccionados entre =N-, incluyendo, pero sin limitación, quinolinilo o isoquinolinilo, teniendo cada resto condensado al anillo de 10 miembros 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y

- 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, y teniendo un enlace directa o indirectamente unido a la molécula núcleo cuando la valencia lo permita;
- Cada R_{10} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R_{13} , cicloalquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R_{13} , heterocicloalquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R_{13} , alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, fenilo o fenilo sustituido;
- Cada R_{11} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado o heterocicloalquilo halogenado;
- R_{12} es $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$ o $-\text{NR}_{11}\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$;
- R_{13} es $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$ o $-\text{NR}_{11}\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$;
- Cada R_{14} es H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, F, Br, Cl, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_{19}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{SR}_{19}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}_{19}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{19}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{19}$, arilo, R_7 o R_9 ;
- Cada R_{15} es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, F, Br, Cl, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_{19}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{SR}_{19}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{19}$, arilo, R_7 , R_9 , o un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R_{15} y ningún R_6 o R_3 sea dicho enlace;
- Cada R_{16} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, F, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$, o un enlace directa o indirectamente unido a la molécula núcleo, con la condición de que haya únicamente uno de dicho enlace a la molécula núcleo en el resto condensado al anillo de 9 miembros, adicionalmente con la condición de que el resto condensado al anillo tenga 0-1 sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)}\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_{11}\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, o $-\text{NR}_{11}\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$, y adicionalmente con la condición de que el resto condensado al anillo tenga 0-3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br o I;
- R_{17} es H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, fenilo, $-\text{SO}_2\text{R}_8$, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- R_{18} es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{C(O)}\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_{11}\text{C(O)}\text{R}_{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$, $-\text{NO}_2$, alquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R_{13} , cicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R_{13} , o heterocicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R_{13} ;
- R_{19} es H, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, fenilo sustituido o naftilo sustituido; en el que:
- Alquilo inferior es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen 1-4 átomos de carbono;
- Alquilo inferior halogenado es alquilo inferior que tiene de 1 a $(2n+1)$ sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;
- Alquilo inferior sustituido es alquilo inferior que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{SR}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{10}$, $-\text{C(O)}\text{OR}_{10}$, $-\text{C(S)}\text{R}_{10}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{NR}_{10}\text{C(O)}\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{NR}_{10}\text{C(O)}\text{R}_{10}$, $-\text{S(O)}\text{R}_{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}_{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{S(O)}_2\text{R}_{10}$, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- Alquilo es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 1-6 átomos de carbono;
- Alquilo halogenado es un resto alquilo que tiene de 1-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a $(2n+1)$ sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;
- Cicloalquilo es un resto alquilo cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono;
- Fenilo sustituido es un fenilo que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, o que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{12} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- Naftilo sustituido es un resto naftaleno que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, o que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{12} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que la sustitución puede ser independientemente en un único anillo o ambos anillos de dicho resto naftaleno;
- Alquilo sustituido es un resto alquilo de 1-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R_7 , R_9 , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{SR}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$, $-\text{C(O)}\text{R}_{10}$, $-\text{C(O)}\text{OR}_{10}$, $-\text{C(S)}\text{R}_{10}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{NR}_{10}\text{C(O)}\text{N(R}_{10})_2$, $-\text{NR}_{10}\text{C(O)}\text{R}_{10}$, $-\text{S(O)}\text{R}_{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}_{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{S(O)}_2\text{R}_{10}$, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- Arilo es fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido;
- Alqueno es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 2-6 átomos de carbono y que tienen al

menos un doble enlace carbono-carbono;

Alquenilo halogenado es un resto alquenilo insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a (2n-1) sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

5 Alquenilo sustituido es un resto alquenilo insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

10 Alquinilo es restos de cadena tanto lineal como ramificada que tienen de 2-6 átomos de carbono y que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono;

Alquinilo halogenado es un resto alquinilo insaturado que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a (2n-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

15 Alquinilo sustituido es un resto alquinilo insaturado que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Cicloalquilo halogenado es un resto cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o Cl;

25 Cicloalquilo sustituido es un resto cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

30 Heterocicloalquilo es un resto cíclico que tiene 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)- o -O-;

Heterocicloalquilo halogenado es un resto cíclico que tiene de 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)- o -O-, y que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o Cl;

35 Heterocicloalquilo sustituido es un resto cíclico que tiene de 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)- o -O-, y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I; y

40 Alquenilo inferior es restos de cadena lineal y ramificada que tienen de 2-4 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono;

o una sal, mezcla racémica y enantiómero puro farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto de Fórmula I se usa para tratar una enfermedad o afección, en el que las enfermedades, trastornos y/o afecciones son cualquiera o más o una combinación de las siguientes: síntomas cognitivo y de déficit de atención del Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), demencia senil, esquizofrenia, psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, depresión, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, trastornos anímicos y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas conductuales y cognitivos en general y asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia del SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con Cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastornos de la alimentación incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con el abandono del tabaco y drogas, Síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma o síntomas asociados con dolor.

Las realizaciones de la invención pueden incluir uno o más o una combinación de los siguientes.

55 El compuesto de Fórmula I, en la que X es O.

El compuesto de Fórmula I, en la que X es S.

El compuesto de Fórmula I, en la que Azabicyclo es uno cualquiera o más de I, II, III, IV, V o VI.

El compuesto de Fórmula I, en la que W es uno cualquiera o más de (a), (b) o (c).

60 El compuesto de Fórmula I, en la que W es uno cualquiera o más de los siguientes: tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, tieno[2,3-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, tieno[3,2-b]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[3,2-b]piridin-6-ilo,

tieno[2,3-c]piridin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo, furo[3,2-c]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, furo[2,3-b]piridin-2-ilo, furo[2,3-c]piridin-2-ilo, furo[2,3-c]piridin-5-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilo, 1H-pirazolo[2,3-c]piridin-5-ilo, tieno[3,4-c]piridin-6-ilo, benzotieno[3,2-c]piridin-3-ilo, benzotieno[2,3-c]piridin-3-ilo, benzofuro[3,2-c]piridin-3-ilo o benzofuro[2,3-c]piridin-3-ilo,

- 5 cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en hasta 4 átomos de carbono diferentes cuando la valencia lo permita y cuando se permita por la definición de W con F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -OR₁₉, -SR₅, -SR₁₉, -N(R₅)₂, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₁₉, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo halogenado, alquinilo, alquinilo sustituido, alquinilo halogenado, arilo, R₇, R₉, y en la que adicionalmente cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en un nitrógeno cuando se permita por la definición de W con alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇ o R₉, con la condición de que se use un carbono para unir W a la molécula núcleo. Un experto en la técnica reconocerá que la sustitución se permite comparando los restos nombrados con todos los restos permitidos para W.

- 15 El compuesto de Fórmula I, en la que (a), (b), o (c) está opcionalmente sustituido cuando la definición de W lo permita con hasta cuatro sustituyentes que son F, Br, Cl, I, -CN, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -N(R₅)₂, -C(O)R₅, -CO₂R₅, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₅, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, o alquinilo inferior, en la que R₁₀ es H, alquilo inferior halogenado o alquilo inferior opcionalmente sustituido con -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁, o -NR₁₁S(O)₂R₁₁, en la que R₁₁ es H, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alquilo inferior sustituido. Un experto en la técnica reconocerá que cuando
20 -OR₁₉, -SR₁₉, -C(O)R₁₉ o -CO₂R₁₉ es un sustituyente permitido, -OR₅, -SR₅, -C(O)R₅ o -CO₂R₅ también se permite debido a los grupos en R₅ que son un subgrupo de los que está en R₁₉. Además, un experto en la técnica puede identificar qué sustituyentes se permiten sobre carbono o nitrógeno cuando se permite por la definición de W.

Alquinilo inferior es restos de cadena lineal y ramificada que tienen de 2-4 átomos de carbono y que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

- 25 Otro grupo de compuestos de Fórmula I incluye compuestos en los que R₁ es H, alquilo o cicloalquilo.

- Otro grupo de compuestos de Fórmula I incluye compuestos en los que Azabiciclo es II, V o VI, y en los que cada k₂, k₅ y k₆ es independientemente 0 ó 1. Otro grupo de compuestos de Fórmula I incluye compuestos en los que R₂ es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, o está ausente con la condición de que k₂, k₅ o k₆ sea 0. Otro grupo de compuestos de Fórmula I incluye compuestos en los que R₁ es H o alquilo inferior, y en los que R₂ es alquilo inferior o está ausente con la condición de que k₂, k₅ o k₆ sea 0.
30

Otro grupo de compuestos de Fórmula I incluye compuestos en los que Azabiciclo es I y en los que R₂ es alquilo, alquilo halogenado o alquilo sustituido, o en los que Azabiciclo es III o IV y en los que R₂₋₃ es H, alquilo o alquilo sustituido.

- 35 El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en forma de la base libre, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica de los mismos:

- Exo-4(S)-N-(1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
Exo-4(R)-N-(1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
Exo-N-(1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
40 (+)-N-[endo-1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(-)-N-[endo-1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
45 N-[(exo)-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(1-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
50 N-(1-(6-metil)-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
55 N-((3R,5R)-1-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 (exo)-N-[1-Azabaciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (3R,5R)-N-[1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 10 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 25 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 30 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 35 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 40 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 45 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 50 N-(2-azabaciclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabaciclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 55 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 60 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[3.2.2]non-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 65 N-(1-(6-metil)-azabaciclo[2.2.1]hept-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabaciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- 5 N-(exo-(4S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-(4S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida; o
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

10 Para todos los compuestos identificados, el nombre de un enantiómero específico no limita el alcance de la invención, sino que es con fines de ilustración. El nombre de un enantiómero específico incluye mezclas racémicas de ese compuesto. Por ejemplo, el nombre exo-(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida incluye dentro del alcance de la presente invención exo-(rac)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida. Cuando se analiza un enantiómero puro, el compuesto es una mezcla racémica o el enantiómero puro del mismo. Cuando Azabicyclo es II, los enantiómeros puros incluyen exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilo. Cuando Azabicyclo es V, los enantiómeros puros incluyen exo-3(R),5(R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo.

15 El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en forma de la base libre, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica de los mismos:

- 20 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-vinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 3-(6-{{exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino}carbonil}furo[3,2-c]piridin-2-il)prop-2-inoato de metilo;
 2-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 25 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metiltio)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 30 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(formilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[formil(metil)amino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[(trifluoroacetil)amino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-6-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-formilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 35 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(trifluoroacetil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metilsulfonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 6-{{exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino}carbonil}furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-viniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-etiniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 40 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-prop-1-iniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 3-(6-{{exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino}carbonil}tieno[3,2-c]piridin-2-il)prop-2-inoato de metilo;
 2-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-cianotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 45 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-clorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-fluorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-yodotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-trifluorometiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metiltio)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 50 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(formilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[formil(metil)amino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[(trifluoroacetil)amino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(ciclopropilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 55 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[dimetilamino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-6-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-formiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-acetil-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(trifluoroacetil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 60 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 6-{{exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino}carbonil}tieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(5-{[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil}furo[2,3-c]piridin-3-il)prop-2-inoato de metilo;
 3-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida; N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2,2,]hept-3-il]-3-(metiltio)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 10 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(formilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[formil(metil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(ciclopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(dimetilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-5-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(trifluoroacetil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilsulfonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 5-{[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil}furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-viniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-etiniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-prop-1-iniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 3-(5-{[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil}tieno[2,3-c]piridin-3-il)prop-2-inoato de metilo;
 3-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-cianotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-clorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-yodotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-trifluorometiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metiltio)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(formilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[formil(metil)amino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[(trifluoroacetil)amino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(ciclopropilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[dimetilamino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-5-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 40 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-formiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(trifluoroacetil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilsulfonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 metil 5-{[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil}tieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(feniletinil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3-difluoroprop-1-inil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(feniletinil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3-difluoroprop-1-inil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(feniletinil)tieno[3,2-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)tieno[3,2-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3,3-difluoroprop-1-inil)tieno[3,2-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-metil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metiltio-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metoxi-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-cloro-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-vinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

- N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 5 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-mercaptofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metiltio)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 10 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(formilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(trifluoroacetil)amino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 15 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(benzoilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(dietilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(diisopropilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 20 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(ciclopropilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 25 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 30 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(aziridin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(azetidina-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-formilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 35 2-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(trifluoroacetil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(fenil)sulfonyl]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilsulfonyl)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metil-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 40 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metiltio-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-cloro-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-viniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etiniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 45 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-prop-1-iniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-cianotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-fluorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-clorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-bromotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 50 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-yodotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-trifluorometiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-mercaptotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metiltio)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(formilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(trifluoroacetil)amino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(benzoilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(dietilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(diisopropilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

- N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(ciclopropilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[dimetilamino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 5 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 10 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(aziridin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(azetidina-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-formiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(trifluoroacetil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 15 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(fenil)sulfonil]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metil-furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metoxi-furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-mercaptofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metiltio)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(formilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 3-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(benzoilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(dietilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(diisopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 40 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(ciclopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(aziridin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(azetidina-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(trifluoroacetil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(fenil)sulfonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilsulfonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etil-furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-mercaptofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metiltio)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(formilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 2-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 2-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(benzoilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(dietilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(diisopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 10 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(ciclopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(aziridin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(azetidina-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 2-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(trifluoroacetil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(fenil)sulfonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilsulfonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metil-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metiltio-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-cloro-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-viniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etiniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-prop-1-iniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cianotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 40 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-clorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-yodotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-trifluorometiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-mercaptotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metiltio)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(formilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(trifluoroacetil)amino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(benzoilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(dietilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(diisopropilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(ciclopropilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[dimetilamino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(aziridin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(azetidín-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-formiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 3-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(trifluoroacetil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(fenil)sulfonil]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida; o
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilsulfonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en forma de la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica de los mismos:

- N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 40 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 50 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 55 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 60 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;

- N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 5 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 10 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida; o
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en
 forma de la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica
 25 de los mismos:

- N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 30 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 35 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-6-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 2-acetil-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 6-[[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
 40 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida,
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetilamino)-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-5-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-acetil-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5-[[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 55 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 60 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

- N-6-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 2-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 6-[(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilamino)carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
- 5 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 10 N-(2-azabicyclo [2.2.1]hept-5-il)-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 15 N-5-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5-[(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilamino)carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
- 20 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo [2.2.1]hept-6-il)-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
- 25 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
- 30 N-6-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 2-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 6-[2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-ilamino)carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
- 35 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo [2.2.1]hept-6-il)-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo [2.2.1]hept-6-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 40 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-5-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida; o
- 45 5-[2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-ilamino)carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo.

El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en forma de la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica de los mismos:

- 50 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida; o
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

55 El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en forma de la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica de los mismos:

- N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida; o
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

60 El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en forma de la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica de los mismos:

N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 5 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il][1]benzofuro[2,3-c]piridin-3-carboxamida; o
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il][1]benzotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida.

El compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto es uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes en forma de la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable en forma de un enantiómero puro o mezcla racémica de los mismos:

10 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida; o
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida.

15 Una realización adicional de la presente invención incluye los compuestos de la presente invención, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos como la base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un uso de los compuestos de Fórmula para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades identificadas.

20 En otro aspecto, la invención incluye un uso de los compuestos de Fórmula I junto con fármacos antipsicóticos (denominados también agentes antipsicóticos) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero que padece esquizofrenia o psicosis. Los compuestos de la presente invención y los fármacos antipsicóticos pueden administrarse simultáneamente o a intervalos separados. Cuando los compuestos de la presente invención y los fármacos antipsicóticos se administran simultáneamente pueden incorporarse en una sola composición farmacéutica. Como alternativa, de manera simultánea, pueden administrarse dos composiciones individuales, es decir, conteniendo una los compuestos de la presente invención y la otra los fármacos antipsicóticos.

25 Una realización adicional de la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para su uso como un medicamento para un mamífero.

30 La presente invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se administra por vía rectal, vía tópica, vía oral, vía sublingual o vía parenteral durante un intervalo terapéuticamente eficaz. La composición farmacéutica se administra para proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de dicho mamífero al día. La composición farmacéutica también se administra para proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal de dicho mamífero al día.

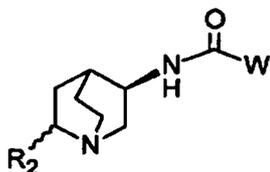
35 Una composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un agente antipsicótico y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se administra para administrar independientemente dicho compuesto y dicho agente por vía rectal, vía tópica, vía oral, vía sublingual o vía parenteral durante un intervalo terapéuticamente eficaz. La composición farmacéutica se administra para proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de dicho mamífero al día. La composición farmacéutica también se administra para proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal de dicho mamífero al día.

40 La presente invención también incluye un uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección, en la que el mamífero recibiría alivio sintomático a partir de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.

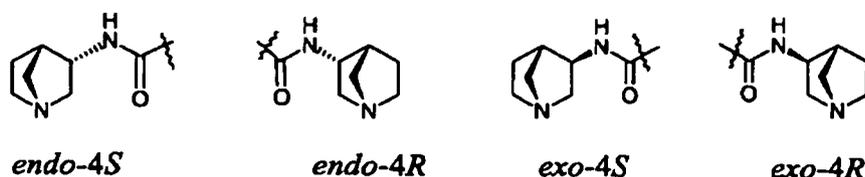
45 La presente invención también incluye un uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección, en la que el mamífero recibiría alivio sintomático a partir de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, en el que la enfermedad o afección es una cualquiera o más o una combinación de las siguientes: síntomas cognitivo y de déficit de atención del Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), demencia senil, esquizofrenia, psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, depresión, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés posttraumático, trastornos anímicos y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas conductuales y cognitivos en general y asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia del SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con Cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastornos de la alimentación incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con el abandono del tabaco

y drogas, Síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma o síntomas asociados con dolor.

Los compuestos de Fórmula I (Azabiciclo es 1) tienen centros ópticamente activos en el anillo de quinuclidina. Los compuestos de la presente invención incluyen quinuclidinas con la configuración 3R y también incluyen mezclas racémicas, los estereoisómeros separados, y composiciones de grados variables de pureza estereoquímica. Por ejemplo, y sin limitación, los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos con estereoespecificidad incluyendo:

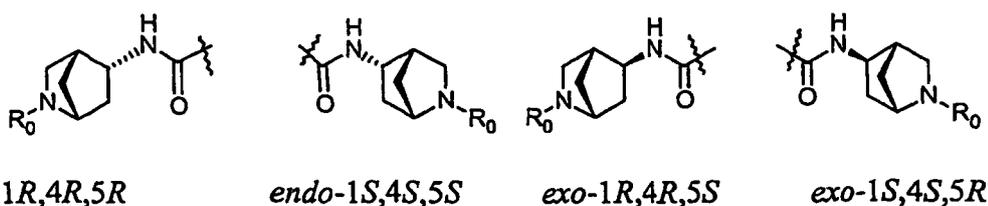


Los compuestos de Fórmula I (Azabiciclo es II) tienen un centro o centros ópticamente activos en el anillo [2.2.1]azabicíclico en C3 y C4. El alcance de esta invención incluye mezclas racémicas de grados variables de purzas estereoquímicas, los estereoisómeros separados, y composiciones de grados variables de purzas estereoquímicas de Fórmula I que son *endo-4S*, *endo-4R*, *exo-4S*, *exo-4R*:



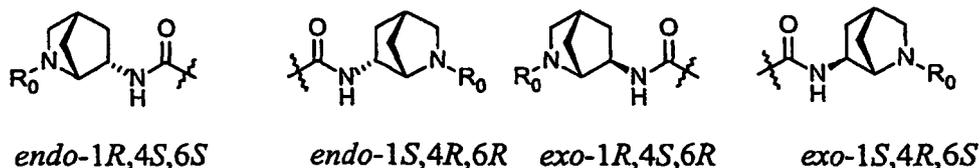
El isómero *endo* es el isómero en el que el sustituyente no-hidrógeno en C3 del compuesto [2.2.1] azabicíclico se proyecta hacia el más grande de los dos puentes restantes. El isómero *exo* es el isómero en el que el sustituyente no-hidrógeno en C3 del compuesto [2.2.1] azabicíclico se proyecta hacia el más pequeño de los dos puentes restantes. Por lo tanto, puede haber cuatro isómeros separados: *exo-4(R)*, *exo-4(S)*, *endo-4(R)* y *endo-4(S)*.

Los compuestos de Fórmula I (Azabiciclo III) tienen un centro o centros ópticamente activos en el anillo [2.2.1] azabicíclico en C1, C4 y C5. El alcance de esta invención incluye mezclas racémicas de grados variables de purzas estereoquímicas, los estereoisómeros separados, y composiciones de grados variables de purzas estereoquímicas de Fórmula I que son (1R,4R, 5S), (1R,4R,5R), (1S,4S,5R), (1S,4S,5S):



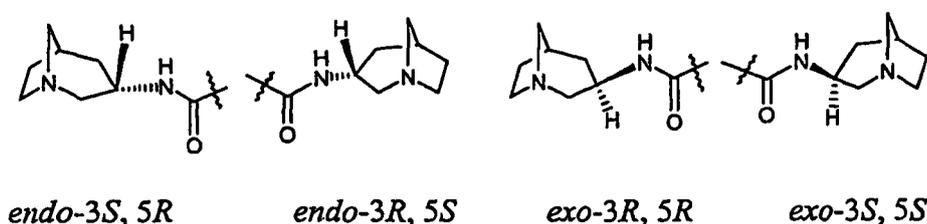
El isómero *endo* es el isómero en el que el sustituyente no-hidrógeno en C5 del compuesto [2.2.1] azabicíclico se proyecta hacia el más grande de los dos puentes restantes. El isómero *exo* es el isómero en el que el sustituyente no-hidrógeno en C5 del compuesto [2.2.1] azabicíclico se proyecta hacia el más pequeño de los dos puentes restantes. Por lo tanto, puede haber cuatro isómeros separados: *exo-(1R,4R,5S)*, *exo-(1S,4S,5R)*, *endo-(1S,4S,5S)*, *endo-(1R,4R,5R)*.

Los compuestos de Fórmula I (Azabiciclo IV) tienen un centro o centros ópticamente activos en el anillo [2.2.1] azabicíclico en C1, C4 y C6. El alcance de esta invención incluye mezclas racémicas de grados variables de purzas estereoquímicas, los estereoisómeros separados, y composiciones de grados variables de purzas estereoquímicas de Fórmula I que son *exo-(1S, 4R,6S)*, *exo-(1R,4S,6R)*, *endo-(1S,4R,6R)* y *endo-(1R,4S,6S)*:

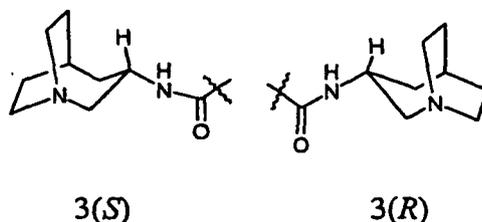


El isómero *endo* es el isómero en el que el sustituyente no-hidrógeno en C6 del compuesto [2.2.1] azabíciclico se proyecta hacia el más grande de los dos puentes restantes. El isómero *exo* es el isómero en el que el sustituyente no-hidrógeno en C6 del compuesto [2.2.1] azabíciclico se proyecta hacia el más pequeño de los dos puentes restantes. Por lo tanto, puede haber cuatro isómeros separados: *exo*-(1S,4R,6S), *exo*-(1R,4S,6R), *endo*-(1S,4R,6R) y *endo*-(1R,4S,6S).

Los compuestos de Fórmula I (Azabicyclo es V) tienen un centro o centros ópticamente activos en el anillo [3.2.1] azabíciclico en C3 y C5. El alcance de esta invención incluye mezclas racémicas de grados variables de purzas estereoquímicas, los estereoisómeros separados, y composiciones de grados variables de purzas estereoquímicas de Fórmula I que son *endo-3S, 5R*, *endo-3R, 5S*, *exo-3R, 5R*, *exo-3S, 5S*:



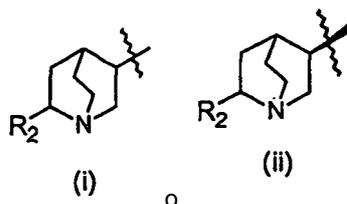
Los compuestos de Fórmula I (Azabicyclo es VI) tienen centros ópticamente activos en el anillo [3.2.2] azabíciclico estando un centro en C3 cuando R_2 está ausente. El alcance de esta invención incluye mezclas racémicas de grados variables de purzas estereoquímicas, los estereoisómeros separados, y composiciones de grados variables de purzas estereoquímicas de Fórmula I que son 3(S) y 3(R):



Los compuestos de la presente invención que tienen la estereoquímica especificada tienen diferentes niveles de actividad y por ello para un conjunto determinado de valores para los sustituyentes variables puede preferirse un isómero sobre los demás isómeros. Aunque es deseable que la pureza estereoquímica sea lo más alta posible, no se requiere una pureza absoluta. Esta invención incluye mezclas racémicas y composiciones de grados variables de purzas estereoquímicas cuando el Azabicyclo está sustituido con sólo la amida/tioamida o está sustituido con sustituyentes además de la amida/tioamida, por ejemplo, R_2 es alquilo. Cuando se hace referencia a mezclas racémicas y composiciones, se refiere a mezclas racémicas y composiciones de grados variables de purzas estereoquímicas. Se prefiere realizar la síntesis estereoselectiva y/o someter el producto de reacción a etapas de purificación apropiadas para producir materiales enantioméricamente puros sustancialmente. Los procedimientos sintéticos estereoselectivos adecuados para producir materiales enantioméricamente puros se conocen bien en la técnica, ya que son procedimientos para purificar mezclas racémicas en fracciones enantioméricamente puras.

La síntesis estereoselectiva y/o someter el producto de reacción a etapas de purificación apropiadas produce materiales enantioméricamente puros sustancialmente. Los procedimientos sintéticos estereoselectivos adecuados para producir materiales enantioméricamente puros se conocen bien en la técnica, ya que son procedimientos para purificar mezclas racémicas en fracciones enantioméricamente puras.

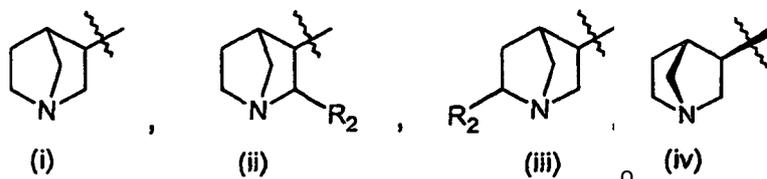
Otra realización de los compuestos de Fórmula I incluye una cualquiera o más o una combinación de las siguientes configuraciones para los compuestos:



en los que

- 5 (i) el compuesto es una mezcla racémica, o
 (ii) el compuesto tiene la estereoquímica R en C-3 como se analiza en el presente documento y la estereoquímica no se especifica en C-6.

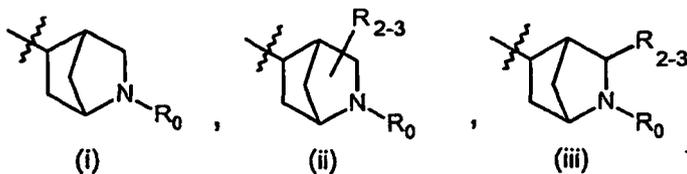
Otra realización de los compuestos de Fórmula I incluye una cualquiera o más o una combinación de las siguientes configuraciones para los compuestos:



en los que

- 10 (i) k_2 es 0 (R_2 está ausente);
 (ii) R_2 es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo;
 (iii) R_2 es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo; o
 (iv) el resto 2.2.1 tiene la estereoquímica exo-4(S) que se analiza en el presente documento.

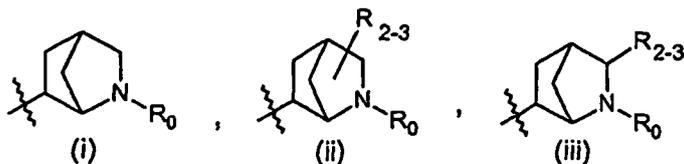
- 15 Otra realización de los compuestos de Fórmula I incluye una cualquiera o más o una combinación de las siguientes configuraciones para los compuestos:



en los que

- 20 (i) R_{2-3} es H;
 (ii) R_{2-3} es F, Cl, Br, I, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo; o
 (iii) R_{2-3} es alquilo; alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo.

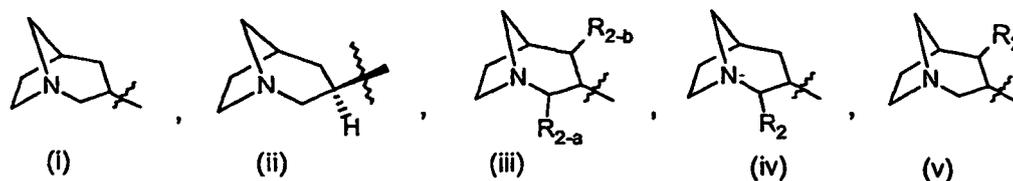
Otra realización de los compuestos de Fórmula I incluye una cualquiera o más o una combinación de las siguientes configuraciones para los compuestos:



en los que

- 25 (i) R_{2-3} es H;
 (ii) R_{2-3} es F, Cl, Br, I, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo; o
 (iii) R_{2-3} es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo.

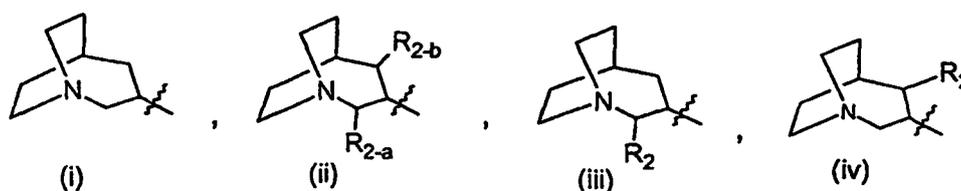
Otra realización de los compuestos de Fórmula I incluye una cualquiera o más o una combinación de las siguientes configuraciones para los compuestos:



en los que

- 5 (i) k_5 es 0 (R_2 está ausente);
 (ii) R_2 está ausente y en los que el Azabicyclo tiene la estereoquímica de 3R, 5R;
 (iii) k_5 es 2, en los que R_{2-a} es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo, y en los que R_{2-b} es F, Cl, Br, I, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo;
 10 (iv) k_5 es 1, en los que R_2 es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo; o
 (v) k_5 es 1, en los que R_2 es F, Cl, Br, I, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo.

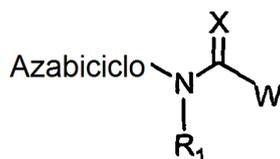
Otra realización de los compuestos de Fórmula I incluye una cualquiera o más o una combinación de las siguientes configuraciones para los compuestos:



en los que

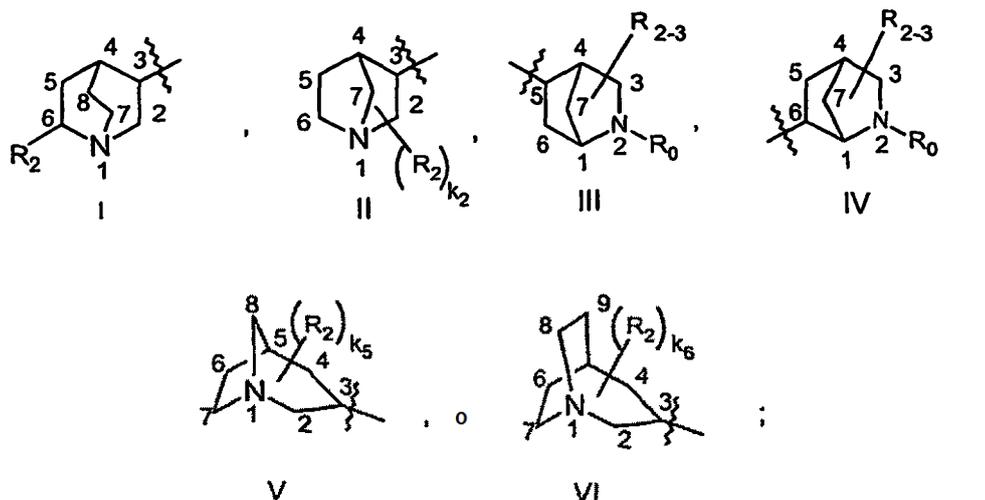
- 15 (i) k_6 es 0 (R_2 está ausente);
 (ii) k_6 es 2, en los que cada R_{2-a} es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, o arilo y en los que cada R_{2-b} es F, Cl, Br, I, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo;
 (iii) k_6 es 1, en los que R_2 es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo; o
 (iv) k_6 es 1, en los que R_2 es F, Cl, Br, I, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo o arilo.
 20 Pueden ser evidentes aspectos y realizaciones adicionales de la invención para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Aunque la invención es susceptible de realizaciones de diversas formas, se describen en lo sucesivo en el presente documento realizaciones específicas de la invención con el entendimiento de que la presente divulgación pretende ser ilustrativa, y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas descritas en el presente documento.
 25 **Descripción detallada de la invención**

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que los compuestos de Fórmula I:

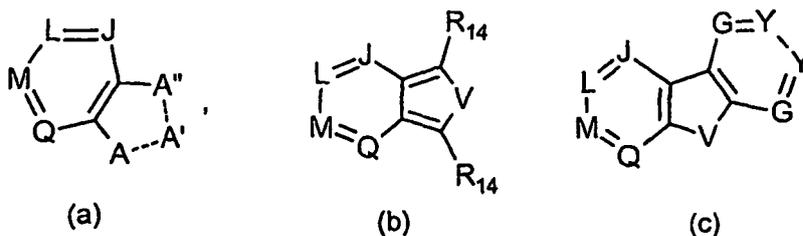


Fórmula I

en la que Azabicyclo es



W es



5

con la condición de que el enlace entre el grupo $-C(=X)-$ y el grupo W pueda unirse en cualquier átomo de carbono disponible en el grupo W como se proporciona en R_3 , R_6 y R_{15} ;

X es O, o S;

R_0 es H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido o alquilo inferior halogenado;

10 Alquilo inferior es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen 1-4 átomos de carbono;

Alquilo inferior halogenado es alquilo inferior que tiene de 1 a $(2n+1)$ sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

15 Alquilo inferior sustituido es alquilo inferior que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre $-CN$, NO_2 , $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-NR_{10}R_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$, $-S(O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-OS(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{10}R_{10}$, $-NR_{10}S(O)_2R_{10}$, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Cada R_1 es H, alquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, fenilo sustituido, o naftilo sustituido;

20 Alquilo es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 1-6 átomos de carbono;

Alquilo halogenado es un resto alquilo que tiene de 1-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a $(2n+1)$ sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

Cicloalquilo es un resto alquilo cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono;

25 Fenilo sustituido es un fenilo que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, o que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{12} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Naftilo sustituido es un resto naftaleno que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, o que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{12} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que la sustitución puede ser independientemente en un único anillo o ambos anillos de dicho resto naftaleno;

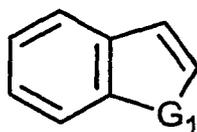
30 Cada R_2 es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, F, Cl, Br, I o R_2 está ausente con la condición de que k_2 , k_5 o k_6 sea 0;

R_{2-3} es H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, F, Cl, Br o I;

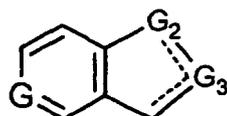
35 Alquilo sustituido es un resto alquilo de 1-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R_7 , R_9 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-NR_{10}R_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$, -

- S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I; k₂ es 0 ó 1; k₅ y k₆ son independientemente 0, 1 ó 2;
- 5 A---A'---A" es N(R₄)-C(R₃)=C(R₃), N=C(R₃)-C(R₁₅)₂, C(R₃)=C(R₃)-N(R₄), C(R₃)₂-N(R₄)-C(R₃)₂, -C(R₁₅)₂-C(R₃)=N, N(R₄)-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-C(R₃)₂-N(R₄), O-C(R₃)=C(R₃), O-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-O-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-O, C(R₃)₂-C(R₃)₂-O, S-C(R₃)=C(R₃), S-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-S-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-S, o C(R₃)₂-C(R₃)₂-S;
- 10 Cada R₃ es independientemente un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R₃ y ningún R₆ o R₁₅ sea también dicho enlace, H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alquino, alquino sustituido, alquino halogenado, -CN, -NO₂, F, Br, Cl, I, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₁₉, -S(O)₂R₁₉, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, arilo, R₇ o R₉;
- Arilo es fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido; Alqueno es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 2-6 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono;
- 15 Alqueno halogenado es un resto alqueno insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a (2n-1) sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto; Alqueno sustituido es un resto alqueno insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- 20 Alqueno sustituido es un resto alqueno insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- 25 Alqueno halogenado es un resto alqueno insaturado que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a (2n-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto; Alqueno sustituido es un resto alqueno insaturado que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- 30 Cicloalqueno halogenado es un resto cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o Cl; Cicloalqueno sustituido es un resto cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- 35 Heterocicloalqueno es un resto cíclico que tiene 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)- o -O-; Heterocicloalqueno halogenado es un resto cíclico que tiene de 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)- o -O-, y que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl; Heterocicloalqueno sustituido es un resto cíclico que tiene de 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)- o -O- y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- 40 J, L, M y Q son N o C(R₆) con la condición de que sólo uno de L, M, o Q, sea N y los demás sean C(R₆), adicionalmente con la condición de que cuando la molécula núcleo esté unida al resto piridinilo en M, Q sea C(H), y adicionalmente con la condición de que haya únicamente una unión a la molécula núcleo;
- 45 G e Y son C(R₆), con la condición de que cuando la molécula esté unida al resto fenilo en Y, G sea CH; R₄ es H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇ o R₉;
- Cada R₅ es independientemente H, alquilo inferior o alqueno inferior; Alqueno inferior es restos de cadena lineal y ramificada que tienen de 2-4 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono;
- 60 Cada R₆ es independientemente H, F, Br, I, Cl, -CN, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -N(R₅)₂, o un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R₆ y ningún R₃ o R₁₅ sea dicho enlace; V se selecciona entre O, S o N(R₄); R₇ es restos monocíclicos heteroaromáticos de 5 miembros que contienen en el anillo 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en =N-, -N(R₁₇)-, -O- y -S-, y que tienen 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y que tienen adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre F, Cl, Br o I o R_7 es restos condensados al anillo de 9 miembros que tienen un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros incluyendo la fórmula

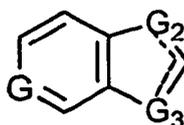


en la que G_1 es O, S o NR_{17} ,



5

en la que G es $C(R_{16})$ o N, y cada uno de G_2 y G_3 se selecciona independientemente entre $C(R_{16})_2$, $C(R_{16})$, O, S, N, y N (R_{18}), con la condición de que tanto G_2 como G_3 no sean simultáneamente O, simultáneamente S, o simultáneamente O y S, o



10 en la que G es $C(R_{16})$ o N, y cada uno de G_2 y G_3 se selecciona independientemente entre $C(R_{16})_2$, $C(R_{16})$, O, S, N, y N (R_{17}), teniendo cada resto condensado al anillo de 9 miembros 0-1 sustituyentes seleccionados entre R_{18} y teniendo adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en la que el resto R_7 se une a otros sustituyentes como se define en la fórmula I en cualquier posición del anillo que permita la valencia;

15 Cada R_8 es independientemente H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R_7 , R_9 , fenilo o fenilo sustituido;

R_9 es restos monocíclicos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen en el anillo 1-3 heteroátomos seleccionados entre =N- y que tienen 0-1 sustituyentes seleccionados entre R_{18} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I o R_9 es restos bicíclicos heteroaromáticos de 10 miembros que contienen en uno o ambos anillos 1-3 heteroátomos seleccionados entre =N-, incluyendo, pero sin limitación, quinolinilo o isoquinolinilo, teniendo cada resto condensado al anillo de 10 miembros 0-1 sustituyentes seleccionados entre R_{18} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, y teniendo un enlace directa o indirectamente unido a la molécula núcleo cuando la valencia lo permita;

25 Cada R_{10} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R_{13} , cicloalquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R_{13} , heterocicloalquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R_{13} , alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, fenilo o fenilo sustituido;

30 Cada R_{11} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado o heterocicloalquilo halogenado;

R_{12} es $-NO_2$, $-CN$, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ o $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$;

35 R_{13} es $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ o $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$;

Cada R_{14} es H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alquinilo, alquinilo sustituido, alquinilo halogenado, F, Br, Cl, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})_2$, $-SR_{19}$, $-S(O)_2R_{19}$, $-C(O)R_{19}$, $-CO_2R_{19}$, arilo, R_7 o R_9 ;

40 Cada R_{15} es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alquinilo, alquinilo sustituido, alquinilo halogenado, F, Br, Cl, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $N(R_{10})_2$, $-SR_{19}$, $-CO_2R_{19}$, arilo, R_7 , R_9 , o un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R_{15} y ningún R_6 o R_3 sea dicho enlace;

45 Cada R_{16} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$, o un enlace directa o indirectamente unido a la molécula núcleo, con la condición de que haya sólo uno de dichos

- enlaces a la molécula núcleo en el resto condensado al anillo de 9 miembros, adicionalmente con la condición de que el resto condensado al anillo tenga 0-1 sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -NO₂, -C(O)NR₁₁R₁₁, -CN, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁, o -NR₁₁S(O)₂R₁₁, y adicionalmente con la condición de que el resto condensado al anillo tenga 0-3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br o I;
- R₁₇ es H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, fenilo, -SO₂R₈, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;
- R₁₈ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -CN, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁, -NR₁₁S(O)₂R₁₁, -NO₂, alquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R₁₃, cicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R₁₃, o heterocicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R₁₃;
- R₁₉ es H, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, fenilo sustituido o naftilo sustituido; o composición farmacéutica, sal farmacéuticamente aceptable, mezcla racémica o enantiómero puro de la misma útil para tratar una cualquiera de o una combinación de síntomas cognitivo y de déficit de atención del Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), demencia senil, esquizofrenia, psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, depresión, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés posttraumático, trastornos anímicos y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas conductuales y cognitivos en general y asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia del SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con Cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastornos de la alimentación incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con el abandono del tabaco y drogas, Síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma o síntomas asociados con dolor.

En otro aspecto, la invención incluye un uso de los compuestos de Fórmula I junto con fármacos antipsicóticos (denominados también agentes antipsicóticos) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero que padece esquizofrenia o psicosis. Los compuestos de Fórmula I y los fármacos antipsicóticos pueden administrarse simultáneamente o a intervalos separados. Cuando los compuestos de Fórmula I y los fármacos antipsicóticos se administran simultáneamente pueden incorporarse en una sola composición farmacéutica. Como alternativa, dos composiciones individuales pueden administrarse simultáneamente, es decir, conteniendo una los compuestos de Fórmula I y la otra los fármacos antipsicóticos.

La presente invención también incluye los compuestos de la presente invención, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos y un uso de los compuestos de Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades identificadas.

Pueden usarse las abreviaturas que un experto habitual en la materia conoce bien (por ejemplo, "F" para fenilo, "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para hora u horas, "min" para minuto o minutos y "ta" para temperatura ambiente)

Todas las temperaturas son en grados Centígrados.

La temperatura ambiente se encuentra en el intervalo de 15-25 grados Celsius.

AChR se refiere al receptor de acetilcolina.

Demencia presenil también se conoce como deterioro cognitivo leve.

RnACh se refiere al receptor nicotínico de acetilcolina.

5HT₃R se refiere al receptor de serotonina de tipo 3.

α-btx se refiere a α-bungarotoxina.

FLIPR se refiere a un dispositivo comercializado por Molecular Devices, Inc. diseñado para medir exactamente la fluorescencia celular en un ensayo de célula completa de alto rendimiento (Schroeder y col., J. Biomolecular Screening, 1(2), págs 75-80, 1996).

TLC se refiere a cromatografía de capa fina.

HPLC se refiere a cromatografía líquida de alta resolución.

MeOH se refiere a metanol.

EtOH se refiere a etanol.

IPA se refiere a alcohol isopropílico.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

DMSO se refiere a dimetilsulfóxido.

DMF se refiere a dimetilformamida.

5 EtOAc se refiere a acetato de etilo.

Na_2SO_4 se refiere a sulfato sódico.

K_2CO_3 se refiere a carbonato potásico.

MgSO_4 se refiere a sulfato de magnesio.

Cuando se usa Na_2SO_4 , K_2CO_3 o MgSO_4 como un agente de secado, es anhidro. TMS se refiere a tetrametilsilano.

10 TEA se refiere a trietilamina.

DIEA se refiere a N,N-diisopropiletilamina.

MLA se refiere a metil-licaconitina.

Éter se refiere a éter dietílico.

HATU se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

15 DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

DPPA se refiere a difenilfosforil azida.

1:1 saturado al 50% de NaCl/NaHCO₃ se refiere a una solución hecha preparando una solución saturada 1:1 de NaCl/NaHCO₃ y añadiendo un volumen equivalente de agua.

CH₃SO₂Cl se refiere a cloruro de metanosulfonilo.

20 Halógeno es F, Cl, Br o I.

Los ejemplos no inclusivos de compuestos heteroarilo que están dentro de la definición de R₇ y R₉ incluyen, pero sin limitación, tienilo, benzotienilo, piridilo, tiazolilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, pidridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo o tienopiridinilo. Se incluyen todas las formas isoméricas de los restos no inclusivos nombrados, por ejemplo, benzofuranilo incluye 1-benzofuran-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 2-benzofuran-1-ilo, 2-benzofuran-2-ilo, 2-benzofuran-3-ilo, 2-benzofuran-4-ilo o 2-benzofuran-5-ilo. Los ejemplos no inclusivos de R₇ y R₉ pueden estar sustituidos cuando se permite en la definición respectiva de R₇ y R₉ según lo permita la valencia. Un experto en la técnica puede identificar la sustitución permitida comparando los ejemplos no inclusivos con las definiciones respectivas de R₇ y R₉.

35 Los ejemplos no inclusivos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolino, pirrolidino, piperidino, piperazina, azetidino, azetidino, oxindolo, dihidroimidazolo, pirrolidino o isoxazolinilo.

El contenido de átomo de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica por un prefijo que denomina el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_{i,j} indica un resto de los átomos de carbono del número entero "i" al número entero "j", inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono.

40 La molécula núcleo es Azabicyclo-N(R₁)-C(=X)-:

Enlace a la molécula núcleo



Algunas de las aminas descritas en el presente documento requieren el uso de un grupo protector amina para garantizar la funcionalización del nitrógeno deseado. Un experto en la técnica apreciará cuando usar, dentro del esquema sintético, dicho grupo protector. Un grupo protector amina incluye, pero sin limitación, carbobenciloxi (CBz), *tert*-butoxi carbonilo (BOC) y similares. Se conocen ejemplos de otros grupos protectores amina adecuados por un experto en la técnica y pueden encontrarse en "Protective Groups in Organic synthesis", 3ª Edición, de los autores Theodora Greene y Peter Wuts.

Mamífero representa un ser humano u otros mamíferos.

Salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro sódico.

10 Equiv. significa equivalentes molares.

IR se refiere a espectroscopia infrarroja.

Lv se refiere a grupos salientes en una molécula, incluyendo Cl, OMe, OEt o anhídrido mixto.

Parr se refiere al nombre de la empresa que vende los botes usados para realizar las reacciones a presión.

PSI significa libras por pulgada cuadrada.

15 RMN se refiere a espectroscopia de resonancia magnética nuclear (protón), los desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) campo abajo de TMS.

EM se refiere a espectrometría de masas expresada como m/e o unidad de masa/carga. EMAR espectrometría de masas de alta resolución expresada como m/e o unidad de masa/carga. M+H+ se refiere al ión positiva de un precursor más un átomo de hidrógeno. M-H- se refiere al ión negativo de un precursor menos un átomo de hidrógeno. M+Na+ se refiere al ión positivo de un precursor más un átomo de sodio. M+K+ se refiere al ión positivo de un precursor más un átomo de potasio. IE se refiere a impacto de electrones. IEN se refiere a ionización por electronebulización. IQ se refiere a ionización química. FAB se refiere a bombardeo por átomos rápidos.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas, y sales preparadas a partir de ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen de aluminio, amonio, calcio, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y similares. Las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso y similares. Las sales obtenidas a partir de ácidos no tóxicos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de alquil C₁₋₆ ácidos carboxílicos, ácidos di-carboxílicos, y ácidos tricarboxílicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido adípico y ácido cítrico, y aril y alquil ácidos sulfónicos, tales como tolueno ácidos sulfónicos y similares.

La expresión "cantidad eficaz" de un compuesto, como se proporciona en el presente documento, significa una cantidad suficiente, no tóxica, del compuesto (o compuestos) para proporcionar el efecto deseado. Como se indica a continuación, la cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, de la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, del compuesto (o compuestos) particular usado, del modo de administración y similar. Por lo tanto, no es posible especificar ninguna "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, un experto habitual en la materia puede determinar una cantidad eficaz usando solo experimentación rutinaria.

La cantidad del compuesto (o compuestos) terapéuticamente eficaz que se administra y el régimen de dosificación para el tratamiento de una afección con los compuestos y/o composiciones de la presente invención depende de una

diversidad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y afección médica del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de la administración y del compuesto (o compuestos) particular empleado, y por tanto puede variar ampliamente. Las composiciones contienen vehículos y excipientes bien conocidos además de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de Fórmula I. Las composiciones farmacéuticas pueden contener el principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,001-100 mg/kg/día para un adulto, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,1-50 mg/kg/día para un adulto. Una dosis diaria total de aproximadamente 1-1000 mg de principio activo puede ser apropiada para un adulto. La dosis diaria puede administrarse de una a cuatro dosis al día.

Además del compuesto (o compuestos) de Fórmula I, la composición para el uso terapéutico también puede comprender uno o más materiales transportadores o excipientes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. El término material "transportador" o "excipiente", en el presente documento, significa cualquier sustancia, no propiamente un agente terapéutico, usada como un transportador y/o diluyente y/o adyuvante, o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar su manipulación o propiedades de almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosificación de la composición en un artículo individual, tal como una cápsula o un comprimido, adecuado para la administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para ocultar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, aromas, colorantes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición. Los excipientes aceptables incluyen lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquil celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y después comprimirse o encapsularse para una administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxilpropilmetil celulosa u otros procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. Si se desea, en la composición pueden incluirse otros principios activos.

Además de la dosificación oral, indicada anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, en forma de una composición farmacéutica adaptada para tal vía, y una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Las composiciones pueden, por ejemplo, administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravascular, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. Para la administración parenteral, puede usarse solución salina, solución de dextrosa o agua, como un vehículo adecuado. Para la administración parenteral, las formulaciones pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles que tengan uno o más de los transportadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, EtoH, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son adecuados y muy conocidos en la técnica farmacéutica.

El receptor de de serotonina tipo 3 (5HT₃R) es un miembro de una superfamilia de canales iónicos regulados por ligando, que incluyen el RnACh muscular y neuronal, el receptor de glicina y el receptor de tipo A del ácido γ -aminobutírico. Al igual que los otros miembros de esta superfamilia de receptores, el R5HT₃ presenta un alto grado de homología de secuencia con el RnACh α 7 pero funcionalmente los dos canales iónicos regulados ligando son muy diferentes. Por ejemplo, el RnACh α 7 se inactiva rápidamente, es muy permeable al calcio y se activa por acetilcolina y nicotina. Por otro lado, el R5HT₃ se inactiva lentamente, es relativamente impermeable al calcio y se activa por serotonina. Estos experimentos sugieren que las proteínas RnACh α 7 y R5HT₃ presentan cierto grado de homología, pero actúan muy diferentemente. De hecho, la farmacología de los canales es muy diferente. Por ejemplo, el Ondansetron, un antagonista muy selectivo del R5HT₃, posee poca actividad en el RnACh α 7. Lo recíproco es también verdadero. Por ejemplo, el GST-21, un agonista muy selectivo del RnACh α 7, posee poca actividad en el R5HT₃.

El RnACh α 7 es un canal de Ca⁺⁺ regulado por ligando formado por un homopentámero de subunidades α 7. Estudios previos han establecido que la α -bungarotoxina (α -btx) se une selectivamente a este subtipo homopentamérico, RnACh α 7, y que el RnACh α 7 tiene un sitio de unión de alta afinidad para α -btx y metillicaconitina (MLA). El RnACh α 7 se expresa a altos niveles en el hipocampo, área tegmental ventral y proyecciones colinérgicas ascendentes desde el núcleo basalis a las áreas talamocorticales. Los agonistas del RnACh α 7 aumentan la liberación de neurotransmisores y aumentan la cognición, la excitación, la atención, el aprendizaje y la memoria.

Datos de estudios farmacológicos realizados en seres humanos y en animales establecen que las rutas neuronales nicotínicas colinérgicas controlan muchos aspectos importantes de la función cognitiva incluyendo la atención, el aprendizaje y la memoria (Levin, E.D., Psychopharmacology, 108:417-31, 1992; Levin, E.D. y Simon B.B., Psychopharmacology, 138: 217-30, 1998). Por ejemplo, se sabe de sobra que la nicotina aumenta la cognición y la

atención en seres humanos. El ABT-418, un compuesto que activa el RnACh $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, mejora la cognición y la atención en ensayos clínicos de la enfermedad de Alzheimer y trastornos de déficit de atención (Potter, A. y col., *Psychopharmacology* (Berl.), 142(4): 334-42, Mar. 1999; Wilens, T. E. y col., *Am. J. Psychiatry*, 156 (12):1931-7, diciembre de 1999). También está claro que la nicotina y los agonistas selectivos, aunque débiles, del RnACh $\alpha 7$ aumentan la cognición y la atención en roedores y en primates no humanos.

La esquizofrenia es una dolencia multifactorial compleja causada por factores de riesgo genéticos y no genéticos que produce una constelación de síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos incluyen delirios y alucinaciones y los síntomas negativos incluyen déficit afectivo, de atención, de conocimiento y de procesamiento de la información. Ningún solo elemento biológico ha aparecido como un factor patógeno dominante en esta enfermedad. De hecho, es muy probable que la esquizofrenia sea un síndrome que se produce por la combinación de muchos factores de riesgo de baja penetración. Estudios farmacológicos establecen que los agonistas de receptores de dopamina son eficaces en el tratamiento de características psicóticas palpables (síntomas positivos) de esquizofrenia tales como alucinaciones y delirios. La clozapina, un fármaco antipsicótico "atípico", es nueva porque es eficaz tanto en el tratamiento de síntomas positivos como de algunos de los síntomas negativos de esta enfermedad. La utilidad de la clozapina como un fármaco está enormemente limitada porque su uso continuado conduce a un riesgo aumentado de agranulocitosis y convulsión. Ningún otro fármaco antipsicótico es eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia. Esto es significativo porque el restablecimiento del funcionamiento cognitivo es el mejor indicador de un resultado clínico y funcional satisfactorio de pacientes esquizofrénicos (Green, M.F., *Am J Psychiatry*, 153: 321-30, 1996). Por extensión, está claro que se necesitan mejores fármacos para tratar los trastornos cognitivos de la esquizofrenia para recuperar un mejor estado de salud mental en pacientes con este trastorno.

Un aspecto del déficit cognitivo de la esquizofrenia puede medirse usando el ensayo de percepción sensorial del potencial relacionado con eventos auditivos (P50). En este ensayo, se usan registros electroencefalográficos (EEG) de actividad neuronal del hipocampo para medir la respuesta de sujetos a una serie de "clicks" auditivos (Adler, L.E. y col., *Biol. Psychiatry*, 46: 8-18, 1999). Individuos normales responden al primer click con mayor grado que al segundo click. En general, los pacientes esquizofrénicos y esquizotípicos responden casi lo mismo a ambos clicks (Cullum, C.M. y col., *Schizophr. Res.*, 10: 131-41, 1993). Estos datos reflejan una inestabilidad de los esquizofrénicos para "filtrar" o ignorar una información no importante. El déficit de percepción sensorial parece ser una de las características patológicas clave de esta enfermedad (Cadenhead, K.S. y col., *Am. J. Psychiatry*, 157: 55-9, 2000). Estudios múltiples demuestran que la nicotina normaliza el déficit sensorial de la esquizofrenia (Adler, L.E. et. al., *Am. J. Psychiatry*, 150: 1856-61, 1993). Estudios farmacológicos indican que el efecto de la nicotina sobre la percepción sensorial es mediante el RnACh $\alpha 7$ (Adler, L.E. y col., *Schizophr. Bull.*, 24: 189-202, 1998). De hecho, los datos bioquímicos indican que los esquizofrénicos tienen un 50% menos de receptores RnACh $\alpha 7$ en el hipocampo, proporcionando de esta manera una base lógica de la pérdida parcial de funcionalidad del RnACh $\alpha 7$ (Freedman, R y col., *Biol. Psychiatry*, 38: 22-33, 1995). De manera interesante, datos genéticos indican que, en la región promotora del gen RnACh $\alpha 7$, un polimorfismo está fuertemente asociado con el déficit de percepción sensorial en la esquizofrenia (Freedman, R y col., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 94(2): 587-92, 1997; Myles-Worsley, M. y col., *Am. J. Med. Genet*, 88 (5): 544-50, 1999). Hasta ahora, no se ha identificado ninguna mutación en la región codificante del RnACh $\alpha 7$. Por tanto, los esquizofrénicos expresan el mismo RnACh $\alpha 7$ que los no esquizofrénicos.

Pueden encontrarse agonistas selectivos del RnACh $\alpha 7$ usando un ensayo funcional en FLIPR (véase el documento WO 00/73431 A2). El FLIPR se diseñó para leer la señal de fluorescencia de cada pocillo de una placa de 96 ó 384 pocillos tan rápido como dos veces un segundo durante hasta 30 minutos. Este ensayo puede usarse para medir de manera exacta la farmacología funcional del RnACh $\alpha 7$ y del R5HT₃. Para realizar dicho ensayo, se usan líneas celulares que expresan formas funcionales del RnACh $\alpha 7$ usando, como diana farmacológica, el canal $\alpha 7/5$ -HT₃ y líneas celulares que expresan el R5HT₃ funcional. En ambos casos, el canal iónico regulado por ligando se expresó en células SH-EP1. Los dos canales iónicos pueden producir una fuerte señal en el ensayo FLIPR.

Los compuestos de la presente invención son agonistas del RnACh $\alpha 7$ y pueden usarse para tratar una amplia diversidad de enfermedades. Por ejemplo, pueden usarse en el tratamiento de esquizofrenia o psicosis.

La esquizofrenia es una enfermedad que posee aspectos múltiples. Actualmente se encuentran disponibles fármacos generalmente dirigidos para el control de los efectos positivos de la esquizofrenia, tales como delirios. Un fármaco, la clozapina, está dirigido a un espectro más amplio de síntomas asociados con la esquizofrenia. Este fármaco posee muchos efectos secundarios y no es por tanto adecuado para muchos pacientes. Por lo tanto, existe una necesidad de un fármaco para tratar los déficits cognitivos y de atención asociados con la esquizofrenia. De manera similar, existe una necesidad de un fármaco para tratar los déficits cognitivos y de atención asociados con trastornos esquizoafectivos, o síntomas similares encontrados en los familiares de los pacientes esquizofrénicos.

La psicosis es un trastorno mental caracterizado por un enorme deterioro en la percepción de la realidad de los pacientes. El paciente puede padecer delirios y alucinaciones y puede tener un lenguaje incongruente. Este comportamiento puede estar perturbado y a menudo es incomprensible para las personas que los rodean. En el pasado, el término psicosis se había aplicado a muchas afecciones que no se ajustaban a la definición estricta

proporcionada anteriormente. Por ejemplo, los trastornos anímicos se denominaban psicosis.

Existe una variedad de fármacos antipsicóticos. Los fármacos antipsicóticos convencionales incluyen Clorpromazina, Flufenazina, Haloperidol, Loxapina, Mesoridazina, Molindona, Perfenazina, Pimozida, Tioridazina, Tiotixeno y Trifluoperazine. Todos estos fármacos poseen una afinidad por el receptor de dopamina de tipo 2.

5 Estos fármacos antipsicóticos convencionales tienen varios efectos secundarios, que incluyen sedación, aumento de peso, temblores, niveles elevados de prolactina, acatisia (inquietud motora), distonia y rigidez muscular. Estos fármacos también pueden producir discinesia tardía. Desgraciadamente, solo aproximadamente el 70% de los pacientes con esquizofrenia responden a fármacos antipsicóticos convencionales. Para estos pacientes, se encuentran disponibles fármacos antipsicóticos atípicos.

10 Los fármacos antipsicóticos atípicos pueden generalmente aliviar los síntomas positivos de la psicosis mejorando al mismo tiempo los síntomas negativos de la psicosis a un mayor grado que los antipsicóticos convencionales. Estos fármacos pueden mejorar los déficits neurocognitivos. Los efectos secundarios extrapiramidales (motores) no se producen probablemente con los fármacos antipsicóticos atípicos y por tanto, estos fármacos antipsicóticos atípicos tienen un menor riesgo de producir discinesia tardía. Finalmente estos fármacos antipsicóticos atípicos producen
15 escasa o ninguna elevación de prolactina. Desgraciadamente, estos fármacos presentan efectos secundarios. Aunque cada uno de estos fármacos produce efectos secundarios diferentes, en conjunto, los efectos secundarios incluyen: agranulocitosis, riesgo aumentado de convulsiones, aumento de peso, somnolencia, vértigo, taquicardia, volumen de eyaculación disminuido y prolongación del intervalo QTc leve.

20 En una terapia de combinación para tratar síntomas múltiples de enfermedades tales como esquizofrenia, los compuestos de Fórmula I y los fármacos antipsicóticos pueden administrarse simultáneamente o a intervalos separados. Cuando los compuestos de Fórmula I y los fármacos antipsicóticos se administran simultáneamente pueden incorporarse en una sola composición farmacéutica, por ejemplo, una composición de terapia de combinación farmacéutica. Como alternativa, dos composiciones individuales pueden administrarse
25 simultáneamente, es decir, conteniendo una los compuestos de Fórmula I y la otra los fármacos antipsicóticos. Los ejemplos de fármacos antipsicóticos, además de los indicados anteriormente, incluyen, pero sin limitación, Thorazina, Melaril, Trilafon, Navane, Estelazine, Permitil, Prolixin, Risperdal, Zyprexa, Seroquel, ZELDOX, Acetofenazina, Carfenazina, Clorprotixeno, Droperidol, Loxapina, Mesoridazina, Molindon, Ondansetron, Pimozida, Prochlorperazina y Promazina.

30 Una composición de terapia de combinación farmacéutica puede incluir cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de Fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de fármacos antipsicóticos. Estas composiciones pueden formularse con excipientes, diluyentes o transportadores comunes y comprimirse en comprimidos o formularse en elixires o soluciones para una administración oral conveniente o pueden administrarse por vía intravenosa intramuscular. Los compuestos pueden administrarse por vía rectal, tópica, oral, sublingual o parenteral y pueden formularse como formas de dosificación de liberación sostenida y similar.

35 Cuando se administran por separado, cantidades terapéuticamente eficaces de las composiciones que contienen los compuestos de Fórmula I y los fármacos antipsicóticos se administran en un programa diferente. Uno puede administrarse antes que el otro siempre que el tiempo entre las dos administraciones se encuentre dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz. Un intervalo terapéuticamente eficaz es un periodo de tiempo que comienza cuando a un ser humano se le administra uno de (a) los compuestos de Fórmula I o (b) el fármaco antipsicótico y acaba en el límite del efecto beneficioso en el tratamiento de la esquizofrenia o psicosis de la combinación de (a) y
40 (b). Los procedimientos de administración de los compuestos de Fórmula I y los fármacos antipsicóticos pueden variar. Por tanto, cualquier agente o los dos agentes pueden administrarse por vía rectal, tópica, oral, sublingual o parenteral.

45 Como se expone, los compuestos de la presente invención son agonistas del RnACh $\alpha 7$. Por lo tanto, como otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse en la preparación de un medicamento para tratar una diversidad de enfermedades que incluyen síntomas cognitivo y de déficit de atención del Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (también conocida como deterioro cognitivo leve) y demencia senil.

50 La enfermedad de Alzheimer posee diversos aspectos, incluyendo déficits cognitivos y de atención. Actualmente, estos déficits se tratan con inhibidores de colinesterasa. Estos inhibidores disminuyen la degradación de acetilcolina y por lo tanto proporcionan un aumento inespecífico general de la actividad del sistema nervioso colinérgico. Dado que los fármacos son inespecíficos, poseen una amplia diversidad de efectos secundarios. Por tanto, existe una necesidad de un fármaco que estimule una parte de las rutas colinérgicas y que por tanto proporcione mejora en los déficits cognitivos y de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer sin los efectos secundarios creados por
55 la estimulación inespecífica de las rutas colinérgicas.

La neurodegeneración es un problema común asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer. Aunque los fármacos actuales tratan algunos de los síntomas de esta enfermedad, no controlan la patología subyacente de la enfermedad. Por consiguiente, sería deseable proporcionar un fármaco que pudiese disminuir el

progreso de la enfermedad de Alzheimer.

5 La demencia presenil (defecto cognitivo leve) atañe al deterioro de la memoria más que a problemas de déficit de atención y de otro modo al funcionamiento cognitivo no deteriorado. El deterioro cognitivo leve se diferencia de la demencia senil porque el deterioro cognitivo leve implica un problemas mas persistente y problemático de pérdida de memoria para la edad del paciente. Actualmente no existe medicación específicamente identificada para el tratamiento del deterioro cognitivo leve, debido un tanto a la novedad de identificar la enfermedad. Por lo tanto, existe una necesidad de un nuevo fármaco para tratar los problemas de memoria asociados con el deterioro cognitivo leve.

10 La demencia senil no es solo una patología. Sin embargo, las afecciones clasificadas bajo este nombre frecuentemente incluyen déficits cognitivos y de atención. Generalmente, estos déficits no se tratan. Por consiguiente, existe una necesidad de un fármaco que proporcione una mejora en los déficits cognitivos y de atención asociados con la demencia senil.

15 Como se expone, los compuestos de la presente invención son agonistas del RnACh $\alpha 7$. Por lo tanto, otras enfermedades adicionales a tratar con los compuestos de la presente invención incluyen el tratamiento de déficits cognitivos y de atención así como la neurodegeneración asociada con cualquiera de uno o más o una combinación de los siguientes: trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, depresión, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, trastornos anímicos y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas conductuales y cognitivos asociados con tumores cerebrales complejo de demencia del SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con Cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastornos de la alimentación incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con el abandono del tabaco y drogas, Síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma o síntomas asociados con dolor.

25 El trastorno de déficit de atención se trata generalmente con metilfenidato, una molécula de tipo anfetamina que tiene algún potencial de abuso. Por consiguiente, sería deseable proporcionar un fármaco que trate el trastorno de déficit de atención que tenga al mismo tiempo menores efectos secundarios que los de los fármacos actualmente usados.

30 El trastorno de hiperactividad con déficit de atención, conocido de otra manera como ADHD, es un trastorno neuroconductual que afecta al 3-5% de los niños americanos. El ADHD atañe solo al conocimiento o tanto a acciones conductuales como cognitivas interfiriendo con la capacidad de la persona para permanecer en una tarea y ejercitar una inhibición apropiada con la edad. Existen diversos tipos de ADHD: un subtipo predominantemente de distracción, un subtipo predominantemente hiperactivo-impulsivo y un subtipo combinado. El tratamiento puede incluir medicaciones tales como metilfenidato, dextroanfetamina o pemolina, que actúan disminuyendo la impulsividad e hiperactividad y aumentando la atención. Actualmente no existe "cura" para el ADHD. Los niños con este trastorno casi nunca lo superan, por lo tanto existe una necesidad de medicamentos apropiados.

40 La depresión es un trastorno anímico de diversa duración, normalmente de varios meses a más de dos años y de varios grados de sentimientos que implican tristeza, desesperación y desánimo. Los antidepresivos heterocíclicos (HCA) son normalmente la clase de antidepresivos más grande, aunque en tipos de depresión particulares se usan inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO). Los efectos secundarios comunes de los HCA son la sedación y el aumento de peso. En pacientes de edad avanzada con enfermedad cerebral orgánica, los efectos secundarios de los HCA también pueden incluir convulsiones y síntomas conductuales. Los efectos secundarios principales del uso de los MAOI se producen a partir de interacciones con la dieta y fármacos. Por lo tanto, serían útiles agentes con menores efectos secundarios.

45 Los trastornos por ansiedad (trastornos con ansiedad prominente o evitación fóbica), representan un área de necesidad médica no satisfecha en tratamiento de dolencias psiquiátricas. Véase Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, IV (1994), páginas 393-394, para diversas formas de ansiedad de la enfermedad.

50 El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se produce cuando una persona se preocupa sin motivo por cosas tales como la familia, la salud o el trabajo y no puede dejar de preocuparse por ello. Aproximadamente del 3 al 4% de la población en los Estados Unidos presenta TAG durante un año. El TAG más afecta más frecuentemente a niños o a adolescentes pero puede comenzar en la edad adulta también. Afecta a mujeres más frecuentemente que a hombres. Actualmente, el tratamiento implica terapia conductual-cognitiva, técnicas de relajación y bioretroalimentación para controlar la tensión muscular y medicaciones tales como benzodiazepinas, imipramina y buspirona. Estos fármacos son eficaces pero todos poseen el inconveniente de presentar efectos secundarios. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacéutico para abordar los síntomas con escasos efectos secundarios.

La ansiedad también incluye trastorno por estrés postraumático (TSPT), que es una forma de ansiedad desencadenada por recuerdos de un suceso traumático que afectó directamente al paciente o que el paciente puede

haber presenciado. El trastorno comúnmente afecta a supervivientes de sucesos traumáticos que incluyen agresión sexual, física, guerras, torturas, desastres naturales, un accidente de automóvil, de avión, una situación hostil o un campo de exterminio. La aflicción también puede afectar a trabajadores de rescate en un accidente de avión o un tiroteo masivo, alguien que presenció un accidente trágico o alguien que inesperadamente perdió a un ser querido.

5 El tratamiento del TSPT incluye terapia cognitiva-conductual, psicoterapia en grupo y medicaciones tales como Clonazepam, Lorazepam e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram y Fluvoxamina. Estas medicaciones ayudan a controlar la ansiedad así como la depresión. Se han usado todas las diversas formas de terapia de exposición (tales como desensibilización sistémica e inundación imaginal) con pacientes que padecen TSPT. El tratamiento de exposición para el TSPT implica volver a

10 vivir repitiendo el trauma, en condiciones controladas, con el objetivo de facilitar el procesamiento del trauma. Por lo tanto, existe una necesidad de agentes farmacéuticos que sean mejores para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático.

Los trastornos anímicos y afectivos se encuentran dentro de un gran grupo de enfermedades, incluyendo depresión monopolar y trastorno anímico bipolar. Estas enfermedades se tratan con tres clases principales de compuestos. El primer grupo son los antidepresivos heterocíclicos (HCA). Este grupo incluye los antidepresivos tricíclicos bien conocidos. El segundo grupo de compuestos usados para tratar trastornos anímicos son los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) que se usan en tipos de enfermedades particulares. El tercer fármaco es el litio. Los efectos secundarios comunes de los HCA son sedación y aumento de peso. En pacientes de edad avanzada con enfermedad cerebral orgánica, los efectos secundarios de los HCA también pueden incluir convulsiones y síntomas

15 conductuales. Los efectos secundarios principales del uso de los IMAO se producen a partir de interacciones en la dieta y farmacológicas. Los efectos secundarios benignos del uso del litio incluyen, pero sin limitación, aumento de peso, náuseas, diarrea, poliuria, polidipsia y temblores. Los efectos secundarios tóxicos del litio pueden incluir cefalea persistente, confusión mental y puede llegar a convulsiones y arritmias cardíacas. Por lo tanto, serían útiles agentes con menos efectos secundarios o interacciones con el alimento u otras medicaciones

25 El trastorno de personalidad límite, aunque no tan conocido como el trastorno bipolar, es más común. Las personas que presentan trastorno de personalidad límite padecen un trastorno de regulación de la emoción. Los agentes farmacéuticos se usan para tratar síntomas específicos, tales como depresión o distorsiones de pensamiento.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resulta de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH). Este virus ataca células seleccionadas y modifica la correcta función del sistema inmunitario, nervioso y otros sistemas. La infección por VIH puede causar otros problemas, tales como, pero sin limitación, dificultades en el pensamiento, de otra manera conocido como complejo de demencia del SIDA. Por lo tanto, existe una necesidad de fármacos para mitigar la confusión y disminución mental de personas con SIDA.

30

La esclerosis lateral amiotrófica, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, pertenece a una clase de trastornos conocidos como enfermedades neuromotoras en las que las células nerviosas específicas en el cerebro y en la médula espinal se degeneran gradualmente para influir negativamente en el control del movimiento voluntario. Actualmente, no existe cura para la esclerosis lateral amiotrófica aunque algunos pacientes pueden recibir tratamiento para alguno de sus síntomas y se ha demostrado que el Riluzol prolonga la supervivencia de los pacientes. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacéutico para tratar esta enfermedad.

35

La lesión cerebral traumática se produce cuando el cerebro resulta dañado como consecuencia de una agresión física inesperada en la cabeza. Los síntomas de la lesión cerebral traumática incluyen confusión y otros problemas cognitivos. Por lo tanto, existe una necesidad de abordar los síntomas de confusión y otros problemas cognitivos.

40

Los tumores cerebrales son crecimientos anómalos de tejido que se encuentran en el interior del cráneo. Los síntomas de los tumores cerebrales incluyen problemas conductuales y cognitivos. La cirugía, radiación y quimioterapia se usan para tratar el tumor, pero son necesarios otros agentes para abordar los síntomas asociados. Por lo tanto, existe una necesidad para abordar los síntomas de problemas conductuales y cognitivos.

45

Las personas con síndrome de Down poseen en todas o al menos en algunas de sus células una parte crítica, extra, del cromosoma número 21. Los adultos que presentan síndrome de Down se sabe que corren el riesgo de presentar demencia de tipo Alzheimer. Actualmente, no existe tratamiento aprobado para el síndrome de Down. Por lo tanto, existe una necesidad para abordar la demencia asociada con el síndrome de Down.

50 La degeneración genéticamente programada de las neuronas en algunas áreas del cerebro produce la enfermedad de Huntington. Síntomas tempranos de la enfermedad de Huntington incluyen oscilaciones anímicas, o dificultad para aprender nuevas cosas o recordar un hecho. La mayoría de los fármacos usados para tratar los síntomas de la enfermedad de Huntington presentan efectos secundarios tales como fatiga, inquietud o hiperexcitabilidad. Actualmente, no existe tratamiento para detener o invertir el avance de la enfermedad de Huntington. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacéutico para abordar los síntomas con escasos efectos secundarios.

55

La demencia con Cuerpos de Lewy es un trastorno neurodegenerativo que implica estructuras anómalas conocidas como cuerpos de Lewy encontrados en algunas áreas del cerebro. Los síntomas de la demencia con cuerpos de Lewy incluyen, pero sin limitación, defecto cognitivo fluctuante con episodios de delirio. Actualmente, el tratamiento

se dirige a abordar los síntomas parkinsonianos y psiquiátricos. Sin embargo, los medicamentos para controlar los temblores o la pérdida de movimiento muscular puede realmente acentuar la enfermedad subyacente de demencia con cuerpos de Lewy. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacéutico para tratar la demencia con cuerpos de Lewy.

- 5 La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico caracterizado por temblor, hipocinesia y rigidez muscular. Actualmente, no existe el tratamiento para detener el avance de la enfermedad. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacéutico para abordar el Parkinson.

10 La discinesia tardía está asociada con el uso de fármacos antipsicóticos convencionales. Esta enfermedad se caracteriza por movimientos involuntarios más frecuentemente manifestados por fruncimiento de los labios y lengua y/o contorsión de brazos o piernas. La frecuencia de discinesia tardía es de aproximadamente el 5% al año de exposición al fármaco entre pacientes que toman fármacos antipsicóticos convencionales. Aproximadamente, en el 2% de las personas con esta enfermedad, la discinesia tardía les desfigura gravemente. Actualmente, no hay tratamiento generalizado para la discinesia tardía. Adicionalmente, la retirada de los fármacos causantes del efecto no es siempre una opción debido a problemas subyacentes. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacológico que aborde los síntomas de la discinesia tardía.

15 La enfermedad de Pick se produce por un deterioro lentamente progresivo de las habilidades sociales y cambios en la personalidad siendo los síntomas resultantes el deterioro del intelecto, memoria y lenguaje. Los síntomas comunes incluyen pérdida de memoria, falta de espontaneidad, dificultad para pensar o concentrarse y trastornos del habla. Actualmente no existe ningún tratamiento específico o cura para la enfermedad de Pick, pero algunos síntomas pueden tratarse con antidepresivos de refuerzo colinérgico y serotonina. Además, las medicaciones con antipsicóticos pueden aliviar síntomas en pacientes con DFT que experimentan delirios o alucinaciones. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacéutico para el tratamiento del deterioro progresivo de las habilidades sociales y cambios en la personalidad y para abordar los síntomas con escasos efectos secundarios.

20 La mala regulación de la ingesta de alimento asociada con enfermedades alimentarias, incluyendo bulimia nerviosa y anorexia nerviosa, implican rutas neurofisiológicas. La anorexia nerviosa es dura de tratar debido a que los pacientes no participan o no permanecen en los programas después de su ingreso. Actualmente, no existe tratamiento eficaz para las personas que padecen anorexia nerviosa grave. La terapia conductual cognitiva ha ayudado a pacientes que padecen bulimia nerviosa, sin embargo, la velocidad de respuesta es solo de aproximadamente el 50% y el tratamiento actual no aborda adecuadamente la regulación emocional. Por lo tanto, existe una necesidad de agentes farmacéuticos que aborden enfermedades subyacentes de problemas neurofisiológicos de una mala regulación de la ingesta de alimento.

25 Durante mucho tiempo, el tabaquismo se ha reconocido como un problema de salud pública principal. Sin embargo, a pesar del conocimiento público del peligro para la salud, el hábito de fumar permanece extraordinariamente persistente y difícil de cortar. Existen muchos procedimientos de tratamiento disponibles y aun hay personas que siguen fumando. La administración de nicotina por vía transdérmica o en una base de chicle para masticar son tratamientos comunes. Sin embargo, la nicotina tiene una gran cantidad de acciones en el organismo y por tanto puede tener muchos efectos secundarios. Está claro que desde hace tiempo existe una necesidad y una demanda de un método conveniente y relativamente fácil para ayudar a los fumadores a reducir o a eliminar el consumo del tabaco. Un fármaco que estimulase selectivamente solo algunos de los receptores nicotínicos sería útil en los programas de abandono del tabaco.

30 Los programas de abandono del tabaco pueden implicar dosificación oral del fármaco de elección. El fármaco puede estar en forma de comprimidos. Sin embargo, se prefiere administrar la dosis diaria durante las horas de vigilia, administrando una serie de dosis graduales durante el día. El procedimiento preferido de este tipo de administración es una pastilla para chupar, un trocisco o un chicle de lenta disolución en el que se disperse el fármaco. Otro fármaco para el tratamiento de la adición de nicotina es Zyban. Este no es un sustituto de la nicotina como lo es el chicle y el parche. En su lugar, actúa en otras áreas del cerebro y su eficacia es ayudar a controlar el ansia de nicotina o los pensamientos sobre el uso del cigarrillo en personas que intentan dejar de fumar. El Zyban no es muy eficaz y se necesitan fármacos eficaces para ayudar a los fumadores en su deseo de dejar de fumar. Estos fármacos pueden administrarse por vía transdérmica usando parches dérmicos. En algunos casos, los fármacos pueden administrarse por inyección subcutánea, especialmente si se usan formulaciones de liberación prolongada.

35 El uso de fármacos y la drogodependencia es un fenómeno complejo, que no puede encapsularse en una sola definición. Diferentes fármacos poseen diferentes efectos y por lo tanto diferentes tipos de dependencia. La drogodependencia tiene dos causas básicas, es decir, la tolerancia y la dependencia física. La tolerancia existe cuando el usuario debe tomar dosis progresivamente más grandes para producir el efecto originalmente conseguido con dosis más pequeñas. La dependencia física existe cuando el usuario ha desarrollado un estado de adaptación fisiológica a un fármaco y existe un síndrome de retirada (abstinencia) cuando el fármaco ya no se toma más. Un síndrome de retirada puede producirse cuando el fármaco se deja de tomar o cuando un antagonista desplaza al fármaco de su sitio de unión sobre los receptores celulares, contrarrestando por lo tanto su efecto. La drogodependencia no siempre requiere dependencia física

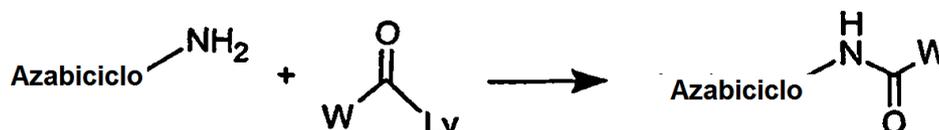
- Adicionalmente, la drogodependencia a menudo implica dependencia fisiológica, es decir, un sentimiento de placer o de satisfacción cuando se toma el fármaco. Estos sentimientos conducen al usuario a repetir la experiencia con el fármaco o a evitar el desagrado de verse privado del fármaco. Los fármacos que producen fuerte dependencia física, tales como la nicotina, la heroína y el alcohol son frecuentemente abusivos y el modelo de dependencia es difícil de cortar. Los fármacos que producen dependencia actúan sobre el SNC y generalmente reducen la ansiedad y la tensión; producen exaltación, euforia y otros cambios anímicos agradables; proporcionan al usuario sentimientos de habilidad mental y física aumentada; o alteran la percepción sensorial de alguna manera placentera. Entre los fármacos que son comúnmente abusivos se encuentra el alcohol etílico, los opioides, ansiolíticos, hipnóticos, el cannabis (marihuana), cocaína, anfetaminas y alucinógenos. El tratamiento actual para las personas adictas a fármacos a menudo implica una combinación de terapias conductuales y medicaciones. Medicaciones, tales como metadona o LAAM (levo-alfa-acetil-metadol), son eficaces suprimiendo los síntomas de retirada y ansia del fármaco asociados con la narcoadición, reduciendo por tanto el uso ilícito del fármaco y mejorando las posibilidades de que el individuo permanezca en el tratamiento. El método de abstinencia primario médicamente asistido para la narcoadición es cambiar al paciente a un fármaco comparable que produzca síndromes de abstinencia más leves y después gradualmente ir disminuyendo la medicación. La medicación más frecuentemente usada es la metadona, tomada por vía oral una vez al día. Los pacientes comienzan con una dosis más baja que impide los síntomas más graves de abstinencia y después la dosis se reduce gradualmente. Para la abstinencia también pueden usarse sustitutos de sedantes. Los pacientes pueden cambiarse a sedantes de acción prolongada tal como diazepam o fenobarbital, que después se reducen gradualmente.
- El Síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno neurológico hereditario. El trastorno se caracteriza por sonidos vocales incontrolables denominado tics y movimientos involuntarios. Los síntomas generalmente se manifiestan en un individuo antes de que la persona cumpla los 18 años. La discinesia puede comenzar con tics simples que avanzan a tics complejos múltiples, incluyendo respiratorios y vocales. Los tics vocales pueden comenzar como ruidos de gruñidos o ladridos y evolucionan e expresiones compulsivas. La coprolalia (expresiones escatológicas involuntarias) se produce en el 50% de los pacientes. Los tics graves y la coprolalia pueden ser física y socialmente discapacitantes. Los tics tienden a ser más complejos que en el mioclono, pero menos fluidos que los movimientos coreicos, de los que deben diferenciarse. El paciente puede suprimirlos voluntariamente durante segundos o minutos.
- Actualmente los tics simples se tratan frecuentemente con benzodiazepinas. Para los tics simples y complejos, puede usarse la Clonidina. El uso a largo plazo de Clonidina no causa discinesia tardía, su efecto limitante adverso es la hipotensión. En la mayoría de los casos graves pueden necesitarse antipsicóticos, tales como Haloperidol, pero los efectos secundarios de disforia, parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía pueden limitar el uso de tales antipsicóticos. Existe una necesidad procedimientos inocuos y eficaces para el tratamiento de este síndrome.
- La degeneración macular relacionada con la edad (DME) es una enfermedad común de la mácula del ojo que es un área muy pequeña en la retina que ayuda a producir la visión central aguda necesaria para actividades “hacia adelante” que incluyen la lectura y la conducción. Las personas con DME pierden su visión central nítida. Hay dos formas de DME: húmeda y seca. En la DME seca, las células fotosensibles de la mácula se degeneran lentamente. Actualmente no existe cura para la DME seca. En la DME húmeda, a medida que empeora la DME seca, cerca de la mácula crecen nuevos vasos sanguíneos frágiles y estos vasos a menudo filtran sangre y líquido causando lesiones rápidas a la mácula conduciendo rápidamente a la pérdida de visión central. La cirugía con láser puede tratar algún caso de DME húmeda. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente farmacéutico para abordar la DME.
- El glaucoma se encuentra dentro de un grupo de enfermedades que se producen por un aumento de la presión intraocular causando cambios patológicos en el disco óptico y afectando negativamente al campo de visión. Los medicamentos para tratar el glaucoma disminuyen la cantidad de líquido que entra en el ojo o aumentan el drenaje de los líquidos desde el ojo para disminuir la presión intraocular. Sin embargo, los fármacos actuales presentan inconvenientes tales como que no actúan con el transcurso del tiempo o que causan efectos secundarios de manera que el optometrista debe prescribir otros fármacos o modificar la prescripción del fármaco que se está usando. Existe una necesidad de procedimientos inocuos y eficaces para el tratamiento de problemas que se manifiestan en el glaucoma.
- Los periodos isquémicos en el glaucoma producen la liberación de aminoácidos excitotóxicos y estimulan la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) lo que conduce a neurodegeneración. Los agonistas nicotínicos alfa 7 pueden estimular la liberación de aminoácidos inhibidores tales como GABA que suprimirán la hiperexcitabilidad. Los agonistas nicotínicos alfa 7 son también directamente neuroprotectores sobre cuerpos celulares neuronales. Por tanto los agonistas nicotínicos alfa 7 tienen el potencial de ser neuroprotectores en el glaucoma.
- Las personas que padecen dolor a menudo poseen lo que se denomina la “triada terrible” de padecimiento de dolor, que da lugar a insomnio y tristeza, todas las cuales son difíciles para el individuo afligido y para la familia del individuo. El propio dolor puede manifestarse de diversas formas, incluyendo, pero sin limitación, cefaleas graves, dorsalgia, dolor neurogénico y dolor de otros padecimientos tales como artritis y cáncer de su existencia o de terapia para erradicarlo. El dolor puede ser crónico (dolor persistente durante meses o años) o agudo (dolor de vida corta, inmediato para informar a la persona de una posible lesión y necesidad de tratamiento). Las personas que padecen

dolor responden de modo diferente a terapias individuales con diversos grados de éxito. Existe una necesidad de procedimientos inocuos y eficaces para el tratamiento del dolor.

Finalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia de combinación con fármacos antipsicóticos típicos y atípicos (denominados también agentes antipsicóticos). Todos los compuestos incluidos en la presente invención son útiles para, y también pueden usarse en combinación entre sí, para preparar composiciones farmacéuticas. Dicha terapia de combinación disminuye la dosis eficaz del fármaco antipsicótico y por lo tanto reduce los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos. Algunos fármacos antipsicóticos típicos que pueden usarse en la realización práctica de la invención incluyen Haldol. Algunos fármacos antipsicótico atípicos incluyen Ziprasidona, Olanzapina, Resperidona y Quetiapina.

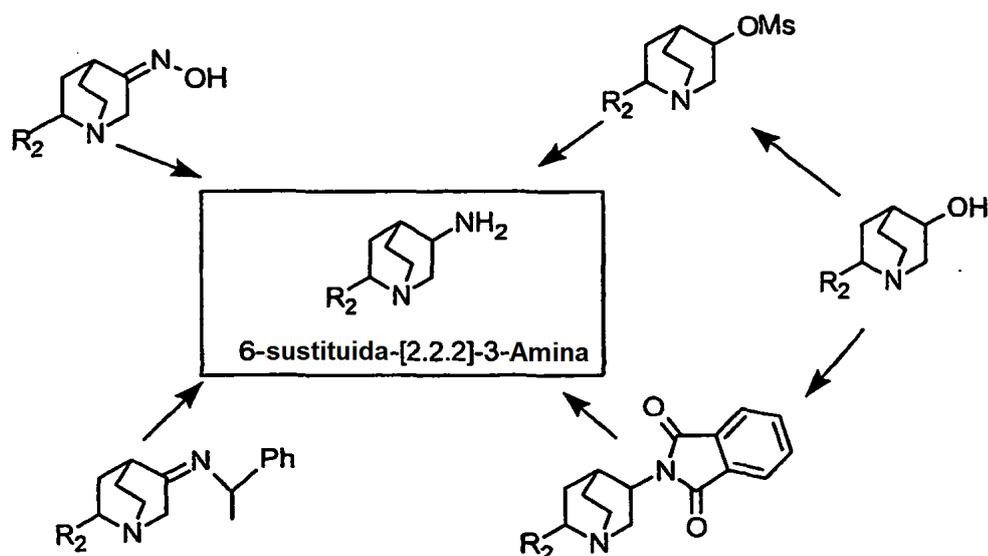
- 10 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1. La etapa clave en la preparación de esta clase de compuestos es el acoplamiento de un resto azabíclico con el cloruro de ácido (Lv = Cl), el anhídrido mixto (por ejemplo, Lv = difenil fosforilo, bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinilo, o aciloxi de fórmula general de O-C(O)-R_{Lv}, en el que R_{Lv} incluye fenilo o t-butilo), o un ácido carboxílico (Lv =OH) necesarios en presencia de un reactivo de activación. Los reactivos de activación adecuados se conocen bien en la técnica, para
15 ejemplos, véase Kiso, Y., Yajima, H. "Peptides" págs. 39-91, San Diego, CA, Academic Press, (1995), e incluyen, pero sin limitación, agentes tales como carbodiimidas, sales de fosfonio y de uronio (tal como HATU).

Esquema 1



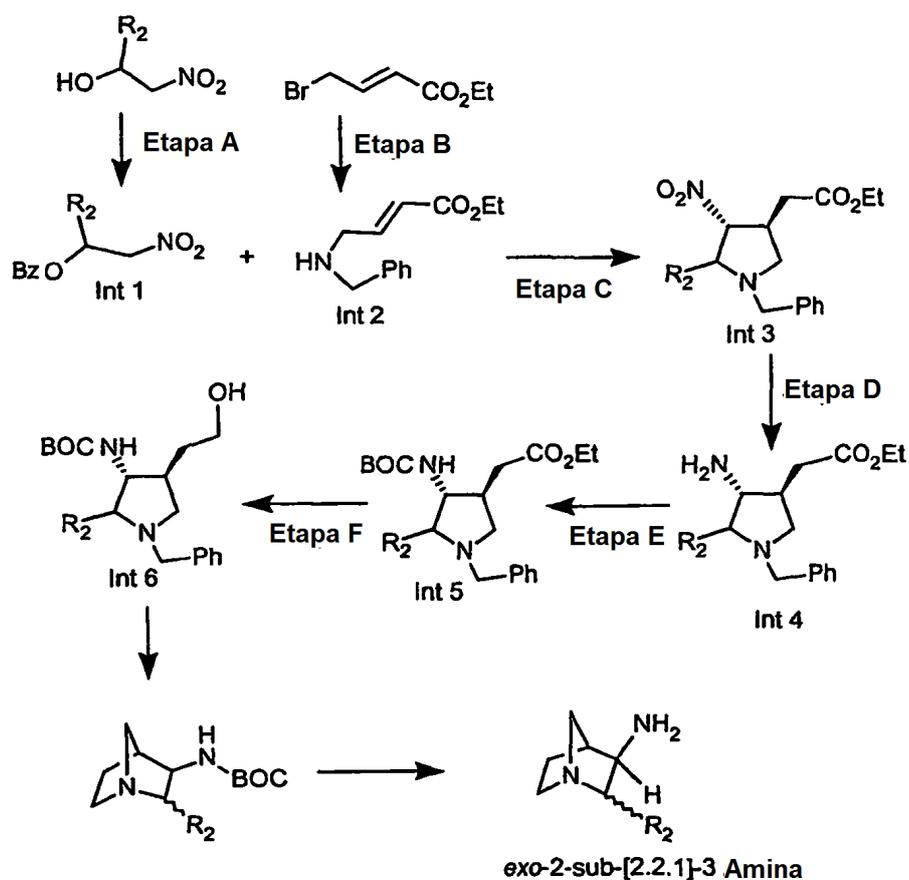
- 20 Generalmente, el ácido se activa usando HATU o se convierte en la acil azida usando DPPA. La Azabicyclo-amina apropiada se añade a una solución del ácido activado o la azida apropiados para dar los compuestos finales deseados. O, el ácido se convierte en un anhídrido mixto por tratamiento con cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico en presencia de TEA con CH₂Cl₂ o CHCl₃ como disolvente. La solución de anhídrido resultante se hace reaccionar directamente con la amina apropiada añadida pura o usando DMF o DMF acuosa como disolvente. En algunos casos, el éster (Lv siendo OMe u OEt) puede hacerse reaccionar directamente con la amina
25 en metanol o etanol a reflujo para dar los compuestos de Fórmula I.

- Existen varios procedimientos por los que el precursor de amina para Azabicyclo I puede obtenerse. Ciertas 6-sustituidas-[2.2.2]-3-aminas se conocen en la técnica. La preparación de compuestos de Azabicyclo I se describe en Acta Pol. Pharm. 179-85 (1981). Como alternativa, la 6-sustituida-[2.2.2]-3-amina puede prepararse por reducción de una oxima o una imina de la 6-sustituida-3-quinuclidinona correspondiente mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica (véase, J. Labelled Compds. Radiopharm., 53-60 (1995), J. Med. Chem. 988-995, (1998),
30 Synth. Commun. 1895-1911 (1992), Synth. Commun. 2009-2015 (1996)). Como alternativa, la 6-sustituida-[2.2.2]-3-amina puede prepararse a partir de una 6-sustituida-3-hidroxiquinuclidina por reacción de Mitsunobu seguido de desprotección como se describe en Synth. Commun. 1895-1911 (1995). Como alternativa, la 6-sustituida-[2.2.2]-3-amina puede prepararse mediante la conversión de una 6-sustituida-3-hidroxiquinuclidina en el mesilato o tosilato correspondiente seguido de desplazamiento con azida sódica y reducción como se describe en J. Med. Chem. 587-
35 593 (1975).

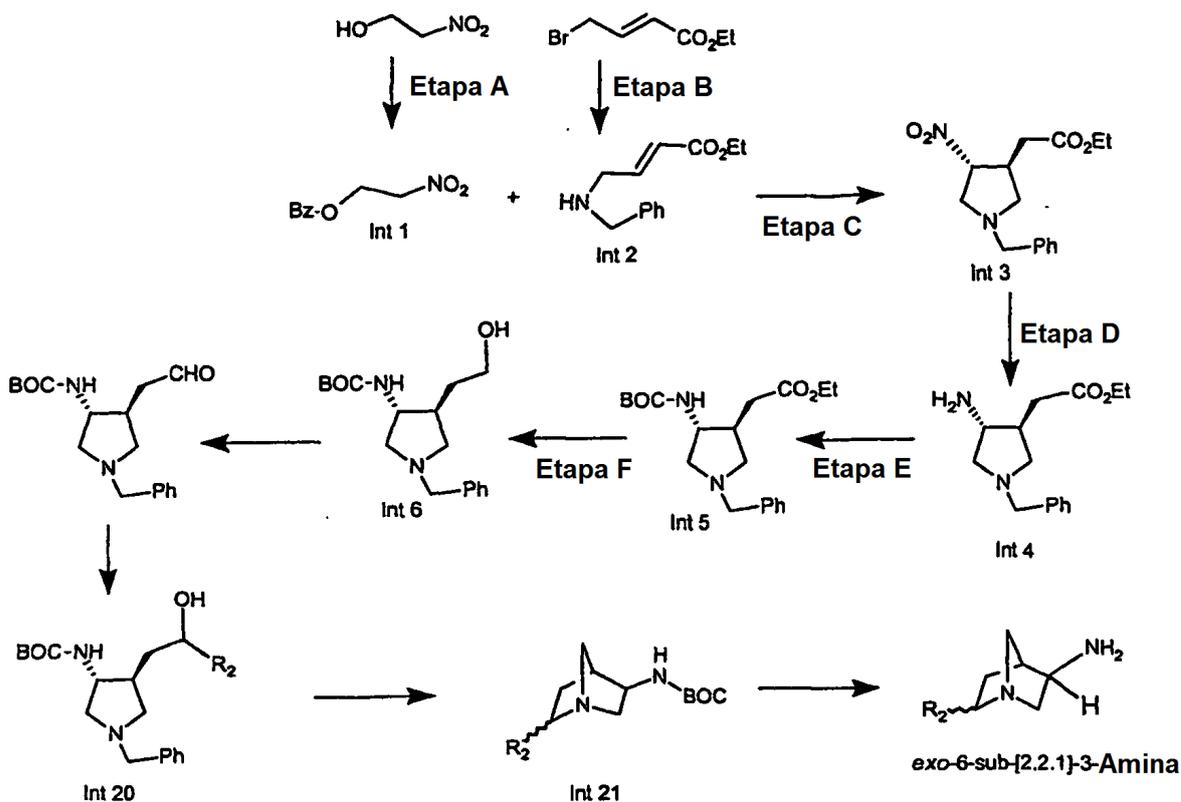


5 Las oximas pueden prepararse por tratamiento de las 3-quinuclidinonas con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de base. Las iminas pueden prepararse por tratamiento de las 3-quinuclidinonas con una amina primaria en condiciones de deshidratación. Las 3-hidroxiquinuclidinonas pueden prepararse mediante reducción de las 3-quinuclidinonas. Las 6-sustituidas-3-quinuclidinonas pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (véase, J. Gen. Chem. Russia 3791-3795, (1963), J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 409-420 (1991), J. Org. Chem. 3982-3996 (2000)).

10 Un experto en la técnica reconocerá que los procedimientos descritos para la reacción del 3-amino-1-azabicyclo[2.2.1]heptano no sustituido (Azabicyclo II, en el que R_2 está ausente) se aplican igualmente a compuestos sustituidos (R_2 está presente y es distinto de H). Los compuestos en los que R_2 es distinto de H pueden prepararse a partir de nitro alcoholes apropiadamente sustituidos usando los procedimientos descritos en Tetrahedron (1997), 53, pág. 11121 como se muestra a continuación. Se conocen bien en la técnica procedimientos para sintetizar nitro alcoholes (véase, J. Am. Chem. Soc. (1947), 69, pág. 2608). El esquema que se muestra a continuación es una
15 modificación de la síntesis de exo-3-amino-1-azabicyclo[2.2.1]heptano en forma de la sal bis(hidro para-toluenosulfonato), descrita en detalle en el presente documento, para mostrar cómo obtener estos precursores de amina. La sal deseada puede prepararse usando procedimientos convencionales.

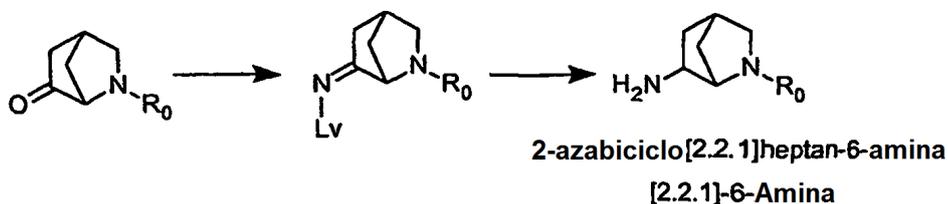
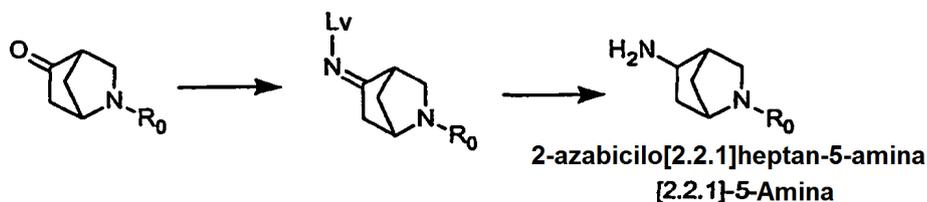


5 Los compuestos para Azabiciclo II, en el que R_2 es distinto de H también pueden prepararse mediante la modificación de los intermedios descritos en la síntesis de *exo*-3-amino-1-azabiciclo[2.2.1]heptano en forma de la sal bis(hidro para-toluenosulfonato), descrita en detalle en el presente documento. Por ejemplo, el Int 6 puede oxidarse para dar el aldehído y tratarse con un reactivo organometálica para proporcionar el Int 20 usando procedimientos descritos en Tetrahedron (1999), 55, pág. 13899. El Int 20 puede convertirse en la amina usando procedimientos descritos para la síntesis de *exo*-3-amino-1-azabiciclo[2.2.1]heptano en forma de la sal bis(hidro para-toluenosulfonato). Una vez que se obtiene la amina, la sal deseada puede prepararse usando procedimientos convencionales.



Los esquemas se usaron para preparar exo-3-amino-1-azabicyclo[2.2.1]heptano. Sin embargo, las modificaciones analizadas son aplicables para preparar también el isómero *endo*.

N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept)-5-amina y 6-amina:



en el que Lv puede ser -CH₂Ph, -CH(Me)Ph, -OH, -OMe o -OCH₂Ph.

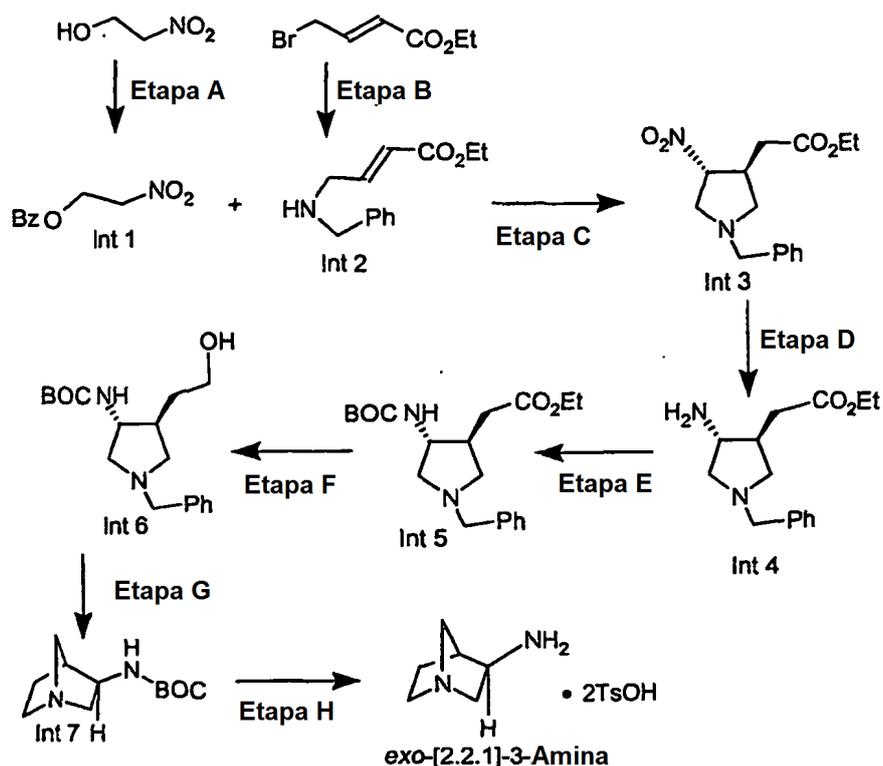
Los precursores de amina respectivos para Azabicyclo III y Azabicyclo IV pueden prepararse por reducción de una oxima o una imina de la N-2-azabicyclo[2.2.1]-heptanona correspondiente mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica (véase, J. Labelled Compds. Radiopharm., 53-60 (1995), J. Med. Chem. 988-995, (1998), Synth. Commun. 1895-1911 (1992), Synth. Comm. 2009-2015 (1996)). Las oximas pueden prepararse por tratamiento de las N-2-azabicyclo[2.2.1]heptanonas con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base. Las iminas pueden prepararse por tratamiento de las N-2-azabicyclo[2.2.1]heptanonas con una amina primaria en condiciones de deshidratación. Las N-2-azabicyclo[2.2.1]heptanonas pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (véase, Tet. Lett. 1419-1422 (1999), J. Med. Chem. 2184-2191 (1992), J. Med. Chem. 706-720 (2000), J. Org. Chem., 4602-4616 (1995)).

Un experto en la técnica también reconocerá que los procedimientos descritos para la reacción de la 1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina o la 1-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-amina no sustituidas (R_2 está ausente) se aplican igualmente a compuestos sustituidos (R_2 es distinto de H) (Azabicyclo es V y VI, respectivamente). El sustituyente R_2 puede introducirse como se conoce por un experto en la técnica a través de química de alquilación convencional. La exposición de 1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona o 1-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona a una base con impedimentos estéricos, tal como LDA (diisopropilamida de litio) en un disolvente, tal como THF o éter entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ seguido de la adición de un agente de alquilación ($R_2\text{Lv}$, en el que $\text{Lv} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTs}, \text{etc.}$) proporcionará, después de dejarse calentar a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ a ta seguido de un tratamiento acuoso, el compuesto deseado en forma de una mezcla de isómeros. La resolución cromatográfica (ultrarrápida, HPLC o HPLC quiral) proporcionarán las cetonas alquiladas purificadas deseadas. A partir de aquí, la formación de la oxima y la reducción posterior proporcionarán los estereoisómeros deseados.

Las tioamidas pueden prepararse a partir del tioéster requerido por desplazamiento directo del tioéster con un compuesto aminoazabicyclico. El tioéster puede prepararse como se describe en J. Organometallic Chem., 95-98 (1987). Un experto en la técnica identificará rápidamente que dichos compuestos también pueden prepararse directamente a partir de las amidas ilustradas en el presente documento por tratamiento directo con un reactivo, tal como reactivo de Lawesson (véase, Lawesson y col., en Bull. Soc. Chim. Belg., 229 (1978)) o P_4S_{10} (véase, Chem. Rev., 45 (1961)). Como alternativa, se puede hacer reaccionar un éster ditiocarboxílico con el compuesto aminoazabicyclo correspondiente para formar la misma tioamida.

Preparación de las Aminas:

Síntesis de *exo*-3-amino-1-azabicyclo[2.2.1]heptano como la sal bis(hidro para-toluenosulfonato):



Etapa A. Preparación de 2-(benciloxi)-1-nitroetano (Int 1).

Se añadió cloruro de benzoilo (14,9 ml, 128 mmol) a una solución agitada de nitroetano (9,2 ml, 128 mmol) en benceno seco (120 ml). La solución se calentó a reflujo durante 24 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con hexanos-EtOAc (80:20) proporcionó el Int 1 en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 68%): RMN^1H (CDCl_3) δ 8,0, 7,6, 7,4, 4,9, 4,8.

Etapa B. Preparación de E-4-(bencilamino)-2-butenoato de etilo (Int 2).

Se añadió E-4-bromo-2-butenoato de etilo (10 ml, 56 mmol, grado técnico) a una solución agitada de bencilamina (16 ml, 146 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se diluyó con éter (1 l). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x) y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con hexanos-EtOAc (70:30) proporcionó el Int 2 en forma de un aceite transparente (rendimiento del 62%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,4-7,2, 7,0, 6,0, 4,2, 3,8, 3,4, 2,1-1,8, 1,3.

Etapa C. Preparación de éster etílico del ácido *trans*-4-nitro-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinaacético (Int 3).

5 Una solución del Int 1 (6,81 g, 34,9 mmol) y el Int 2 (7,65 g, 34,9 mmol) en EtOH (70 ml) se agitó a ta durante 15 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con éter (100 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con hexanos-EtOAc (85:15) proporcionó el Int 3 en forma de un aceite transparente (rendimiento del 76%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,4-7,3, 4,8-4,7, 4,1, 3,8-3,6, 3,3-3,0, 2,7-2,6, 2,4-2,3, 1,2.

Etapa D. Preparación de éster etílico del ácido *trans*-4-amino-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinaacético (Int 4).

15 Una mezcla del Int 3 (3,28 g, 11,2 mmol) y RaNi (1,5 g) en EtOH (100 ml) se puso en una botella Parr y se hidrogenó durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno (317,16 kPa (46 psi)) a ta. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el Int 4 en forma de un aceite transparente (rendimiento del 100%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,3-7,2, 4,1, 3,6, 3,2, 3,0-2,9, 2,8, 2,8-2,6, 2,6-2,4, 2,30-2,2, 1,2.

Etapa E. Preparación de éster etílico del ácido *trans*-4-(1,1-dimetiletóxicarbonilamido)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinaacético (Int 5).

20 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,67 g, 16,8 mmol) a una solución agitada del Int 4 (2,94 g, 11,2 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) enfriado en un baño de hielo. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con hexanos-EtOAc (80:20) proporcionó el Int 5 en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 77%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,4-7,2, 5,1-4,9, 4,1, 4,0-3,8, 3,6, 3,2-3,0, 2,8-2,6, 2,5-2,4, 2,3-2,1, 1,4, 1,3.

Etapa F. Preparación de *trans* (terc-butoxicarbonilamino)-4-(2-hidroxietyl)-1-(N-fenilmetil) pirrolidina (Int 6).

25 Se añadió en pequeñas porciones polvo de LiAlH₄ (627 mg, 16,5 mmol) a una solución agitada del Int 5 (3,0 g, 8,3 mmol) en THF anhidro (125 ml) en un baño a -5 °C. La mezcla se agitó durante 20 min en un baño a -5 °C, después se inactivó por la adición secuencial de agua (0,6 ml), NaOH acuoso al 15% (p/v) (0,6 ml) y agua (1,8 ml). Se añadió K₂CO₃ anhidro en exceso, y la mezcla se agitó durante 1 h y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con EtOAc proporcionó el Int 6 en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 94%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,4-7,3, 5,3-5,2, 4,1-4,0, 3,9-3,7, 3,3-3,2, 2,8-2,7, 2,3-2,1, 1,7, 1,5.

35 El Int 6 es una mezcla racémica que puede resolverse por cromatografía usando una columna Diacel chiral pack AD. De los dos enantiómeros obtenidos de este modo, el enantiómero (+), [α]_D²⁵ +35 (c 1,0, MeOH), dio lugar a los compuestos finales exo-4-S enantioméricamente puros correspondientes, mientras que el enantiómero (-), [α]_D²⁵ -34 (c 0,98, MeOH), dio lugar a los compuestos finales exo-4-R enantioméricamente puros sin hacer cambios críticos de los procedimientos proporcionados en el presente documento.

Etapa G. Preparación de exo 3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (Int 7).

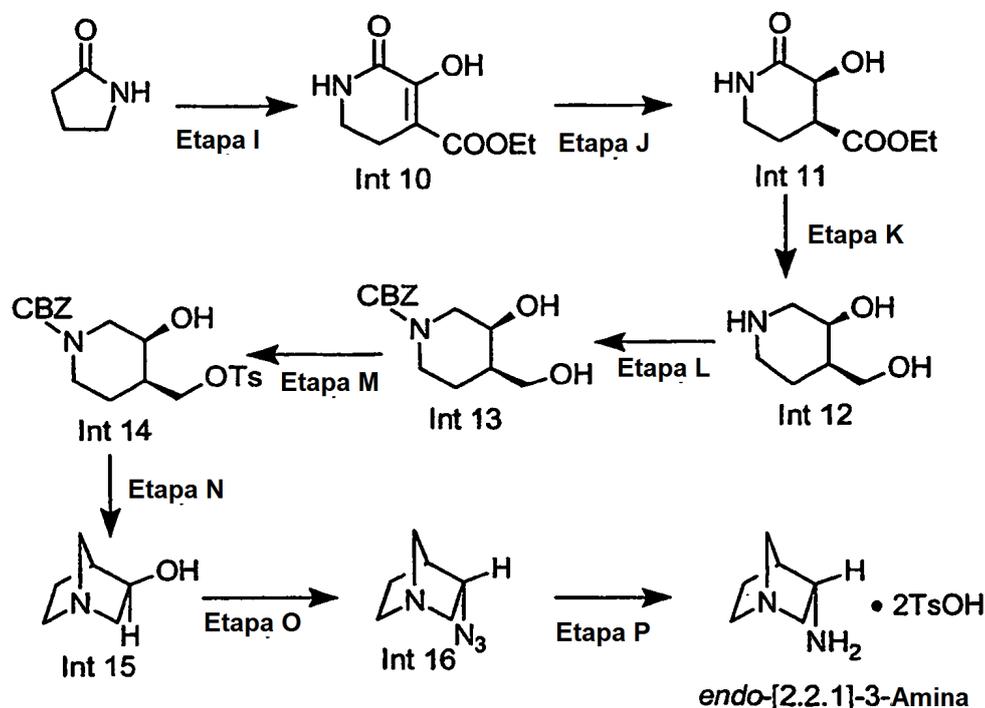
40 Se añadió TEA (8,0 g, 78,9 m ml) a una solución agitada del Int 6 (2,5 g, 7,8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y la reacción se enfrió en un baño de hielo-agua. Después, se añadió gota a gota CH₃SO₂Cl (5,5 g, 47,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min en un baño de hielo-agua. La mezcla de color amarillo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo varias veces con CH₂Cl₂ hasta que no quedó producto en la fase acuosa por TLC. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (85 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se transfirió a una botella Parr y se trató con catalizador de Pd al 10%/C (1,25 g). La botella se puso en una atmósfera de hidrógeno (365,42 kPa (53 psi)) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se añadió catalizador recién preparado (Pd al 10%/C, 1,25 g). La hidrogenólisis continuó durante una noche. El procedimiento se repitió tres veces más hasta que la hidrogenólisis se completó. La mezcla final se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con CHCl₃-MeOH-NH₄OH (90:9,5:0,5) proporcionó el Int 7 en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 46%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,6-5,5, 3,8-3,7, 3,3-3,2, 2,8-2,7, 2,0-1,8, 1,7-1,5, 1,5.

50 Etapa H. Preparación de exo-3-amino-1-azabicyclo[2.2.1]heptano bis(hidro-para-toluenosulfonato).

55 SE añadió ácido para-toluenosulfónico monohidrato (1,46 g, 7,68 mmol) a una solución agitada del Int 7 (770 mg, 3,63 mmol) en EtOH (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h seguido de refrigeración a ta. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó con EtOH frío, dando la exo-[2.2.1]-3-Amina (en forma de una mezcla racémica) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 84%): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,7, 7,3, 3,9-3,7, 3,7-3,3, 3,2, 2,4, 2,3-2,2, 1,9-1,8. Las aminas correspondientes pueden obtenerse usando el Int 6 resuelto,

dando exo-(4R)-[2.2.1]-3-Amina y exo-(4S)-[2-2,1]-3-Amina.

Síntesis de endo-3-amino-1-azabicyclo[2.2.1]heptano como la sal bis(hidro para-toluenosulfonato):



Etapa I. Preparación de 5-hidroxi-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-carboxilato de etilo (Int 10).

- 5 Se añadió EtOH absoluto (92,0 ml, 1,58 mol) a una suspensión agitada mecánicamente de etóxido potásico (33,2 g, 395 mmol) en tolueno seco (0,470 l). Cuando la mezcla estaba homogénea, se añadió 2-pirrolidinona (33,6 g, 395 mmol), y después se añadió mediante un embudo de adición una solución de oxalato de dietilo (53,1 ml, 390 mmol) en tolueno (98 ml). Después de que se completara la adición, se añadieron secuencialmente tolueno (118 ml) y EtOH (78 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió HCl acuoso (150 ml de una solución 6,0 M). La mezcla se agitó mecánicamente durante 15 min. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un residuo de color amarillo. El residuo se recrystalizó en EtOAc, proporcionando el Int 10 en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 38%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,4, 7,4, 4,3, 3,4, 2,6, 1,3.

Etapa J. Preparación de cis-3-hidroxi-2-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo (Int 11).

- 15 Una mezcla del Int 10 (15 g, 81 mmol) y rodio al 5% sobre carbono (2,0 g) en ácido acético glacial se puso en una atmósfera de hidrógeno (358,53 kPa (52 psi)). La mezcla se agitó durante 72 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el Int 11 en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 98%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,3, 4,2, 4,0-3,8, 3,4, 3,3-3,2, 2,2, 1,3.

Etapa K. Preparación de cis-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol (Int 12).

- 20 Se añadió en pequeñas porciones el Int 11 (3,7 g, 19,9 mmol) en forma de un sólido a una solución agitada de LiAlH₄ en THF (80 ml de una solución 1,0 M) en un baño de hielo-agua. La mezcla se calentó a ta, y después la reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua antes de añadir gota a gota agua (3,0 ml, 170 mmol) seguido de la adición secuencial de NaOH (3,0 ml de una solución al 15% (p/v)) y agua (9,0 ml, 500 mmol). Se añadió K₂CO₃ en exceso, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el Int 12 en forma de un polvo de color amarillo (rendimiento del 70%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,3, 4,1, 3,7, 3,5-3,2, 2,9-2,7, 2,5-2,3, 1,5, 1,3.

Etapa L. Preparación de cis-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Int 13).

- 30 Se añadió N-(benciloxi carboniloxi)succinimida (3,04 g, 12,2 mmol) a una solución agitada del Int 12 (1,6 g, 12,2 mmol) en NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. Las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre K₂CO₃ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el Int 13 en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 99%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,4-7,3, 5,2, 4,3, 4,1, 3,8-3,7, 3,0-2,8, 2,1, 1,9-1,7, 1,4.

Etapa M. Preparación de *cis*-3-hidroxi-4-[(4-metilfenil)sulfoniloximetil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (Int 14).

Se añadió cloruro de para-toluenosulfonilo (1,0 g, 5,3 mmol) a una solución agitada del Int 13 (3,6 g, 5,3 mmol) en piridina (10 ml) en un baño a -15 °C. La mezcla se agitó durante 4 h seguido de la adición de HCl (4,5 ml de una solución 6,0 M). Se añadió CH₂Cl₂ (5 ml). Las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el Int 14 en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 78%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,8, 7,4-7,2, 5,1, 4,3-4,2, 4,1, 3,9-3,8, 2,9-2,7, 2,4, 1,9, 1,6-1,3.

Etapa N. Preparación de *exo*-1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ol (Int 15).

Una mezcla del Int 14 (3,6 g, 8,6 mmol) y catalizador de Pd al 10%/C (500 mg) en EtOH (50 ml) se puso en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió NaHCO₃ sólido (1,1 g, 13 mmol), y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de K₂CO₃. La extracción continua de la fase acuosa usando un aparato de extracción líquido-líquido (18 h) seguido del secado de la fase orgánica sobre K₂CO₃ anhidro y la retirada del disolvente al vacío proporcionó el Int 15 en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 91%): RMN ¹H δ 3,8, 3,0-2,8, 2,6-2,5, 2,4-2,3, 1,7, 1,1.

Etapa O. Preparación de *endo*-3-azido-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (Int 16).

A una mezcla del Int 15 (1,0 g, 8,9 mmol) y trifenil fosfina (3,0 g, 11,5 mmol) en tolueno-THF (50 ml, 3:2) en un baño de hielo-agua se le añadieron secuencialmente una solución de ácido hidrazoico en tolueno (15 ml de aprox. una solución 2 M) y una solución de azadicarboxilato de dietilo (1,8 ml, 11,5 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h. La mezcla se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se descartaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 9 con una solución acuosa al 50% de NaOH. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con CHCl₃-MeOH-NH₄OH (92:7:1) proporcionó el Int 16 en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 41%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,1, 3,2, 2,8, 2,7-2,5, 2,2, 1,9, 1,5.

Etapa P. Preparación de *endo*-3-amino-1-azabicyclo[2.2.1]heptano bis(hidro-para-toluenosulfonato).

Una mezcla del Int 16 (250 mg, 1,8 mmol) y catalizador de Pd al 10%/C (12 mg) en EtOH (10 ml) se puso en una atmósfera de hidrógeno (103,42 Kpa (15 psi)). La mezcla se agitó durante 1 h a ta. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (10 ml) y se añadió ácido para-toluenosulfónico monohidrato (690 mg, 3,7 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó secuencialmente con EtOH frío y éter. El precipitado se secó al vacío, proporcionando *endo*-[2.2.1]-3-Amina en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 85%): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,7, 7,3, 4,2, 3,9, 3,6-3,4, 3,3-3,2, 2,4, 2,3, 2,1.

Preparación de la 3.2.1-Amina:

Las *exo*- y *endo*-1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-aminas se prepararon a partir de 1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (Thill, B. P., Aaron, H. S., J. Org. Chem., 4376-4380 (1968)) de acuerdo con el procedimiento general que se analiza en Lewin, A.H., y col., J. Med. Chem., 988-995 (1998).



Diclorhidrato de *exo*-1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (*exo*-[3.2.1]-Amina):

Una mezcla de clorhidrato de 1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (2,80 g, 17,3 mmol), etanol (25 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (1,56 g, 22,4 mmol) se trató con acetato sódico trihidrato (7,07 g, 51,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂, se trató con carbón, se filtró y se evaporó. El material resultante se recogió en 1-propanol (45 ml) y se calentó en un baño de aceite a 100 °C. La solución se trató con metal de sodio (6,4 g en porciones). El calentamiento continuó durante 3 h y la mezcla se enfrió a ta. Se añadió cuidadosamente agua y la fase orgánica se extrajo, se secó (MgSO₄), se filtró, se acidificó con MeOH/HCl(g) y se evaporó. Se añadió 2-propanol y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío, dando *exo*-[3.2.1]-Amina con un rendimiento del 49%. EM para C₇H₁₄N₂·(HCl)₂ (IEN) (M + H)⁺ m/z = 127.

Diclorhidrato de *endo*-1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (*endo*-[3.2.1]-Amina):

Una mezcla de clorhidrato de 1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (2,80 g, 17,3 mmol), etanol (25 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (1,56 g, 22,4 mmol) se trató con acetato sódico trihidrato (7,07 g, 51,2 mmol). La mezcla se agitó

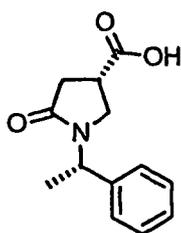
5 durante 3 h y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 , se trató con carbón, se filtró y se evaporó. La oxima resultante (3,1 mmol) se trató con ácido acético (30 ml) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) sobre PtO_2 (50 mg) durante 12 h. Después, la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en una cantidad mínima de agua (6 ml) y el pH se ajustó a >12 usando NaOH sólido. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se trató con HCl etéreo y se evaporó, dando endo-[3.2.1]-Amina.

1-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina:

Preparación de la 3R,5R-[3.2.1]-Amina:

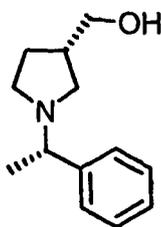
Esta amina también puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Ácido (3S)-1-[(S)-1-fenetil]-5-oxo-3-pirrolidina-carboxílico:



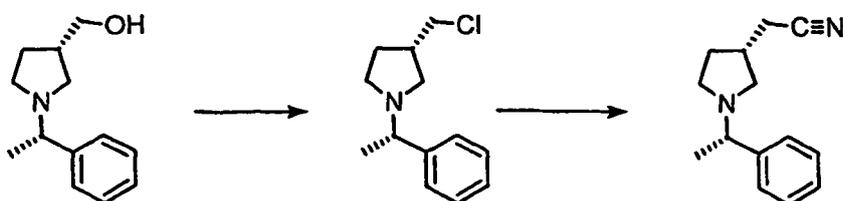
10 De acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (Nielsen y col., J. Med. Chem 1990, 70-77), una mezcla de ácido itacónico (123,17 g, 946,7 mmol) y (S-(-)- α -metil bencilamina (122,0 ml, 946,4 mmol) se calentaron (puros) en un baño de aceite a 160 °C durante 4 h. Después de la refrigeración, se añadió MeOH (~200 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se trató con EtOH (~700 ml) y se calentó usando un baño de vapor hasta que
15 quedaron ~450 ml de disolvente. Después de enfriar a ta, el sólido se recogió y se secó, proporcionando 83,2 g en forma de un sólido cristalino: $[\alpha]_D^{25} = -80$ (c 0,97, DMSO). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,66, 7,20-7,40, 5,23, 3,40-3,55, 3,10-3,25, 2,40-2,65, 1,45; EM (IE) m/z 233 (M+).

(3S)-1-[(S)-1-Fenetil]-3-(hidroximetil)pirrolidina:



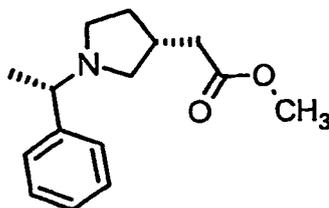
20 Se añadió en pequeñas porciones una suspensión de ácido (3S)-1-[(S)-1-fenetil]-5-oxo-3-pirrolidina-carboxílico (82,30 g, 352,8 mmol) en Et_2O (200 ml) a una suspensión de LiAlH_4 (17,41 g, 458,6 mmol) en Et_2O (700 ml). La mezcla comenzó a calentarse a reflujo durante la adición. El embudo de adición que contenía la suspensión se aclaró con Et_2O (2 x 50 ml), y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 2 h más y se dejó en primer
25 lugar enfriar a ta y después se enfrió adicionalmente usando un baño de hielo. La mezcla se trató cuidadosamente con H_2O (62 ml). El precipitado resultante se filtró, se aclaró con Et_2O y se desechó. El filtrado se concentró, dando un aceite de color amarillo. Cuando se añadió EtOAc al aceite, comenzó a formarse un sólido. Después, se añadió hexano, la mezcla se filtró y el sólido se secó, proporcionando 43,3 g. $[\alpha]_D^{25} = -71$ (c 0,94, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,45, 3,60-3,70, 3,40-3,60, 3,19, 3,05-3,15, 2,35-2,55, 2,25-2,35, 1,95-2,10, 1,75-1,90, 1,42; EMAR (FAB) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ (MH+) 206,1545, observado 206,1532.

30 (3R)-1-[(S)-1-Fenetil]-3-(cianometil)pirrolidina:



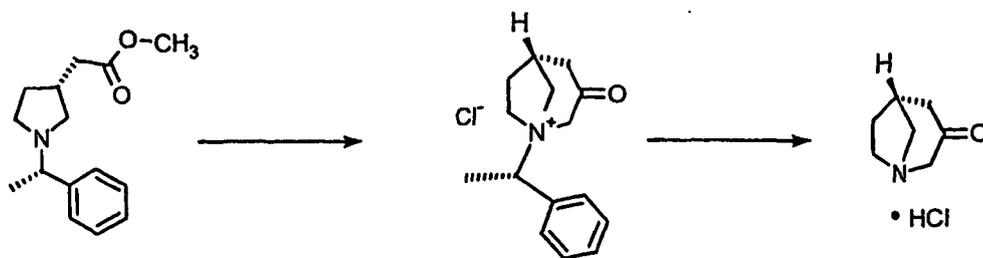
Una solución de (3S)-1-[(S)-1-fenetil]-3-(hidroximetil)pirrolidina (42,75 g, 208,23 mmol) en cloroformo (350 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂. La solución se trató gota a gota con una solución de cloruro de tionilo (41,8 ml, 573 mmol) en cloroformo (40 ml) durante 45 min. La mezcla se agitó durante 30 min más, se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (~200 ml) y se añadió NaOH 1 N hasta un pH - 8 (papel de pH). Se añadió una pequeña porción (~50 ml) de NaHCO₃ sat. y la mezcla básica se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando 46,51 g de (3S)-1-[(S)-1-fenetil]-3-(clorometil)pirrolidina: EM (IEN+) *m/z* 224,2 (MH⁺). El cloruro (46,35 g, 208,0 mmol) se transfirió a un matraz, se añadió DMSO (200 ml) y la solución se trató con NaCN (17,84 g, 363,9 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de N₂ en un baño de aceite a 100 °C durante una noche y se enfrió. La mezcla de color pardo se vertió en H₂O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml en porciones). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (6 x ~50 ml) y salmuera (~100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando 40,61 g de un aceite: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,40, 3,26, 2,70-2,85, 2,40-2,60, 2,27, 2,10-2,20, 1,50-1,70, 1,41; EM (IEN+) para *m/z* 215,2 (M+H⁺).

(3R)-1-[(S)-1-feniletíl]pirrolidina-3-acetato de metilo:

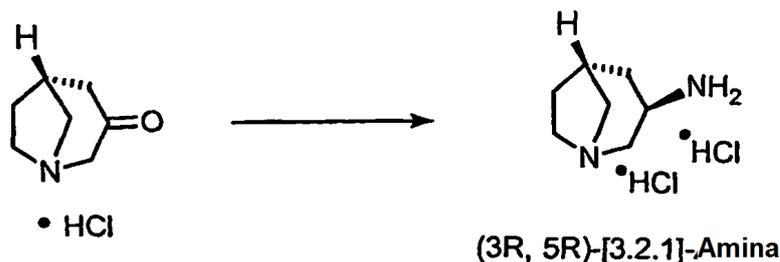


Se añadió cuidadosamente cloruro de acetilo (270 ml, 3,8 mol) a un matraz que contenía metanol frío (0 °C) (1100 ml). Después de que se completara la adición, la solución ácida se agitó durante 45 min (0 °C) y después se añadió (3R)-1-[(S)-1-feniletíl]-3-(cianometil)pirrolidina (40,50 g, 189,0 mmol) en metanol (200 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 100 h a ta. La suspensión resultante se concentró. Se añadió agua (~600 ml), la mezcla se agitó durante 45 min y después el pH se ajustó (se hizo básico) a través de la adición de ~700 ml de NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron a través de celite y se concentraron, dando 36,86 g en forma de un aceite: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,40, 3,69, 3,30-3,40, 2,85-2,95, 2,40-2,70, 2,00-2,20, 1,10-1,65; EM (IEN+) *m/z* 248,2 (M+H⁺).

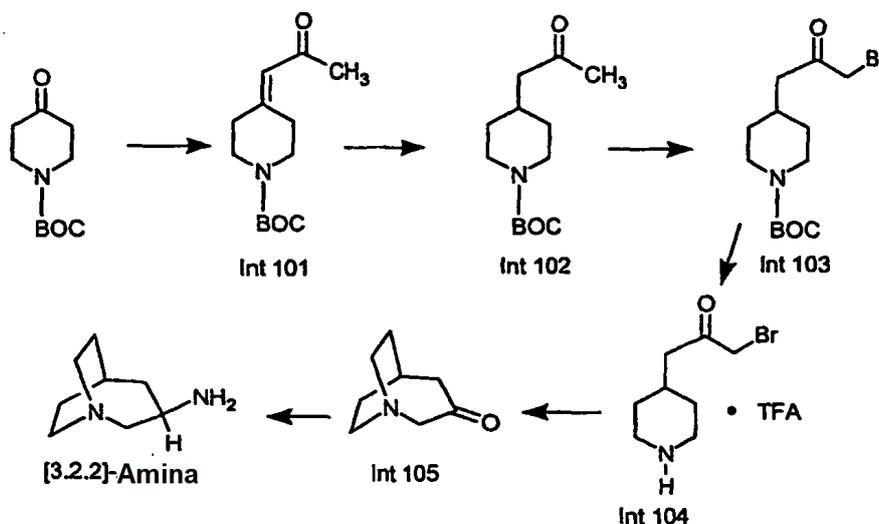
Clorhidrato de (5R)-1-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona:



Una solución de (3R)-1-[(S)-1-feniletíl]pirrolidina-3-acetato de metilo (25,72 g, 104,0 mmol) en THF (265 ml) se enfrió en una atmósfera de N₂ en un baño de CO₂/acetona. Después, se añadió ICH₂Cl (22,7 ml, 312,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de diisopropilamida de litio 2,0 M (heptano/THF/etilbenceno, 156 ml, 312 mmol) durante 30 min. La temperatura interna alcanzó un máximo de -40 °C durante esta adición. Después de 1 h, se añadió NH₄Cl sat. (100 ml) y la mezcla se dejó calentar a ta. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La espuma resultante se sometió a cromatografía (300 g de SiO₂, CHCl₃-MeOH-NH₄OH (89:10:1) seguido de CHCl₃-MeOH (3:1). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron, proporcionando cloruro de (5R)-3-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]-1-azoniabicyclo[3.2.1]octano (10,12 g) en forma de una espuma (EM (IEN+) *m/z* 230,1 (M+H⁺)). Esta espuma (10,1 g, 38 mmol) se recogió en MeOH (500 ml), se añadió Pd al 10%(C) (3,0 g) y la mezcla se hidrogenó (310,26 kPa (45 psi)) durante una noche. La mezcla se filtró y se sometió de nuevo a las condiciones de reducción (9,1 g, Pd al 10%/C, 344,74 kPa (50 psi)). Después de 5 h, el análisis por TLC indicó el consumo del cloruro de (5R)-3-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]-1-azoniabicyclo[3.2.1]octano. La mezcla se filtró, se concentró y se trituró (mínimo/PrOH), dando 3,73 g en dos extracciones, en forma de un sólido: [α]_D²⁵ = 33 (c 0,97, DMSO); EMAR (FAB) calc. para C₇H₁₁NO (M+H⁺) 126,0919, observado 126,0937.

Diclorhidrato de (3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina:

En un matraz que contenía clorhidrato de (5R)-1-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (3,64 g, 22,6 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,04 g, 29,4 mmol) y etanol (130 ml) se añadió acetato sódico trihidrato (9,23 g, 67,8 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se filtró y se concentró. El sólido de color blanco resultante se recogió en *n*-propanol (100 ml) y se añadió sodio (~13,6 g, 618 mmol) en 20-25 porciones. La reacción comenzó espontáneamente a calentarse a reflujo, y la reacción se calentó en un baño de aceite (100 °C). La adición se completó en ~20 min y la mezcla solidificó después de ~40 min. El baño de aceite se retiró y se añadió *n*-propanol (2 x 25 ml) disolviendo el metal de sodio restante. La mezcla se inactivó cuidadosamente a través de la adición gota a gota de H₂O (100 ml). Se añadió NaCl ac. saturado (20 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se trató con MeOH/HCl recién preparado y se concentró. El sólido resultante se trituró con 30 ml de EtOH, se filtró y se secó al vacío, proporcionando 3,51 g en forma de un sólido de color blanco: $[\alpha]_D^{25} = -3$ (c 0,94, DMSO); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,60-3,80, 2,95-3,10, 2,65-2,75, 1,90-2,15, 1,70-1,90; EMAR (FAB) calc. para C₇H₁₄N₂ (M+H⁺) 127,1235, observado 127,1235.

15 Preparación de 1-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-amina bis(4-metilbencenosulfonato) ([3.2.2]-Amina)**Preparación de 4-(2-oxopropilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Int 101):**

Se lavó hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 2,01 g, 50,2 mmol) con pentano (3 x) y se suspendió en THF seco (40 ml). La solución se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota (2-oxopropil)fosfonato de dietilo (9,75 g, 50,2 mmol). Después de que se completara la adición, la solución se calentó a ta y se agitó durante 30 min. Se añadió en porciones 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (5,0 g, 25,1 mmol) durante 10 min seguido de agitación a ta durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de dilución con éter. La fase orgánica se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró, dando un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con hexanos-éter (60:40) dio 4,5 g (75%) del Int 101 en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,2, 3,5, 3,4, 2,9, 2,3, 2,2, 1,5.

Preparación de 4-(2-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Int 102):

Una mezcla del Int 101 (4,5 g, 19 mmol) y paladio al 10% sobre carbono activado (450 mg) en EtOH (150 ml) se puso en una botella Parr y se hidrogenó durante 5 h a 344,74 kPa (50 psi). La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando 4,3 g (94%) del Int 102 en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,1, 2,8, 2,4, 2,2, 2,0, 1,7, 1,5, 1,1.

Preparación de 4-(3-bromo-2-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Int 103):

5 A una solución agitada de hexametildisililamida de litio en THF (20, 0 ml, 1,0 M) en un baño a -78 °C se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (11,0 ml, 86,4 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min seguido de la adición gota a gota del Int 102 (3,21 g, 13,3 mmol) en una solución de THF (50 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se calentó a 0 °C en un baño de hielo-agua y se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (5,25 g, 14,0 mmol). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 min seguido de la adición de agua y éter. La fase acuosa se lavó con éter, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con hexanos-éter (60:40) dio 2,2 g (52%) del Int 103 en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,2-4,1, 3,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,1-2,0, 1,7, 1,5, 1,2-1,1,2.

Preparación de trifluoroacetato de 1-bromo-3-piperidin-4-ilacetona (Int 104):

15 A una solución agitada del Int 103 (2,2 g, 6,9 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) en un baño de hielo-agua se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Los volátiles se retiraron al vacío, proporcionando 2,0 g (87%) del Int 104 en forma de un residuo de color amarillo: EM (IEN) para C₈H₁₅BrNO [M+H]⁺ m/e 220.

Preparación de 1-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-ona (Int 105):

20 A una solución agitada de DIEA (13 ml) en acetonitrilo (680 ml) a la temperatura de reflujo se le añadió una solución del Int 104 (2,0 g, 6,0 mmol) en acetonitrilo (125 ml) durante un periodo de 4 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla se mantuvo a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo restante se repartió entre una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y CHCl₃-MeOH (90:10). La fase acuosa se extrajo con CHCl₃-MeOH (90:10), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La elución con CHCl₃-MeOH-NH₄OH (95:4,5:0,5) dio 600 mg (72%) del Int 105 en forma de un sólido transparente: RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,7, 3,3-3,2, 3,1-3,0, 2,7, 2,3, 2,0-1,8.

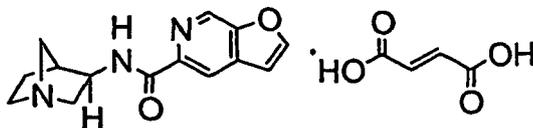
30 A una mezcla agitada del Int 105 (330 mg, 2,4 mmol) y acetato sódico-trihidrato (670 mg, 4,8 mmol) en EtOH (6,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (200 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color amarillo. A una solución del sólido (350 mg, 2,3 mmol) en n-propanol (30 ml) a la temperatura de reflujo se le añadió en pequeñas porciones metal de sodio (2,0 g, 87 mmol) durante 30 min. El calentamiento a reflujo continuó durante 2 h. La solución se enfrió a ta y se añadió salmuera. La mezcla se extrajo con n-propanol, y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ y los sólidos restantes se filtraron. El filtrado se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido transparente. A una solución agitada del sólido (320 mg, 2,3 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (875 mg, 4,6 mmol). La solución se calentó en un baño de agua a 45 °C durante 30 min seguido de la concentración del disolvente, proporcionando 710 mg (62%) de [3.2.2]-Amina en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,7, 7,3, 4,1-3,9, 3,6-3,4, 2,6-2,5, 2,4, 2,2-2,1, 2,1-2,0, 1,9.

Resolución de estereoisómeros:

40 La amina puede acoplarse para formar las amidas o tioamidas apropiadas en forma de una mezcla racémica. Después, la mezcla racémica puede resolverse por cromatografía usando columnas quirales o HPLC quiral, técnicas ampliamente conocidas en la técnica, para proporcionar los enantiómeros 3(R) y 3(S) resueltos necesarios de dichas amidas o tioamidas.

45 Los siguientes ejemplos se proporcionan como ejemplos y no pretenden limitar el alcance de esta invención a únicamente los ejemplos proporcionados y los compuestos nombrados. Además, las sales preparadas en los ejemplos son únicamente ejemplares y no pretenden limitar la invención. Cualquier sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse por un experto en la técnica. Además, el nombre de los estereoisómeros específicos es por motivos de ilustración y la falta de nombre de los estereoisómeros específicos es por motivos de simplificación, y ningún método de nomenclatura pretende limitar en ningún modo el alcance de la invención. La invención incluye los siguientes ejemplos en forma estereoisomérica pura en todos los centros ópticamente activos o en forma de mezclas racémicas.

55 Además, los ejemplos proporcionados se realizan usando una amina específica como se indica en los ejemplos. Sin embargo, cualquier amina desvelada puede usarse sin hacer cambios críticos pero partiendo de la amina apropiada. Por lo tanto, la estereoespecificidad del compuesto resultante no se representa y puede no indicarse. Sin embargo, el alcance de esta invención incluye los diferentes estereoisómeros como se describen en el presente documento, así como mezclas racémicas.

Acoplamiento de la amina con el ácido requerido:**Ejemplo 1(i):** Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida-fumarato:

5 Se pusieron 2-cloro-3-piridinol (20,0 g, 0,154 mol), NaHCO₃ (19,5 g, 0,232 mol, 1,5 equiv.) y 150 ml de agua en un matraz. El matraz se puso en un baño de aceite a 90 °C, y después de 5 min, se añadió en seis dosis desiguales formaldehído acuoso al 37% (40,5 ml, 0,541 mol, 3,5 equiv.) en el siguiente orden: 12 ml, 3 x 8 ml, después 2,2 ml todos en intervalos de 90 min y después el final de 2,3 ml después de agitar la reacción durante 15 h a 90 °C. La reacción se agitó a 90 °C durante 4 h más y después se enfrió colocando el matraz en un baño de hielo. Después, el pH de la reacción se ajustó a 1 usando HCl 6 N. La reacción se agitó durante 1,5 h en un baño de hielo permitiendo la formación de un sólido no deseado. El sólido no deseado se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo siete veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, en el matraz se añadió tolueno, se retiró al vacío para destilar azeotrópicamente agua, después se añadió CH₂Cl₂ y se retiró al vacío, obteniendo 2-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinol (C1) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 81%) lo suficientemente puro para la reacción posterior. EM (IE) para C₆H₆ClNO₂, m/z: 159 (M)+.

15 Se añadieron C1 (116 g, 72,7 mmol) y NaHCO₃ (18,3 g, 218 mmol) a 200 ml de H₂O. La mezcla se agitó hasta que se hizo homogénea, el matraz se puso en un baño de hielo, se añadió yodo (19,4 g, 76,3 mmol) y la reacción se agitó durante el fin de semana a ta. El pH de la mezcla se ajustó a 3 con NaHSO₄ 2 N y la mezcla se extrajo con 4 x 50 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color amarillo. El sólido en bruto se lavó con EtOAc, proporcionando 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-yodo-3-piridinol (C2) en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 62%), y el filtrado se concentró en un pequeño volumen y se sometió a cromatografía sobre 250 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con 2,5:4,5:4:0,1 de EtOAc/CH₂Cl₂/hexano/ácido acético, proporcionando más cantidad de C2 puro (rendimiento del 12%). EM (IE) para C₆H₅ClINO₂, m/z: 285(M)+.

25 Se combinó C2 (13,9 g, 48,6 mmol) con trimetilsililacetileno (9,6 ml, 68 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1,02 g, 1,46 mmol) y yoduro cuproso (139 mg, 0,73 mmol) en 80 ml de CHCl₃/40 ml de THF en una atmósfera de N₂. Se añadió TEA (21 ml, 151 mmol), la reacción se agitó 3 h a ta y se diluyó con 200 ml de CHCl₃. La mezcla se lavó con 2 x 150 ml de HCl al 5% y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con 2 x 50 ml de CHCl₃. La fase orgánica combinada se lavó con 100 ml de NaCl saturado al 50%, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un aceite de color ámbar. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 350 g de gel de sílice (malla 230-400), eluyendo con EtOAc al 35%/hexano, proporcionando 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-[(trimetilsilil)etilil]-3-piridinol (C3) en forma de un sólido de color dorado (rendimiento del 92%). EM (IE) para C₁₁H₁₄ClNO₂Si, m/z: 255(M)+.

35 En un matraz se añadieron C3 (7,9 g, 31,2 mmol) y yoduro cuproso (297 mg, 1,6 mmol) en 60 ml de EtOH/60 ml de TEA. La reacción se puso en un baño de aceite a 70 °C durante 3,5 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 100 ml de HCl al 5% y CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 6,5 g de un sólido en bruto de color ámbar. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 300 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con EtOAc al 30-40%/hexano. Se identificaron dos conjuntos de fracciones con dos compuestos deseados diferentes por TLC/UV. Los dos compuestos se eluyeron por separado. La primera agrupación de elución se combinó y se concentró, proporcionando [7-cloro-2-(trimetilsilil)furo[2,3-c]piridin-5-il]metanol (C5) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 46%). La agrupación de elución posterior de fracciones se combinó y se concentró, proporcionando (7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C4) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 27%). EM (IE) para C₈H₆ClNO₂, m/z: 183 (M)+ para C4. EMAR (FAB) calculado para C₁₁H₁₄ClNO₂Si m/z: 255,0482, observado 255,0481 para C5.

45 Se pusieron C5 (1,05 g, 4,1 mmol) y catalizador de Pd al 10%/C (1,05 g) en 20 ml de EtOH absoluto. Se añadió ciclohexeno (4 ml, 40,1 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h y después se filtró a través de celite. La torta de filtro se lavó con 1:1 de EtOH/CH₂Cl₂, y el filtrado se concentró, dando un sólido de color amarillo pálido. El residuo se repartió entre 40 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se concentró al vacío, dando un aceite de color pálido (1,04 g). El aceite de color pálido se sometió a cromatografía sobre 50 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con EtOAc al 50-70%/hexano, proporcionando 5-hidroximetil-2-trimetilsilil-furo[2,3-c]piridina (C14) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 90%). EM (IE) para C₁₁H₁₅NO₂Si, m/z: 221(M)+.

50 Se disolvió C14 (770 mg, 3,48 mmol) en 10 ml de MeOH. Se añadió NaOH 2 N (3 ml, 6 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h a ta. La solución se concentró al vacío, dando un residuo. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y se extrajo con 4 x 10 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre K₂CO₃ anhidro, se filtró y se concentró

al vacío, proporcionando furo[2,3-c]piridin-5-il metanol (C16) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 90%). Análisis calculado para C₈H₇NO₂: C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39, Encontrado: C, 64,60; H, 4,56; N, 9,44.

5 Se disolvió cloruro de oxalilo (685 μ l, 7,8 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ en un matraz seco en una atmósfera de N₂. El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona, se añadió gota a gota DMSO (1,11 ml, 15,6 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió C16 (1,0 g, 6,7 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y la reacción se agitó 30 min a -78 °C. Se añadió TEA (4,7 ml, 33,5 mmol), la reacción se dejó calentar a ta, se agitó durante 1 h y se lavó con 25 ml de NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre K₂CO₃ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color naranja. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 50 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con EtOAc al 33%/hexano, proporcionando furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C17) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 86%). EM (IE) para C₈H₅NO₂, m/z: 147 (M)+.

10 Se disolvió C17 (850 mg, 5,8 mmol) en 10 ml de DMSO. Se añadió KH₂PO₄ (221 mg, 1,6 mmol) en 3 ml de H₂O, después se añadió NaClO₂ (920 mg, 8,2 mmol) en 7 ml de H₂O, y la reacción se agitó durante 3 h a ta. La reacción se diluyó con 25 ml de agua, el pH se ajustó a 10 con NaOH 2 N, y la mezcla se extrajo con 3 x 20 ml de éter. La fase de éter combinada se desechó. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3,5 con HCl acuoso al 10% y se extrajo con 13 x 10 ml de MeOH al 10%/CH₂Cl₂. La fase orgánica de MeOH/CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite de color pálido. El DMSO residual se retiró en una corriente de N₂ a ta, proporcionando una pasta de color blanco. La pasta se disolvió en MeOH y se concentró a sequedad. El sólido de color blanco se lavó con éter y se secó, proporcionando ácido furo[2,3-c]piridin-5-carboxílico en bruto (C18) (rendimiento del 94%). EM (IEN) para C₈H₅NO₃, 162,8 (M-H)-.

20 Etapa 1a. Preparación de la Carboxamida:

A una solución agitada de ácido furo[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C18) (294 mg, 1,80 mmol) en THF seco-DMF (12 ml, 5:1) se le añadió DIEA (956 μ l, 5,49 mmol) seguido de exo-(4S)-[2.2.1]-3-Amina (747 mg, 1,64 mmol). La solución se enfrió con un baño de hielo antes de añadir HATU (684 mg, 1,80 mmol). La solución se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo restante se repartió entre una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y 9:1 de CHCl₃-MeOH. La fase acuosa se extrajo con 9:1 de CHCl₃-MeOH, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la carboxamida deseada en forma de un sólido de color amarillo claro (420 mg, 100%): EM para C₁₄H₁₆N₃O₂ (IEN) m/e 258 (M+H).

Etapa 1b. Preparación de la sal fumarato.

30 A una solución agitada del producto de la Etapa 1a (200 mg, 0,78 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió una solución caliente de ácido fumárico (90 mg, 0,78 mmol) en IPA (2 ml). La mezcla se agitó durante 30 min en un baño de agua a 50 °C. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo restante se disolvió en acetona (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta. El precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con acetona. El sólido se secó al vacío durante una noche, dando 156 mg (54%) del Ejemplo 1(i) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,9, 8,5, 8,1, 7,1, 6,7, 4,3, 3,7, 3,6, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 2,2, 1,9.

Ejemplo 1(i-b): Exo-4(R)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida, usando exo-(4R)-[2.2.1]-3-Amina: RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,9, 8,5, 8,1, 7,1, 6,7, 4,3, 3,7, 3,6, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 2,2, 1,9.

Ejemplo 1(i-c): Exo-(racémico)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida, usando exo-[2.2.1]-3-Amina.

40 **Ejemplo 1(i-d):** (+)-N-[endo-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida y

Ejemplo 1(i-e) (-)-N-[endo>-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida:

45 A una solución agitada de ácido furo[2,3-c]piridin-5-carboxílico (400 mg, 0,877 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron DIEA (626 μ l, 3,59 mmol) y endo-[2.2.1]-3-Amina (175 mg, 0,877 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió en una porción HATU (333 mg, 0,877 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y CHCl₃. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando 230 mg de un sólido. La mezcla racémica se resolvió por cromatografía usando una columna Chiralcel OJ. Las amidas se convirtieron en sus formas de sal fumarato como se ha descrito en la Etapa 1b. El enantiómero (+) ([α]_D²⁵ 31 (c 0,28, MeOH)) dio lugar al Ejemplo 1-d, y el enantiómero (-) ([α]_D²⁵ -31 (c 0,30, MeOH)) dio lugar al Ejemplo 1-e. Para el Ejemplo 1-d: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94, 8,46, 8,14, 7,13, 6,71, 4,75-4,70, 3,86-3,79, 3,48-3,42, 3,28-3,21, 2,21-2,03.

Ejemplo 1(i-f): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

55 **Ejemplo 1(ii):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 1(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida:

Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

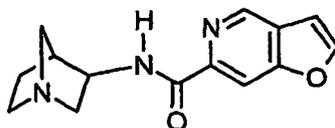
Ejemplo 1(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida:

5 Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 1(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida: El rendimiento del acoplamiento fue del 70%. EMAR (FAB) calc. para $C_{15}H_{17}N_3O_2$ (MH⁺) 272,1399, observado 272,1413.

10 **Ejemplo 1(vi):** N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida-fumarato: El Ejemplo 1(vi) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,9, 8,4, 8,1, 7,1, 6,7, 4,8-4,7, 3,8, 3,7-3,6, 3,5-3,3, 2,4, 2,2-2,0.

Ejemplo 2(i): W-[(exo-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida:



15 Se disolvió 3-bromofurano (8,99 ml, 100,0 mmol) en DMF (8,5 ml), se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con POCl₃ (9,79 ml, 105,0 mmol), se agitó durante 1 h a TA y después se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se vertió sobre hielo (1 kg) y se neutralizó a pH 9 con K₂CO₃ sólido. La mezcla se agitó durante 1 h, se extrajo con Et₂O (3 x 500 ml), se secó sobre K₂CO₃ y se concentró, dando un aceite de color pardo oscuro. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 600 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 6%/hexano (4 l), EtOAc al 8%/hexano (2 l), EtOAc al 10%/hexano (1 l), y finalmente EtOAc al 20%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando 14,22 g (81%) de 3-bromo-2-furaldehído en forma de un aceite de color amarillo. EM (IE) *m/z*: 174 (M⁺).

20 Se combinó 3-bromo-2-furaldehído (14,22 g, 81,3 mmol) con etilenglicol (6,55 ml, 117,4 mmol) y ácido para-tolueno sulfónico monohidrato (772 mg, 4,06 mmol) en benceno (200 ml) y se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark durante 5 h. Se añadió más cantidad de etilenglicol (1,64 ml, 29,41 mmol) y benceno (150 ml) y la solución se calentó durante 2 h más. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ saturado y se agitó durante 0,5 h. Las fases se separaron y los productos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando un aceite de color pardo (18,8 g). El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 700 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 15%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando 16,45 g (92%) de 2-(3-bromo-2-furil)-1,3-dioxolano en forma de un aceite de color amarillo-naranja. EM (IE) *m/z*: 218 (M⁺).

30 Se disolvió 2-(3-bromo-2-furil)-1,3-dioxolano (438 mg, 2,0 mmol) en Et₂O (5 ml) en un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con terc-butil litio (2,59 ml, 4,4 mmol) y se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota DMF (178 µl, 2,3 mmol) en Et₂O (2 ml), la mezcla se agitó durante 4 h a -78 °C y después se trató con ácido oxálico dihidrato (504 mg, 4,0 mmol) seguido de agua (2 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando un aceite de color amarillo. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 12 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 15%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando 228 mg (68%) de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-furaldehído en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IE) *m/z*: 168 (M⁺).

35 Se combinó 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-furaldehído (2,91 g, 17,31 mmol) con ácido fórmico (17 ml, 451 mmol) y agua (4,25 ml) y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se transfirió lentamente en una solución de NaHCO₃ (45 g, 541 mmol) en agua (600 ml) y después se agitó durante 0,5 h. Se añadió EtOAc (200 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando un aceite de color amarillo (3,28 g). El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 90 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 20%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, proporcionando 2,45 g de furan-2,3-dicarbaldehído contaminado ligeramente con diformiato de etilenglicol en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,00 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,49 (s, 1H) ppm.

50

5 Se disolvió (acetilamino)(dimetoxifosforil)acetato de metilo (2,34 g, 9,8 mmol) en CHCl_3 (40 ml), se trató con DBU (1,46 ml, 9,8 mmol), se agitó durante 5 min y después se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de furan-2,3-dicarbaldehído (1,65 g, 8,9 mmol) en CHCl_3 (80 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 h según el baño de refrigeración expira después de 5,5 h a TA y finalmente durante 24 h a 50 °C. La mezcla se concentró al vacío, dando un sólido oleoso de color amarillo (6,66 g). El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 100 g de gel de sílice relleno en suspensión convencional, eluyendo con EtOAc al 65%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando 1,30 g (82%) de furo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo. EM (IE) m/z : 177 (M+).

10 Se disolvió furo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de metilo (1,55 g, 8,74 mmol) en MeOH (30 ml) y H_2O (15 ml), se trató con NaOH 3 N (6,4 ml) y se agitó a TA durante 7 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en H_2O (10 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. La solución se concentró a sequedad, se suspendió en una cantidad más pequeña de agua (7 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración (lote A). El filtrado se concentró, se trituro con agua (3 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración (lote B). El filtrado del lote B se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional en forma de una mezcla ácido/sal (lote C). Ambos lotes A y B se secaron en una estufa de vacío a 50 °C durante 18 h, proporcionando 690 mg (48%) para el lote A y 591 mg (42%) para el lote B de ácido furo[3,2-c]piridin-6-carboxílico en forma de sólidos de color amarillo. EM (IQ) m/z : 164 (M + H+).

Los Ejemplos 2(i), 2(i-a), 2(ii), 2 (iii), 2(iv) y 2(vi) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento descritos en el presente documento, sin hacer cambios críticos.

Ejemplo 2(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida.

20 **Ejemplo 2(ii):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida.

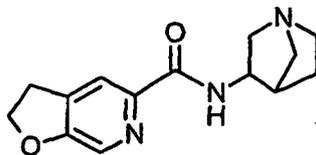
Ejemplo 2(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 2(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 2(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida: El rendimiento para el acoplamiento fue del 94%. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30, 8,75-8,80, 8,35-8,45, 7,35-7,45, 4,65-4,80, 3,25-3,80, 2,85-2,95, 2,30-2,45, 2,10-2,25, 1,95-2,10.

Ejemplo 2(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 3(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]-hept-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



30 Se disolvió cloruro de oxalilo (3,1 ml, 35 mmol) en 200 ml de CH_2Cl_2 en un matraz secado en una atmósfera de N_2 . El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona a -78 °C, se añadió gota a gota DMSO (4,95 ml, 70 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió (7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C4) (5,5 g, 30 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 y la reacción se agitó 30 min a -78 °C. Después, se añadió TEA (21,3 ml, 153 mmol). La reacción se agitó 30 min en el baño de hielo seco/acetona, un baño de hielo reemplazó el baño de hielo seco/acetona, la reacción se agitó durante 1 h y se lavó con 100 ml de 1:1 de NaCl saturado/ NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre K_2CO_3 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C6) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 97%). EM (IE) para $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_2$ m/z : 181 (M)+.

40 Se disolvió C6 (3,0 g, 16,5 mmol) en 40 ml de DMSO. Se añadió KH_2PO_4 (561 mg, 4,1 mmol) en 6,5 ml de H_2O , después se añadió NaClO_2 (2,6 g, 23,1 mmol) en 24 ml de H_2O y la reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con 200 ml de H_2O , el pH se ajustó a 9 con NaOH 2 N y cualquier aldehído restante se extrajo en 3 x 50 ml de éter. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl acuoso al 10% y se extrajo con 4 x 50 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco. El sólido se lavó con éter y se secó, proporcionando ácido 7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C7) (rendimiento del 55%). EM (IQ) para $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_3$, m/z : 198 (M+H).

45 Se disolvió C7 (980 mg, 4,98 mmol) en 75 ml de MeOH que contenía 500 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono en una botella agitadora Parr de 250 ml. La mezcla de reacción se hidrogenó a 137,90 kPa (20 psi) durante 24 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH y se cargó sobre 20 ml de una resina de intercambio iónico Dowex 50W-X2 (forma de hidrógeno) que se había prelavado con MeOH. La columna se eluye con 50 ml de MeOH seguido de 150 ml de TEA

al 5% en MeOH, proporcionando ácido 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C8) (rendimiento del 74%). EMAR (FAB) calculado para $C_8H_7NO_3+H$: 166,0504, observado 166,0498 (M+H).

Ejemplo 3(i-a): puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento usando C8.

- 5 Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 3(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 3(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

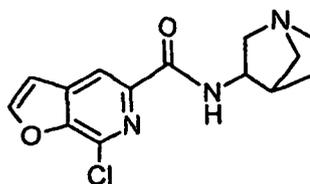
Ejemplo 3(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

- 10 **Ejemplo 3(iv):** N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 3(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 3(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 4(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



- 15 El Ejemplo 4(i) puede obtenerse acoplando la exo-[2.2.1]-3-Amina o la endo-[2.2.1]-3-Amina con ácido 7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C7).

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 4(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

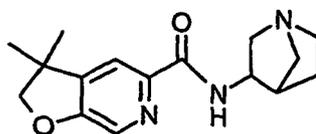
- 20 **Ejemplo 4(ii):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 4(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 4(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 4(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 5(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



- 25 Se disolvió 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-yodo-3-piridinol (C2) (6,3 g, 22 mmol) en 30 ml de DMF en un matraz seco en una atmósfera de N_2 . El matraz se puso en un baño de hielo y se añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (880 mg, 22 mmol). La reacción se agitó 30 min mientras el matraz se mantuvo en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró durante 30 min y después el matraz se puso de nuevo en el baño de hielo para enfriar la reacción. Se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (23,1 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con 150 ml de EtOAc y se lavó con 4 x 50 ml de 1:1 saturado al 50% de NaCl/NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío, dando un aceite de color pálido que se cristalizó en hexanos, proporcionando (6-cloro-4-yodo-5-[(2-metil-2-propenil)oxi]-2-piridinil)metanol (C19) (rendimiento del 86%). EMAR (FAB) calculado para $C_{10}H_{11}ClINO_2+H$: 339,9603, observado 339,9604 (M+H).

- 35 Se añadieron C19 (6,3 g, 18,9 mmol), formiato sódico (1,49 g, 21,8 mmol), TEA (8 ml, 57,2 mmol), acetato de paladio (202 mg, 0,9 mmol) y cloruro de tetra (n-butil)amonio (5,25 g, 18,9 mmol) a 30 ml de DMF en un matraz seco

en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 60 °C durante 5 h, se vertió en 150 ml de EtOAc y se lavó con 4 x 50 ml de 1:1 saturado al 50% de NaCl/NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite de color pálido. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 40 g de gel de sílice (Biotage), eluyendo con EtOAc al 30%/hexano, proporcionando (7-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C20) (rendimiento del 54%). EM (IE) para C₁₀H₁₂ClNO₂, m/z: 213 (M)+.

Se pusieron C20 (2,11 g, 9,9 mmol) y 600 mg del catalizador de Pd al 10%/C en 30 ml de EtOH en una botella agitador Parr de 250 ml. Después, se añadió NaOH 2 N (5 ml, 10 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 137,90 kPa (20 psi) durante 2,5 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, dando un residuo acuoso. Al residuo se le añadió NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con 4 x 20 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre K₂CO₃ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando (3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C21) (rendimiento del 92%). EM (IE) para C₁₀H₁₃NO₂, m/z 179 (M)+.

Se disolvió cloruro de oxalilo (869 µl, 9,9 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ en un matraz seco en una atmósfera de N₂. El matraz se puso en baño de hielo seco/acetona a -78 °C, se añadió gota a gota DMSO (1,41 ml, 19,8 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadió C21 (1,53 g, 8,5 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂, y la reacción se agitó 30 min a -78 °C. Se añadió TEA (5,9 ml, 42,5 mmol) y la reacción se agitó 20 min a -78 °C. El baño de hielo seco/acetona se retiró, la reacción se agitó durante 1 h y la reacción se lavó con 25 ml de NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre K₂CO₃ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío, dando un sólido de color naranja. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 40 g de gel de sílice (Biotage) eluyendo con EtOAc al 25%/hexano, proporcionando 3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C22) (rendimiento del 92%). EM (IE) para C₁₀H₁₁NO₂, m/z: 177 (M)+.

Se disolvió C22 (1,35 g, 7,62 mmol) en 40 ml de THF, 20 ml de t-butanol y 20 ml de H₂O. Se añadieron KH₂PO₄ (3,11 g, 22,9 mmol) y NaClO₂ (2,58 g, 22,9 mmol) y la reacción se agitó durante el fin de semana a ta. La reacción se concentró al vacío, dando un residuo. El residuo se repartió entre 20 ml de agua y CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico en bruto (C23) (rendimiento del 99%). EMAR (FAB) calculado para C₁₀H₁₁NO₃+H: 194,0817, observado 194,0808 (M+H).

El Ejemplo 5(i) puede obtenerse acoplado C23 con la exo-[2.2.1]-3-Amina o la endo-[2.2.1]-3-Amina usando los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 5(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

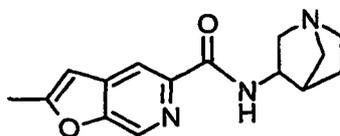
Ejemplo 5(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 5(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 5(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 5(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 6(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



Se añadieron 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-yodo-3-piridinol (C2) (4,6 g, 16 mmol), propargil trimetilsilano (2 g, 17,8 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (156 mg, 0,21 mmol), yoduro cuproso (122 mg, 0,64 mmol) y piperidina (3,52 ml, 26,6 mmol) a 25 ml de DMF en un matraz seco en una atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 45 °C durante 7 h, se agitó durante una noche a ta y se diluyó con 150 ml de EtOAc. La mezcla se lavó con 4 x 50 ml de 1:1 saturado al 50% de NaCl/NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío, dando un aceite de color ámbar. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 40 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con EtOAc al 35%/hexano, proporcionando (7-cloro-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C24) (rendimiento del 44%). EM (IQ) para C₉H₈ClNO₂, m/z: 198 (M+H).

Se añadió C24 (2,0 g, 10,8 mmol) a 500 mg de catalizador de Pd al 10%/C en 25 ml de EtOH en una botella agitadora Parr de 250 ml. Se añadió NaOH 2 N (6 ml, 12 mmol) y la reacción se hidrogenó a 137,90 kPa (20 psi) durante 6 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró al vacío, dando un residuo acuoso. El

residuo se repartió entre 50 ml de NaCl saturado al 50% y 30 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre K₂CO₃ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío, proporcionando (2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C25) (rendimiento del 77%). EM (IQ) para C₉H₉NO₂, m/z: 164 (M+H).

5 Se disolvió cloruro de oxalilo (784 µl, 8,9 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ en un matraz seco en una atmósfera de N₂. El matraz se puso en baño de hielo seco/acetona a -78 °C y se añadió DMSO (1,26 ml, 17,8 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante 20 min y se añadió C25 (1,53 g, 8,5 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. La reacción se agitó durante 1 h, se añadió TEA (5,9 ml, 42,5 mmol) y la reacción se agitó 30 min a -78 °C. El matraz se puso en un baño de hielo, y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se lavó con 50 ml de NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se
10 se secó sobre K₂CO₃ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío, dando un sólido de color castaño. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 40 g de gel de sílice (Biotage) eluyendo con EtOAc al 25%/hexano, proporcionando 2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C26) (rendimiento del 99%). EM (IE) para C₉H₇NO₂, m/z: 161 (M)+.

15 Se disolvió C26 (1,15 g, 7,1 mmol) en 40 ml de THF, 20 ml de t-butanol y 20 ml de H₂O. Se añadió 2-metil-2-buteno (6,5 ml, 57,4 mmol) y después se añadieron KH₂PO₄ (3,11 g, 22,9 mmol) y NaClO₂ (2,58 g, 22,9 mmol). La reacción se agitó 6 h a ta. La reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió (20 ml) y quedó un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se recogió, se lavó con agua, después con éter y se secó, proporcionando ácido 2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C27) (rendimiento del 70%). EM (IE) para C₉H₇NO₃, m/z: 177 (M)+.

El Ejemplo 6(i) puede obtenerse acoplado la exo-[2.2.1]-3-Amina o la endo-[2.2.1]-3-Amina con C27.

20 Los ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 6(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

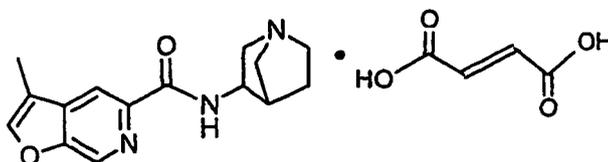
Ejemplo 6(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 6(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 6(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

25 **Ejemplo 6(v):** N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 7(i): Formiato de exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



30 Se disolvió 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-yodo-3-piridinol (C2) (7,14 g, 25,0 mmol) en DMF (50 ml) en un matraz seco en una atmósfera de N₂, se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (1,0 g, 25,0 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a ta. Se añadió bromuro de alilo (2,38 ml, 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó 4 x 25 ml de una solución saturada al 50% 1:1 de NaCl/NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco. El sólido se lavó con hexano y se secó, proporcionando 3-(aliloxi)-2-cloro-6-(hidroximetil)-4-yodopiridina (C50) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 68%). EM (IE) para C₉H₉ClINO₂, m/z: 325 (M)+.

35 Se suspendió C50 (5,51 g, 16,9 mmol) en benceno (30 ml) en un matraz seco en una atmósfera de N₂. Se añadió azo(bis)isobutiril nitrilo (289 mg, 1,8 mmol), la mezcla se calentó rápidamente a reflujo y se añadió hidruro de tributilestaño (4,91 ml, 18,2 mmol) en benceno (10 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 h, se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre 125 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (20%-60%), proporcionando (7-cloro-3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C51) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 89%). EM (IEN) para C₉H₁₀ClNO₂+H, m/z: 200,1 (M+H).

45 Se añadió C51 (3,00 g, 15,0 mmol) a hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (800 mg) y NaOH 2 N (9,2 ml, 18,2 mmol) en una botella agitadora Parr. La mezcla se hidrogenó a 137,90 kPa (20 psi) durante 3 h, se filtró a través de celite y se concentró al vacío, dando un residuo. El residuo resultante se repartió entre H₂O (50 ml) y CH₂Cl₂ (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo, proporcionando 2,50 g (rendimiento de más del 100%) de (3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C52) en forma de un sólido cristalino de color blanco. EM (IE) para C₉H₁₁NO₂, m/z: 165 (M)+.

Se disolvió C52 (2,48 g, 15,03 mmol) en piridina (15 ml), se añadió anhídrido acético (4,18 ml, 45,09 mmol) y se agitó durante 16 h a ta en una atmósfera de N₂. La reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado al 50% (4 x 30 ml) y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica se filtró y se concentró al vacío, proporcionando acetato de (3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)metilo (C53) en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 92%). EM (IE) para C₁₁H₁₃NO₃, m/z: 207 (M)+.

Se disolvió C53 (2,85 g, 13,8 mmol) en dioxano (100 ml), se añadió 2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona (3,72 g, 15,1 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 17 h. La reacción se concentró al vacío. El sólido de color pardo resultante se lavó con 1:1 de EtOAc/éter (50 ml), y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró, dando un sólido de color pardo, se disolvió en MeOH (50 ml), se trató con NaOH 2 N (16 ml, 32 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en NaOH 1 N (75 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró, dando un sólido de color blanco (2,0 g). El material en bruto se adsorbió sobre gel de sílice (4 g) y se sometió a cromatografía sobre una columna convencional de 40 g Biotage, eluyendo con EtOAc al 90%/hexano, proporcionando (3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C54) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 84%). EM (IE) para C₉H₉NO₂, m/z: 163 (M)+.

Se añadió cloruro de oxalilo (1,16 ml, 13,2 mmol) a CH₂Cl₂ (30 ml) en un matraz seco en una atmósfera de N₂ y en un baño de hielo seco/acetona a -78 °C. Se añadió lentamente DMSO (18,80 ml, 26,5 mmol). La solución se agitó durante 20 min y se añadió C54 (1,88 g, 11,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y después durante 30 min a 0-5 °C. El material se lavó con NaHCO₃ saturado (75 ml), se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color amarillo (3,23 g). El material en bruto se adsorbió sobre gel de sílice (6 g) y se sometió a cromatografía sobre una columna convencional de 40 g Biotage, eluyendo con EtOAc al 25%/hexano, proporcionando 3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C55) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 72%). EM (IE) para C₉H₇NO₂, m/z: 161 (M)+.

Se disolvió C55 (1,33 g, 8,28 mmol) en THF (50 ml) y alcohol terc-butílico (25 ml) y H₂O (25 ml), en una atmósfera de N₂, y se añadieron NaClO₂ (2,81 g, 24,84 mmol) y KH₂PO₄ (2,25 g, 16,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta, se concentró a sequedad, se disolvió en salmuera saturada al 50% (60 ml) y se extrajo con éter (3 x). El análisis por TLC de los extractos indicó ácido, así como aldehído residual, por lo que las fases orgánica y acuosa se combinaron y se basificaron a pH 10 con NH₄OH. Las fases se separaron y el aldehído residual se extrajo con más cantidad de éter. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl concentrado y después se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x). Quedaron grandes cantidades de ácido en la fase acuosa, por lo que la fase acuosa se concentró a sequedad. El sólido se trituró con CHCl₃ (4 x) y después Me-OH al 10%/CH₂Cl₂ (4 x) para extraer gran parte del ácido en el sobrenadante. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando un sólido de color castaño (1,69 g, rendimiento aislado de más del 100%). El sólido se diluyó con CHCl₃ y se calentó a reflujo durante 3 h. El matraz se retiró del calor, se dejó enfriar ligeramente y después se filtró. El filtrado se concentró, dando un sólido de color castaño (1,02 g). El sólido se trituró con éter, se filtró y se secó, proporcionando ácido 3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C56) en forma de un sólido de color castaño claro (rendimiento del 51%). EM (IQ) para C₉H₇NO₃, m/z: 178 (M+H).

El Ejemplo 7(i) se obtuvo acoplado exo-(4S)-[2.2.1]-3-Amina con C56 seguido de la formación de la sal fumarato como se ha descrito en las Etapas 1a y 1b, respectivamente, proporcionando el Ejemplo 7(i) con un rendimiento del 77%. EM para C₁₅H₁₈N₃O₂ (IEN) m/e 272 (M+H).

Ejemplo 7(i-a): N-(1-(6-metil)-azaabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 7(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

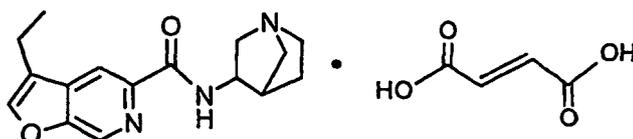
Ejemplo 7(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 7(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 7(v): Diclорhidrato de (exo)-N-[1-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Una mezcla de exo-[3.2.1]-Amina (0,199 g, 1,00 mmol), C56 (0,177 g, 1,00 mmol), THF (15 ml), DIEA (0,53 ml, 3,02 mmol) y DMF (4 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con HATU (0,380 g, 1,00 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se diluyó con CHCl₃ y se lavó con NaOH acuoso (1 N). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:7:90; NH₄OH conc.-MeOH-CHCl₃). La sal bis-clorhidrato se formó y se trituró con 2-propanol/acetona, produciendo el producto deseado (0,110 g, 30%). EM para C₁₆H₁₉N₃O₂ +H (IEN) (M + H)+ m/z = 286.

Ejemplo 8(i): Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida-fumarato:



5 Partiendo de 1-cloro-2-buteno y 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-yodo-3-piridinol (C2), se preparó el ácido 3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico correspondiente (C60). EMAR (FAB) calculado para $C_{10}H_9NO_3+H$: 192,0661, observado 192,0659 (M+H). El Ejemplo 8 se obtuvo acoplado exo-4(S)-[2.2.1]-3-Amina con C60 seguido de la formación de sal fumarato que se ha descrito en las Etapas 1a y 1b, respectivamente, dando el Ejemplo 8(i) con un rendimiento del 87%. EM para $C_{16}H_{20}N_3O_2$ (IEN) m/e 286 (M+H).

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 8(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

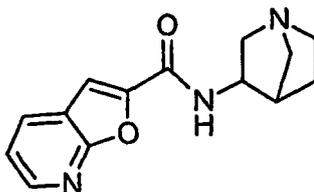
10 **Ejemplo 8(ii):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 8(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 8(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 8(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 10(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida:



15 Se añadió lentamente glicolato de etilo (35,5 ml, 375 mmol) (durante 20 minutos) a una suspensión de NaOH (15,8 g, 394 mmol) en 1,2-dimetoxietano (400 ml) en una atmósfera de N_2 estando el matraz en un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar a ta, se agitó durante 30 min y se añadió 2-cloronicotinato de etilo (27,84 g, 150 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) durante 10 minutos. La reacción se calentó a 65 °C durante 15 h en un baño de aceite. La mezcla se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en H_2O (500 ml), se lavó con hexano (500 ml), se acidificó a pH 3 con HCl al 5% y se extrajo con $CHCl_3$ (4 x 400 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, dando un sólido de color amarillo. El sólido se suspendió en éter (200 ml) y se calentó en un baño de vapor hasta que se concentró, dando un volumen de 40 ml. El material se dejó cristalizar durante una noche y después se filtró, proporcionando 3-hidroxfuro[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (C40) en forma de un sólido de color naranja pálido (rendimiento del 41%). Se obtuvo más cantidad de material concentrando el filtrado. La recristalización en éter una segunda vez proporcionó (C40) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 7,3%). EM (IE) para $C_{10}H_9NO_4$, m/z : 207 (M)+.

20

25

Se añadió C40 (207 mg, 1,0 mmol) a TEA (139 μ l, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a ta y se añadió 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)amino]-5-cloropiridina (393 mg, 1,0 mmol). La solución se agitó durante 1 h a ta, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con salmuera saturada al 50% (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. El material en bruto se adsorbió sobre gel de sílice (1,2 g) y se sometió a cromatografía sobre 25 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 20%/hexano, proporcionando 3-((trifluorometil) sulfonyl)oxi)furo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (C41) en forma de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 98%). Análisis calculado para $C_{11}H_8F_3NO_6S$: C, 38,94; H, 2,38; N, 4,13, observado: C, 38,84; H, 2,29; N, 4,11.

30

35

Se añadió C41 (1,36 g, 4,0 mmol) al catalizador de Pd al 10%/C (68 mg) y $NaHCO_3$ (336 mg, 4,0 mmol) en EtOH (100 ml)/ H_2O (5 ml) en una botella agitadora Parr de 250 ml. La mezcla se hidrogenó a 68,95 kPa (10 psi) durante 5 h, se filtró y se concentró, dando un residuo. El residuo se repartió entre $NaHCO_3$ saturado al 50% (80 ml) y EtOAc (80 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo (793 mg). El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 40 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 25%/hexano, proporcionando furo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (C42) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 90%). EM (IE) para $C_{10}H_9NO_3$, m/z : 191 (M)+.

40

5 Se disolvió **C42** (758 mg, 3,96 mmol) en MeOH (20 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (366 mg, 8,7 mmol) en 6 ml de H₂O en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a ta durante 2 h, se concentró a casi sequedad, se diluyó con H₂O (5 ml) y se acidificó a pH 3 con HCl al 10%. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con más cantidad de agua y se secó, proporcionando ácido furo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (**C43**) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 97%). EM (IE) para C₈H₅NO₃, m/z: 163 (M)+.

El Ejemplo 10(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con **C43**.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 10(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

10 **Ejemplo 10(ii):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

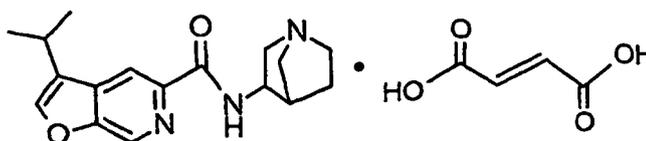
Ejemplo 10(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 10(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 10(v): N-((3F,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 10(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

15 **Ejemplo 11(i):** Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida-fumarato:



Usando el procedimiento usado para preparar el ácido para el Ejemplo 7(i) sin cambios críticos se preparó ácido 3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (**C70**) partiendo de 1-cloro-3-metil-2-buteno y 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-yodo-3-piridinol (**C2**). EMAR (FAB) calculado para C₁₁H₁₁NO₃+H: 206,0817, observado 206,0817 (M+H)+.

20 El Ejemplo 11 (i) se obtuvo acoplado exo-(4S)-[2.2.1]-3-Amina con **C70** seguido de la formación de la sal fumarato como se ha descrito en las Etapas 1a y 1b, respectivamente, dando el Ejemplo con un rendimiento del 89%. EM para C₁₇H₂₂N₃O₂ (IEN) m/e: 300 (M+H).

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

25 **Ejemplo 11(i-a):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

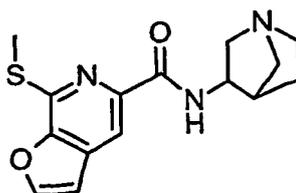
Ejemplo 11(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 11(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 11(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 11(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

30 **Ejemplo 12(i):** N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



35 El Ejemplo 12(i) puede obtenerse añadiendo el Ejemplo 4(i) (0,72 mmol) y tiometóxido sódico (0,79 mmol) a DMF (3 ml) y en agitación hasta que el Ejemplo 4(i) no se presentó por TLC. Después, la mezcla de reacción puede diluirse con MeOH y se cargó sobre una columna de resina AG 50W-X2 (forma de hidrógeno), aclarando con MeOH, y eluyendo el producto con una solución a aproximadamente el 5% de TEA/MeOH sobre una columna de resina

AMBERJET 4400 OH. El material en bruto puede purificarse adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con NH₄OH aproximadamente al 0,5%/MeOH al 8%/CH₂Cl₂.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

5 **Ejemplo 12(-a):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

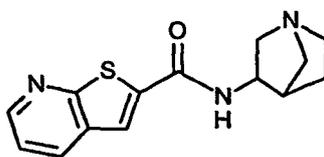
Ejemplo 12(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 12(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplos 12(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplos 12(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

10 **Ejemplo 13(i):** N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida:



Se enfrió THF (200 ml) en un matraz seco en una atmósfera de N₂ colocando el matraz en un baño de hielo seco/acetona a -78 °C. Se añadió gota a gota butil litio (125 ml, 200 mmol) seguido de la adición gota a gota de yodobenceno (11,19 ml, 100 mmol) en THF (10 ml). La solución se dejó en agitación durante 30 min a -78 °C. Se añadieron sucesivamente gota a gota diisopropilamina (0,70 ml, 5 mmol) en THF (3 ml) y 2-cloropiridina (9,46 ml, 100 mmol) en THF (30 ml) y la solución se agitó durante 1 h a -40 °C. Se añadió gota a gota formil piperidina (11,1 ml, 100 mmol) en THF (25 ml), y la solución se agitó durante 1 h a -40 °C. La reacción se interrumpió con 40 ml de HCl 6 N, se diluyó con 250 ml de éter, y se añadió una pequeña cantidad de una solución de tiosulfato sódico para retirar el color de yodo. La solución se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se filtró y se extrajo con éter (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 600 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 20%/hexano, proporcionando 2-cloronicotinaldehído (C90) en forma de un sólido de color naranja pálido (rendimiento del 54%). EM (IE) para C₆H₄ClNO, m/z 141 (M)+.

Se disolvió C90 (1,41 g, 10,01 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (1 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadieron en porciones K₂CO₃ (1,56 g, 11,27 mmol) y tioglicolato de metilo (1,00 ml, 11,25 mmol). La reacción se agitó a 35 °C durante 24 h, se interrumpió con H₂O frío (75 ml) y se puso en un baño de hielo para mejorar la precipitación. El precipitado se aisló por filtración, proporcionando tieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (C101) en forma de un polvo de color naranja (rendimiento del 40%). EM (IE) para C₉H₇NO₂S, m/z: 193 (M)+.

Se disolvió C101 (0,700 g, 3,63 mmol) en MeOH (15 ml) y 3 ml de H₂O. Se añadió gota a gota NaOH 2 N (1,82 ml, 3,63 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La reacción se concentró al vacío y se añadió H₂O (40 ml) para disolver el residuo. La solución resultante se acidificó a pH 4 usando HCl concentrado, y el precipitado se aisló por filtración, produciendo ácido tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (C102) en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 85%). EM (IE) para C₈H₅NO₂S, m/z: 179 (M)+.

El Ejemplo 13(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C102.

35 Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 13(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 13(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

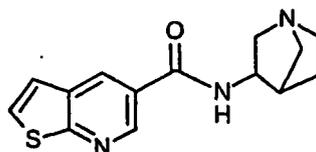
Ejemplo 13(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

40 **Ejemplo 13(iv):** N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 13(v-): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 13(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 14(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida:



Se suspendió 2-nitrotiofeno (33,76 g, 261,4 mmol) en HCl concentrado (175 ml) y se calentó a 50 °C. Se añadió en porciones cloruro estannoso (118,05 g, 523,2 mmol) manteniendo la temperatura de reacción entre 45-50 °C con un baño de hielo, que se retiró después de la adición. La solución se dejó enfriar lentamente a 30 °C durante una hora. Después, la solución se enfrió en un baño de hielo y se filtró. La torta se lavó con HCl concentrado (20 ml), se secó en una corriente de aire y se lavó con éter (50 ml), proporcionando la sal hexacloroestannato de 2-aminotiofeno en forma de un sólido de color pardo (rendimiento del 26%).

Puede prepararse fácilmente 3,3-Dimetil-2-formil propionitril sodio (3,33 g, 20,2 mmol) a partir del procedimiento descrito por Bertz, S.H., y col., J. Org. Chem., 47, 2216-2217 (1982). Se disolvió 3,3-dimetil-2-formil propionitril sodio en MeOH (40 ml), y a la mezcla se le añadieron lentamente gota a gota HCl concentrado (4 ml) y la sal hexacloroestannato de 2-aminotiofeno (10,04 g, 19,1 mmol) en MeOH (130 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite (80 °C) durante 4 h y después se añadieron MeOH (10 ml) y HCl concentrado (10 ml). La reacción continuó a reflujo durante 20 h más. La solución se enfrió a ta, y la reacción se concentró al vacío. El residuo de color púrpura se disolvió en H₂O (60 ml), y la suspensión se filtró. La torta se pulverizó y se agitó vigorosamente con MeOH al 5%/CHCl₃ (105 ml) mientras se calentaba a 55°C. La mezcla se enfrió, se filtró, y la fase orgánica se concentró, dando un aceite de color verde. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 130 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 30%/hexano, proporcionando tieno [2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (C105) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 24%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₄N₂S+H: 161,0173, observado 161,0173 (M+H).

Se añadió NaOH (0,138 g, 3,45 mmol) a una solución de C105 (0,503 g, 3,14 mmol) disuelta en EtOH al 70%/H₂O (12 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 100 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en H₂O (8 ml) y se neutralizó con HCl concentrado. La suspensión se filtró y se aclaró con éter. Una RMN inicial del material aislado indicó la presencia del intermedio de carboxamida, por lo que el material se suspendió en NaOH 1 M (6 ml) y se agitó durante una noche. Se añadió agua (10 ml), la solución se extrajo con éter (3 x 10 ml), y la mezcla se neutralizó con HCl concentrado. La suspensión se filtró y se aclaró con éter, proporcionando ácido tieno[2,3-b]piridin-5-carboxílico (C106) en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 48%). EM (IE) para C₈H₅NO₂S, m/z: 179 (M)+.

El Ejemplo 14(i) puede obtenerse acoplando exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C106.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 14(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 14(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

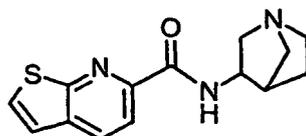
Ejemplo 14(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 14(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 14(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 14(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 15(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida:



Se disolvió 2-nitrotiofeno (12,9 g, 99,9 mmol) en HCl concentrado (200 ml) y se agitó vigorosamente a 30 °C. Se añadió lentamente en porciones estaño granular (25 g, 210 mmol). Cuando el estaño se disolvió completamente, se añadió gota a gota cloruro de cinc (6,1 g, 44,7 mmol) en EtOH (70 ml), la mezcla se calentó a 85°C y se añadió malondialdehído dietil acetal (24 ml, 100 mmol) en EtOH (30 ml). La solución continuó en agitación a 85 °C durante 1 h y se inactivó por vertido sobre hielo (100 g). La mezcla se ajustó a pH 10 con NH₄OH, y la suspensión resultante

se filtró cuidadosamente a través de celite durante una noche. Las aguas madre se extrajeron con CHCl_3 (3 x 300 ml), y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando un aceite de color pardo. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 250 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 35%/hexano, dando tieno[2,3-b] piridina (C110) en forma de un aceite de color naranja (26% yield). EM (IE) para $\text{C}_7\text{H}_5\text{NS}$, m/z: 135 (M)+.

Se disolvió C110 (3,47 g, 25,7 mmol) en ácido acético (12 ml) y se calentó a 85°C. Se añadió en porciones peróxido ácido al 30% (9 ml) y la solución se dejó en agitación durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se interrumpió con paraformaldehído hasta que una prueba de peróxido se mostró negativa usando papel de almidón-yodo. La solución se diluyó con H_2O (100 ml), se neutralizó con NaHCO_3 y después se extrajo repetidamente con CHCl_3 (12 x 80 ml, 6 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando un sólido de color pardo. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 70 g de sílice rellena en suspensión eluyendo con MeOH al 3,5%/ CH_2Cl_2 , proporcionando tieno[2,3-b] piridin-7-óxido (C111) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 22%). EM (IE) para $\text{C}_7\text{H}_5\text{NOS}$ m/z: 151 (M)+.

Una solución 0,5 M de C111 (5 ml, 2,5 mmol) en CH_2Cl_2 se diluyó con 8 ml de CH_2Cl_2 en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota cloruro de dimetil carbamilo (0,27 ml, 2,9 mmol) seguido de la adición de cianuro de trimetilsililo (0,388 ml, 2,9 mmol) mediante una jeringa. La reacción se dejó en agitación durante 9 días y se interrumpió con K_2CO_3 al 10% (10 ml). Se dejó que las fases se separaran, la fase orgánica se aisló, se secó sobre K_2CO_3 , se filtró y se concentró, dando un sólido de color pardo. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 25 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 35%/hexano, proporcionando tieno[2,3-b] piridin-6-carbonitrilo (C112) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 100%). Análisis calculado para $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{S}$: C, 59,98; H, 2,52; N, 17,49, observado: C, 59,91; H, 2,57; N, 17,43.

Se añadió en porciones NaOH (398 mg, 9,95 mmol) a una solución de C112 (674 mg, 4,2 mmol) en EtOH al 70%/ H_2O (20 ml). La solución se calentó a reflujo a 100 °C durante 24 h y la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H_2O (15 ml) y se lavó con éter (3 x 10 ml). Se usó HCl concentrado para ajustar el pH a 3,5, creando un precipitado. La suspensión se filtró, dando ácido tieno[2,3-b]piridin-6-carboxílico (C113) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 45%). EM (IE) para $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$, m/z: 179(M)+.

El Ejemplo 15(i) puede obtenerse acoplando exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C113.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 15(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 15(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida.

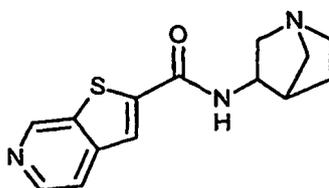
Ejemplo 15(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 15(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 15(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 15(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 16(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida:



Se enfrió THF (200 ml) a -70 °C en un matraz seco en una atmósfera de N_2 y se añadió gota a gota N-butil litio (24,4 ml, 55,0 mmol). La reacción se puso en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIA (7,71 ml, 55,0 mmol) en THF (20 ml). La solución se enfrió de nuevo a -70 °C y se añadió gota a gota 3-cloropiridina (4,75 ml, 50,0 mmol) en THF (20 ml). La reacción se dejó en agitación durante 4 h a -70 °C y se añadió formiato de etilo (4,44 ml, 55,0 mmol) en THF (20 ml). La reacción se agitó durante 3 h más a -70 °C y se interrumpió con H_2O (500 ml). Se dejó que las fases se separaran, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando un sólido de color pardo oscuro. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 250 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 50%/hexano, dando 3-cloroisonicotinaldehído (C120) en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 55%). EM (IE) para $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNO}$, m/z: 141 (M)+.

Se disolvió C120 (2,12 g, 14,9 mmol) en DMF (75 ml) con una pequeña cantidad de H₂O (7,5 ml). Se añadieron en porciones tioglicolato de metilo (1,67 ml, 18,7 mmol) y K₂CO₃ (2,59 g, 18,7 mmol), y la mezcla se agitó a 45 °C durante 24 h. La reacción se interrumpió con H₂O frío (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución al 50% de NaCl (3 x 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un sólido de color naranja. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 40 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 50%/hexano, proporcionando tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (C121) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 22%).

Se combinó C121 (577 mg, 2,99 mmol) con NaOH 2 M (1,5 ml, 3,0 mmol) en MeOH (15 ml) y H₂O (1,5 ml). La reacción se agitó a ta durante 24 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en H₂O (75 ml). Se usó HCl concentrado para acidificar la solución a pH 3. La suspensión se filtró, se lavó con H₂O y éter, y se secó, proporcionando ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (C122) en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 38%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₅NO₂S+H: 180,0119, observado 180,0119 (M+H).

El Ejemplo 16(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C122.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 16(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 16(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida.

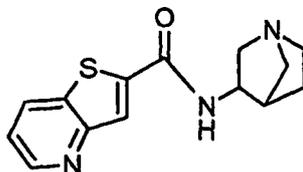
Ejemplo 16(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 16(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 16(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 16(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 17(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida:



Se disolvió 3-cloropiridina (9,5 ml, 99,9 mmol) en ácido acético (35 ml) y se calentó a 98 °C. Se añadió gota a gota peróxido ácido al 30% (28 ml) y la reacción se agitó durante 5 h a 98 °C. La reacción se enfrió y se añadió paraformaldehído de manera que se consiguió una prueba de peróxido negativa papel de almidón-yodo. La solución se concentró al vacío y la pasta en bruto se sometió a cromatografía sobre 600 g de sílice rellena en suspensión eluyendo con 4 l de MeOH al 2%/CH₂Cl₂, 2 l de MeOH al 4%/CH₂Cl₂, y finalmente 1 l de MeOH al 10%/CH₂Cl₂, proporcionando 1-óxido de 3-cloropiridina (C125) en forma de un aceite de color pálido (rendimiento del 100%).

Una solución 2 M de C125 (10 ml, 20 mmol) se combinó con 90 ml más de CH₂Cl₂. Se añadió en porciones cloruro de dimetilcarbamoilo (2,03 ml, 22,0 mmol) seguido de la adición mediante una jeringa de silicicloruro de trimetilo (2,93 ml, 22,0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 10 días y se interrumpió con K₂CO₃ al 10% (100 ml). Se dejó que las fases se separaran, y la fase orgánica se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró, dando un sólido de color naranja. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 160 g de sílice rellena en suspensión eluyendo con EtOAc al 40%/hexano, produciendo 3-cloropiridin-2-carbonitrilo (C126) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 59%). EM (IE) para C₆H₃ClN₂, m/z: 138 (M)+.

Se añadieron C126 (1,01 g, 7,29 mmol) y K₂CO₃ (1,10 g, 7,96 mmol) a DMF (10 ml) y H₂O (1 ml). Se añadió gota a gota tioglicolato de metilo (0,709 ml, 7,93 mmol), la solución se calentó a 40 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió con H₂O frío (70 ml) y se puso sobre hielo para mejorar la precipitación. La suspensión se filtró y la torta se disolvió en CHCl₃. Esta solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando 3-aminotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (C127) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 84%). EMAR (FAB) calculado para C₉H₈N₂O₂S+H: 209,0385, observado 209,0383 (M+H).

Se disolvió C127 (0,919 g, 4,42 mmol) en ácido hipofosforoso al 50% (35 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió nitrito sódico (0,61 g, 8,84 mmol) en una cantidad mínima de H₂O, se añadió gota a gota a la solución anterior, y la reacción se agitó durante 3 h en un baño de hielo. Se usó NaOH 3 M para ajustar el pH a 7,9, y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se

concentró, proporcionando tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (C128) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 44%). EM (IE) para $C_9H_7NO_2S$, m/z: 193 (M)+.

5 Se añadieron NaOH 2 M (0,8 ml, 1,6 mmol) y C128 (300 mg, 1,55 mmol) a MeOH (8 ml) y H₂O (1 ml) y se agitó durante 24 h. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió con H₂O (5 ml). Se usó HCl al 5% para ajustar el pH a 3,5, creando un precipitado. La suspensión se filtró y se lavó con éter, proporcionando ácido tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (C129) en forma de un sólido de color pardo (rendimiento del 67%). EMAR (FAB) calculado para $C_8H_5NO_2S+H$: 180,0119, observado 180,0121 (M+H).

El Ejemplo 17(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C129.

10 Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 17(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 17(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

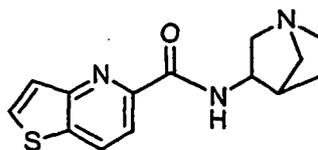
Ejemplo 17(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 17(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

15 **Ejemplo 17(v):** N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 17(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 18(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida:



20 El Ejemplo 18(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con ácido tieno[3,2-b]piridin-5-carboxílico disponible en el mercado.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 18(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 18(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida.

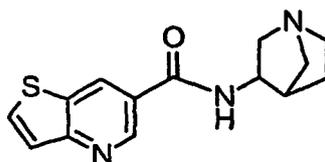
25 **Ejemplo 18(iii):** N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 18(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 18(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 18(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 19(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida:



30 Se disolvió 3-aminotieno-2-carboxilato de metilo (1,52 g, 9,68 mmol) en NaOH 2 M (10 ml, 20 mmol) y se calentó a reflujo en un baño de aceite a 115 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a ta, se puso en un baño de hielo y se acidificó cuidadosamente con HCl concentrado. La suspensión se filtró y se aclaró con H₂O (25 ml). Después, la torta se disolvió en acetona (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando una pasta espesa. El material en bruto se disolvió en 1-propanol (25 ml) y se añadió en porciones ácido oxálico (0,90 g, 10,0 mmol). La mezcla se calentó a 38 °C durante 45 min, se enfrió a ta y se diluyó con éter. El precipitado se aisló por filtración y se

35

lavó con éter, proporcionando oxalato de 3-amino-tiofeno (C135) en forma de un sólido mullido de color blanco (rendimiento del 70%). EMAR (FAB) calculado para C₄H₅NS+H: 100,0221, observado 100,0229 (M+H).

5 Se disolvió 3,3-dimetil-2-formil propionitril sodio (5,38 g, 32,6 mmol) en MeOH (60 ml) con HCl concentrado (6 ml). Se suspendió C135 (6,16 g, 32,6 mmol) en MeOH (200 ml) y se añadió gota a gota a la solución ácida. La mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 5 h cuando se añadieron 20 ml más de HCl concentrado y 20 ml de H₂O; la mezcla continuó a reflujo durante 12 h más. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió con H₂O frío (100 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó, dando tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo C136 en forma de un sólido de color pardo (rendimiento del 44%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₄N₂S+H: 161,0173, observado 161,0170 (M+H).

10 Se disolvió C136 (1,99 g, 12,5 mmol) en EtOH al 70%/H₂O (20 ml) y se añadió en porciones NaOH (0,52 g, 13,0 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h y después se dejó enfriar a ta. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O frío (30 ml), y la solución se aclaró con éter (3 x 10 ml). El pH se ajustó a 3,5 con HCl concentrado para precipitar el producto deseado que se retiró por filtración, dando ácido tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico (C137) en forma de un sólido de color castaño (rendimiento del 77%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₅NO₂S+H: 180,0119, observado 180,0118 (M+H).

15 El Ejemplo 19(i) puede obtenerse acoplando exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C137.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 19(i): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida.

20 **Ejemplo 19(ii):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida.

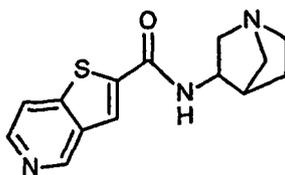
Ejemplo 19(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 19(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 19(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 19(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida.

25 **Ejemplo 20(i):** N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida:



El clorhidrato de 4-cloropiridina (15 g, 99,9 mmol) se hizo base libre por agitación en 1000 ml de 1:1 de NaHCO₃ saturado/éter durante 1 h. Se dejó que las fases se separaran, la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 175 ml), y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un aceite. Se enfrió THF (300 ml) a -70 °C en un matraz seco. Se añadió gota a gota N-butil litio (105,1 ml, 168,2 mmol), y la mezcla se puso en un baño de hielo. Se añadió gota a gota diisopropilamina (23,6 ml, 168,4 mmol) en THF (50 ml), la solución de color amarillo se agitó durante 30 min, y la reacción se enfrió a -70 °C. El aceite de 4-cloropiridina de base libre (9,55 g, 84,1 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada de color amarillo, que se volvió de color rojo oscuro después de la adición. La reacción se agitó a -70 °C durante 2 h. Después, a la solución de color oscuro se le añadió formiato de etilo (13,6 ml, 168,3 mmol) en THF (25 ml) a -70 °C. Después de 2 horas, la reacción se calentó a -10 °C y se interrumpió con agua (450 ml). Se dejó que las fases se separaran, y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 320 g de sílice rellena en suspensión eluyendo con EtOAc al 30%/hexano, proporcionando 4-cloropiridin-3-carboxaldehído (C140), un aceite de color naranja que solidificó al vacío, dando un sólido de color naranja (rendimiento del 21%).

30 Se disolvió C140 (2,53 g, 17,9 mmol) en DMF (20 ml) y H₂O (2 ml). Se añadieron en porciones K₂CO₃ (2,97 g, 21,5 mmol) y tioglicolato de metilo (1,92 ml, 21,5 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 24 h, después se interrumpió con H₂O frío (100 ml), y el matraz se puso sobre hielo para mejorar la precipitación. El precipitado se aisló por filtración y se secó, proporcionando tieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (C141) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 92%). EM (IE) para C₉H₇NO₂S, m/z: 193 (M)+.

45

Se disolvió C141 (2,65 g, 13,7 mmol) en MeOH (70 ml) y H₂O (5 ml). Se añadió gota a gota NaOH 2 N (6,86 ml, 13,7 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La reacción se concentró al vacío y se añadió H₂O (150 ml) para disolver el residuo. La solución salina resultante se acidificó a pH 3,5 usando HCl concentrado, y el precipitado se aisló por filtración y se secó, proporcionando ácido tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (C142) en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 57%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₅NO₂S+H: 180,0119, observado 180,0124 (M+H).

El Ejemplo 20(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C142.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

10 **Ejemplo 20(i-a):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 20(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

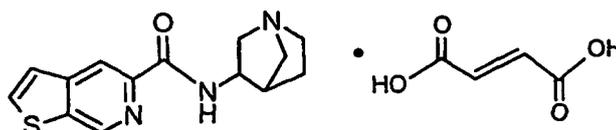
Ejemplo 20(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 20(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 20(v): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

15 **Ejemplo 20(vi):** N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 21 (i): Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida-fumarato:



20 Se añadieron ácido glioxílico monohidrato (20,3 g, 221 mmol) y carbamato de bencilo (30,6 g, 202 mmol) a éter (200 ml). La solución se dejó en agitación durante 24 h a ta. El precipitado espeso resultante se filtró, y el residuo se lavó con éter, proporcionando ácido (((benciloxi)carbonil)amino)(hidroxi)acético (C150) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 47%). EM (IQ) para C₁₀H₁₁NO₅+H m/z: 226 (M+H).

25 Se disolvió C150 (11,6 g, 51,5 mmol) en MeOH absoluto (120 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (2,0 ml). Se dejó que el baño de hielo se gastara según la solución se agitó durante 2 días. La reacción se interrumpió por vertido sobre una mezcla de 500 g de hielo con una solución saturada de NaHCO₃ (400 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un aceite de color pálido cristalizó después de un periodo de reposo, dando (((benciloxi)carbonil)amino)(metoxi)acetato de metilo (C151) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 94%). Análisis calculado para C₁₂H₁₅NO₅: C, 56,91; H, 5,97; N, 5,53, observado: C, 56,99; H, 6,02; N, 5,60.

30 Se disolvió C151 (11,76 g, 46,4 mmol) en tolueno (50 ml) en una atmósfera de N₂ y se calentó a 70 °C. Se añadió gota a gota mediante una jeringa tricloruro de fósforo (23,2 ml, 46,4 mmol), y la solución se agitó durante 18 h a 70 °C. Después, se añadió gota a gota fosfito de trimetilo (5,47 ml, 46,4 mmol), y la agitación continuó durante 2 h más a 70 °C. La mezcla se concentró al vacío, dando un aceite, y el material en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando un volumen de 30 ml. Esta solución restante se agitó vigorosamente mientras se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. El sólido precipitado se retiró por filtración, proporcionando (((benciloxi)carbonil)amino)(dimetoxifosforil)acetato de metilo (C152) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 84%). EM (IE) para C₁₃H₁₈NO₇P, m/z: 331 (M)+.

40 Se añadieron C152 (12,65 g, 38,2 mmol) y anhídrido acético (9,02 ml, 95,5 mmol) en MeOH (100 ml) a un matraz Parr. La solución se hidrogenó con catalizador de Pd al 10%/C (0,640 g) a 310,26 kPa (45 psi) durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró al vacío, dando un aceite. El aceite se puso a presión reducida y se solidificó según se aplicó la presión reducida. El residuo de color blanco se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se agitó vigorosamente mientras se añadía pentano hasta que comenzó a formarse un precipitado. El precipitado se retiró por filtración, dando (acetilamino)(dimetoxifosforil)acetato de metilo (C153) en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 87%). EM (IQ) para C₇H₁₄NO₆P, m/z: 240 (M+H).

45 Se disolvió 2,3-tiofeno dicarboxaldehído (1,40 g, 9,99 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y el matraz se puso en un baño de hielo. Se disolvió C152 (2,63 g, 11,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,65 ml, 11,0 mmol), y esta solución se añadió gota a gota a la solución enfriada de tiofeno. La mezcla de reacción se agitó

5 durante 1 h mientras el matraz estaba en un baño de hielo y después durante una noche a ta. La reacción se concentró al vacío, y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre 300 g de sílice rellena en suspensión eluyendo con EtOAc al 50%/hexano. Las fracciones se recogieron en dos grupos diferentes, obteniendo los compuestos deseados. Cada grupo de fracciones se combinó y se concentró por separado. El primer grupo de fracciones proporcionó tieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (C154) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 41%), y el segundo grupo de fracciones proporcionó tieno[3,2-c]piridin-6-carboxilato de metilo (C155) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 38%). EM (IE) para C154 para C₉H₇NO₂S, *m/z*: 193 (M)⁺. EM (IE) para C155 para C₉H₇NO₂S, *m/z*: 193 (M)⁺.

10 Se disolvió C154 (736 mg, 3,8 mmol) en MeOH (16 ml) con agua (2 ml). Se añadió gota a gota NaOH 2 M (2,0 ml, 4,0 mmol) y la solución se agitó a ta. Después de 2 días (desaparición completa del éster por TLC), la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (12 ml), y el pH se ajustó a 3,5 con HCl al 10%. El sólido precipitado se retiró por filtración, y el sólido se aclaró con éter, proporcionando ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C156) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 58%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₅NO₂S+H: 180,0119, observado 180,0123 (M+H).

15 El acoplamiento de exo-(4S)-[2.2.1]-3-Amina con C156 seguido de la formación de la sal fumarato que se ha descrito en las Etapas 1a y 1b, respectivamente, dio el Ejemplo 21 (i) con un rendimiento del 84%. EM para C₁₄H₁₆N₃OS (IEN) *m/e*: 274 (M+H).

Ejemplo 21(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

20 **Ejemplo 21(ii):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

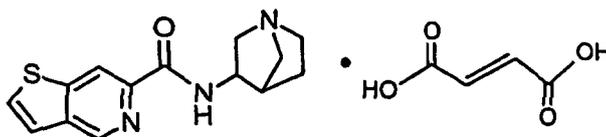
Ejemplo 21 (iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

25 **Ejemplo 21(iv):** N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 21(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida: El rendimiento del acoplamiento fue del 66%. EM (IE) *m/z* 287 (M⁺).

Ejemplo 21(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

30 **Ejemplo 22(i):** Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida fumarato:



35 Se disolvió tieno[3,2-c]piridin-6-carboxilato de metilo (C155) (678 mg, 3,5 mmol) en MeOH (16 ml) y H₂O (2 ml). Se añadió gota a gota NaOH 2 M (1,8 ml, 3,6 mmol), y la solución se agitó a ta. Después de 2 días (desaparición completa del éster por TLC), la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (12 ml), y el pH se ajustó a 3,5 con HCl al 10%. El sólido precipitado se retiró por filtración, y el sólido se aclaró con éter, proporcionando ácido tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico (C160) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 43%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₅NO₇S+H: 180,0119, observado 180,0123 (M+H).

40 El Ejemplo 22 se obtuvo acoplado exo-(4S)-[2.2.1]-3-Amina con C160 seguido de la formación de la sal fumarato que se ha descrito en las Etapas 1a y 1b, respectivamente, dando el Ejemplo 22(i) con un rendimiento del 77%. EM para C₁₄H₁₆N₃SO (IEN) *m/e*: 274 (M+H).

Ejemplo 22(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 22(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

45 **Ejemplo 22(iii):** N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

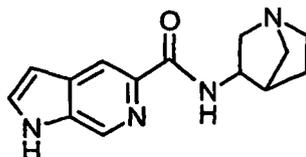
Ejemplo 22(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de

acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 22(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida: El Ejemplo 22(v) se hace acoplando C160 con exo-[3.2.1]-Amina usando los procedimientos de acoplamiento descritos en el presente documento. El rendimiento para el acoplamiento fue del 58%. EM (IE) m/z 287 (M+).

- 5 **Ejemplo 22(vi):** N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida: Este ejemplo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento.

Ejemplo 23(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



- 10 Se añadió gota a gota 2,4-lutidina (51,4 ml, 0,445 mol) a 250 ml de ácido sulfúrico fumante en un matraz en una atmósfera de N₂ en un baño de hielo. La solución se trató en porciones con nitrato potásico (89,9 g, 0,889 mol) durante un periodo de 15 min. La reacción se agitó durante 1 h en un baño de hielo, durante 2 h a ta, se calentó gradualmente en un baño de aceite a 100 °C durante 5 h, y después en un baño de aceite a 130 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se vertió en 1000 ml de hielo, y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ (1,100 g, 13,1 mol). El Na₂SO₄ precipitado se retiró por filtración, el sólido se lavó con 500 ml de H₂O y el filtrado se extrajo con 4 x 500 ml
- 15 de éter. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo (50 g). El aceite en bruto se destiló al vacío, proporcionando tres fracciones: 16 g de 2,4-lutidina recuperada (85 °C), 16 g de 2,4-dimetil-3-nitro-piridina (C169) contaminada con 2,4-dimetil-5-nitropiridina al 25% (135-145 °C), y 16 g de 2,4-dimetil-5-nitro-piridina (C170) contaminada con 2,4-dimetil-3-nitropiridina (145-153 °C). RMN ¹H de C169 (CDCl₃) δ 2,33, 2,54, 7,10, 8,43 ppm. RMN ¹H de C170 (CDCl₃) δ 2,61, 2,62, 7,16, 9,05 ppm.
- 20 Se combinó C170/C169 (75:25) (5,64 g, 37 mmol) con anhídrido bencenoselénico (8,2 g, 22,8 mmol) en 300 ml de dioxano en un matraz en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a reflujo durante 10 h, se enfrió y se concentró, dando un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se sometió a cromatografía sobre 250 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con EtOAc al 15%/hexano, proporcionando 2-formil-4-metil-5-nitropiridina (C171) (rendimiento del 66%). EMAR (IE) calculado para C₇H₆N₂O₃: 166,0378, observado 166,0383 (M+).
- 25 Se añadieron C171 (1,15 g, 6,9 mmol), ácido p-tolueno sulfónico (41 mg, 0,22 mmol) y etilenglicol (1,41 ml, 25 mmol) a 25 ml de tolueno en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark. La reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío, dando un residuo oleoso. El aceite en bruto se sometió a cromatografía sobre 40 g de gel de sílice (Biotage), eluyendo con EtOAc al 20%/hexano, proporcionando 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metil-5-nitropiridina (C172) (rendimiento del 90%). EM (IE) para C₉H₁₀N₂O₄, m/z : 210 (M)+.
- 30 Se añadieron C172 (1,3 g, 6,2 mmol) y DMF dimetil acetal (1,12 ml, 8,4 mmol) a 15 ml de DMF en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h, se enfrió y la reacción se concentró al vacío. El residuo se combinó con 1,25 g Pd al 5%/BaSO₄ en 20 ml de EtOH en una botella agitadora Parr de 250 ml y la mezcla se hidrógeno a presión ambiental hasta que se detuvo la captación. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se combina con 500 mg de catalizador de Pd al 10%/C en una botella agitadora Parr de 250 ml. La mezcla se hidrógeno a presión
- 35 ambiente durante 1 h. No se observó más captación de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color castaño. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 50 g de gel de sílice (malla 230-400), eluyendo con MeOH al 7%/CH₂Cl₂. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, proporcionando 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (C173) (rendimiento del 69%). EM para C₁₀H₁₀N₂O₂, (IE) m/z : 190 (M)+.
- 40 Se disolvió C173 (800 mg, 4,21 mmol) en 44 ml de acetonitrilo acuoso al 10%. Se añadió ácido p-tolueno sulfónico (630 mg, 3,3 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró al vacío, y el residuo resultante se diluyó con 15 ml de NaHCO₃ saturado. Se recogió un sólido de color amarillo pálido, se lavó con agua y se secó, proporcionando 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C174) (rendimiento del 81%). EMAR (FAB) calculado para C₈H₆N₂O+H: 147,0558, observado 147,0564 (M+H).
- 45 Se disolvió C174 (500 mg, 3,42 mmol) en 1,5 ml ácido fórmico. La solución se enfrió en un baño de hielo, se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (722 μl, 6,8 mmol), la reacción se agitó durante 1 h en un baño de hielo y se dejó en reposo durante una noche a 5 °C. La mezcla se diluyó con H₂O, el sólido se recogió, se lavó con H₂O y se secó, dando 522 mg de un sólido de color blanquecino. La sal formiato se añadió a 7 ml de H₂O, se añadieron 3 ml de NaOH 2 N, y el pH se ajustó a 3 con HCl acuoso al 5%. El precipitado se recogió y se secó, proporcionando ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C176) (rendimiento del 67%). EMAR (FAB) calculado
- 50

para $C_8H_6N_2O_2+H$: 163,0508, observado 163,0507 (M+H).

El Ejemplo 23(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C176.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

5 **Ejemplo 23(i-a):** N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 23(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

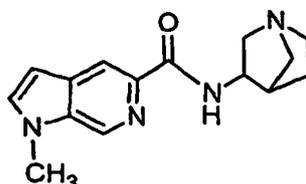
Ejemplo 23(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 23(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 23(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

10 **Ejemplo 23(vi):** N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 24(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida:



15 Se disolvió 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (C173) (1,05 g, 5,52 mmol) en 20 ml de THF en un matraz seco en una atmósfera de N_2 . Se añadió hidruro sódico al 60% (243 mg, 6,07 mmol), la reacción se agitó 30 min, se añadió yoduro de metilo (360 μ l, 5,8 mmol), y la reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre 10 ml de NaCl saturado y CH_2Cl_2 (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre K_2CO_3 anhidro y se concentró al vacío, dando una pasta de color castaño. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 50 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con MeOH al 5%/ CH_2Cl_2 . Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, proporcionando 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (C175) (rendimiento del 86%). EMAR (FAB) calculado para $C_{11}H_{12}N_2O_2+H$: 205,0977, observado 205,0983.

20 Se disolvió C175 (920 mg, 4,5 mmol) en 25 ml de acetonitrilo acuoso al 10% en un matraz. Se añadió ácido p-tolueno sulfónico (630 mg, 3,3 mmol), y la mezcla se calentó a 90 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre 15 ml de $NaHCO_3$ saturado y CH_2Cl_2 (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre K_2CO_3 anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 1-metil-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C177) (rendimiento del 99%). EMAR (FAB) calculado para $C_9H_8N_2O+H$: 161,0715, observado 161,0711.

25 Se disolvió C177 (690 mg, 4,3 mmol) en 2 ml de ácido fórmico. La solución se enfrió en un baño de hielo, se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (970 μ l, 8,6 mmol), la reacción se agitó durante 1 h en un baño de hielo y se dejó en reposo durante una noche a 5 °C. La mezcla se concentró a sequedad, se suspendió en H_2O , y el pH se ajustó a 7 con NaOH 2 N. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en MeOH y se pasó sobre 15 ml de resina de intercambio iónico 50W-X2 (forma de hidrógeno) eluyendo con 200 ml de MeOH seguido de 200 ml de Et_3N al 5%/MeOH. El lavado básico se concentró a sequedad, proporcionando ácido 1-metil-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C178) (rendimiento del 78%). EMAR (FAB) calculado para $C_9H_8N_2O_2+H$: 177,0664, observado 177,0672 (M+H).

35 El Ejemplo 24(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con C178.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 24(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

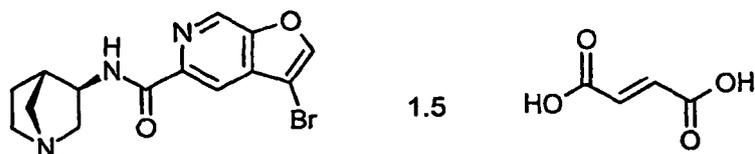
Ejemplo 24(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

40 **Ejemplo 24(iii):** N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 24(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-1-metil-1H-pirrolo[1,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 24(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 25(i): N-(exo-(4S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida·1,5-fumarato



Se disolvió acetato de furo[2,3-c]piridin-5-ilmetilo (5,17 g, 27,05 mmol) en CH_2Cl_2 (130 ml), se estratificó con NaHCO_3 saturado (220 ml), se trató con Br_2 (8,36 ml, 162,3 mmol) y se agitó muy lentamente durante 4,5 h a ta. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron, dando un volumen pequeño en una corriente de nitrógeno. La solución se diluyó con EtOH (200 ml), se trató con K_2CO_3 (22,13 g, 160,1 mmol) y se agitó durante 2,5 días a ta. La mezcla se concentró a sequedad, se repartió entre NaCl saturado al 50% (200 ml) y CH_2Cl_2 (5 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró vacío, dando un sólido de color amarillo (6,07 g). El material en bruto se adsorbió sobre gel de sílice (12 g) y se sometió a cromatografía sobre 250 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50%/hexano a EtOAc al 100%. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando 5,02 g (81%) de (3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol en forma de un sólido de color blanco. EM (IE) m/z : 227 (M+).

Se combinó cloruro de oxalilo (1,77 ml, 20,1 mmol) con CH_2Cl_2 (60 ml) en un matraz secado en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78°C , se trató gota a gota con DMSO (2,86 ml, 40,25 mmol) y se agitó durante 20 min. La solución enfriada se trató gota a gota con una solución de (3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (4,0 mg, 17,5 mmol) en THF (50 ml), se agitó durante 1 h y después se trató gota a gota con Et_3N (12,2 ml, 87,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C y después durante 30 min a 0°C . La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado (120 ml), los productos orgánicos se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron al vacío, dando un sólido de color amarillo oscuro (3,91 g). El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 150 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 30%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, dando 3,93 g (99%) de 3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco. EM (IE) m/z : 225 (M+).

Se disolvió 3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (3,26 g, 14,42 mmol) en THF (100 ml)/t-BuOH (50 ml)/ H_2O (50 ml), se trató con una sola porción de NaOCl_2 (4,89 g, 43,3 mmol) y KH_2PO_4 (3,92 g, 28,8 mmol) y se agitó a ta durante 18 h. El sólido de color blanco se recogió por filtración y el filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se suspendió en agua (25 ml), se acidificó a pH 2 con HCl concentrado y el sólido resultante se recogió por filtración. Los sólidos recogidos se secaron en una estufa de vacío a 50°C durante 18 h y se combinaron, proporcionando 3,52 g (99%) de ácido 3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. EM (IE) m/z : 241 (M+).

A una suspensión agitada de ácido 3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (182 mg, 0,75 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron DIEA (400 μl , 2,30 mmol) y exo-4(S)-[2.2.1]-3-Amina (343 mg, 0,75 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C y se añadió en una porción HATU (286 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de K_2CO_3 y cloroformo-metanol (95:5). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, dando 50 mg (20%) de la amida en forma de un sólido de color blanco.

A una solución agitada de la amida anterior (50 mg, 0,15 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió una solución de ácido fumárico (66 mg, 0,35 mmol) en MeOH (5 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo restante se diluyó con acetona (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío durante una noche, dando 53 mg (70%) del Ejemplo 25(i) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97, 8,36, 8,31, 6,72, 4,35-4,34, 3,78-3,72, 3,55-3,36, 3,28-3,25, 3,09, 2,25-2,17, 1,92-1,85.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 25(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-bromofuro[2,3 c]piridin-5-carboxamida.

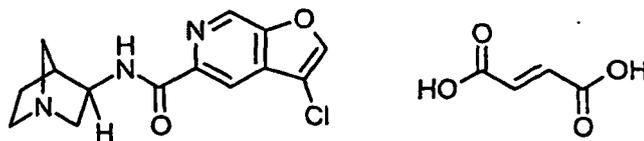
Ejemplo 25(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 25(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 25(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 25(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3,-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 26(i): N-[exo>-(4S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida-fumarato:



Se disolvió furo[2,3-c]piridin-5-ilmetanol (7,70 g, 51,63 mmol) en piridina (45 ml), se trató con anhídrido acético (14,36 ml, 154,9 mmol) y se agitó durante 18 h a ta. La piridina se retiró al vacío, el residuo resultante se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado al 50% (4 x 90 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 9,32 g (94%) de acetato de furo[2,3-c]piridin-5-ilmetilo en forma de un aceite de color amarillo. EM (IE) *m/z*: 191 (M⁺), 277, 148, 119, 118, 86, 84, 77,63,51,50.

Se disolvió acetato de furo[2,3-c]piridin-5-ilmetilo (956 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se burbujó gas cloro a través de la solución durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró inmediatamente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, se saturó con gas cloro, el baño de refrigeración se retiró y la solución se calentó a ta. La solución se estratificó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se agitó suavemente durante 2 h y después se agitó vigorosamente durante 15 min. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 40 ml y después 1 x 20 ml), se secó sobre K₂CO₃ y se concentró, dando un volumen de 20 ml en una corriente de nitrógeno. La solución se diluyó con EtOH (35 ml), se trató con K₂CO₃ (4,09 g, 29,6 mmol) y se agitó durante 18 h a ta. Se añadió agua (7 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días. La mezcla se concentró a sequedad, se repartió entre NaCl saturado al 50% (50 ml) y CH₂Cl₂ (4 x 50 ml), se secó sobre K₂CO₃ y se concentró al vacío, dando un sólido de color pardo (833 mg). El material en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna convencional de 40 g Biotage, eluyendo con EtOAc al 50%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, proporcionando 624 mg (68%) de (3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,69, 5,56, 7,69, 8,55, 8,93 ppm.

Se combinó cloruro de oxalilo (231 μl, 2,6 mmol) con CH₂Cl₂ (10 ml), se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con DMSO (373 μl, 5,3 mmol) y se agitó durante 20 min. La solución enfriada se trató gota a gota con una solución de (3-clorofuro [2,3-c]piridin-5-il)metanol (420 mg, 2,3 mmol) en THF (5 ml)/CH₂Cl₂ (5 ml), se agitó durante 1 h y después se trató gota a gota con Et₃N (1,59 ml, 11,45 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C y después durante 30 min a 0 °C. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml), y los productos orgánicos se secaron sobre K₂CO₃ y se concentraron al vacío, dando un sólido de color amarillo (410 mg). El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 20 g de gel de sílice relleno en suspensión, eluyendo con EtOAc al 15%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando 322 mg (77%) de 3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,89, 8,33, 9,02, 10,18 ppm.

Se disolvió 3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (317 mg, 1,74 mmol) en THF (10 ml)/t-BuOH (5 ml)/H₂O (5 ml), se trató con una sola porción de clorito sódico (592 mg, 5,24 mmol) y KH₂PO₄ (473 mg, 3,48 mmol) y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad, se suspendió en agua (10 ml), se acidificó a pH 3,5 con HCl concentrado y se agitó a ta durante 2 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante 18 h, proporcionando 364 mg de ácido 3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. EM (IE) *m/z*: 197 (M⁺).

A una solución agitada de ácido 3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (99 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron DIEA (265 μl, 1,52 mmol) y exo-4(S)-[2.2.1]-3-Amina (228 mg, 0,5 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de acetona/hielo-agua a -5 °C y se añadió en una porción HATU (190 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y cloroformo. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando la amida en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 85%).

A una solución agitada de la amida anterior (125 mg, 0,43 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió una solución caliente de ácido fumárico (49,7 mg, 0,43 mmol) en isopropanol (5 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 10 min. Los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo restante se diluyó con acetona (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó a alto vacío durante una noche, dando 152 mg (87%) del Ejemplo 26(i) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98, 8,42, 8,32, 6,71, 4,32-4,29, 3,73-3,68, 3,50-3,35, 3,26-3,20, 3,07, 2,22-2,13, 1,89-1,81.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 26(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

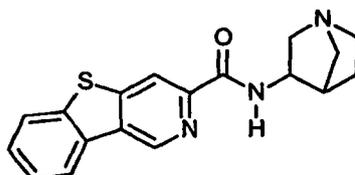
Ejemplo 26(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 26(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 26(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Ejemplo 26(v): N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

5 **Ejemplo 27(i):** N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida:



10 Se añadió gota a gota N-butil litio (150,6 ml, 241 mmol) a éter (100 ml) a -20 °C en una atmósfera de N₂. Se disolvió 3-bromotianafteno (10,5 ml, 80,3 mmol) en éter (50 ml) y también se añadió gota a gota a la solución enfriada, con agitación fría durante 0,5 h. Se disolvió DMF (16,3 ml, 210 mmol) en éter (75 ml), se añadió gota a gota y la solución se agitó durante 15 h más a -20 °C. La reacción se interrumpió sobre hielo (300 g) en H₂SO₄ al 10% (200 ml) y se agitó hasta que ambas fases se volvieron de color amarillo. La suspensión resultante se filtró, y la torta se dejó secar en la corriente de aire, proporcionando 1-benzotieno-2,3-dicarbaldéhid (C180) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 60%). EMAR (FAB) calculado para C₁₀H₆O₂S+H: 191,0167, observado 191,0172 (M+H).

15 Se disolvió 1-benzotieno-2,3-dicarbaldéhid (C180) (1,91 g, 10,0 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió (acetilamino)(dimetoxifosforil) acetato de metilo (C152) (2,63 g, 11,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y se añadió a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,65 ml, 11,0 mmol), con agitación durante 5 minutos. Esta solución se añadió gota a gota a la solución enfriada de tiofeno. La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 h y después durante una noche a ta. La reacción se concentró al vacío y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre 500 g de sílice rellena en suspensión eluyendo con acetato de etilo al 50%/hexano, proporcionando benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxilato de metilo (C181) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 73%). EM para C₁₃H₉NO₂S, (IE) m/z: 243 (M)+.

20 Se disolvió C181 (1,43 g, 5,87 mmol) en MeOH (25 ml) con H₂O (3 ml). Se añadió gota a gota NaOH 2 M (3,0 ml, 6,0 mmol) y la solución se agitó a ta. Después de 4 días (desaparición completa del éster por TLC), la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (5 ml) y el pH se ajustó a 3 con HCl al 10%. La solución se agitó durante una noche antes de que se completara la precipitación. La suspensión se filtró y la torta se aclaró con éter, dando un rendimiento del 100% de ácido benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxílico (C182) en forma de un sólido de color blanco. EMAR (FAB) calculado para C₁₂H₇NO₂S+H 230,0276, observado 230,0275 (M+H).

El Ejemplo 27(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con (C182).

30 Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 27(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida.

Ejemplo 27(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida.

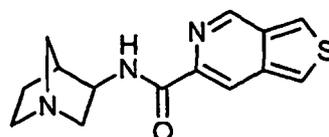
Ejemplo 27(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida.

Ejemplo 27(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida.

35 **Ejemplo 27(v):** N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida.

Ejemplo 27(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida.

Ejemplo 28(i): N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida:



Se combinó 3,4-dibromotiofeno (12,5 ml, 113 mmol) con CuCN (30,4 g, 339 mmol) en DMF (40 ml) en un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno utilizando un agitador situado en la parte superior. La reacción se dejó a reflujo a 180 °C durante 5 h. Después, la mezcla oscura se vertió en una solución de FeCl₃ (113,6 g, 700 mmol) en HCl 1,7 M (200 ml) y se calentó a 65 °C durante 0,5 h, usando de nuevo el agitador situado en la parte superior. La reacción se enfrió a ta y se extrajo con CH₂Cl₂ (7 x 300 ml). Cada extracto se lavó individualmente con 200 ml cada vez de HCl 6 M (2 x), agua, NaHCO₃ saturado y agua. Después, los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 10,49 g (69%) de 3,4-dicianotiofeno en forma de un sólido mullido de color castaño. EMAR (IE) calc. para C₆H₂N₂S: 133,9939, observado 133,9929 (M+).

Se suspendió 3,4-dicianotiofeno (5,0 g, 37,2 mmol) en benceno (150 ml) en un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno utilizando un agitador situado en la parte superior. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutil aluminio (1,0 M en tolueno) (82,0 ml, 82,0 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió cuidadosamente con MeOH (5 ml) y se vertió sobre H₂SO₄ al 30% (60 ml) con hielo (200 g). La suspensión se agitó hasta que todos los conglomerados se disolvieron, y se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (4 x 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se adsorbieron sobre sílice. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre 225 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 40%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, proporcionando 1,88 g (36%) de 3,4-tiofeno dicarboxaldehído en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IE) m/z: 140 (M+).

Se disolvió 3,4-tiofeno dicarboxaldehído (1,0 g, 7,13 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se disolvió (acetilamino)(dimetoxifosforil)acetato de metilo (1,88 g, 7,85 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se combinó con DBU (1,1 ml, 7,85 mmol). Esta solución se añadió gota a gota a la solución enfriada de tiofeno después de agitar durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después durante una noche a ta. Los volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre 68 g de sílice rellena en suspensión eluyendo con EtOAc al 70%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, produciendo 2,09 g del intermedio de carbinol en forma de una espuma de color blanco. El intermedio se disolvió en CHCl₃ (50 ml) y se trató gota a gota con DBU (1,32 ml, 8,8 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,24 ml, 8,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta y después se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando un aceite de color amarillo. Este aceite se sometió a cromatografía sobre 50 g de sílice rellena en suspensión, eluyendo con EtOAc al 90%/hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, proporcionando 1,2 g (88%) de tieno[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo. EM (IE) m/z: 193 (M+).

Se disolvió tieno[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo (250 mg, 1,3 mmol) en MeOH (7 ml) y agua (1 ml). Se añadió gota a gota NaOH 2 M (0,72 ml, 1,43 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta y se controló por TLC. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en agua (2 ml). Se usó HCl al 10% para ajustar el pH a 3, y la reacción se agitó de nuevo durante una noche a ta. La solución acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc (20 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando un sólido de color amarillo. La cantidad de producto aislado a través de la extracción es mínima (67 mg), por lo que la fase acuosa se concentró y se descubrió que contenía la mayor parte del producto. La extracción del residuo sólido acuoso con EtOAc proporcionó 225 mg (97%) de ácido tieno[3,4-c]piridin-6-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo EM (IE) m/z: 179 (M+).

El Ejemplo 28(i) puede obtenerse acoplado exo-[2.2.1]-3-Amina o endo-[2.2.1]-3-Amina con ácido tieno[3,4-c]piridin-6-carboxílico usando procedimientos analizados en el presente documento.

Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento analizados en el presente documento:

Ejemplo 28(i-a): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 28(ii): N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 28(iii): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 28(iv): N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 28(v): N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 28(vi): N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida.

Materiales y Métodos para Determinar la Actividad Agonista del RnACh α 7

Ensayo basado en Células para Medir la CE₅₀ de los Agonistas del RnACh α 7

Construcción y expresión del receptor 5HT₃ α 7

El ADN que codifica los 201 aminoácidos N-terminales del RnACh $\alpha 7$ humano que contiene el dominio de unión a ligando del canal iónico se fusionó al ADNc que codificaba la región formadora de poros del receptor 5HT₃ de ratón como describen Eisele JL, y col., Chimaeric nicotinic-serotonergic receptor combines distinct ligand binding and channel specificities, Nature (1993), 2 de dic; 366(6454): 479-83, y modificado por Groppi, y col., WO 00/73431. El canal iónico 5HT₃ $\alpha 7$ quimérico se insertó en pGS175 y pGS179 que contenían los genes de resistencia a G-418 e higromicina B, respectivamente. Ambos plásmidos se transfectaron simultáneamente en células SH-EP1 y se seleccionaron líneas celulares que eran resistentes tanto a G-418 como a higromicina B. Se identificaron líneas celulares que expresaban el canal iónico quimérico por su capacidad de unirse a la α -bungarotoxina fluorescente en su superficie celular. Las células con la mayor cantidad de unión a la α -bungarotoxina fluorescente se aislaron usando un Clasificador de Células Activadas por Fluorescencia (FACS). Las líneas celulares que expresaban establemente el 5HT₃ $\alpha 7$ quimérico se identificaron midiendo la unión a la α -bungarotoxina fluorescente después de cultivar las células en medio esencial mínimo que contenía aminoácidos no esenciales complementados con suero bovino fetal al 10%, L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina/estreptomicina, 250 ng/mg de fungizona, 400 μ g/ml de higromicina B, y 400 μ g/ml de G-418 a 37 °C con CO₂ al 6% en una incubadora de células de mamífero convencional durante al menos 4 semanas en cultivo continuado.

Ensayo de la actividad del receptor 5HT₃ $\alpha 7$ quimérico

Para ensayar la actividad del canal iónico 5HT₃ $\alpha 7$, las células que expresaban el canal se sembraron en placa en cada pocillo de un disco de 96 o 384 pocillos (Corning N° 3614) y, antes del ensayo, se cultivaron hasta la confluencia. El día de ensayo, las células se cargaron con un mezcla 1:1 de Calcium Green 1, AM (Molecular Probes), 2 mM disuelto en DMSO anhidro y pluronic F-127 al 20% (Molecular Probes). Esta solución se añadió directamente al medio de cultivo de cada pocillo para conseguir una concentración final de 2 μ M. Las células se incubaron con el colorante durante 60 min a 37 °C y después se lavaron con una versión modificada de solución salina equilibrada de Earle (MMEBSS) como se describe en el documento WO 00/73431. Las condiciones iónicas de la MMEBSS se ajustaron para maximizar el flujo de iones calcio a través del canal iónico 5HT₃ $\alpha 7$ quimérico, como se describe en el documento WO 00/73431. La actividad de los compuestos sobre el canal iónico 5HT₃ $\alpha 7$ quimérico se analizó sobre FLIPR. El instrumento se configuró con una longitud de onda de excitación de 488 nanómetros usando 500 miliwatios de potencia. La emisión de fluorescencia se midió por encima de 525 nanómetros con un F-stop apropiado para mantener una proporción máxima de señal con respecto al fondo. La actividad agonista de cada compuesto se midió directamente añadiendo el compuesto a las células que expresaban el canal iónico quimérico 5HT₃ $\alpha 7$ y midiendo el aumento resultante en calcio intracelular producido por la activación del canal iónico quimérico inducida por agonista. El ensayo es cuantitativo de manera que el aumento en calcio intracelular dependiente de la concentración se mide como cambio dependiente de la concentración en la fluorescencia del Calcium Green. La concentración eficaz necesaria para que un compuesto produzca un aumento máximo del 50% en calcio intracelular se denomina CE₅₀. Se sometieron a ensayo los siguientes ejemplos con valores CE₅₀ de desde aproximadamente 40 nM a aproximadamente 1200 nM, Ejemplo 1(i-b), Ejemplo 1(i-d), Ejemplo 1(v), Ejemplo 1(vi), Ejemplo 2(v), Ejemplo 7(i), Ejemplo 7(v), Ejemplo 8(i), Ejemplo 11(i), Ejemplo 21(i), Ejemplo 21(v), Ejemplo 22(i), Ejemplo 22(v), Ejemplo 25(i), y Ejemplo 26(i).

Constantes de Unión:

Otra manera de medir la actividad agonista del RnACh $\alpha 7$ es determinar la constantes de unión de un posible agonista en un ensayo de unión competitiva. Para los agonistas del RnACh $\alpha 7$, existe una buena correlación entre los valores de CE₅₀ funcionales usando el canal iónico quimérico 5HT₃ $\alpha 7$ como una diana farmacológica y la afinidad de unión de los compuestos al RnACh $\alpha 7$ endógeno.

Preparación de Membranas

Se sacrificaron ratas Sprague-Dawley macho (300-350 g) por decapitación y los cerebros (cerebro completo sin cerebelo) se diseccionaron rápidamente, se pesaron y se homogeneizaron en 9 volúmenes/g de peso húmedo de sacarosa 0,32 M enfriada con hielo usando un mortero rotatorio ajustado a 50 (10 impulsos hacia arriba y hacia abajo). El homogeneizado se centrifugó a 1.000 x g durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se recogió y se centrifugó a 20.000 x g durante 20 minutos a 4 °C. El sedimento resultante se resuspendió a una concentración de proteína de 1 - 8 mg/ml. Se congelaron alícuotas de 5 ml del homogeneizado a -80 °C hasta necesitar para el ensayo. El día del ensayo, se descongelaron las alícuotas a ta y se diluyeron con un tampón Hepes-Kreb 20 mM, pH 7,0 (a ta), que contenía NaHCO₃ 4,16 mM, KH₂PO₄ 0,44 mM, NaCl 127 mM, KCl 5,36 mM, CaCl₂ 1,26 mM y MgCl₂ 0,98 mM de manera que 25 - 150 μ g de proteína se añadieron por tubo de ensayo. Las proteínas se determinaron por el procedimiento de Bradford (Bradford, M.M., Anal. Biochem., 72, 248-254, 1976) usando, como patrón, albúmina de suero bovina.

Ensayo de Unión.

Para realizar los estudios de saturación, se añadieron 0,4 ml de homogeneizado a tubos de ensayo que contenían tampón y diversas concentraciones de radioligando y se incubaron en un volumen final de 0,5 ml durante 1 hora a 25 °C. La unión no específica se determinó en tejidos incubados en paralelo en presencia de 0,05 ml de MLA para una

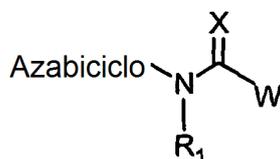
- 5 concentración final de μM , añadida antes del radioligando. En los estudios de competencia, los fármacos se añadieron en concentraciones en aumento a los tubos de ensayo antes de la adición de 0,05 ml de [^3H]-MLA para una concentración final de 3,0 a 4,0 nM. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida al vacío a través de papel de filtro de vidrio Whatman GF/B colocado en un recuperador de células Brandel de 46 pocillos. Los filtros se sumergieron previamente en Tris HCl 50 mM pH 7,0 - polietilenimina al 0,05%. Los filtros se lavaron rápidamente dos veces con alícuotas de 5 ml de solución salina fría al 0,9% y después, para determinar la radioactividad, se realizó el recuento por espectrometría de escintilación líquida.

Análisis de Datos.

- 10 En los estudios de unión competitiva, la constante de inhibición (K_i) se calculó a partir de la inhibición, dependiente de la concentración, de la unión a [^3H]-MLA obtenida a partir de un programa de ajuste de regresión no lineal de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y.C. and Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol., 22, págs. 3099-3108, 1973). Los coeficientes de Hill se obtuvieron usando regresión no lineal (respuesta a la dosis sigmoidal GraphPad Prism con pendiente variable).

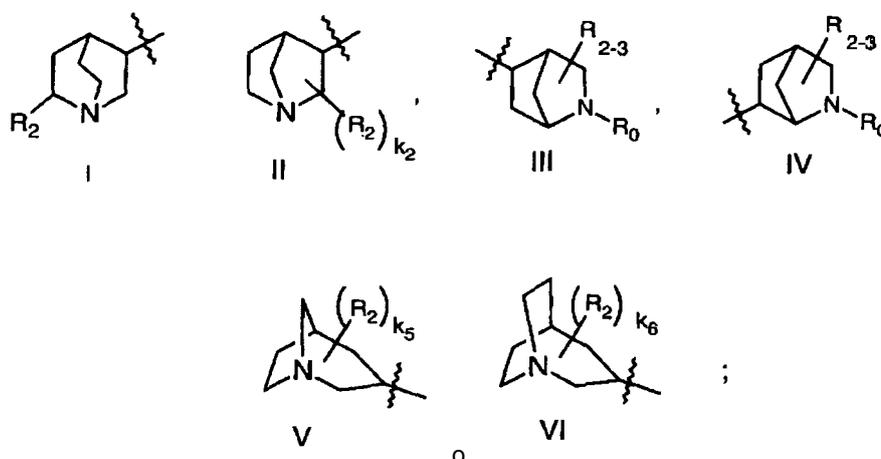
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

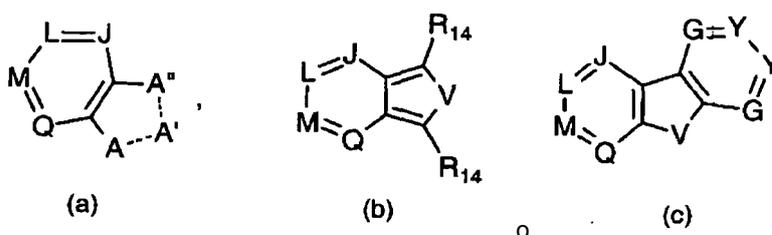


Fórmula I

5 en la que Azabicciclo es



W es



- 10 con la condición de que el enlace entre el grupo -C(=X)- y el grupo W pueda estar unido en cualquier átomo de carbono disponible en el grupo W que se proporciona en R₃, R₆ y R₁₅;
 X es O, o S;
 R₀ es H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido o alquilo inferior halogenado;
 Cada R₁ es H, alquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, fenilo sustituido o naftilo sustituido;
 15 Cada R₂ es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, F, Cl, Br, I o R₂ está ausente con la condición de que k₂, k₅ o k₆ sea 0;
 R₂₋₃ es H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, F, Cl, Br o I;
 k₂ es 0 ó 1;
 k₅ y k₆ son independientemente 0, 1 ó 2; A---A'---A" es N(R₄)-C(R₃)=C(R₃), N=C(R₃)-C(R₁₅)₂, C(R₃)=C(R₃)-N(R₄), C(R₃)₂-N(R₄)-C(R₃)₂, C(R₁₅)₂-C(R₃)=N, N(R₄)-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-C(R₃)₂-N(R₄), O-C(R₃)=C(R₃), O-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-O-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-O, C(R₃)₂-C(R₃)₂-O, S-C(R₃)=C(R₃), S-C(R₃)₂-C(R₃)₂, C(R₃)₂-S-C(R₃)₂, C(R₃)=C(R₃)-S, o C(R₃)₂-C(R₃)₂-S;
 Cada R₃ es independientemente un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R₃ y ningún R₆ o R₁₅ sea también dicho enlace, H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquenoilo halogenado, alquinoilo, alquinoilo sustituido, alquinoilo halogenado, -CN, -NO₂, F, Br, Cl, I, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)₂, -SR₁₉, -S(O)₂R₁₉, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, arilo, R₇ o R₉;
 25 J, L, M y Q son N o C(R₆) con la condición de que sólo uno de , L, M o Q, sea N y los demás sean C(R₆), adicionalmente con la condición de que cuando la molécula núcleo esté unida al resto piridinilo en M, Q sea C(H), y adicionalmente con la condición de que haya sólo una unión a la molécula núcleo;

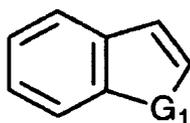
G e Y son C(R₆), con la condición de que cuando la molécula esté unida al resto fenilo en Y, G sea CH;
R₄ es H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇, o R₉;

Cada R₅ es independientemente H, alquilo inferior o alqueno inferior;

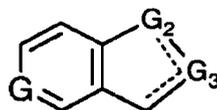
5 Cada R₆ es independientemente H, F, Br, I, Cl, -CN, -CF₃, -O-alquilo inferior, -SR₅, -N(R₅)₂, o un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R₆ y ningún R₃ o R₁₅ sea dicho enlace;

V se selecciona entre O, S o N(R₄);

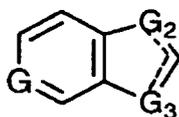
10 R₇ es restos monocíclicos heteroaromáticos de 5 miembros que contienen en el anillo 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en =N-, N(R₁₇)-, -O-, y -S-, y que tienen 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y que tienen adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I o R₇ es restos condensados al anillo de 9 miembros que tienen un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros que incluye la fórmula



en la que G₁ es O, S o NR₁₇,



15 en la que G es C(R₁₆) o N, y cada uno de G₂ y G₃ se selecciona independientemente entre C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N, y N(R₁₈), con la condición de que tanto G₂ como G₃ no sean simultáneamente O, simultáneamente S, o simultáneamente O y S, o



20 en la que G es C(R₁₆) o N, y cada uno de G₂ y G₃ se selecciona independientemente entre C(R₁₆)₂, C(R₁₆), O, S, N, y N(R₁₇), teniendo cada resto condensado al anillo de 9 miembros 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y teniendo adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en la que el resto R₇ se una a otros sustituyentes que se definen en la fórmula I en cualquier posición del anillo que permita la valencia;

25 Cada R₈ es independientemente H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇, R₉, fenilo o fenilo sustituido;

30 R₉ es restos monocíclicos heteroaromáticos de 6 miembros que contienen en el anillo 1-3 heteroátomos seleccionados entre =N- y que tienen 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I o R₉ es restos bicíclicos heteroaromáticos de 10 miembros que contienen en uno o ambos anillos 1-3 heteroátomos seleccionados entre =N-, incluyendo, pero sin limitación, quinolinilo o isoquinolinilo, teniendo cada resto condensado al anillo de 10 miembros 0-1 sustituyentes seleccionados entre R₁₈ y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, y teniendo un enlace directa o indirectamente unido a la molécula núcleo cuando la valencia lo permita;

35 Cada R₁₀ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R₁₃, cicloalquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R₁₃, heterocicloalquilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R₁₃, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, fenilo o fenilo sustituido;

40 Cada R₁₁ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, o heterocicloalquilo halogenado;

R₁₂ es -NO₂, -CN, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁, o -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

45 R₁₃ es -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁ o -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

Cada R₁₄ es H, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alquino, alquino sustituido, alquino halogenado, F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -OR₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -

$N(R_{10})_2$, $-SR_{19}$, $-S(O)_2R_{19}$, $-C(O)R_{19}$, $-CO_2R_{19}$, arilo, R_7 o R_9 ;

Cada R_{15} es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alqueno, alqueno sustituido, alqueno halogenado, alquino, alquino sustituido, alquino halogenado, F, Br, Cl, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{19}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})_2$, $-SR_{19}$, $-CO_2R_{19}$, arilo, R_7 , R_9 , o un enlace a la molécula núcleo con la condición de que sólo un R_{15} y ningún R_6 o R_3 sea dicho enlace;

Cada R_{16} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$, o un enlace directa o indirectamente unido a la molécula núcleo, con la condición de que haya únicamente uno de dicho enlace a la molécula núcleo en el resto condensado al anillo de 9 miembros, con la condición de que además el resto condensado anillo tenga 0-1 sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-NO_2$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-CN$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, o $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$, y adicionalmente con la condición de que el resto condensado al anillo tenga 0-3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br o I;

R_{17} es H, alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, fenilo, $-SO_2R_8$, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y adicionalmente que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

R_{18} es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo halogenado, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-CN$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$, $-NO_2$, alquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R_{13} , cicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R_{13} , o heterocicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I o R_{13} ;

R_{19} es H, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, fenilo sustituido o naftilo sustituido;

en la que:

Alquilo inferior es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen 1-4 átomos de carbono;

Alquilo inferior halogenado es alquilo inferior que tiene de 1 a $(2n+1)$ sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

Alquilo inferior sustituido es alquilo inferior que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-NR_{10}R_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$, $-S(O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-OS(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{10}R_{10}$, $-NR_{10}S(O)_2R_{10}$, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Alquilo es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 1-6 átomos de carbono;

Alquilo halogenado es un resto alquilo que tiene de 1-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a $(2n+1)$ sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

Cicloalquilo es un resto alquilo cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono;

Fenilo sustituido es un fenilo que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, o que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{12} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Naftilo sustituido es un resto naftaleno que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, o que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{12} y 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que la sustitución puede ser independientemente en un único anillo o ambos anillos de dicho resto naftaleno;

Alquilo sustituido es un resto alquilo de 1-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R_7 , R_9 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-NR_{10}R_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$, $-S(O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-OS(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{10}R_{10}$, $-NR_{10}S(O)_2R_{10}$, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Arilo es fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido;

Alqueno es restos tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 2-6 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono;

Alqueno halogenado es un resto alqueno insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a $(2n-1)$ sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

Alqueno sustituido es un resto alqueno insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R_7 , R_9 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-NR_{10}R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$, $-S(O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-OS(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{10}R_{10}$, $-NR_{10}S(O)_2R_{10}$, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Alqueno sustituido es un resto alqueno insaturado que tiene de 2-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R_7 , R_9 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-NR_{10}R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(S)R_{10}$, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$, $-S(O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-OS(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{10}R_{10}$, $-NR_{10}S(O)_2R_{10}$, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R_{18} y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Alquinilo es restos de cadena tanto lineal como ramificada que tienen de 2-6 átomos de carbono y que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono;

Alquinilo halogenado es un resto alquinilo insaturado que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene de 1 a (2n-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I, en los que n es el número máximo de átomos de carbono en el resto;

Alquinilo sustituido es un resto alquinilo insaturado que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₇R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Cicloalquilo halogenado es un resto cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl;

Cicloalquilo sustituido es un resto cíclico que tiene de 3-6 átomos de carbono y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I;

Heterocicloalquilo es un resto cíclico que tiene 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)- o -O-;

Heterocicloalquilo halogenado es un resto cíclico que tiene de 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)-, o -O-, y que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl;

Heterocicloalquilo sustituido es un resto cíclico que tiene de 4-7 átomos con 1-2 átomos en el anillo que es -S-, -N(R₁₇)-, o -O- y que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, o Cl, y que tiene adicionalmente 1 sustituyente seleccionado entre R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, fenilo, o fenilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre R₁₈ y que tiene adicionalmente 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I; y

Alquenilo inferior es restos de cadena lineal y ramificada que tienen de 2-4 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono;

o una sal, mezcla racémica o enantiómero puro farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R₁ es H, alquilo o cicloalquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que W es (a).

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que (a) es tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, tieno[2,3-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, tieno[3,2-b]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, tieno[2,3-c]piridin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo, furo[3,2-c]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, furo [2,3-b]piridin-2-ilo, furo[2,3-c]piridin-2-ilo, furo[2,3-c]piridin-5-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilo o 1H-pirroló [2,3-c]piridin-5-ilo,

opcionalmente sustituidos en hasta 4 átomos de carbono diferentes cuando la valencia lo permita y cuando se permita por la definición de W con F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -O-alquilo inferior, -OR₁₉, -SR₅, -SR₁₉, -N(R₅)₂, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₁₉, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo halogenado, alquinilo, alquinilo sustituido, alquinilo halogenado, arilo, R₇, R₉, y adicionalmente opcionalmente sustituidos en un nitrógeno cuando se permita por la definición de W con alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇, o R₉, con la condición de que se use un carbono para unir W a la molécula núcleo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre F, Br, Cl, I, -CN, -CF₃, -O-alquilo inferior, -SR₅, -N(R₅)₂, -C(O)R₅, -CO₂R₅, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₅, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, o alquinilo inferior, en el que R₁₀ es H, alquilo inferior halogenado o alquilo inferior opcionalmente sustituido con -CN, -CF₃, -NO₂, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -NR₁₁C(O)R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁, o -NR₁₁S(O)₂R₁₁, en el que R₁₁ es H, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado o alquilo inferior sustituido; en el que alquinilo inferior es restos de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Azabiciclo es II, V, o VI.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que cada uno de k₂, k₅ y k₆ es independientemente 0 ó 1.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₂ es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, o está ausente

con la condición de que k_2 , k_5 o k_6 sea 0.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R_1 es H o alquilo inferior, y en el que R_2 es alquilo inferior o está ausente con la condición de que k_2 , k_5 o k_6 sea 0.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el compuesto es

- 5
Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
Exo-4(R)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
Exo-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(+)-N-[endo-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(-)-N-[endo-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 10
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(exo)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
- 15
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]-hept-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 20
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 25
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 30
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(exo)-N-[1-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(3R,5R)-N-[1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 35
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
- 40
Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 45
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
- 50
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
- 55
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
- 60
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;

N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 5 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 10 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(b-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 15 Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 20 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-1-metil-1H-pirrol [2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-(exo-(4S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-(4S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el enantiómero puro o una
 mezcla racémica del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el compuesto es
 Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 40 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[(exo-(4S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 45 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (exo)-N-[1-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (3R,5R)-N-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 60 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 65 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;

- N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 5 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 10 Exo-4(S)-N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es una mezcla racémica o el
 enantiómero puro del mismo.
13. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el compuesto es
- 20 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-vinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-etilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3-hidroxiprop-1-inil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 25 3-(6-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-il)prop-2-inoato de metilo;
 2-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 30 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metiltio)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-2-(metilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(formilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[formil(metil)amino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 35 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[(trifluoroacetil)amino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-6-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-formilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(trifluoroacetil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metilsulfonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 40 6-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-viniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-etiniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-prop-1-iniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3-hidroxiprop-1-inil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 45 3-(6-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]tieno[3,2-c]piridin-2-il)prop-2-inoato de metilo;
 2-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-cianotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-clorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-fluorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 50 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-yodotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-trifluorometiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metiltio)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(formilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 55 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[formil(metil)amino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[(trifluoroacetil)amino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(ciclopropilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-[dimetilamino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-6-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 60 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-formiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-acetil-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(trifluoroacetil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 65 6-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]tieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 3-(5-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-il)prop-2-inoato de metilo;
 3-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 10 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metiltio)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(formilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[formil(metil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(ciclopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-5-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(trifluoroacetil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilsulfonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-viniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-etiniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-prop-1-iniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(5-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]tieno[2,3-c]piridin-3-il)prop-2-inoato de metilo;
 3-(3-amino-3-oxoprop-1-inil)-N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-cianotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-clorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-yodotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-trifluorometiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metiltio)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(formilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[formil(metil)amino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[(trifluoroacetil)amino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(ciclopropilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-[dimetilamino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 40 N-5-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]tieno[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-formiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(trifluoroacetil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(metilsulfonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 5-[[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilamino]carbonil]tieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(feniletinil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3-difluoroprop-1-inil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(feniletinil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-3-(3,3-difluoroprop-1-inil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(feniletinil)tieno[3,2-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)tieno[3,2-c]piridin-5-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-2-(3,3-difluoroprop-1-inil)tieno[3,2-c]piridin-5-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-metil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metil-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metiltio-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metoxi-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-cloro-furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-vinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 5 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 10 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-mercaptofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metiltio)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(formilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 15 2-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(trifluoroacetil)amino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(benzoilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(dietilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(diisopropilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 20 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 25 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(ciclopropilamino)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 30 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(aziridin-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 35 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(azetid-1-ilcarbonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-formilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(trifluoroacetil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(fenil)sulfonil]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 40 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilsulfonil)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-metil-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metiltio-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 45 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-cloro-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-viniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etiniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-prop-1-iniltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-cianotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-fluorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 50 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-clorotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-bromotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-yodotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-trifluorometiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-mercaptotieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metiltio)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(formilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(trifluoroacetil)amino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(benzoilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(dietilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(diisopropilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

- N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(ciclopropilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 5 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[dimetilamino]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 10 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(aziridin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(azetidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-formiltieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 15 2-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(trifluoroacetil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(fenil)sulfonil]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilsulfonil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metil-furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metoxi-furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-mercaptofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metiltio)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(formilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(benzoilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(dietilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(disopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,SR)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 40 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(ciclopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(aziridin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(azetidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 55 3-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(trifluoroacetil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(fenil)sulfonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilsulfonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etil-furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-mercaptofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metiltio)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(formilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 2-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(trifluoroacetil)amino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(benzoilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 10 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(dietilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(diisopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(ciclopropilamino)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(aziridin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(azetidin-1-ilcarbonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 2-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(trifluoroacetil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[(fenil)sulfonil]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(metilsulfonil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metil-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metiltio-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7-cloro-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-viniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-etiniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-prop-1-iniltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 40 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-cianotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-clorotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-bromotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-yodotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-trifluorometiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-mercaptotieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metiltio)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(formilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 3-(acetilamino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetil(metil)amino)-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(trifluoroacetil)amino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(benzoilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(dietilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 55 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(diisopropilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 60 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(ciclopropilamino)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[dimetilamino]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 65 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(piperazin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(aziridin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(azetidín-1-ilcarbonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-formiltieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-acetil-N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(trifluoroacetil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(fenil)sulfonil]tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 10 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(metilsulfonil)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es una mezcla racémica o el
 enantiómero puro del mismo.
14. El compuesto N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Azabicyclo es I, III o IV.
16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que Azabicyclo es I y en el que R₂ es alquilo, alquilo halogenado o alquilo sustituido, o en el que Azabicyclo es III o IV y en el que R_{2,3} es H, alquilo o alquilo sustituido.
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que el compuesto es
- N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 40 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-furo[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 45 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-isopropilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-7-(metilsulfanil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 55 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 60 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;

- N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 5 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 10 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-1-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 25 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-bromofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 30 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el enantiómero puro o una
 mezcla racémica del mismo.
18. El compuesto de la reivindicación 16, en el que el compuesto es
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 40 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 45 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 50 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida;
 55 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 60 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 65 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que el compuesto es el enantiómero puro o una mezcla racémica del mismo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el compuesto es

- 5 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
10 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
2-(acetilamino)-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
15 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-6-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
2-acetil-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
6-[[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
20 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
25 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
3-(acetilamino)-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-5-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
30 N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
3-acetil-N-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
5-[[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
35 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
40 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
2-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-6-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
45 2-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
6-[(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilamino)carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-etinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
50 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
3-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
55 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-5-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
3-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
60 5-[(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilamino)carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-etinilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-prop-1-inilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-cianofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-fluorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
65 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-clorofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

- 5 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-bromofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-yodofuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-trifluorometilfuro[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 2-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-(pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-2-[dimetilamino]furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 N-6-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[3,2-c]piridin-2,6-dicarboxamida;
 2-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 6-[2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-ilamino]carbonil]furo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo;
 10 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-vinilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-etilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-prop-1-inilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-cianofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 15 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-yodofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-trifluorometilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-(acetilamino)-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-[dimetilamino]furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 20 N-5-[1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-c]piridin-3,5-dicarboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-3-formilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-acetil-N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5-[2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-ilamino]carbonil]furo[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el enantiómero puro o una
 25 mezcla racémica del mismos.

20. El compuesto de la reivindicación 3, en el que W es (b).

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que (b) es tieno[3,4-c]piridin-6-ilo,
 opcionalmente sustituido en hasta 4 átomos de carbono diferentes cuando la valencia lo permita y cuando se
 permita por la definición de W con F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -O-alquilo inferior, -OR₁₉, -SR₅, -SR₁₉, -N(R₅)₂, -
 30 N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, -C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂R₁₉, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alquenilo,
 alquenilo sustituido, alquenilo halogenado, alquinilo, alquinilo sustituido, alquinilo halogenado, arilo, R₇, R₉,
 y adicionalmente opcionalmente sustituido en un nitrógeno cuando se permita por la definición de W con alquilo,
 alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo,
 heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇, o R₉,
 35 con la condición de que se use un carbono para unir W a la molécula núcleo.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que Azabicyclo es II, V o VI.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que cada uno de k₂, k₅ y k₆ es independientemente 0 ó 1.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en el que R₂ es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, o está ausente con la condición de que k₂, k₅ o k₆ sea 0.

- 40 25. El compuesto de la reivindicación 24, en el que R₁ es H o alquilo inferior, y en el que R₂ es alquilo inferior o está ausente con la condición de que k₂, k₅ o k₆ sea 0.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que el compuesto es

- N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 45 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es una mezcla racémica o el
 enantiómero puro del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 21, en el que Azabicyclo es I, III o IV.

- 50 28. El compuesto de la reivindicación 27, en el que Azabicyclo es I y en el que R₂ es alquilo, alquilo halogenado o alquilo sustituido, o en el que Azabicyclo es III o IV y en el que R₂₋₃ es H, alquilo o alquilo sustituido.

29. El compuesto de la reivindicación 26, en el que el compuesto es

- N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 55 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)tieno[3,4-c]piridin-6-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el enantiómero puro o una
 mezcla racémica del mismo.

30. El compuesto de la reivindicación 3, en el que W es (c).
31. El compuesto de la reivindicación 30, en el que (c) es benzotieno[3,2-c]piridin-3-ilo, benzotieno[2,3-c]piridin-3-ilo, benzofuro [3,2-c]piridin-3-ilo o benzofuro[2,3-c]piridin-3-ilo, opcionalmente sustituidos en hasta 4 átomos de carbono diferentes cuando la valencia lo permita y cuando se permita por la definición de W con F, Br, Cl, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -O-alquilo inferior, -OR₁₉, -SR₅, -SR₁₉, -N(R₅)₂, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₉, -CO₂R₁₉, -C(O)N (R₁₀)₂, -S(O)₂R₁₉, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halogenado, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo halogenado, alquinilo, alquinilo sustituido, alquinilo halogenado, arilo, R₇, R₉, y adicionalmente opcionalmente sustituidos en un nitrógeno cuando se permita por la definición de W con alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo halogenado, heterocicloalquilo sustituido, R₇, o R₉, con la condición de que se use un carbono para unir W a la molécula núcleo.
32. El compuesto de la reivindicación 31, en el que Azabicyclo es II, V, o VI.
33. El compuesto de la reivindicación 32, en el que cada uno de k₂, k₅ y k₆ es independientemente 0 ó 1.
34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que R₂ es alquilo, alquilo halogenado, alquilo sustituido, o está ausente con la condición de que k₂, k₅ o k₆ sea 0.
35. El compuesto de la reivindicación 34, en el que R₁ es H o alquilo inferior, y en el que R₂ está ausente o es alquilo inferior o está ausente con la condición de que k₂, k₅ o k₆ sea 0.
36. El compuesto de la reivindicación 35, en el que el compuesto es
 N-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-((3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-(1-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il][1]benzofuro[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
 N-[exo-4(S)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il][1]benzotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es una mezcla racémica o el enantiómero puro del mismo.
37. El compuesto de la reivindicación 31, en el que Azabicyclo es I, III o IV.
38. El compuesto de la reivindicación 37, en el que Azabicyclo es I y en el que R₂ es alquilo, alquilo halogenado o alquilo sustituido, o en el que Azabicyclo es III o IV, y en el que R_{2,3} es H, alquilo o alquilo sustituido.
39. El compuesto de la reivindicación 38, en el que el compuesto es
 N-(1-(6-metil)-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)-benzotieno[3,2-c]piridin-3-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el enantiómero puro o una mezcla racémica del mismo.
40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o sal, mezcla racémica o enantiómero puro del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
41. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, que adicionalmente comprende un agente antipsicótico.
42. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40 ó 41, en la que dicho compuesto y dicho agente se administran independientemente por vía rectal, tópica, oral, sublingual, o parenteral durante un intervalo terapéuticamente eficaz.
43. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40 ó 41, en la que dicho compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de dicho mamífero al día.
44. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40 ó 41, en la que dicha compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal de dicho mamífero al día.
45. Un compuesto de la Fórmula I, o sal, mezcla racémica o enantiómero puro del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en la que el mamífero recibiría alivio sintomático a partir de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.
46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo

que consiste en:

- síntomas cognitivo y de déficit de atención del Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil; esquizofrenia o psicosis;
- 5 depresión, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada o trastorno por estrés postraumático; trastorno de déficit de atención o trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos anímicos y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas conductuales y cognitivos en general y
- 10 asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia del SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con Cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, mala regulación de la ingesta de alimento incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con el abandono del tabaco y drogodependencia, Síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma o síntomas asociados con dolor.
- 15 47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que la enfermedad o afección es esquizofrenia o psicosis y el mamífero recibiría alivio sintomático a partir de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ y un agente antipsicótico durante un intervalo terapéuticamente eficaz.