

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 594**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2003 E 03798723 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1543000**

54 Título: **Idazoles, benzotiazoles y benzisotiazoles, y preparación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

25.09.2002 US 413151 P

21.02.2003 US 448469 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2013

73 Titular/es:

**MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)
340 Kingsland Street
Nutley, NJ 07110-1199, US**

72 Inventor/es:

**XIE, WENGE;
HERBERT, BRIAN;
NGUYEN, TRUC MINH;
GAUSS, CARLA MARIA y
TEHIM, ASHOK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 405 594 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

Indazoles, benzotiazoles y benzisotiazoles, y preparación y usos de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere, en general, al campo de los ligandos para receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR – siglas en inglés), a la activación de nAChRs y al tratamiento de afecciones patológicas asociadas con receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o disfuncionales, especialmente del cerebro. Además, esta invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como ligandos para el subtipo $\alpha 7$ de nAChR, a métodos para preparar este tipo de compuestos, a composiciones que comprenden compuestos de este tipo y a métodos de uso de los mismos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Existen dos tipos de receptores para el neurotransmisor, acetilcolina: receptores muscarínicos y receptores nicotínicos, basados en la selectividad de acción de muscarina y nicotina, respectivamente. Los receptores muscarínicos son receptores acoplados a la proteína G. Los receptores nicotínicos son miembros de la familia de canales de iones regulados por ligandos. Cuando son activados, aumenta la conductancia de iones a través de los canales de iones nicotínicos.

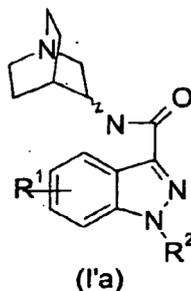
La proteína receptor nicotínico alfa-7 forma un canal homo-pentamérico in vitro que es altamente permeable a una diversidad de cationes (p. ej. Ca^{++}). Cada uno de los receptores alfa-7 nicotínicos tiene cuatro dominios de transmembrana denominados M1, M2, M3 y M4. Se ha sugerido que el dominio M2 forma el revestimiento de pared del canal. La alineación de la secuencia demuestra que alfa-7 nicotínico está muy conservado durante la evolución. El dominio M2 que reviste el canal es idéntico en la secuencia de proteínas desde el pollo al ser humano. Para discusiones del receptor alfa-7 véanse, p. ej., Revah et al. (1991), *Nature*, 353, 846-849; Galzi et al. (1992), *Nature* 359, 500-505; Fucile et al. (2000), *PNAS* 97(7), 3643-3648; Briggs et al. (1999), *Eur. J. Pharmacol.* 366 (2-3), 301-308; y Gopalakrishnan et al. (1995), *Eur. J. Pharmacol.* 290(3), 237-246. El documento EP 0 190 920 describe derivados de 1-azabicyclo[2.2.2]octano, útiles para el tratamiento de deficiencias de la memoria.

El canal del receptor nicotínico alfa-7 se expresa en diversas regiones del cerebro, y se piensa que está implicado en muchos importantes procesos biológicos en el sistema nervioso central (SNC), incluidos el aprendizaje y la memoria. Receptores nicotínicos alfa-7 están localizados tanto en los terminales pre-sinápticos como post-sinápticos, y se ha sugerido que están implicados en la modulación de la transmisión sináptica. Por lo tanto, es de interés desarrollar nuevos compuestos que actúen como ligandos para el subtipo α -7 de nAChR, para el tratamiento de afecciones patológicas asociadas con receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o disfuncionales.

40 SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como ligandos para el subtipo $\alpha 7$ de nAChR, a métodos para preparar compuestos de este tipo, a composiciones que comprenden este tipo de compuestos y a métodos para el uso de los mismos.

45 La presente invención está dirigida a un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a:



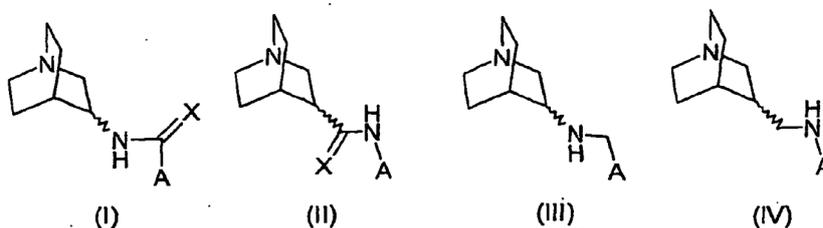
en donde

R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos

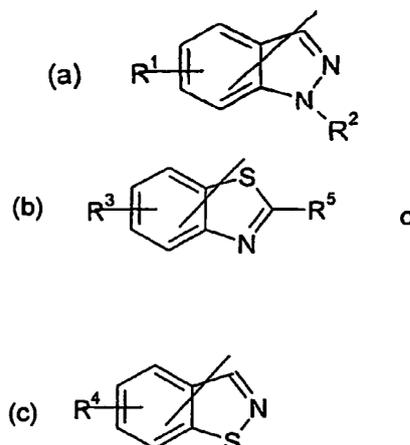
50

- de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;
- 5 R^2 es H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono;
- 10 Ar es un grupo arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono o bifenilo, que en cada caso está no sustituido o está sustituido una o más veces con alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, halógeno, dialquilamino, en donde las partes alquilo tienen cada una 1 a 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de C, alcoxi halogenado con 1 a 8 átomos de C, hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de C, hidroxialcoxi con 2 a 8 átomos de C, alquenilo con 3 a 8 átomos de C, alquiltio con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfinilo con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfonylo con 1 a 8 átomos de C, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, cicloalquilamino, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, arilo, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida, ariltio, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida, cicloalquiloxi, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido, aciloxi o combinaciones de los mismos; y
- 15 Het es un grupo heterocíclico que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene de 5 a 10 átomos del anillo, en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, arilo con 6 a 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene 1 a 8 átomos de C, o combinaciones de los mismos; o
- 20
- 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente solicitud describe también compuestos de fórmulas I, II, III, IV:



30 en donde
A es



- 35 X es O o S;
- R^1 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. CF_3), cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCH_3), cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi con 4 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. SCH_3), alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCF_3 , $OCHF_2$), hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono,
- 40

		monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;
	R ²	es H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono;
5	R ³	es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH ₂ , alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. CF ₃), cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCH ₃), cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi con 4 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. SCH ₃), alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCF ₃ , OCHF ₂), hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;
10		
	R ⁴	es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH ₂ , alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. CF ₃), cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCH ₃), cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi con 4 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. SCH ₃), alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCF ₃ , OCHF ₂), hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;
15		
	R ⁵	es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH ₂ , alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. CF ₃), cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCH ₃), cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi con 4 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. SCH ₃), alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCF ₃ , OCHF ₂), hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;
20		
	Ar	es un grupo arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono, que está no sustituido o está sustituido una o más veces con alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, halógeno (F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl), dialquilamino, en donde las partes alquilo tienen cada una 1 a 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de C, alcoxi halogenado con 1 a 8 átomos de C, hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de C, hidroxialcoxi con 2 a 8 átomos de C, alquenilo con 3 a 8 átomos de C, alquiltio con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfinilo con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfonilo con 1 a 8 átomos de C, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, cicloalquilamino, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, arilo, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de carbono (p. ej. fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituida, ariltio, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de carbono (p. ej. fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituida, cicloalquilo, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido (p. ej. acetamido), aciloxi (p. ej. acetoxi) o combinaciones de los mismos; y
30		
	Het	es un grupo heterocíclico que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene de 5 a 10 átomos del anillo, en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno (F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl), arilo con 6 a 10 átomos de carbono (p. ej. fenilo, naftilo, bifenilo), y está opcionalmente sustituido, alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene 1 a 8 átomos de C, o combinaciones de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
35		
40		
45		
50		

En la fórmula I, cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

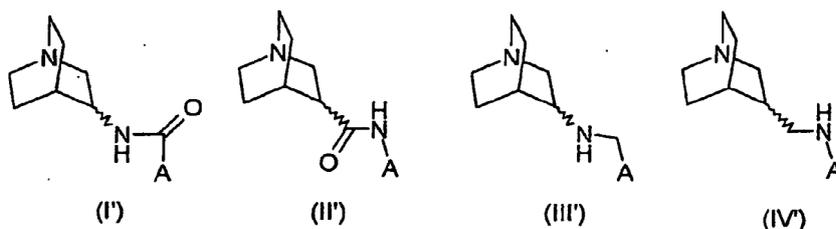
De manera similar, en la fórmula II, cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

También, en la fórmula III, cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del

compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

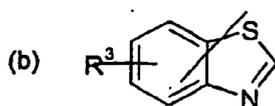
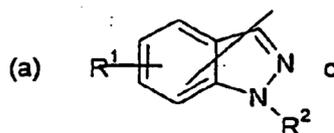
5 Además, en la fórmula IV, cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

10 La presente solicitud incluye compuestos de fórmulas I', II', III' o IV':



en donde

15 A es



20 R^1 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. CF_3), cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCH_3), cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. SCH_3), alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCF_3 , $OCHF_2$), hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;

25 R^2 es H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono;

30 R^3 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. CF_3), cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCH_3), cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. SCH_3), alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. OCF_3 , $OCHF_2$), hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;

35 Ar es un grupo arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono, que está no sustituido o está sustituido una o más veces con alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, halógeno (F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl), dialquilamino, en donde las partes alquilo tienen cada una 1 a 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de C, alcoxi halogenado con 1 a 8 átomos de C, hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de C, hidroxialcoxi con 2 a 8 átomos de C, alquenilo con 3 a 8 átomos de C, alquiltio con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfinilo con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfonilo con 1 a 8 átomos de C, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, cicloalquilamino, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, arilo, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de carbono (p. ej. fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituida, ariltio, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de

carbono (p. ej. fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituida, cicloalquiloxi, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido (p. ej. acetamido), aciloxi (p. ej. acetoxi) o combinaciones de los mismos; y

Het es un grupo heterocíclico que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene de 5 a 10 átomos del anillo, en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno (F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl), arilo con 6 a 10 átomos de carbono (p. ej. fenilo, naftilo, bifenilo), y está opcionalmente sustituido, alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene 1 a 8 átomos de C, o combinaciones de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

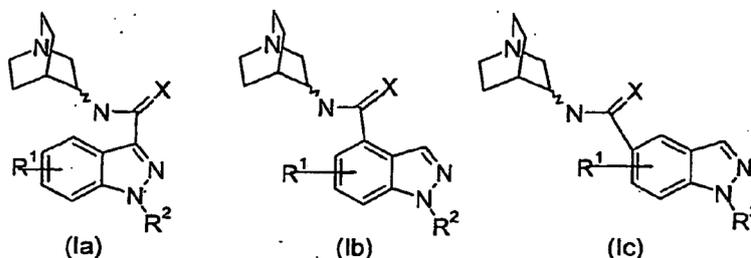
En la fórmula I', cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

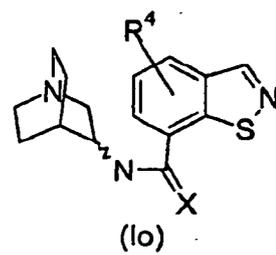
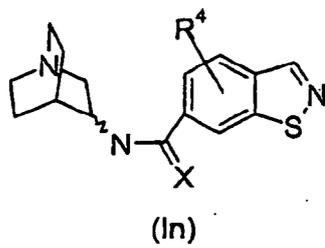
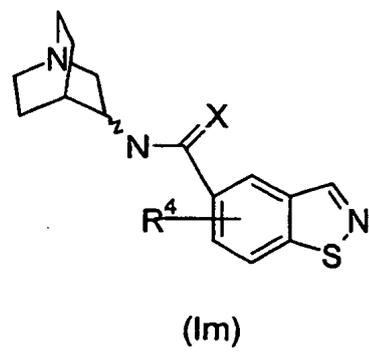
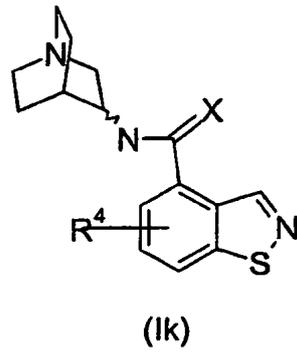
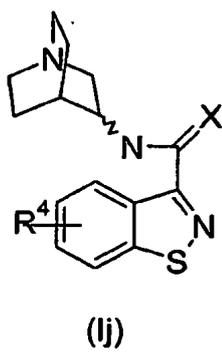
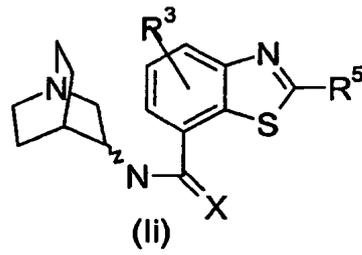
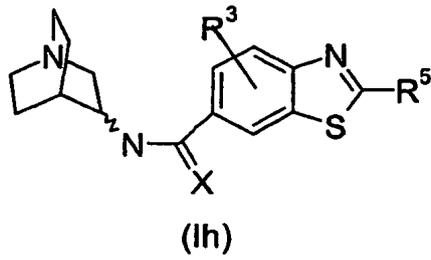
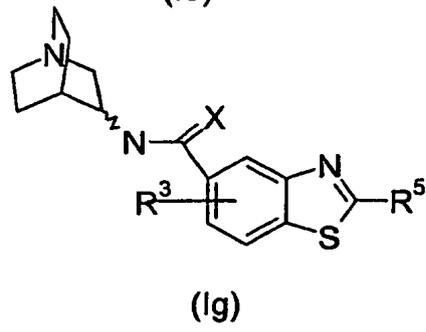
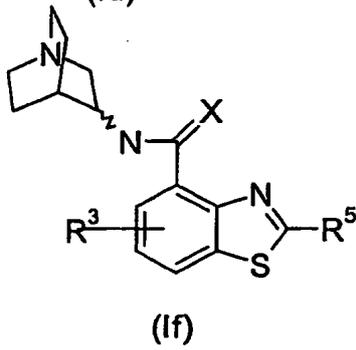
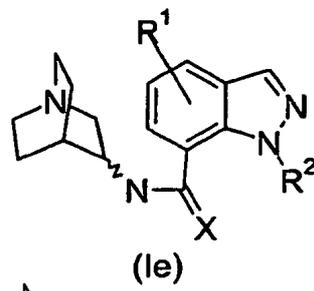
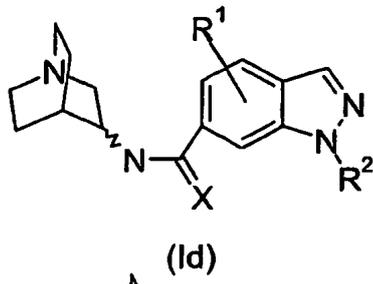
De manera similar, en la fórmula II', cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

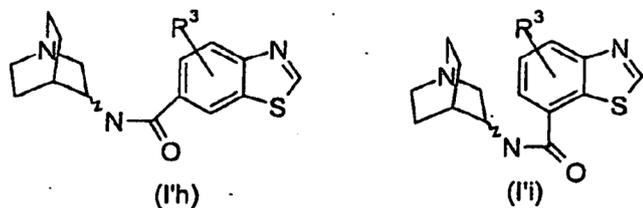
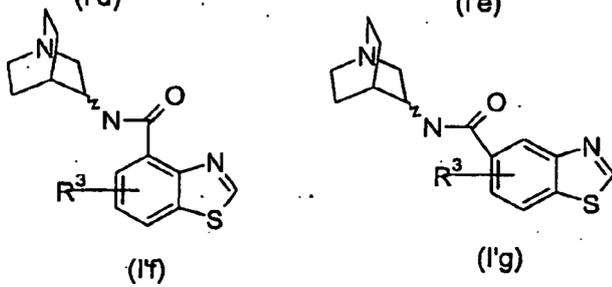
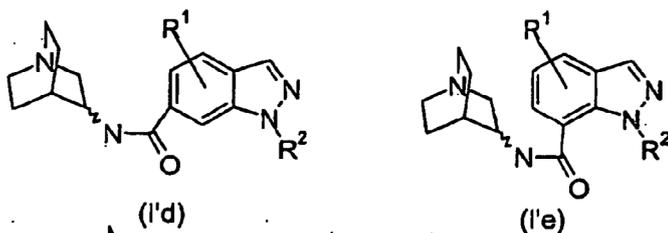
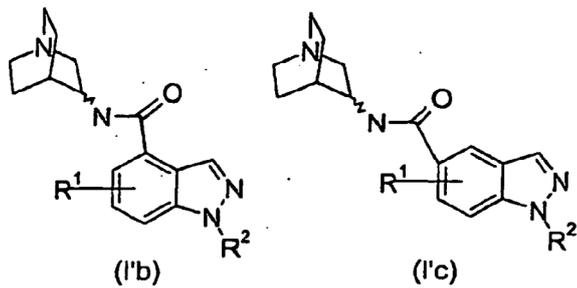
También, en la fórmula III', cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

Además, en la fórmula IV', cuando A es un grupo indazolilo de la subfórmula (a), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), éste puede estar fijado al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

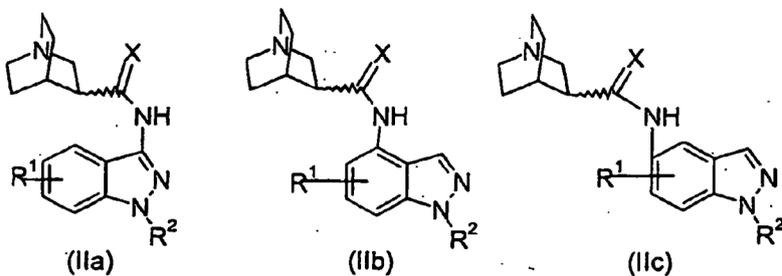
En las fórmulas I-IV y I'-IV', los grupos indazolilo, benzotiazolilo y benzoisotiazolilo de A pueden estar fijados al resto de la estructura a través de cualquier punto de fijación adecuado, Las siguientes subfórmulas ilustran algunas fijaciones posibles entre los grupos indazol y benzotiazol y el resto de la estructura.

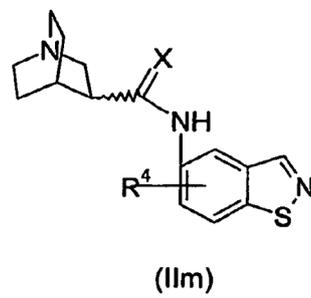
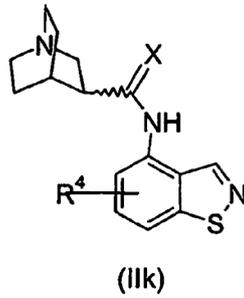
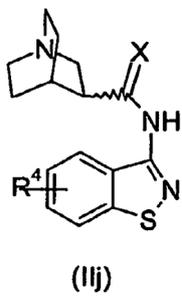
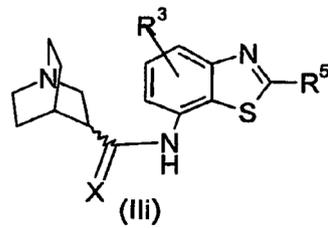
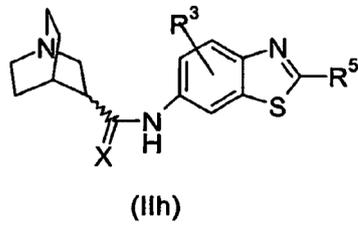
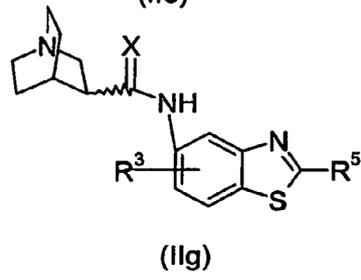
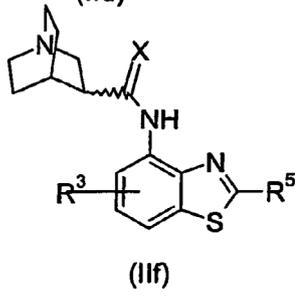
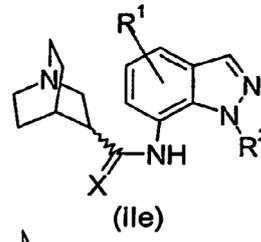
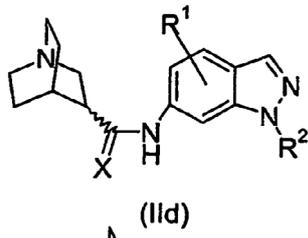


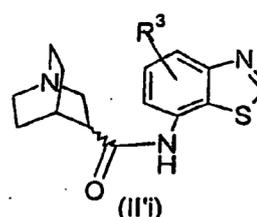
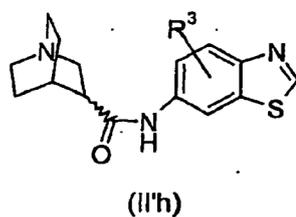
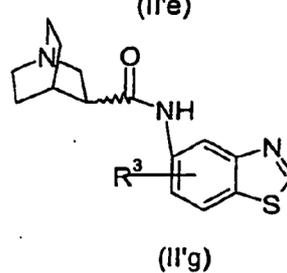
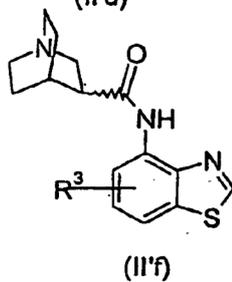
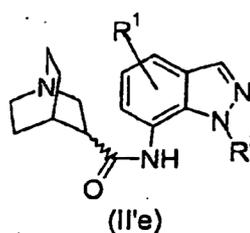
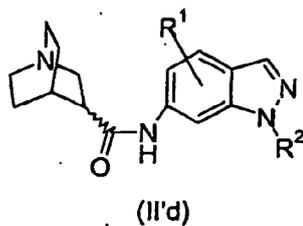
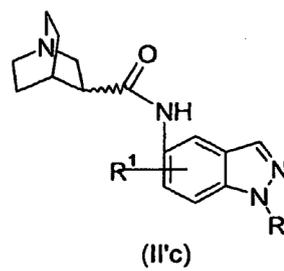
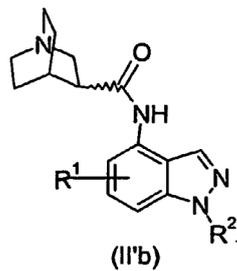
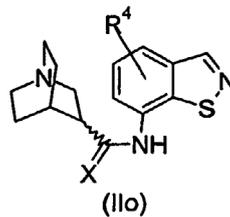
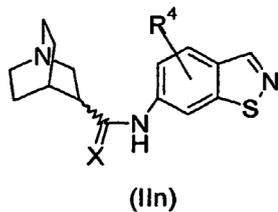




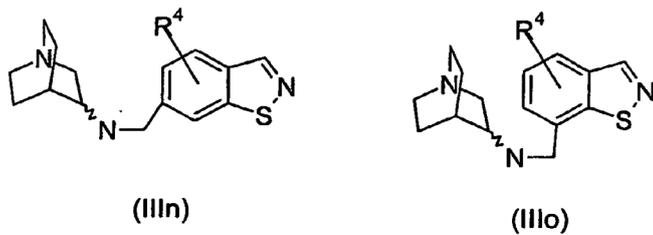
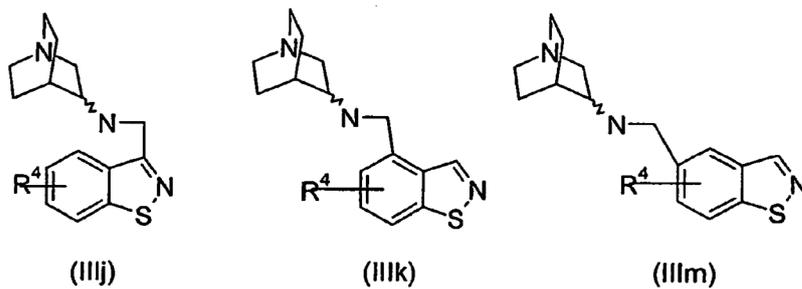
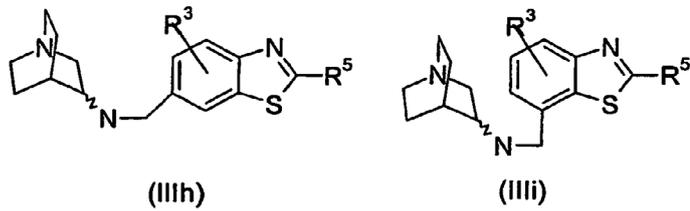
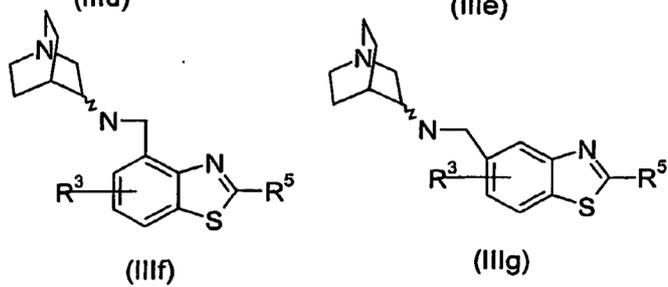
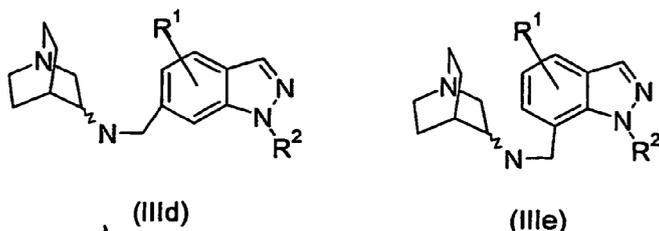
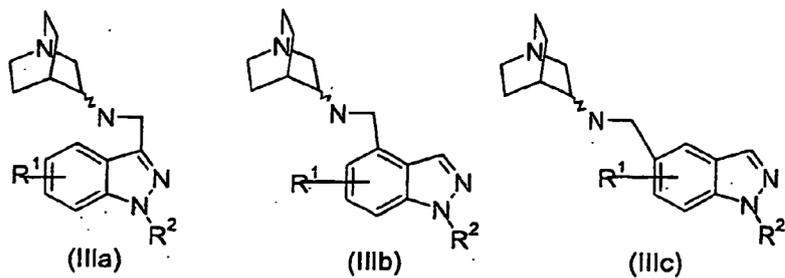
5 Las siguientes subfórmulas ilustran, además, algunas de las fijaciones posibles entre los grupos indazolilo, benzotiazolilo y benzoisotiazolilo y el resto de la estructura.

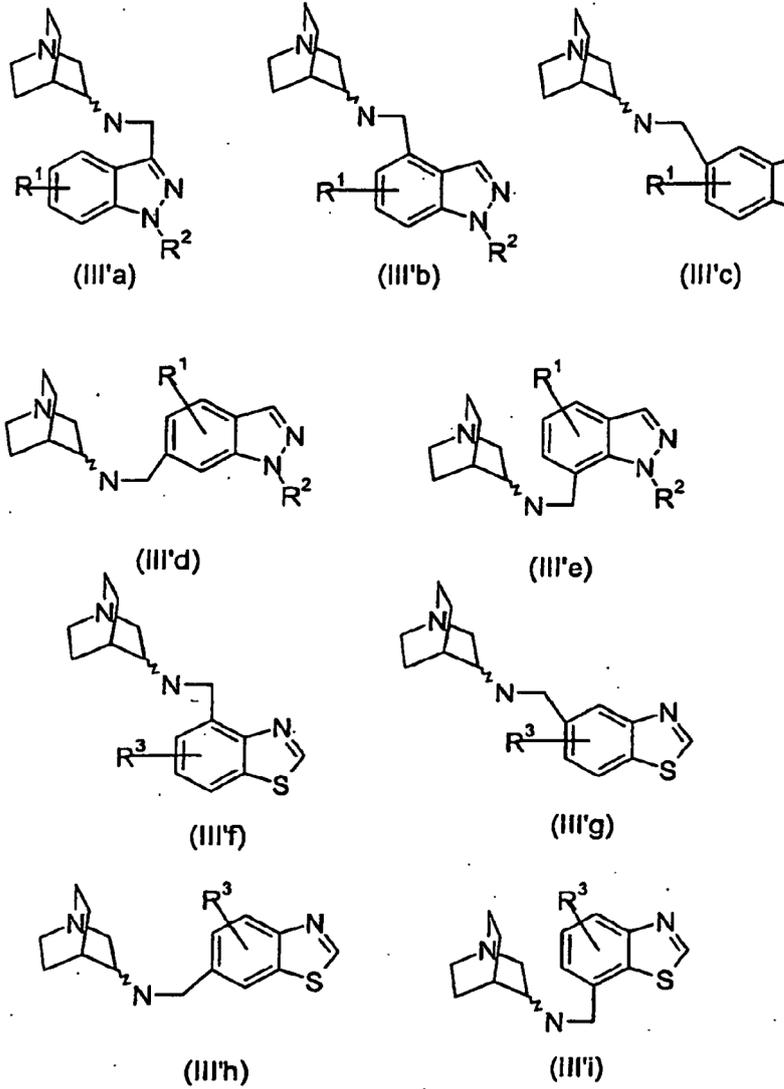




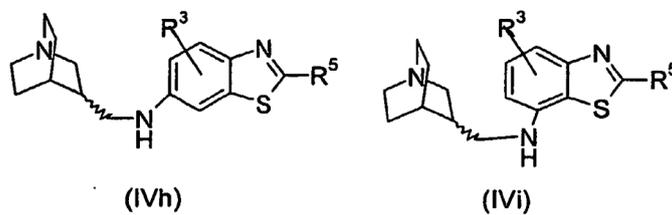
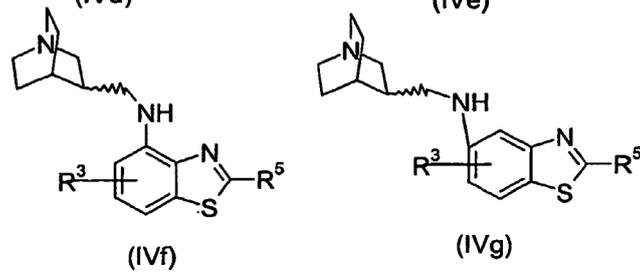
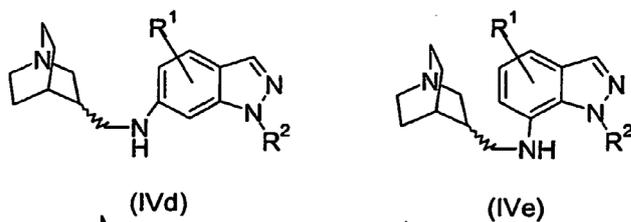
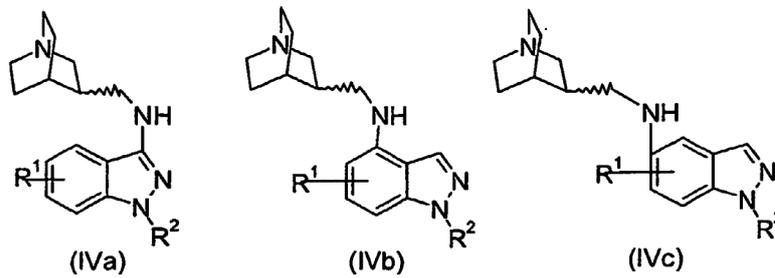


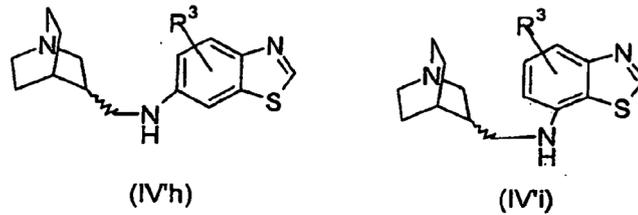
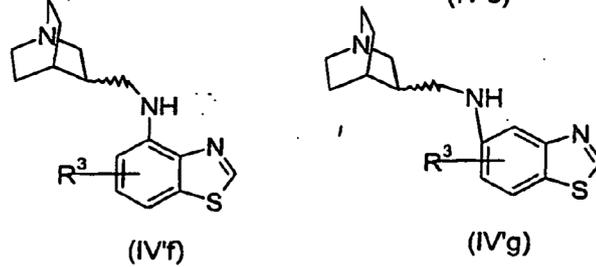
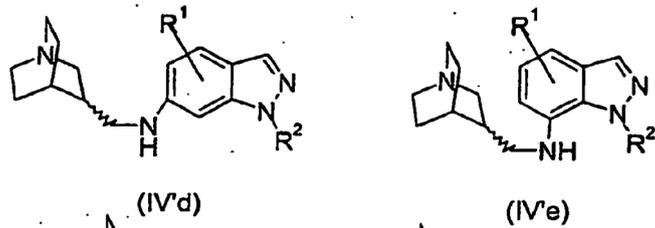
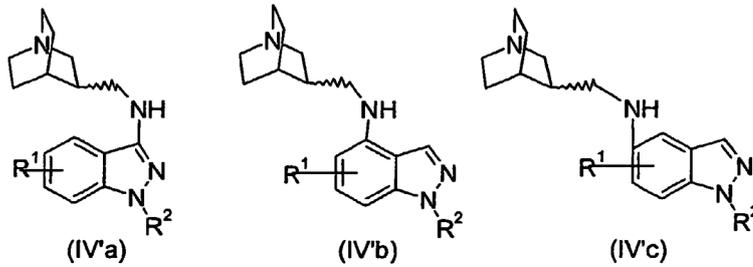
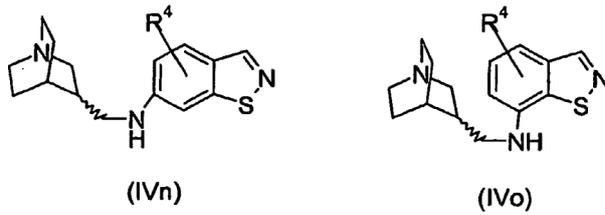
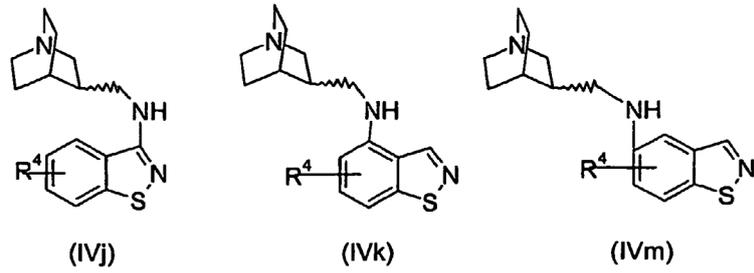
5 Las siguientes subfórmulas ilustran adicionalmente algunas de las fijaciones posibles entre los grupos indazolilo, benzotiazolilo y benzoisotiazolilo y el resto de la estructura.



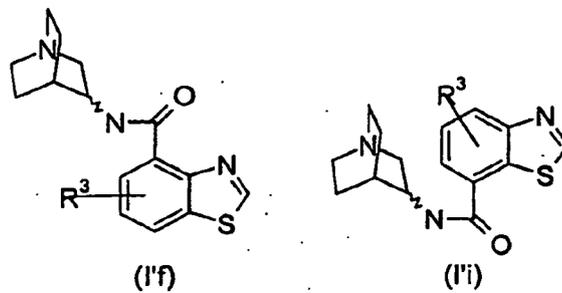
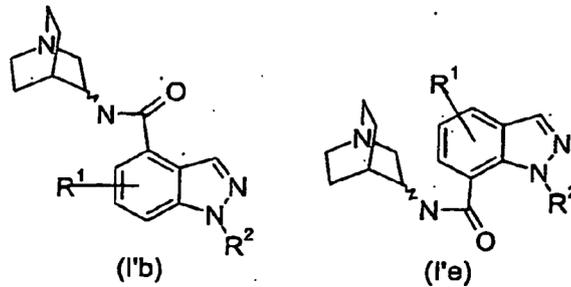
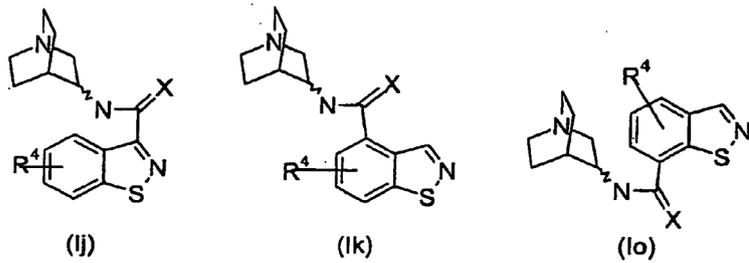
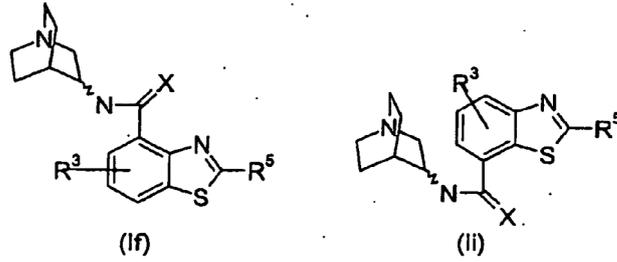
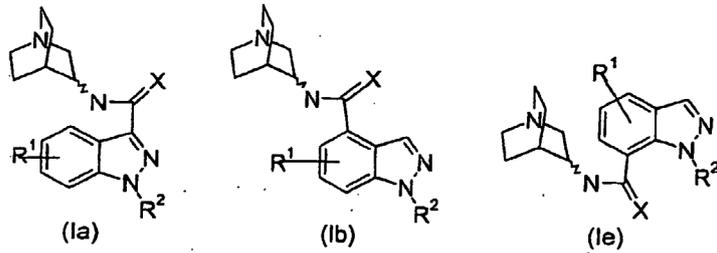


Las siguientes subfórmulas ilustran adicionalmente algunas de las fijaciones potenciales entre los grupos indazolilo, benzotiazolilo y benzoisotiazolilo y el resto de la estructura.





5 Las siguientes subfórmulas ilustran algunas de las fijaciones posibles entre los grupos indazolilo, benzotiazolilo y benzoisotiazolilo y el resto de las estructuras de fórmula I y I'.



5 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento de un paciente (p. ej. un mamífero tal como un ser humano) que padece un estado patológico (p. ej. deterioro de la memoria), que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a. Preferiblemente, el estado patológico implica una actividad disminuida del receptor nicotínico de acetilcolina

10 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o

afección que resulta de la disfunción de la transmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un mamífero p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

5 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o disfuncionales, particularmente receptores $\alpha 7$ de nACh en un mamífero, p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

10 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de la transmisión suprimida del receptor nicotínico de acetilcolina en un mamífero, p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a eficaz para activar receptores $\alpha 7$ de nACh.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento o la profilaxis de un trastorno psicótico, un deterioro cognitivo (p. ej. deterioro de la memoria) o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de la pérdida de sinapsis colinérgicas en un mamífero, p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento o la profilaxis de un trastorno neurodegenerativo mediante la activación de receptores $\alpha 7$ de nACh en un mamífero, p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la protección de neuronas en un mamífero, p. ej. un ser humano, frente a la neurotoxicidad inducida por la activación de receptores $\alpha 7$ de nACh, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el tratamiento o la profilaxis de un trastorno neurodegenerativo, inhibiendo la unión de péptidos $A\beta$ a receptores $\alpha 7$ de nACh en un mamífero, p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la protección de neuronas en un mamífero, p. ej. un ser humano, frente a la neurotoxicidad inducida por péptidos $A\beta$, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el alivio de la inhibición de la función colinérgica inducida por péptidos $A\beta$ en un mamífero, p. ej. un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a.

45 Los compuestos de la presente invención son ligandos nicotínicos alfa-7, preferiblemente agonistas, especialmente agonistas parciales para el receptor nicotínico alfa-7 de acetilcolina. En la técnica se conocen ensayos para determinar la actividad de acetilcolina. Véase, p. ej., Davies, A. R., et al., Characterisation of the binding of [3H]methylcaconitine; a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 1999, 38(5): págs. 679-90. En calidad de agonistas para $\alpha 7$ de nAChRs, los compuestos son útiles en la profilaxis y el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones asociadas con el sistema nervioso central. Receptores nicotínicos de acetilcolina son receptores de canales de iones regulados por ligandos que están compuestos por cinco proteínas subunidad que forman un núcleo conductor de iones central. Actualmente, existen once subunidades de nAChR neuronales conocidas ($\alpha 2$ - $\alpha 9$ y $\beta 2$ - $\beta 4$). Existen también cinco subunidades adicionales expresadas en el sistema nervioso periférico ($\alpha 1$, $\beta 1$, γ , δ , ϵ).

55 Los subtipos de receptores de nAChR pueden ser homopentaméricos o heteropentaméricos. El subtipo que ha recibido una atención considerable es el subtipo del receptor $\alpha 7$ homopentamérico formado a partir de cinco subunidades $\alpha 7$. Los $\alpha 7$ de nAChRs exhiben una elevada afinidad por nicotina (agonista) y para α -bungarotoxina (antagonista). Estudios han demostrado que los agonistas $\alpha 7$ de nAChR pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas y deterioros cognitivos, entre otras cosas. Mientras que la nicotina es un agonista conocido, existe la necesidad del desarrollo de otros agonistas $\alpha 7$ de nAChR, especialmente agonistas selectivos que sean menos tóxicos o exhiban menos efectos secundarios que la nicotina.

60 El compuesto anabaseína, es decir, 2-(3-piridil)-3,4,5,6-tetrahidropiridina es una toxina que se produce de forma

natural en determinados gusanos marinos (gusanos nemertinos) y hormigas. Véase, p. ej., Kern et al., *Toxicol.*, 9:23, 1971. Anabaseína es un potente activador de receptores nicotínicos de mamíferos. Véase, p. ej. Kern, *Amer. Zoologist*, 25, 99, 1985. Determinados análogos de anabaseína tales como anabasina y DMAB (3-[4-(dimetilamino)enciliden]-3,4,5,6-tetrahidro-2',3'-bipiridina) son también agonistas del receptor nicotínico conocidos. Véanse, p. ej., los documentos US 5.602.257 y WO 92/15306. Un análogo de anabaseína particular, (E-3-[2,4-dimetoxibenciliden]-anabaseína, también conocido como GTS-21 y DMXB (véase, p. ej., el documento US 5.741.802) es un agonista parcial selectivo de $\alpha 7$ de nAChR que ha sido estudiado ampliamente. Por ejemplo, la inhibición sensorial anormal es un déficit del procesamiento sensorial en personas esquizofrénicas, y se ha encontrado que GTS-21 aumenta la inhibición sensorial a través de la interacción con $\alpha 7$ de nAChRs. Véase, p. ej., Stevens et al., *Psychopharmacology*, 136: 320-27 (1998).

Otro compuesto que se sabe que es un agonista selectivo de $\alpha 7$ de nAChR es tropisetrona, es decir, indol-3-carboxilato de 1 α H,5 α H-tropan-3 α -ilo. Véase, J. E. Macor et al., *The 5-HT3-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 319-321).

A lo largo de esta memoria, alquilo significa un radical hidrocarbonado alifático de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo.

Alcoxi significa grupos alquil-O-, en los que la parte alquilo tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi y sec-butoxi.

Alquiltio significa grupos alquil-S-, en los que la parte alquilo tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio.

Cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado cíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene 3 a 7 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Otros grupos cicloalquilo adecuados incluyen espiropentilo, biciclo[2.1.0]pentilo y biciclo[3.1.0]hexilo.

Cicloalcoxi significa grupos cicloalquil-O-, en los que la parte cicloalquilo es preferiblemente un radical hidrocarbonado cíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene 3 a 7 átomos de carbono.

Grupos cicloalquilalquilo contienen 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo y ciclobutilmetilo.

Grupos cicloalquilalcoxi contienen 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilmetiloxi, ciclopropiletiloxi, ciclobutilmetiloxi y ciclobutilmetiloxi.

Los grupos cicloalquilo y cicloalquilalquilo pueden estar sustituidos con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, amino, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono y/o dialquilamino, en los cuales cada uno de los grupos alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono.

Arilo, en calidad de un grupo sustituyente per se o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene 6 a 10 átomos de carbono, a menos que se indique de otro modo. Grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Grupos arilo sustituidos incluyen los grupos arilo arriba descritos que están sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxo, etilendioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcocarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, fenoxi y aciloxi (p. ej. acetoxi).

Grupos heterocíclicos se refieren a grupos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados y totalmente insaturados que tienen uno, dos o tres anillos y un número total de 5 a 10 átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un átomo de N, O o S. Preferiblemente, el grupo heterocíclico contiene 1 a 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S. Grupos heterocíclicos saturados y parcialmente saturados adecuados incluyen, pero no se limitan a tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienoilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, isoxazolilo y similares. Grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo y similares. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados son 2-quinolinilo, 1,3-benzodioxilo, 2-tienilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiofenilo, 3-tienilo, 2,3-dihidro-5-benzofuranilo, 4-indolilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 3-indolilo, 2-pirrolilo, 3,4-1,2-benzopirran-6-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-cumarinilo, 5-benzofuranilo, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo y 3-carbazolilo.

Grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a los grupos heterocíclicos arriba descritos, los cuales están sustituidos en uno o más lugares, por ejemplo, con halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino y dialquilamino.

5 Radicales que están sustituidos una o más veces tienen preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, especialmente 1 ó 2 sustituyentes de los sustituyentes ejemplificados. Radicales halogenados tales como alquilos halogenados están preferiblemente fluorados e incluyen radicales perhalo tales como trifluorometilo.

10 En los compuestos de las fórmulas I-IV y I'-IV', R¹ es, p. ej., H, F, Cl, Br, metilo, metoxi o amino, R² es, p. ej., H o metilo y R³ es, p. ej., H, F, Cl, Br, metilo, metoxi o amino.

También, en los compuestos de las fórmulas I-IV y I'-IV', R¹ es, p. ej., H, F, Cl, Br, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 3-furilo o fenilo, R² es, p. ej., H, metilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 3-furilo o fenilo y R³ es, p. ej., H, F, Cl, Br, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 3-furilo o fenilo

15 También, en los compuestos de las fórmulas I-IV y I'-IV', R⁴ es, p. ej., H, F, Cl, Br, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 3-furilo, fenilo o metoxi.

También, en los compuestos de las fórmulas I-IV y I'-IV', R⁵ es, p. ej., H.

20 De acuerdo con un aspecto de compuestos de la invención, el compuesto de la invención se selecciona de:

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida,
 hidrocloreto de N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 25 hidrocloreto de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-(((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidrocloreto de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
 (R) 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
 30 (S) 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(ciclopropil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 35 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 40 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 45 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 50 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 y sales fisiológicas de los mismos.

55 De acuerdo con otro aspecto de compuestos preferidos de la invención, el compuesto de la invención se selecciona de:

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(ciclopropil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 60 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

- hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 5 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 10 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 15 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 y sales fisiológicas de los mismos.
- 20 Aspectos preferidos incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención y un soporte farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otro agente activo tal como se discute más abajo; un método para estimular o activar la inhibición de receptores nicotínicos alfa-7, p. ej. según se determina por un ensayo convencional o uno descrito en esta memoria, ya sea *in vitro* o *in vivo* (en un animal, p. ej. en un modelo de animal, o en un mamífero o en un ser humano); un método para tratar un síndrome neurológico, p. ej. la pérdida de memoria,
 25 especialmente el deterioro o declive cognitivo de la memoria a largo plazo, deterioro de la memoria, etc., método de tratar un estado patológico modulado por la actividad nicotínica de alfa-7 en un mamífero, p. ej. un ser humano, p. ej. los mencionados en esta memoria.
- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera convencional. Algunos de los procedimientos conocidos que se pueden utilizar se describen más abajo. Todos los materiales de partida son conocidos o se pueden preparar convencionalmente a partir de materiales de partida conocidos.
- 30
- Ácidos que se pueden utilizar en la preparación de la quinuclidina-amida están comercialmente disponibles, se pueden preparar por procesos conocidos descritos en la bibliografía o según se describe más abajo. Por ejemplo, ácidos indazolcarboxílicos se pueden preparar a partir de bromo-2-metilnilina mediante diazotización, seguido de intercambio de metal-halógeno y atrapamiento con CO₂ para dar el correspondiente ácido indazolcarboxílico (véase, p. ej., DeLucca, G.V. Substituted 2H-1,3-Diazapin-2-one Useful as an HIV Protease Inhibitor, documento US 6.313.110 B1, 6 de noviembre de 2001; y Sun, J.H.; Teleha, C.A.; Yan, J.S.; Rodgers, J.D.; Nugiel, D.A. Efficient Synthesis of 5-(Bromomethyl)- and 5-(Aminomethyl)-1-THP-Indazole. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5627-5629). El ácido
 35 4-benzotiazolcarboxílico se puede preparar a partir de 2-amino-4-cloro-benzotiazol mediante reacción con nitrito de isoamilo, seguido de intercambio de metal-halógeno y atrapamiento con CO₂. El ácido 5-benzotiazolcarboxílico se puede preparar a partir del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico mediante reacción con Na₂S y NaOH, seguido de reducción con Zn en ácido fórmico. 3-aminoquinuclidina y los enantiómeros *R* y *S* de la misma están comercialmente disponibles. La quinuclidina-amida se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento de ácidos con 3-aminoquinuclidina y HBTU o HOBt y EDCI en DMF, o convirtiendo los ácidos en el correspondiente cloruro de ácido
 40 y luego haciéndolos reaccionar con 3-aminoquinuclidina (Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R.A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; y J.E. Macor et al., The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *9*, 319-321). Los acoplamientos se realizan generalmente a las temperaturas ambiente durante 4-8 horas. Análogos de tioamidas se pueden preparar a partir de las amidas mediante reacción con reactivo de Lawesson (Wipf P.; Kim, Y.; Goldstein, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11106). Los aductos resultantes se pueden aislar y purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía o recristalización, puestas en práctica por los expertos en la técnica.
- 50
- Quinuclidina-aminas se pueden preparar a partir de quinuclidina-amidas por procesos de reducción convencionales según se describe, por ejemplo, más abajo.
- 55
- Una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que compuestos de fórmulas I-IV y I'-IV' pueden existir en diferentes formas tautoméricas e isoméricas geométricas. En los casos en los que sea aplicable, la totalidad de estos compuestos, incluidos isómeros *cis*, isómeros *trans*, mezclas diastereoméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, enantiómeros sustancialmente puros y puros están dentro del alcance de la presente invención. Enantiómeros sustancialmente puros contienen no más de 5% p/p del correspondiente
 60

enantiómero opuesto, preferiblemente no más de 2%, lo más preferiblemente no más de 1%.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas, utilizando un ácido o una base ópticamente activo o la formación de diastereoisómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluitartárico y canfosulfónico. Mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan luego a partir de las sales diastereoisoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quirál (p. ej. columnas de HPLC quirales), con o sin derivación convencional, opcionalmente elegidas para maximizar la separación de los enantiómeros. Columnas de HPLC quirales adecuadas se fabrican por Diacel, p. ej. Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todas ellas rutinariamente seleccionables. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de I-IV y I'-IV' se pueden obtener igualmente utilizando materiales de partida ópticamente activos en procedimientos de síntesis quirales bajo condiciones de reacción que no provocan una racemización.

Además, una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que los compuestos se pueden utilizar en diferentes formas isotópicas enriquecidas, p. ej. enriquecidas en el contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una realización particular, los compuestos están deuterados. Formas deuteradas de este tipo se pueden preparar mediante el proceso descrito en las patentes de EE.UU. N°s 5.846.514 y 6.334.997. Según se describe en las patentes de EE.UU. N°s 5.846.514 y 6.334.997, la deuterización puede mejorar la eficacia y aumentar la duración de acción de los fármacos.

Compuestos sustituidos con deuterio se pueden sintetizar utilizando diversos métodos tales como se describen en: Dean, Dennis C.; Compilador. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development [En: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 y siguientes. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32 CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981: 476229 CAPLUS.

En los casos en los que sea aplicable, la presente invención se refiere también a formas útiles de los compuestos según se describen en esta memoria tales como sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos de la presente invención para los que se pueden preparar sales. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas al hacer reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico y ácido carbónico. Sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los expertos en la técnica reconocerán, además, que sales por adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de un cierto número de métodos conocidos. Alternativamente, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de métodos conocidos.

Los que siguen constituyen ejemplos adicionales de sales de ácidos que se pueden obtener mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, benzenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinos, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Preferiblemente, las sales formadas son farmacéuticamente aceptables para la administración a mamíferos. Sin embargo, sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos son adecuadas como compuestos intermedios, por ejemplo para aislar el compuesto en forma de una sal y después convertir la sal de nuevo en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino. Si se desea, la base libre se puede luego convertir en una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en forma de un ingrediente activo de una formulación. Así, la presente invención incluye también composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I'a que contienen, por ejemplo, uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

5 Están disponibles numerosas referencias convencionales que describen procesos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos de acuerdo con la invención. Ejemplos de formulaciones y preparados potenciales están contenidos, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, compiladores), edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, compilador), 1553-1593 (edición actual).
10

A la vista de su actividad estimulante de alfa-7 y, preferiblemente, su elevado grado de selectividad, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a cualquiera que necesite la estimulación de receptores alfa-7. La administración se puede conseguir de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y mediante infusión), mediante inhalación, rectal, vaginal, tópica y mediante administración ocular.
15

Diversas formas de dosificación orales sólidas se pueden utilizar para administrar compuestos de la invención, incluidas formas sólidas tales como tabletas, cápsulas revestidas con gelatina, cápsulas, comprimidos, gránulos, pastillas y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, que incluyen pero no se limitan a agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tampón, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saboreantes, lubricantes y similares. Cápsulas de liberación con el tiempo, tabletas y geles son también ventajosos para la administración de los compuestos de la presente invención.
20
25

Diversas formas de dosificación orales líquidas también se pueden utilizar para administrar compuestos de la invención, que incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires acuosos y no acuosos. Formas de dosificación de este tipo también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica tales como agua y excipientes adecuados conocidos en la técnica tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saboreantes, así como agentes para la emulsión y/o suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa en forma de una disolución estéril isotónica. También son posibles otros preparados.
30

Supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Formulaciones para la administración vaginal pueden estar en forma de un pesario, tampón, crema, gel, pasta, espuma o fórmula de spray que contiene, además del ingrediente activo, soportes adecuados tal como se conocen en la técnica.
35
40

Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles disoluciones, pastas polvos, sprays y gotas, adecuados para la administración a la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica puede implicar también una administración transdermal a través de medios tales como parches transdermales.
45

También se pueden preparar formulaciones de aerosol adecuadas para la administración a través de inhalación. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por inhalación en forma de un polvo (p. ej. micronizado) o en forma de disoluciones o suspensiones atomizadas. La formulación de aerosol puede colocarse en un propulsor presurizado aceptable.
50

Los compuestos se pueden administrar con el agente activo solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes utilizados en el tratamiento del deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, p. ej. otros agonistas α -7, inhibidores de PDE4, bloqueadores del canal del calcio, moduladores m1 y m2 muscarínicos, moduladores del receptor de adenosina, moduladores NMDA-R de amfaquinas, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de canabinoide e inhibidores de colinesterasa (p. ej. donepezil, rivastigimina y glantanamina). En combinaciones de este tipo, cada uno de los ingredientes activos se puede administrar de acuerdo con su intervalo de dosificación habitual o a una dosis por debajo de su intervalo de dosificación habitual.
55

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en unión con "moduladores positivos" que potencian la eficacia de agonistas de receptores nicotínicos. Véanse, p. ej., los moduladores positivos descritos en los documentos WO
60

99/56745, WO 01/32619 y WO 01/32622. Una terapia combinatoria de este tipo se puede utilizar para tratar afecciones/enfermedades asociadas con una transmisión nicotínica reducida.

5 Además, los compuestos se pueden utilizar junto con compuestos que se unen a péptidos A β y, con ello, inhiben la unión de los péptidos a subtipos α 7nAChR. Véase, p. ej., el documento WO 99/62505.

10 La presente invención incluye, además, un tratamiento que implica la activación de receptores nicotínicos α -7. Así, la presente invención incluye activar/estimular selectivamente receptores nicotínicos α -7 en animales, p. ej. mamíferos, especialmente seres humanos, en donde dicha activación/estimulación tiene un efecto terapéutico tal como en los casos en los que dicha activación pueda aliviar afecciones que implican síndromes neurológicos tales como la pérdida de memoria, especialmente la memoria a largo plazo. Métodos de este tipo comprenden administrar a un animal que lo necesite, especialmente un mamífero, lo más especialmente un ser humano, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I'a, solo o como parte de una formulación, según se describe en esta memoria.

15 Agentes que se unen a receptores nicotínicos de acetilcolina han sido indicados como útiles en el tratamiento y/o profilaxis de diversas enfermedades y afecciones, particularmente enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que implican una disfunción del sistema colinérgico, y afecciones del deterioro de la memoria y/o cognitivo que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maniaca [ejemplos de trastornos psicóticos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de la memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención) y otros usos tales como el tratamiento de la adicción a la nicotina, que induce el dejar de fumar, tratar el dolor (es decir, el uso analgésico), proporcionar neuroprotección y tratar el jet-lag (descompensación horaria). Véase, p. ej., los documentos WO 97/30998; WO 20 99/03850; WO 00/42044; WO 01/36417; Holladay et al., J. Med. Chem., 40:26, 4169-94 (1977); Schmitt et al., Annual Reports Med. Chem., Capítulo 5, 41-51 (2000); Stevens et al., Psychopharmacology, (1998) 136: 320-27 (1998); y Shytle et al., Molecular Psychiatry, (2002), 7, págs. 525-535.

30 Así, de acuerdo con la invención, se proporciona tratar a un paciente, especialmente un ser humano, que padece enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que implican una disfunción del sistema colinérgico y afecciones del deterioro de la memoria y/o cognitivo que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maniaca [ejemplos de trastornos psicóticos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas] y/o trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de la memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención), que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a.

40 Trastornos neurodegenerativos incluidos dentro de los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración mutisistema (síndrome de Shy-Drager), enfermedades de neuronas motrices que incluyen esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración cortical basal, complejo de Guam (ALS-Parkinson-demencia), panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estreatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelosa tipo 3, degeneraciones olivopontocerebelosas, enfermedad de Gilles De La Tourette, parálisis bulbar, pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejia espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedades de priones (tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru e insomnio familiar fatal), y trastornos neurodegenerativos que resultan de isquemia o infarto cerebral, incluida la oclusión embólica y la oclusión trombótica, así como hemorragia intracaneal de cualquier tipo (que incluye, pero no se limita a epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral) y lesiones intracraneales e intravertebrales (que incluyen, pero no se limitan a contusión, penetración, 55 cizalla, compresión y laceración).

60 Además, agonistas α -7 de nAChRs tales como los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar para tratar demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria, incluidas la pérdida de memoria relacionada con la edad, senilidad, demencia vascular, enfermedad de la materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia de trauma de cabeza y lesión cerebral difusa, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal. Véase, p. ej. el documento WO 99/62505. Así, de acuerdo con la invención, se proporciona tratar a un paciente, especialmente un ser humano, que padece demencia

relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a.

Así, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención incluye tratar pacientes que padecen un deterioro de la memoria debido, por ejemplo, a un deterioro cognitivo suave debido a la edad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, trauma de cabeza, apoplejía, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia por multiinfarto y otras afecciones neurológicas, así como VIH y enfermedades cardiovasculares, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a.

Se sabe que la proteína precursora del amiloide (APP) y péptidos A β derivados de la misma, p. ej. A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, y otros fragmentos están implicados en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Los péptidos A β ₁₋₄₂ no sólo están implicados en la neurotoxicidad, sino que también se sabe que inhiben la función transmisora colinérgica. Además, se ha determinado que los péptidos A β se unen a α -7 de nAChRs. Así, agentes que bloquean la unión de los péptidos A β a α -7 de nAChRs son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Véase, p. ej. el documento WO 99/62505. Además, la estimulación de α -7 de nAChRs puede proteger a las neuronas frente a una citotoxicidad asociada con péptidos A β . Véase. p. ej., Kihara, T. et al., Ann. Neurol. 1997, 42, 159.

Así, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona tratar y/o prevenir la demencia en un paciente de Alzheimer, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a para inhibir la unión de un péptido beta amiloide (preferiblemente A β ₁₋₄₂) con nAChRs, preferiblemente α -7 de nAChRs, lo más preferiblemente, α -7 de nAChRs humano (así como un método para tratar y/o prevenir otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer que incluyen, pero no se limitan a déficit cognitivo y del lenguaje, apraxias, depresión, desilusiones y otros síntomas e indicios neuropsiquiátricos, y anomalías del movimiento y los andares).

La presente invención proporciona también métodos para tratar otras enfermedades amiloidosis, por ejemplo angiopatía cerebral hereditaria, amiloide hereditario no neuropático, síndrome de Down, macroglobulinemia, fiebre mediterránea familiar secundaria, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiple, amiloidosis relacionada con el páncreas y el corazón, antropatía de la hemodiálisis crónica y amiloidosis de tipo finlandés y de tipo Iowa.

Además, receptores nicotínicos han estado implicados como que juegan un papel en la respuesta del cuerpo a la ingesta de alcohol. Así, se pueden utilizar agonistas para α -7 de nAChRs en el tratamiento de la retirada de alcohol y en una terapia anti-intoxicación. Así, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona tratar a un paciente para la retirada de alcohol o tratar a un paciente con una terapia anti-intoxicación, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a.

Agonistas para los subtipos α -7 de nAChR también se pueden utilizar para la neuroprotección frente a la lesión asociada con apoplejías e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato. Así, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona tratar a un paciente para proporcionar neuroprotección contra una lesión asociada con apoplejías e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a.

Tal como se ha señalado antes, agonistas para los subtipos α -7 de nAChRs también se pueden utilizar en el tratamiento de la adicción a la nicotina, que induce dejar de fumar, el tratamiento del dolor, el tratamiento del jet-lag, obesidad, diabetes e inflamación. Así, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona tratar a un paciente que padece adicción a la nicotina, dolor, jet-lag, obesidad y/o diabetes, o un método para inducir el dejar de fumar en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a.

Además, debido a su afinidad, derivados marcados con α -7 de nAChRs de los compuestos I-IV y I'-IV' (p. ej. derivados marcados con C¹¹ o F¹⁸) se pueden utilizar en técnicas de neuroimagen de los receptores dentro de, p. ej., el cerebro. Así, utilizando agentes marcados de este tipo se puede realizar una formación de imágenes in vivo de los receptores utilizando, p. ej., la formación de imágenes PET.

La afección del deterioro de la memoria se manifiesta por el deterioro de la capacidad para aprender nueva información y/o la incapacidad de recordar información previamente aprendida. El deterioro de la memoria es un síntoma primario de la demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, VIH, enfermedad cardiovascular y trauma de cabeza así como el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Así, de acuerdo con una realización de la invención se proporciona tratar a un paciente que padece, por ejemplo, de deterioro cognitivo suave (MCI – siglas en inglés), demencia vascular (VaD – siglas en inglés), deterioro cognitivo asociado con la edad (AACD - siglas en inglés), amnesia asociada con la cirugía a corazón abierto, paro cardíaco y/o anestesia general, déficits de memoria debidos a exposición temprana a agentes anestésicos, deterioro cognitivo inducido por privación del sueño, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con el SIDA, deterioro cognitivo relacionado con la epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con el alcoholismo, deterioros de la memoria inducidos por fármacos/sustancias, demencia pugilística (síndrome del boxeador) y demencia animal (p. ej. perros, gatos, caballos, etc.) que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I'a.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de una diversidad de factores que incluyen el síndrome particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil toxicológico, perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de cualesquiera efectos secundarios perjudiciales, entre otras consideraciones.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a mamíferos, particularmente seres humanos, a niveles de dosificación típicos habituales para agonistas nicotínicos del receptor α -7, tales como los conocidos compuestos agonistas del receptor nicotínico α -7 arriba mencionados. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en dosis sencillas o múltiples mediante administración oral a un nivel de dosificación, por ejemplo, de 0,0001-10 mg/kg/día, p. ej. 0,01-10 mg/kg/día. Formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, 1-200 mg de compuesto activo. Para la administración intravenosa, los compuestos se pueden administrar en dosificaciones sencillas o múltiples.

Al llevar a cabo los procesos de la presente invención, ha de entenderse, naturalmente, que la referencia a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares particulares no pretender ser limitantes, sino que se han de leer como que incluyen todos los materiales relacionados que un experto ordinario en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta esa discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y conseguir todavía resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán un conocimiento suficiente de sistemas y metodologías de este tipo como para ser capaces, sin una experimentación excesiva, de realizar sustituciones de ese tipo ya que servirán óptimamente a sus propósitos para utilizar los métodos y procesos descritos en esta memoria.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes. Al aplicar la descripción de estos ejemplos, debe tenerse claramente en cuenta que otras y diferentes realizaciones de los métodos descritos de acuerdo con la presente invención serán por sí mismos sugerentes, sin duda, para los expertos en la técnica relevante.

En lo que antecede y en los ejemplos que siguen, todas las temperaturas se recogen no corregidas en grados Celsius; y, a menos que se indique de otro modo, todas las partes y porcentajes son en peso.

EJEMPLOS

Todos los espectros se registran a 300 MHz en un instrumento Bruker NMR, a menos que se establezca de otro modo. Las constantes de acoplamiento (*J*) son en hertzios (Hz) y los picos están listados en relación a TMS (δ 0,00 ppm). Reacciones de microondas se realizaron utilizando un reactor de microondas Personal Chemistry Optimizer™ en viales de reactor de microondas de Personal Chemistry de 2,5 mL o 5 mL. Todas las reacciones se realizaron a 200°C durante 600 s con el tiempo de retención fijado ON, a menos que se establezca de otro modo. Las resinas de intercambio de iones de ácido sulfónico (SCX) se adquirieron de Varian Technologies. La HPLC analítica se realizó en columnas Xterra RP19 3,5 μ de 4,6 mm x 100 mm utilizando un gradiente de 20/80 a 80/20 de agua (ácido fórmico al 0,1%/acetoneitrilo (ácido fórmico al 0,1%) a lo largo de 6 min.

Procesos representativos

55 Proceso A

El proceso A proporciona un método para el acoplamiento entre 3-amino-quinuclidina y ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

60 A una disolución del ácido carboxílico (16,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (65 mL) se añadió HBTU (16,1 mmol), cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, *N,N*-diisopropiletilamina (96,6 mmol) y tamices moleculares activados de

4 Å (2,6 g). La mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno y luego se añadió dihidrocloruro de 3-amino-quinuclidina (16,1 mmol). Después de 18 h, el disolvente se separó a presión reducida. El residuo oleoso se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL) y diclorometano (100 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 9/1 de diclorometano/metanol (5 x 100 mL) y las capas orgánicas reunidas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de 90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio o 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio en calidad del eluyente para proporcionar el producto en un rendimiento del 30%-70%. Alternativamente, los productos se purificaron mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente a lo largo de 8 min de 95/5 a 20/80 de agua (ácido fórmico al 0,1%)/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%).

Proceso B

El proceso B proporciona un método para el acoplamiento entre 3-amino-quinuclidina y ácidos benzisotiazol-carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

A una disolución de ácido 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico (61 mg, 0,30 mmol) en una mezcla 5/1 de tetrahidrofurano/*N,N*-dimetilformamida (12 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,2 mL, 1,1 mmol) y (115 mg, 0,6 mmol) de dihidrocloruro de 3-(*R*)-amino-quinuclidina. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió en una porción HATU (115 mg, 0,3 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA (temperatura ambiente) y se mantuvo durante una noche. La mezcla se repartió entre disolución acuosa saturada de carbonato de potasio y una mezcla 95/5 de diclorometano/metanol. La capa acuosa se extrajo con 95/5 de diclorometano/metanol (2 veces), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para proporcionar 72 mg (75%) de la amida en forma de un sólido incoloro.

Proceso C

El proceso C proporciona un método para el acoplamiento entre 3-amino-quinuclidina y ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

La reacción de acoplamiento y la purificación se realizaron de acuerdo con el proceso A (indazoles, benzotiazoles) o de acuerdo con el proceso B (benzisotiazoles). La base libre se disolvió en metanol (3,5 mL/mmol de ácido de partida) y se trató con ácido clorhídrico 1 N en éter (3,5 mL/mmol de ácido de partida). La suspensión resultante se diluyó con éter (7 mL/mmol de ácido de partida) y se mantuvo a la temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se aclararon con éter y se secaron en vacío para proporcionar (40-60%) de la sal.

Proceso D

El proceso D proporciona un método para el acoplamiento entre 3-amino-quinuclidina y ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

A una disolución del ácido carboxílico (4,77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (14 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (19 mmol) y dihidrocloruro de 3-amino-quinuclidina (4,29 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura ambiente durante 30 min bajo nitrógeno y luego se añadió HATU (4,76 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (aclarado con metanol) y se dividió en partes iguales entre 3 columnas SCX. Las columnas se lavaron con metanol (100 mL cada una) y los componentes básicos se eluyeron con amoniaco 2 M en metanol (100 mL cada uno) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía [1/1 a 0/1 de acetato de etilo (70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)] proporcionando así el producto en un rendimiento del 15%-50%.

Proceso E

El proceso E proporciona un método para la formación de derivados de carboxamida a partir de éster metílico del ácido 3-quinuclidinacarboxílico.

A una disolución de la amina en tolueno se añadió una disolución 1,0 M de trimetilaluminio en tolueno (1,1 eq.) a 0°C. Al cabo de 30 min, se añadieron 1,1 eq adicionales de trimetilaluminio, seguido de una disolución de sal hidrocloreuro del éster metílico del ácido 3-quinuclidinacarboxílico (1,1 eq) en dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 h, se dejó enfriar hasta TA y se vertió sobre una disolución acuosa fría (0 °C) de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con metanol al 5% en cloruro de metileno (2 x 30 mL) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa

utilizando un gradiente a lo largo de 8 min de 95/5 a 20/80 de agua (ácido fórmico al 0,1%)/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%).

Proceso F

5 El proceso F proporciona un método para reducción de la carboxamida para formar derivados de amina secundaria.

10 A una disolución de la amida (50 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (4,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió hasta 0°C y se enfrió rápidamente con precaución con etanol. La suspensión resultante se vertió sobre agua helada y se extrajo con metanol al 5% en diclorometano (3 veces) y las capas orgánicas reunidas se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente a lo largo de 8 min de 95/5 a 20/80 de agua (ácido fórmico al 0,1%)/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%).

Proceso G

15 El proceso G proporciona un método para el acoplamiento entre 3-amino-quinuclidina y carboxaldehídos para formar derivados de amina secundaria.

20 La suspensión de 1H-indazol-4-carboxaldehído (100 mg), sal hidrocioruro de 3-amino-quinuclidina (1,0 eq) y tamices moleculares de 4 Å en dioxano (4 mL) se calentó a reflujo durante 4 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (3 eq). La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 2 h y se vertió en agua, se extrajo con metanol al 5% en diclorometano (2 x 30 mL), y los extractos reunidos se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente a lo largo de 8 min de 95/5 a 20/80 de agua (ácido fórmico al 0,1%)/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%).

Proceso H

30 El proceso H proporciona un método para el acoplamiento entre amino-quinuclidina- carboxamidas bromadas y yodadas y ácidos borónicos para formar derivados sustituidos con arilo.

35 En un recipiente de reacción de microondas de 5 mL se añadieron el bromuro (0,286 mmol), el ácido borónico (0,588 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0289 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina (0,0579 mmol) y carbonato de potasio (0,810 mmol). En el recipiente se hizo el vacío, se volvió a llenar con gas argón y el contenido se diluyó con *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL). El recipiente se selló y se sometió a irradiación de microondas a 200°C durante 600 s. El contenido de la reacción se filtró a través de Celite (lavado con metanol) y se cargó en una columna SCX de 5 g. La columna se lavó con metanol (50 mL), y el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente a lo largo de 8 min de 95/5 a 20/80 de agua (ácido fórmico al 0,1%)/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%).

Proceso I

40 El proceso I proporciona un método para el acoplamiento entre 3-amino-quinuclidina- carboxamidas bromadas y aminas para formar derivados amino-sustituidos.

45 En un recipiente de reacción de microondas de 5 mL se añadieron *N*-((3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida (133 mg, 0,37 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (34 mg, 0,04 mmol), bicarbonato de cesio (213 mg, 1,1 mmol) y (2'-diciclohexilfosfanilbifenil-2-il)dimetilamina (30 mg, 0,07 mmol). Después se hizo el vacío en el vial y se volvió a llenar con gas argón. La mezcla de sólidos se diluyó luego con morfolina (0,7 mL), dioxano (1 mL) y trietilamina (0,5 mL), y el recipiente de reacción se selló. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 120°C durante 1800 s. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y se concentró *en vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para proporcionar 47 mg (34%) de ((3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)amida del ácido 6-morfolin-4-ilbenzo[d]isotiazol-3-carboxílico en forma de un sólido incoloro.

Proceso J

55 El proceso J proporciona un método para el acoplamiento entre 3-amino-quinuclidina- carboxamidas bromadas y reactivos de Grignard para formar derivados alquilo- sustituidos.

60 Un recipiente de reacción de microondas de 5 mL se cargó con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,030 mmol, 0,1 eq) y el bromuro (0,30 mmol). En el recipiente se hizo el vacío y se volvió a llenar con gas argón. En un recipiente

de reacción separado se añadió disolución del Grignard (1,2 mmol, 4 eq) a una disolución 0,5 M de cloruro de zinc (1,2 mmol, 4 eq) en tetrahidrofurano a TA. La suspensión se mantuvo durante 30 min y todo el contenido se transfirió al recipiente de reacción a través de una cánula. El recipiente se cerró herméticamente y se sometió a irradiación con microondas a 100°C durante 600 s con un tiempo de pre-agitación de 60 s. La reacción se enfrió rápidamente con ácido acético (0,5 mL), se diluyó con metanol y se transfirió a una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 mL) y el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía [1/1 a 0/1 de acetato de etilo /70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio], seguido de HPLC preparativa utilizando un gradiente de 5/95 a 80/20 de acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)/agua (ácido fórmico al 0,1%) a lo largo de 6 min para proporcionar el producto (20-50%). Alternativamente, el residuo se purificó mediante cromatografía (90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio).

Proceso K

El proceso K proporciona un método para la preparación de bromoindazoles a partir de bromometilanilinas. (Véase, George V. DeLucca, patente de EE.UU. N° 6.313.110).

Anhídrido acético (2,27 eq) se añadió a una disolución enfriada (0 °C) de bromometilanilina (1,00 eq) en cloroformo (1,5 mL/mol) al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 40°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se mantuvo durante 1 h. Se añadieron acetato de potasio (0,29 eq) y nitrito de isoamilo (2,15 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida. Se añadió agua (0,65 L/mol) al residuo, y la mezcla se concentró. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 L/mol) al residuo y la mezcla se calentó 50°C durante 2 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente, y el pH se ajustó a 10 mediante la adición lenta de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se diluyó con agua (0,65 L/mol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,2 L/mol). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (1 L/mol) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución orgánica se filtró a través de un taco de gel de sílice (lavado con acetato de etilo), se concentró y el residuo se trituró con heptano (1 L/mol). Los sólidos se recogieron mediante filtración, se aclararon con heptano y se secaron en una estufa de vacío.

Proceso L

El proceso L proporciona un método para la preparación de ácido indazolcarboxílico a partir de bromoindazol.

A una disolución de bromoindazol (1,00 eq) en tetrahidrofurano anhidro (7 L/mol) a la temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 1,11 eq) en varias porciones. La disolución resultante se mantuvo durante 30 min a la temperatura ambiente y luego se enfrió hasta -60°C. Se añadió una disolución 1,3 M de sec-butil-litio en ciclohexano (2,1 eq) a la mezcla de reacción, al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de -50°C. La mezcla se mantuvo durante 2 h adicionales a -50°C. Una corriente constante de dióxido de carbono anhidro se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 1 h. El flujo se continuó, al tiempo que se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se añadió salmuera (6 L/mol) y el pH de la mezcla se ajustó a 5 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo caliente (3 x 8 L/mol) y los extractos reunidos se lavaron con un pequeño volumen de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice o mediante cristalización.

Proceso M

El proceso M proporciona una preparación de ácido 1*H*-indazol-7-carboxílico a partir de ácido 2-amino-3-metilbenzoico.

A una disolución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (10,1 g, 66,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 mL) se añadió carbonato de cesio (33,2 g, 102 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de yoduro de metilo (4,17 mL, 67,0 mmol, 1,0 eq) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL), y la mezcla de reacción se mantuvo durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se repartió entre agua (1 L) y éter (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con un volumen adicional de éter (100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se concentraron para proporcionar 10,2 g (92%) de 2-amino-3-metilbenzoato de metilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 5,82 (s ancho, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

A una disolución del éster (17,5 g, 106 mmol) en cloroformo (300 mL) se añadió anhídrido acético (22,6 mL, 239 mmol, 2,3 eq) al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 40°C. La mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura ambiente durante 1 h cuando se añadieron acetato de potasio (3,00 g, 30,6 mmol, 0,3 eq) y nitrito de

5 isoamilo (30,6 mL, 228 mmol, 2,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se añadieron metanol (100 mL) y ácido clorhídrico 6 N (100 mL) al residuo y la mezcla se mantuvo durante 18 h a TA. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida, y el residuo se trituró con acetato de etilo (100 mL). El producto se aisló mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (20 mL) y se secó para proporcionar 15,3 g (68%) de hidrocloreuro de 1*H*-indazol-7-carboxilato de metilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,3 (s ancho, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,97 (s, 3H); MS (APCI) *m/z* 177 (*M*⁺ + 1).

10 Una disolución del indazol (8,30 g, 33,0 mmol) en metanol (100 mL) a 0 °C se trató con una disolución acuosa al 29% de hidróxido de potasio (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA, y se mantuvo durante 18 h. El pH de la disolución se ajustó a 5,5 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y los componentes volátiles se separaron a presión reducida. El residuo se repartió entre salmuera (100 mL) y acetato de etilo (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo caliente adicional (200 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se trituró con acetato de etilo (30 mL) y los sólidos se aislaron mediante filtración, proporcionando así 5,86 g (94%) del ácido.

Proceso N

20 El proceso N proporciona una preparación de ácidos benzisotiazol-3-carboxílicos sustituidos a partir de los correspondientes tiofenoles.

25 A una disolución de 3-metoxitiofenol (3,75 g, 26,7 mmol) en éter (20 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,7 mL, 43 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta TA y se concentró *en vacío*. El aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 mL), se enfrió hasta 0 °C y se trató con cloruro de aluminio (4,30 g, 32,0 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió hasta TA y se vertió sobre agua helada con agitación. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *en vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (4/1 de acetato de etilo/hexano) que proporcionó 2,46 g (47%) de 6-metoxi-1-benzotiofeno-2,3-diona en forma de un sólido naranja.

30 A una mezcla de la diona (86 mg, 0,44 mmol) en disolución acuosa al 30% de hidróxido de amonio (2,0 mL) se añadió disolución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno (0,2 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 12 h. Los sólidos rosa precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron bajo alto vacío para proporcionar 39 mg (42%) de 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxamida.

35 A una disolución de la amida (1,14 g, 5,46 mmol) en metanol (100 mL) se añadió hidróxido de sodio 10 N (12 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió hasta TA y se acidificó hasta pH < 2 mediante la lenta adición de ácido clorhídrico conc. La capa orgánica se extrajo con diclorometano (2 veces) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (300/50/1 de diclorometano/metanol/ácido fórmico) para proporcionar 1,02 g (89%) de ácido 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico en forma de un sólido rosa. LC/MS (EI) *t*_R 6,17 min, *m/z* 210 (*M*⁺ + 1).

Mediante este método se prepararon los siguientes ácidos:

45 Ácido benzisotiazol-3-carboxílico. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,86 (dd, *J* = 7,1, 2,5, 1H), 8,03 (dd, *J* = 6,3, 1,4, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H); LC/MS (EI) *t*_R 6,75 min, *m/z* 180 (*M*⁺ + 1).

Ácido 6-bromobenzisotiazol-3-carboxílico. LC/MS (EI) *t*_R 9,95 min, *m/z* 258/260 (*M*⁺ /*M*⁺ + 2).

Ácido 5-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico. LC/MS (EI) *t*_R 6,09 min, *m/z* 210 (*M*⁺ + 1).

Ácido 5-bromobenzisotiazol-3-carboxílico. LC/MS (EI) *t*_R 9,88 min, *m/z* 258/260 (*M*⁺ /*M*⁺ + 2).

50 Ácido 7-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico. LC/MS (EI) *t*_R 6,49 min, *m/z* 210 (*M*⁺ + 1).

Proceso O

55 El proceso O proporciona un método para la preparación de ácido 1,3-benzotiazol-5-carboxílico a partir de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico.

60 A una disolución de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (20,0 g, 99,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 mL) se añadió carbonato de potasio (35,0 g, 254 mmol, 2,6 eq). Después de 30 min se añadió yoduro de etilo (18,6 g, 119 mmol, 1,2 eq), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. Se añadió agua (3 L) y la mezcla se extrajo con dietiléter (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con salmuera (1L), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio al vacío. El residuo se cristalizó en hexanos para proporcionar 19,7 g (86%) del éster. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,43 (q,

2H), 1,42 (t, 3H).

Azufre (1,6 g, 49,91 mmol, 0,58 eq) se disolvió en una disolución de sulfuro de sodio nonahidrato (12,0 g, 49,96 mmol, 0,58 eq) en agua (60 mL). Esta disolución se combinó con una disolución de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo (19,6 g, 85,36 mmol, 1,00 eq) en etanol (100 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción caliente se vertió en agua (600 mL) y se mantuvo durante 15 min. El producto se aisló mediante filtración y se recristalizó en etanol para proporcionar 16,5 g (77%) del disulfuro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

Una mezcla de 4,4'-ditiobis(3-nitrobenzoato) de dietilo (11,2 g, 24,8 mmol) y gránulos de zinc (15,0 g, 234 mmol, 9,5 eq) en ácido fórmico (600 mL) se calentó a reflujo durante 48 h. Se dejó que la mezcla se enfriara a la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre alúmina neutra (1/1 a 0/1 de hexanos/diclorometano) para proporcionar 5,30 g (51%) del benzotiazol. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 1,44 (t, 3H); MS (EI) m/z 208 ($\text{M}^+ + 1$).

A una disolución de 1,3-benzotiazol-5-carboxilato de etilo (5,30 g, 25,6 mmol) en una mezcla de metanol (150 mL), tetrahidrofurano (40 mL) y agua (5 mL) se añadió una disolución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (10 mL). La mezcla se mantuvo a TA durante 18 h y se concentró. El residuo se repartió entre agua (300 mL) y dietiléter (200 mL) y la capa orgánica se separó. Ácido clorhídrico concentrado se añadió a la capa acuosa para ajustar el pH a 4, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 4,30 g (94%) del ácido.

Proceso P

El proceso P proporciona un método para la preparación de ácido 1,3-benzotiazol-7-carboxílico a partir de 3-aminobenzoato de etilo. (Véase, Kunz et al. patente de EE.UU. N° 5.770.758).

Una disolución de 3-aminobenzoato de etilo (14,9 g, 90 mmol) en clorobenceno (100 mL) se enfrió hasta -10°C y se trató gota a gota con ácido sulfúrico (al 97%, 2,5 mL, 45 mmol, 0,50 eq). Después de 15 min, se añadió tiocianato potásico sólido (9,2 g, 95 mmol, 1,05 eq) en varias porciones a lo largo de 30 min seguido de 18-corona-6 (250 mg). La mezcla se calentó a 100°C durante 10 h, se dejó enfriar hasta TA y se mantuvo durante 4 h adicionales. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración y se lavaron sucesivamente con clorobenceno (25 mL) y hexanos (3 x 100 mL). El sólido se suspendió en agua (300 mL) y la suspensión se mantuvo durante 30 min. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con agua (2 x 100 mL). El producto se secó en una estufa de vacío (55°C) durante una noche para proporcionar 13,4 g (69%) del tiocarbamato. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (t, J = 7,5, 3H), 4,32 (q, J = 7, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), , MS (APCI) m/z 225 ($\text{M}^+ + 1$).

Una disolución de tiocarbamato (1,95 g, 12,2 mmol, 2,11 eq) en cloroformo (10 mL) se añadió gota a gota a lo largo de un período de 40 min a una mezcla mantenida vigorosamente de 3-[(aminocarbonotioil)amino]benzoato de etilo (1,30 g, 5,78 mmol, 1,00 eq), ácido acético glacial (10 mL) y cloroformo (10 mL). La mezcla se mantuvo durante 30 min a TA y luego se calentó a 70°C durante 4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente y se mantuvo durante 13 h adicionales. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida y el residuo sólido se suspendió en una mezcla de cloroformo (10 mL) y acetona (10 mL). El producto se aisló mediante filtración, se lavó sucesivamente con acetona (5 mL) y hexanos (10 mL) y se secó en una estufa de vacío para proporcionar 1,65 g (95%) de producto en forma de una mezcla de hidrobromuro de 2-amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo e hidrobromuro de 2-amino-1,3-benzotiazol-5-carboxilato de etilo en una relación de 95/5, respectivamente. Este producto se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 mL) y una mezcla de acetato de etilo (70 mL) y tetrahidrofurano (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar 2-amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo puro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (t, J = 7,5, 3H), 4,36 (q, J = 7, 2H), 7,35 (t, J = 7,5, 1H), 7,57 (d, J = 7, 1H), 7,61 (s ancho, 2H), 7,65 (d, J = 8, 1H), MS (EI) m/z 223 ($\text{M}^+ + 1$).

Nitrito de iso-amilo (7,4 mL, 53 mmol, 2,2 eq) se añadió a una disolución de 2-amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo (5,40 g, 24,3 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía (0/100 a 5/95 de metanol/diclorometano) para proporcionar 3,56 g (71%) del éster. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (t, J = 7,5, 3H), 4,49 (q, J = 7, 2H), 7,62 (t, J = 8, 1H), 8,20 (d, J = 6,5, 1H), 8,33 (d, J = 8, 1H), 9,12 (s, 1H); MS (EI) m/z 208 ($\text{M}^+ + 1$). Hidróxido de sodio acuoso (al 50%, 10 mL) se añadió a una disolución a 0°C de 1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo (3,5 g, 16,89 mmol) en una mezcla de metanol (65 mL), tetrahidrofurano (20 mL) y agua (5 mL). La mezcla se

5 mantuvo a la temperatura ambiente durante 4 h, y los componentes volátiles se separaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH de la disolución a 5. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se mantuvo durante 30 min. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó en una estufa de vacío (70°C) durante una noche para proporcionar 2,75 g (91%) del ácido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (t, J = 7,5, 1H), 8,15 (d, J = 7, 1H), 8,38 (d, J = 8, 1H), 9,51 (s, 1H), 13,74 (s ancho, 1H); MS (APCI) m/z 178 (M⁺ - 1).

Proceso Q

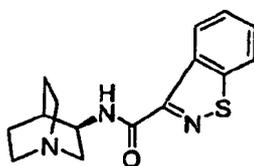
10 El proceso Q proporciona un método para la conversión de isatinas bromadas en los correspondientes ácidos indazol-3-carboxílicos.

15 La conversión de las isatinas sustituidas en los correspondientes ácidos indazol-3-carboxílicos es esencialmente el mismo método que el descrito para el ácido indazol-3-carboxílico: Snyder, H.R., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2009. La isatina sustituida (22,1 mmol) se diluyó con hidróxido de sodio 1 N (24 mL) y se calentó a 50°C durante 30 min. La disolución de color bermellón se dejó enfriar hasta TA y se mantuvo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con una disolución a 0°C de nitrito de sodio (22,0 mmol) en agua (5,5 mL). Esta disolución se añadió a través de una pipeta sumergida por debajo de la superficie de una disolución vigorosamente agitada de ácido sulfúrico (2,3 mL) en agua (45 mL) a 0°C. La adición tuvo lugar durante 15 min y la reacción se mantuvo durante 30 min adicionales. A la mezcla de reacción se añadió a lo largo de 10 min una disolución fría (0 °C) de cloruro de estaño(II) dihidrato (52,7 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (20 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 60 min. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar un equilibrio de masa cuantitativo. Este material era de una pureza suficiente (¹H RMN y LC/MS) para utilizarlo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Utilizando los procesos anteriores y procesos adicionales descritos a continuación se prepararon los siguientes compuestos en los Ejemplos 1-94:

Ejemplo Comparativo 1: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

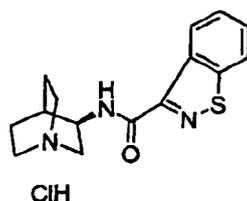
30



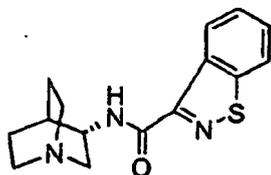
35 Preparada a partir de ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 42%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,73 (d, J = 8,0, 1H), 8,05 (d, J = 8,1, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H); LC/MS (EI) t_r 3,61 min, m/z 288 (M⁺ + 1).

Ejemplo Comparativo 2: Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

40



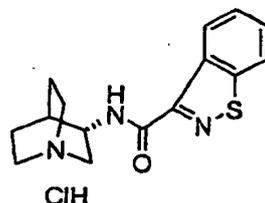
45 Preparado a partir de ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 95%. LC/MS (EI) t_r 3,55 min, m/z 288 (M⁺ + 1).

Ejemplo Comparativo 3: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

5 Preparada a partir de ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 44%. LC/MS (EI) t_R 3,71 min, m/z 288 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 4: Hidrocloruro de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

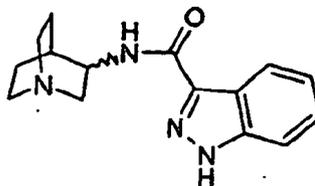
10



15 Preparado a partir de ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 95%. LC/MS (EI) t_R 3,71 min, m/z 288 ($M^+ + 1$).

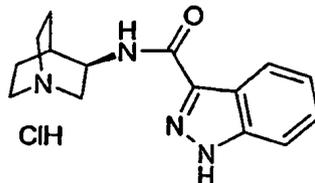
Ejemplo 5: N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-imidazol-3-carboxamida

20

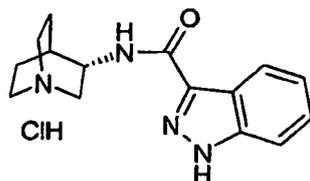


25

Preparada a partir de ácido 1H-imidazol-3-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. 1H RMN (CD_3OD) δ 8,21 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,96 (m, 5H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 6: Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-imidazol-3-carboxamida

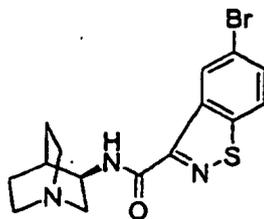
30 Preparado a partir de ácido 1H-imidazol-3-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 76%. 1H RMN (400 MHz CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 1H); MS (APCI) m/z 271 ($M^+ + 1$); p. f. 295°C (desc.).

Ejemplo 7: Hidrocloruro de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

5 Preparado a partir de ácido 1H-indazol-3-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 53%. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, J = 8,0, 1H), 7,60 (d, J = 8,5, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 1H); MS (APCI) m/z 271 (M⁺ + 1); p.f. desc. 305°C.

Ejemplo Comparativo 8: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

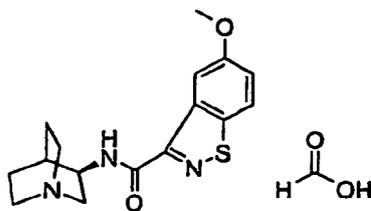
10



15 Preparada a partir de ácido 5-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 5%. LC/MS (EI) *t_R* 4,7 min, m/z 365 (M⁺ + 1).

Ejemplo Comparativo 9: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(metoxi)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

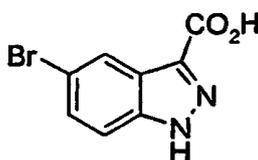
20



25 Preparado a partir de ácido 5-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 5%. LC/MS (EI) *t_R* 3,14 min, m/z 318 (M⁺ + 1).

Ejemplo 10: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida**Ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico**

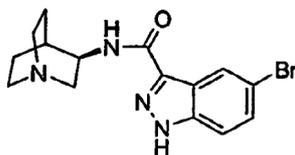
30



Preparado a partir de 5-bromoisatina utilizando el Proceso Q. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,9 (s ancho, 1H), 8,23 (d, J = 1,3, 1H), 7,67 (d, J = 8,9, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 1,8, 1H).

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida

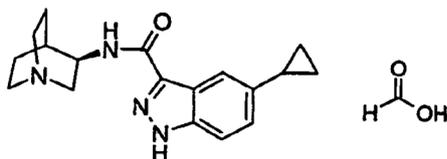
5



Preparada a partir de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico utilizando el Proceso D. Rendimiento 32%. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,35 (d, J = 7,2, 1H), 8,28 (d, J = 1,4, 1H), 7,62 (d, J = 8,8, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 1,8, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,67 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,59 (t, J = 5,6, 2H), 1,30 (m, 1H); ^1H RMN (CD $_3$ OD) δ 8,37 (t, J = 1,2, 1H), 7,53 (d, J = 1,2, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,58 (m, 1H); MS (EI) m/z 349/351 (M^+ / M^+ + 2).

10

Ejemplo 11: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(ciclopropil)-1H-indazol-3-carboxamida

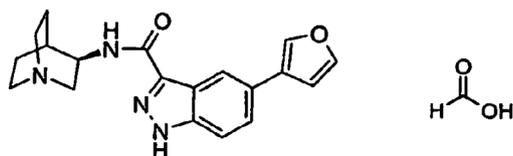


15

Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso J. Rendimiento 20%. ^1H RMN (CD $_3$ OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (dd, J = 8,7, 1,6, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,73 (m, 2H); MS (EI) m/z 311 (M^+ + 1).

20

Ejemplo 12: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

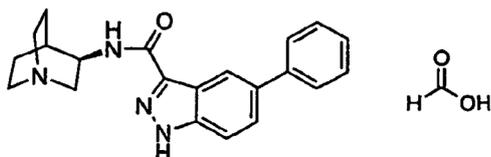


25

Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 3%. ^1H RMN (CD $_3$ OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,93 (d, J = 0,9, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 1,6, 1H), 7,59 (dd, J = 8,9, 1,7, 2H), 6,87 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 1H); MS (EI) m/z 337 (M^+ + 1).

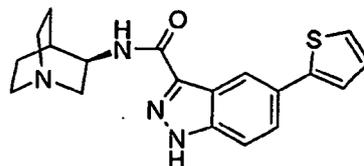
30

Ejemplo 13: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida



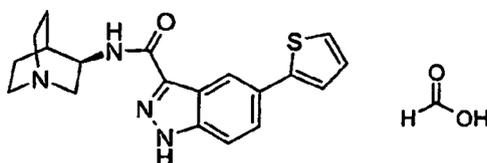
35

Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 5%. ^1H RMN (CD $_3$ OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 1,6, 1H), 7,67 (d, J = 7,2, 2H), 7,46 (t, J = 7,3, 2H), 7,34 (t, J = 7,4, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,92 (m, 1H); MS (EI) m/z 347 (M^+ + 1).

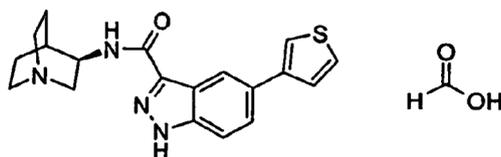
Ejemplo 14: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida

- 5 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 85%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,46 (t, J = 0,8, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 1,7, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 0,7, 1H), 7,42 (dd, J = 3,6, 1,1, 1H), 7,37 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,11 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 (M⁺ + 1).

10

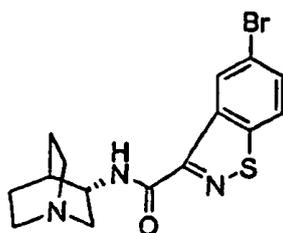
Ejemplo 15: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida

- 15 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 20%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,45 (t, J = 0,8, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 1,7, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 0,8, 1H), 7,42 (dd, J = 3,6, 1,1, 1H), 7,38 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,11 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 (M⁺ + 1).

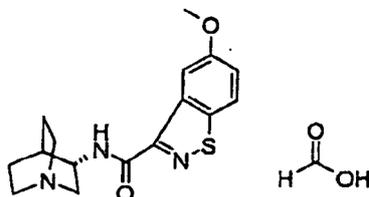
Ejemplo 16: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

- 25 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 5%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,55 (s ancho, 1H), 8,45 (d, J = 0,7, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 1,6, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,37 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 (M⁺ + 1).

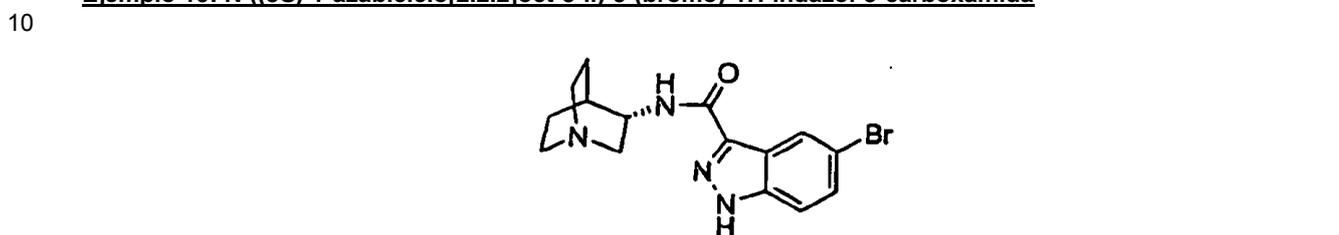
30

Ejemplo Comparativo 17: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

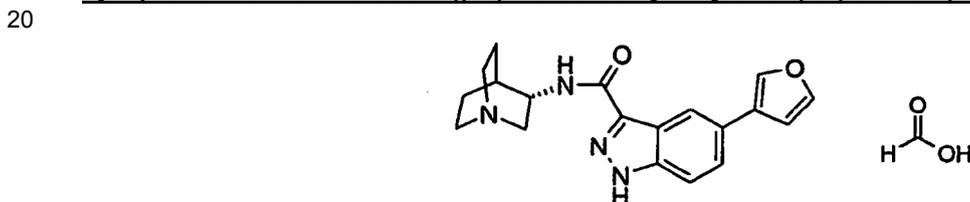
Preparada a partir de ácido 5-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 5%. LC/MS (EI) *t_R* 5,36 min, m/z 365 (M⁺ + 1).

Ejemplo Comparativo 18: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

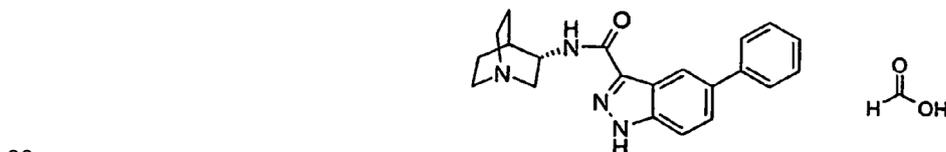
5 Preparado a partir de ácido 5-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 7%. LC/MS (EI) t_R 3,38 min, m/z 318 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 19: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida

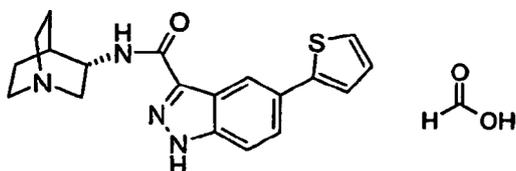
15 Preparada a partir de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico utilizando el Proceso D. Rendimiento 31%. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,35 (d, $J = 7,2$, 1H), 8,28 (d, $J = 1,4$, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,8$, 1,8, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,67 (m 4H), 1,82 (m, 2H), 1,59 (t, $J = 5,6$, 2H), 1,30 (m, 1H); 1H RMN (CD $_3$ OD) δ 8,37 (t, $J = 1,2$, 1H), 7,53 (d, $J = 1,2$, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,58 (m, 1H); MS (EI) m/z 349/351 ($M^+/M^+ + 2$).

Ejemplo 20: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

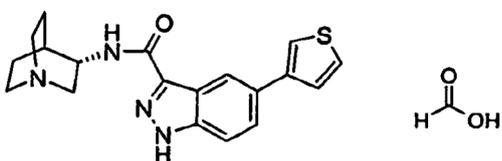
25 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 11%. 1H RMN (CD $_3$ OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 0,9$, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,8$, 1,6, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,9$, 1,7, 2H), 6,87 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 1H); MS (EI) m/z 337 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 21: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida

35 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 12%. 1H RMN (CD $_3$ OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,7$, 1,6, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,46 (t, $J = 7,3$, 2H), 7,34 (t, $J = 7,4$, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,92 (m, 1H); MS (EI) m/z 347 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 22: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida

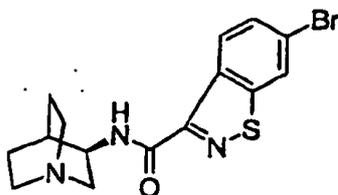
- 5 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 45%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,45 (t, $J = 0,8$, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,8$, 1,7, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,8$, 0,8, 1H), 7,42 (dd, $J = 3,6$, 1,1, 1H), 7,38 (dd, $J = 5,1$, 1,0, 1H), 7,11 (dd, $J = 5,1$, 3,6, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 23: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

- 15 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 20%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,55 (s ancho, 1H), 8,45 (d, $J = 0,7$, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,8$, 1,6, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,37 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 ($M^+ + 1$).

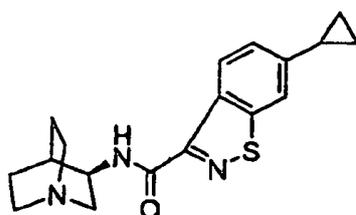
Ejemplo Comparativo 24: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

20

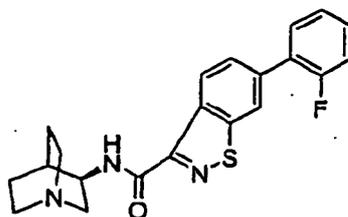


Preparada a partir de ácido 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 39%. LC/MS (EI) t_R 4,75 min, m/z 365 ($M^+ + 1$).

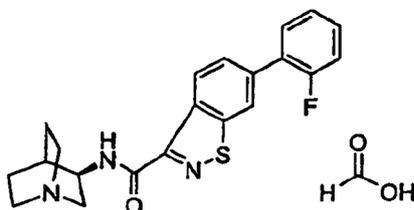
25

Ejemplo Comparativo 25: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-ciclopropilbenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

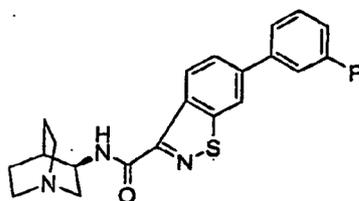
- 30 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso J. Rendimiento 45%. LC/MS (EI) t_R 4,25 min, m/z 328 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 26: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(2-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

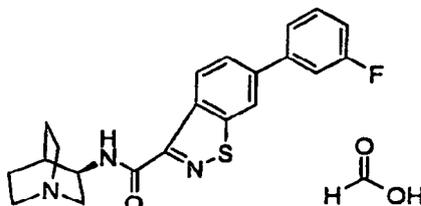
5 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 37%. LC/MS (EI) t_R 5,95 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 27: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(2-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

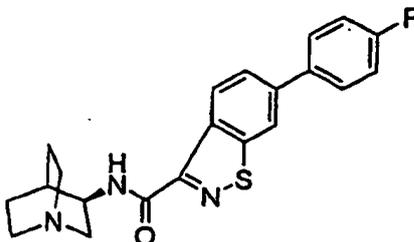
10 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 8%. LC/MS (EI) t_R 4,52 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 28: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(3-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

20 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 38%. LC/MS (EI) t_R 5,92 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 29: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(3-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

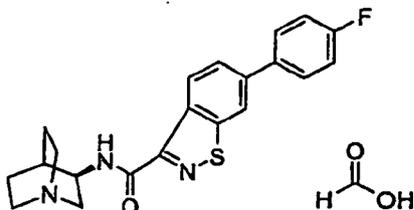
25 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 10%. LC/MS (EI) t_R 4,56 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 30: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(4-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

5 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 34%. LC/MS (EI) t_R 5,92 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

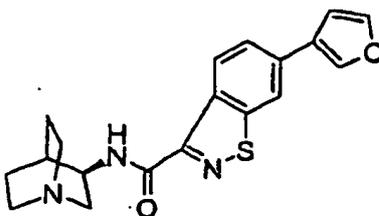
Ejemplo Comparativo 31: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(4-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

10



15 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 9%. LC/MS (EI) t_R 4,57 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

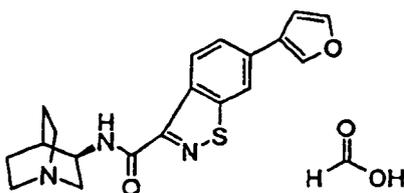
15

Ejemplo Comparativo 32: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(3-furan-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

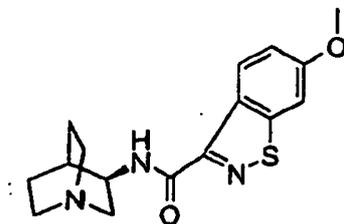
20 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 14%. LC/MS (EI) t_R 4,32 min, m/z 354 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 33: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(3-furan-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

25

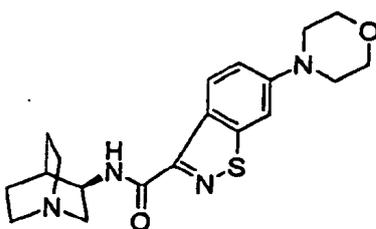


Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 11%. LC/MS (EI) t_R 4,32 min, m/z 354 ($M^+ + 1$).

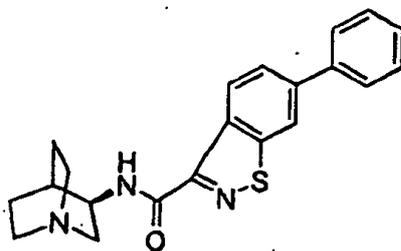
Ejemplo 34: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

5 Preparada a partir de ácido 5-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 73%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,59 (d, J = 9,1, 1H), 7,59 (d, J = 2,2, 1H), 7,14 (dd, J = 9,1, 2,3, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H); LC/MS (EI) *t_R* 4,92 min, *m/z* 318 (*m/z* (M⁺ + 1)).

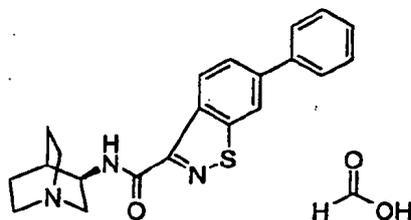
10 **Ejemplo 35: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(morfolin-4-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida**



15 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso I. Rendimiento 34%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,54 (d, J = 9,2, 1H), 7,45 (d, J = 2,1, 1H), 7,29 (dd, J = 9,2, 2,2, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 5H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H); LC/MS (EI) *t_R* 4,77 min, *m/z* 373 (M⁺ + 1).

Ejemplo Comparativo 36: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-fenilbenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

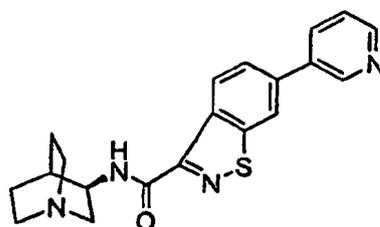
25 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 37%. LC/MS (EI) *t_R* 5,99 min, *m/z* 364 (M⁺ + 1).

Ejemplo Comparativo 37: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-fenilbenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

5 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 3%. LC/MS (EI) t_R 5,99 min, m/z 364 ($M^+ + 1$).

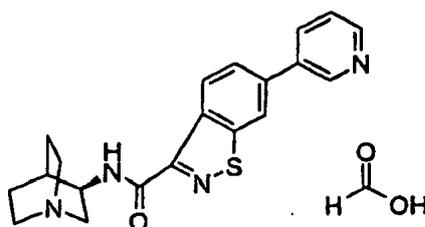
Ejemplo Comparativo 38: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(piridin-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

10



15 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 19%. LC/MS (EI) t_R 2,94 min, m/z 365 ($M^+ + 1$).

15

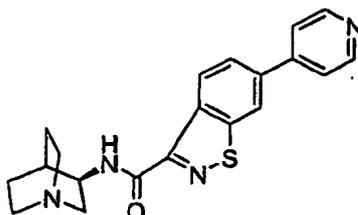
Ejemplo Comparativo 39: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(piridin-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

20 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 5%. LC/MS (EI) t_R 2,94 min, m/z 365 ($M^+ + 1$).

20

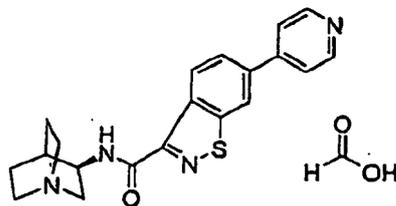
Ejemplo Comparativo 40: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

25



30 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 15%. LC/MS (EI) t_R 2,96 min, m/z 365 ($M^+ + 1$).

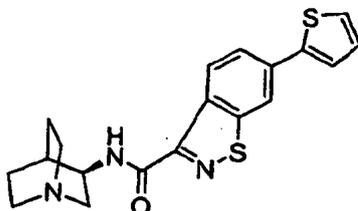
30

Ejemplo Comparativo 41: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

5 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 2%. LC/MS (EI) t_R 1,56 min, m/z 365 ($M^+ + 1$).

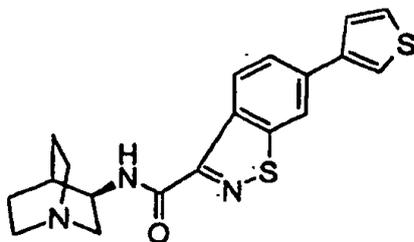
Ejemplo Comparativo 42: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

10

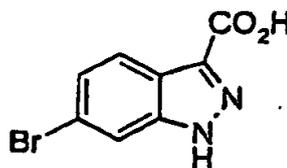


15 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 16%. LC/MS (EI) t_R 4,52 min, m/z 370 ($M^+ + 1$).

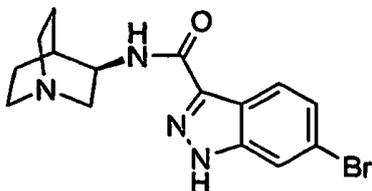
15

Ejemplo Comparativo 43: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

20 Preparada a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 61%. 1H RMN (CD_3OD) δ 8,74 (d, $J = 8,6$, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,6$, 1,4, 1H), 7,62 (d, $J = 3,5$, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 5,0$, 3,7, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,47-3,19 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), LC/MS (EI) t_R 4,42 min, m/z 370 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 44: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida**Ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico**

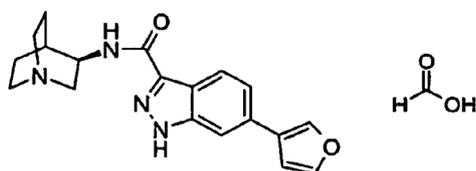
30 Preparado a partir de 6-bromoisatina utilizando el Proceso Q. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 13,7 (s ancho, 1H), 8,02 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,60 (d, $J = 1,3$, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7$, 1,3, 1H).

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida

- 5 Preparada a partir de ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico utilizando el Proceso D. Rendimiento 23%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,10 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,30 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,80 (m, 1H); MS (EI) *m/z* 349/351 (*M*⁺/*M*⁺ + 2).

Ejemplo 45: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

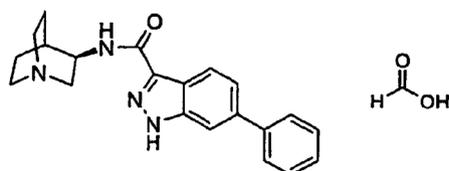
10



- 15 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 12%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) *m/z* 337 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 46: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida

20

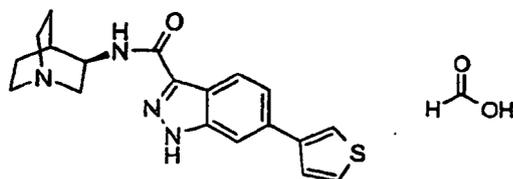


- 25 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 12%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) *m/z* 347 (*M*⁺ + 1).

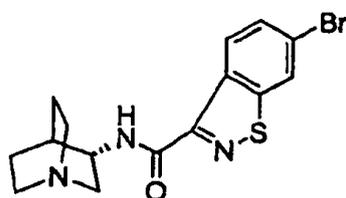
25

Ejemplo 47: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida

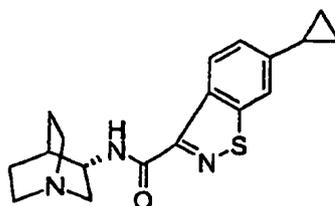
- 30 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 13%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) *m/z* 353 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 48: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

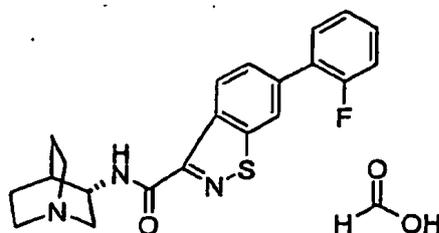
5 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 19%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 ($\text{M}^+ + 1$).

10 **Ejemplo Comparativo 49: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida**

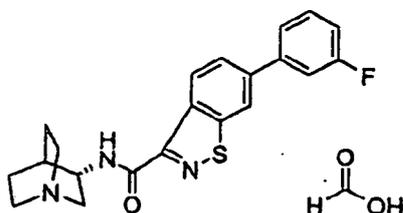
Preparada a partir de ácido 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 33%. LC/MS (EI) t_R 5,44 min, m/z 365 ($\text{M}^+ + 1$).

15 **Ejemplo Comparativo 50: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-ciclopropilbenzo[d]isotiazol-3-carboxamida**

20 Preparada a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso J. Rendimiento 40%. LC/MS (EI) t_R 4,23 min, m/z 328 ($\text{M}^+ + 1$).

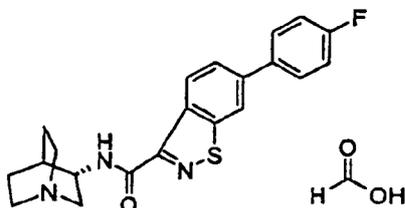
Ejemplo Comparativo 51: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(2-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

25 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 13%. LC/MS (EI) t_R 4,52 min, m/z 382 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 52: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(3-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

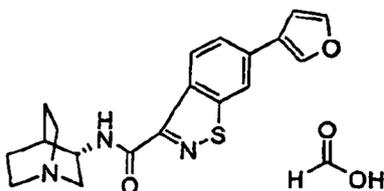
Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 8%. LC/MS (EI) t_R 4,56 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

5 **Ejemplo Comparativo 53: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(4-fluorofenil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida**



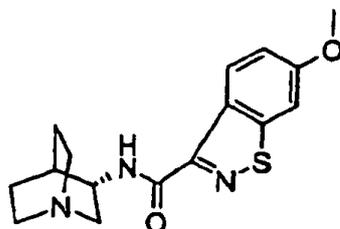
10 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 15%. LC/MS (EI) t_R 4,56 min, m/z 382 ($M^+ + 1$).

15 **Ejemplo Comparativo 54: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida**

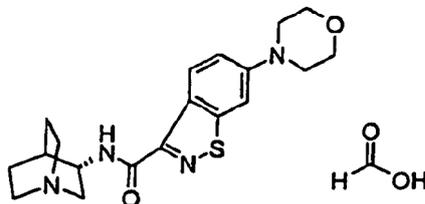


20 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 24%. LC/MS (EI) t_R 4,29 min, m/z 354 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 55: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxamida



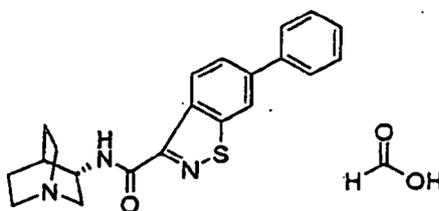
Preparada a partir de ácido 6-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 73%. LC/MS (EI) t_R 4,93 min, m/z 318 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 56: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(morfolin-4-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

5 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso I. Rendimiento 5%. LC/MS (EI) t_R 2,93 min, m/z 373 ($M^+ + 1$).

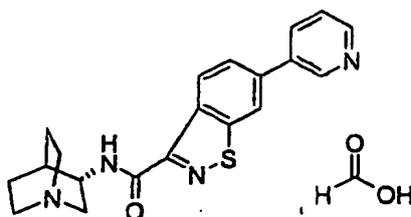
Ejemplo Comparativo 57: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-fenilbenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

10



15 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 9%. LC/MS (EI) t_R 4,53 min, m/z 364 ($M^+ + 1$).

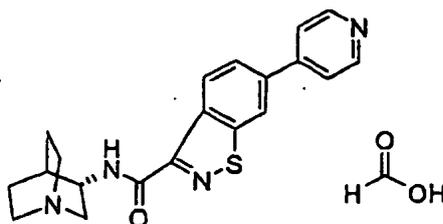
15

Ejemplo Comparativo 58: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(piridin-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

20 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 8%. LC/MS (EI) t_R 2,72 min, m/z 365 ($M^+ + 1$).

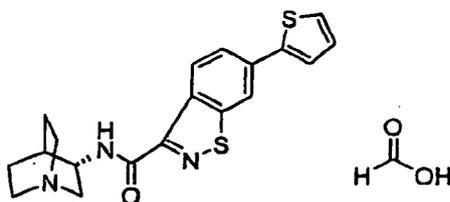
Ejemplo Comparativo 59: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

25

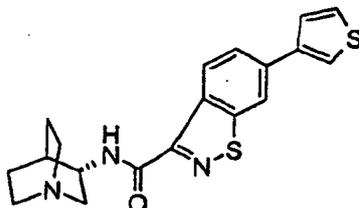


30 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 5%. LC/MS (EI) t_R 2,63 min, m/z 365 ($M^+ + 1$).

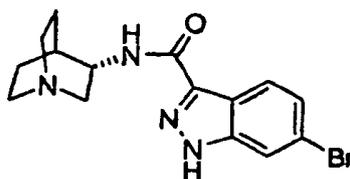
30

Ejemplo Comparativo 60: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

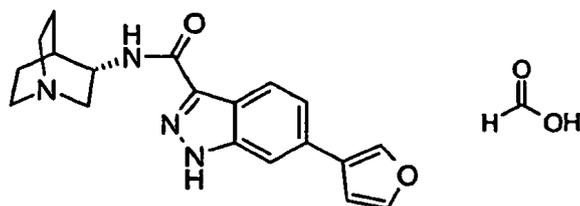
5 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 27%. LC/MS (EI) t_R 4,48 min, m/z 370 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 61: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida

10 Preparada a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 61%. LC/MS (EI) t_R 4,41 min, m/z 370 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 62: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida

15 Preparada a partir de ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico utilizando el Proceso D. Rendimiento 19%. 1H RMN (CD_3OD) δ 8,10 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,7$, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,30 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,80 (m, 1H); MS (EI) m/z 349/351 ($M^+/M^+ + 2$).

Ejemplo 63: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

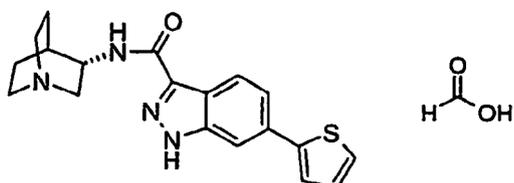
20
25 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 12%. 1H RMN (CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) m/z 337 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 64: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida

5 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 13%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) m/z 347 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 65: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida

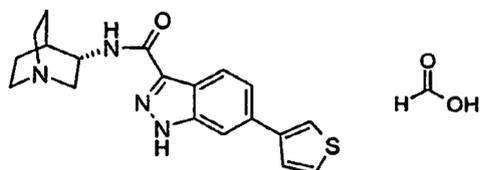
10



15 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 22%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 66: Hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

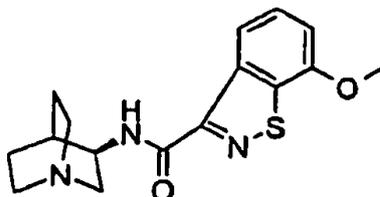
20



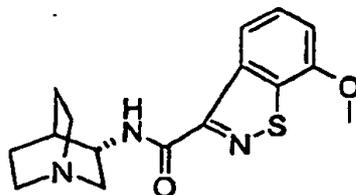
20 Preparado a partir de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 17%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 67: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

25

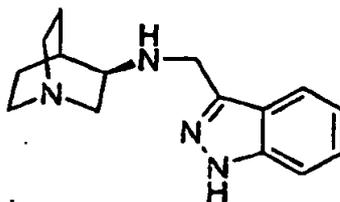


30 Preparada a partir de ácido 7-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 7%. LC/MS (EI) t_R 4,00 min, m/z 318 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 68: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxamida

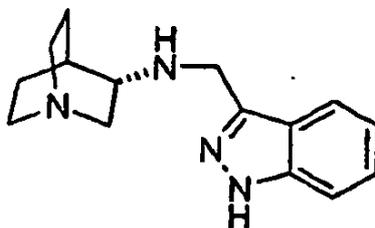
Preparada a partir de ácido 7-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico utilizando el Proceso B. Rendimiento 4%. LC/MS (EI) t_R 3,76 min, m/z 318 ($M^+ + 1$).

5

Ejemplo Comparativo 69: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(1H-indazol-3-ilmetil)amina

Preparada a partir de 3-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso F. Rendimiento 50%. 1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,2$, 8,4, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,2$, 8,4, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,88 (m, 5H), 2,50 (m, 1H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 257 ($M^+ + 1$).

10

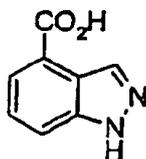
Ejemplo Comparativo 70: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(1H-indazol-3-ilmetil)amina

Preparada a partir de 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida utilizando el Proceso F. Rendimiento 50%. 1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,88 (m, 5H), 2,50 (m, 1H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 257 ($M^+ + 1$).

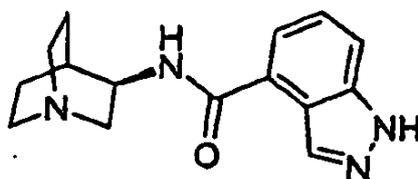
15

Ejemplo Comparativo 71: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida**4-bromo-1H-indazol**

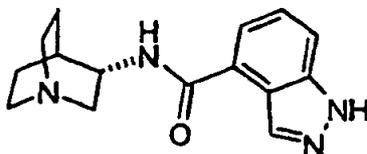
Preparado a partir de 3-bromo-2-metilnilina utilizando el Proceso K. Rendimiento 95%. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,55 (s ancho, 1H); 8,12 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H).

Ácido 1H-indazol-4-carboxílico

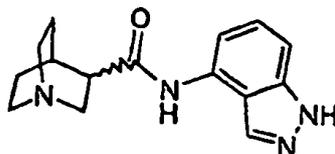
- 5 Preparado a partir de 4-bromo-1H-indazol utilizando el Proceso L. Rendimiento 55%. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,27 (s ancho, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,49 (t, 1H); MS (EI) m/z 161 ($M^+ - 1$).

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

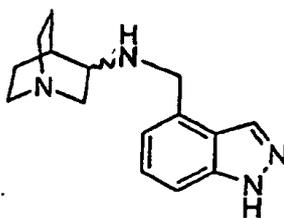
- 10 Preparada a partir de ácido 1H-indazol-4-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 0,9$, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,62 (d, $J = 6,9$, 1H), 7,46 (dd, $J = 6,9$, 8,4, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,12 (m, 5H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 72: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

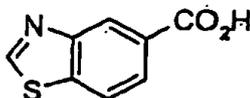
- 15 Preparada a partir de ácido 1H-indazol-4-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,40 (d, $J = 0,6$, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,67 (d, $J = 6,6$, 1H), 7,45 (dd, $J = 6,6$, 8,4, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,30 (m, 5H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 73: N-(1H-indazol-4-il)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)carboxamida

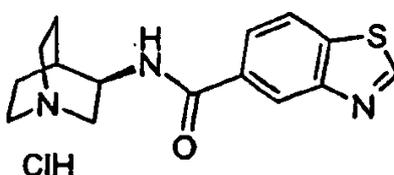
- 20 Preparada a partir de indazol-4-ilamina utilizando el Proceso E. Rendimiento 30%. ^1H RMN (CD_3OD_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,46 (m, 5H), 2,56 (m, 1H), 2,06 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 74: N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(1H-indazol-3-ilmetil)amina

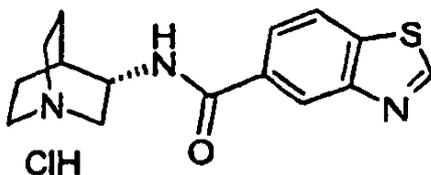
- 25 Preparada a partir de indazol-4-carboxaldehído utilizando el Proceso G. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,30 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 257 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 75: Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-5-carboxamida**Ácido 1,3-benzotiazol-5-carboxílico**

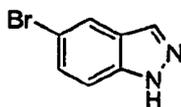
5 Preparado a partir de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico utilizando el Proceso O. Rendimiento 4,30 g (94%) de producto puro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,2 (s ancho, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H); MS (ACPI) m/z 178 ($M^+ - 1$).

10 Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-5-carboxamida

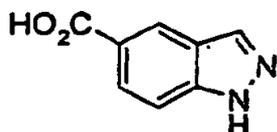
15 Preparado a partir de ácido 1,3-benzotiazol-5-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 92%. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,5$, 1H), 8,14 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,97 (m, 1H); MS (APCI) m/z 288 ($M^+ + 1$); p. f. 170-180°C.

Ejemplo Comparativo 76: Hidrocloruro de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-5-carboxamida

20 Preparado a partir de ácido 1,3-benzotiazol-5-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 96%. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,77 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,5$, 1H), 8,12 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,97 (m, 1H); MS (APCI) m/z 288 ($M^+ + 1$); p. f. 166-176°C.

25 Ejemplo Comparativo 77: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida**5-bromo-1H-indazol**

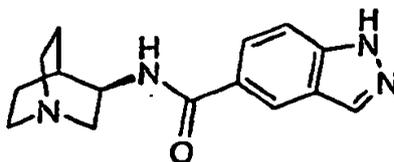
30 Preparado a partir de 4-bromo-2-metanilina utilizando el Proceso K. Rendimiento 88%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10,4 (s ancho, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,0$, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$, 1H); MS (EI) m/z 197, 199 ($M^+ + 1$).

Ácido 1H-indazol-5-carboxílico

35

Preparado a partir de 5-bromo-1H-indazol utilizando el Proceso L. Rendimiento 54%. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,18 (s ancho, 2H), 8,50 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,63 (dt, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 167,71, 141,64, 135,20, 126,61, 123,79, 123,12, 122,60, 110,04; MS (APCI) m/z 161 ($M^+ - 1$)

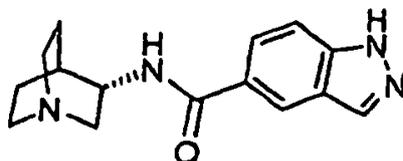
5 **N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida**



Preparada a partir de ácido 1H-indazol-5-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,97 (m, 5H), 1,92 (m, 5H); MS (EI) m/z 271($M^+ + 1$).

10

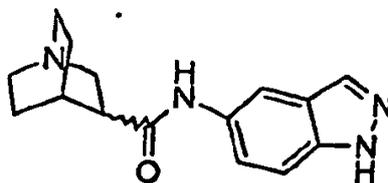
Ejemplo Comparativo 78: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-5-carboxamida



Preparada a partir de ácido 1H-indazol-5-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,60 (d, $J = 9,0$, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,05 (m, 5H), 1,92 (m, 5H); MS (EI) m/z 271($M^+ + 1$).

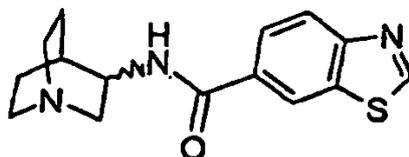
15

Ejemplo Comparativo 79: N-(1H-indazol-5-il)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilcarboxamida



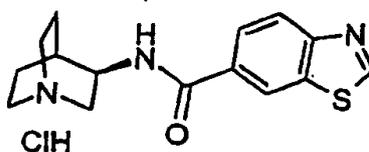
20 Preparada a partir de 1H-indazol-5-ilamina utilizando el Proceso E. Rendimiento 30%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,04 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,90 (m, 5H), 2,16 (m, 1H), 1,90 (m, 3H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 80: N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-6-carboxamida



25 Preparada a partir de ácido benzotiazol-6-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 60%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 6,47 (m, 1H, NH), 4,25 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 1,90 (m, 5H); MS (EI) m/z 288 ($M^+ + 1$).

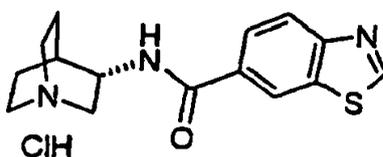
Ejemplo Comparativo 81: Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-6-carboxamida



30

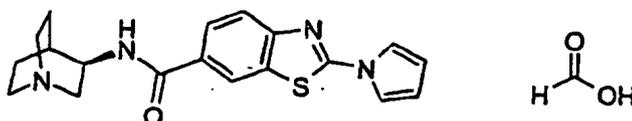
Preparado a partir de ácido 1,3-benzotiazol-6-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 85%. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,71 (s, 1H), 8,74 (t, $J = 1,0$, 1H), 8,16 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,37 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 1H); MS (APCI) m/z 288 ($\text{M}^+ + 1$); p. f. 285 °C (desc.).

5 **Ejemplo Comparativo 82: Hidrocloruro de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-6-carboxamida**



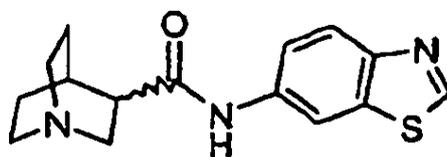
Preparado a partir de ácido 1,3-benzotiazol-6-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 100%. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,75 (s, 1H), 8,75 (t, $J = 1,0$, 1H), 8,17 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,37 (m, 7H), 2,40 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 1H); MS (APCI) m/z 288 ($\text{M}^+ + 1$); p. f. desc. 287°C.

10 **Ejemplo Comparativo 83: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-(pirrol-1-il)benzotiazol-6-carboxamida**



15 Preparado a partir de ácido 2-(pirrol-1-il)1,3-benzotiazol-6-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 75%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,56 (d, $J = 2,1$, 1H), 6,44 (d, $J = 2,1$, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,96 (m, 1H); MS (EI) m/z 353 ($\text{M}^+ + 1$).

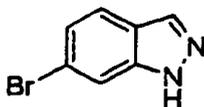
Ejemplo Comparativo 84: N-(benzotiazol-6-il)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilcarboxamida



20 Preparada a partir de benzotiazol-6-ilamina utilizando el Proceso E. Rendimiento 30%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,88 (m, 6H), 2,13 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,46 (m, 1H); MS (EI) m/z 288 ($\text{M}^+ + 1$).

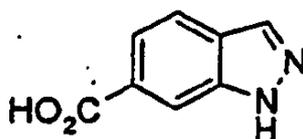
25 **Ejemplo Comparativo 85: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida**

6-bromo-1H-indazol



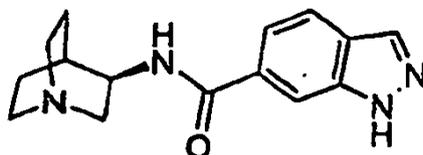
30 Preparado a partir de 5-bromo-2-metilánilina utilizando el Proceso K. Rendimiento 88%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,24 (s ancho, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H).

Ácido 1H-indazol-6-carboxílico



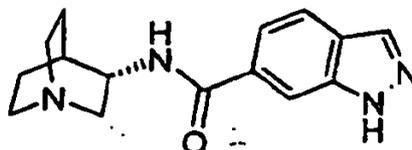
Preparado a partir de 6-bromo-1H-indazol utilizando el Proceso L. Rendimiento 46%. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s ancho, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 167,53, 139,32, 133,43, 128,23, 125,08, 120,47, 120,45, 112,10; MS (APCI) m/z 161 ($M^+ - 1$).

5 **N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida**



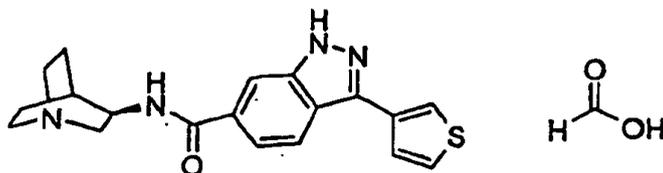
10 Preparada a partir de ácido 1H-indazol-6-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,97 (m, 5H), 1,92 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 86: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida



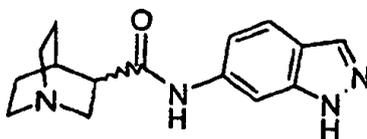
15 Preparada a partir de ácido 1H-indazol-6-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,96 (m, 5H), 1,92 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

20 **Ejemplo Comparativo 87: Hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(tiofen-3-il)-1H-indazol-6-carboxamida**

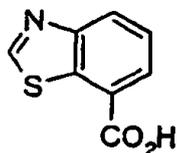


25 Preparado a partir de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(yodo)-1H-indazol-6-carboxamida utilizando el Proceso H. Rendimiento 28%. LC/MS (EI) t_R 4,17 min, m/z 353 ($M^+ + 1$).

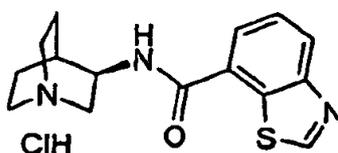
Ejemplo Comparativo 88: N-(1H-indazol-6-il)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilcarboxamida



30 Preparada a partir de indazol-6-ilamina utilizando el Proceso E. Rendimiento 30%. ^1H RMN (CD_3OD_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,30 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($M^+ + 1$).

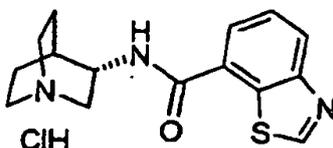
Ejemplo Comparativo 89: Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-7-carboxamida**Ácido 1,3-benzotiazol-7-carboxílico**

- 5 Preparado a partir de 3-aminobenzoato de etilo utilizando el Proceso P. Rendimiento 2,75 g (91%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (t, J = 7,5, 1H), 8,15 (d, J = 7, 1H), 8,38 (d, J = 8, 1H), 9,51 (s, 1H), 13,74 (s ancho, 1H); MS (APCI) m/z 178 (M⁺ - 1).

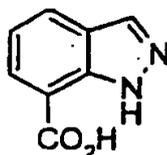
Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-7-carboxamida

- 10 Preparado a partir de ácido 1,3-benzotiazol-7-carboxílico utilizando el Proceso C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,71-1,75 (m, 1H), 1,92-1,96 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 3H), 3,45-3,66 (m, 3H), 4,44 (d, J = 6, 1H), 7,69 (t, J = 8, 1H), 8,28 (d, J = 8, 1H), 8,54 (d, J = 8, 1H), 9,37 (d, J = 6,5, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,88 (s ancho, 1H); MS (EI) m/z 288 (M⁺ + 1).

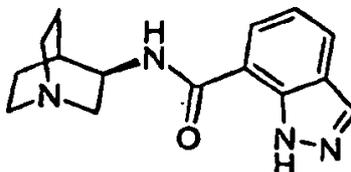
15

Ejemplo Comparativo 90: Hidrocloruro de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzotiazol-7-carboxamida

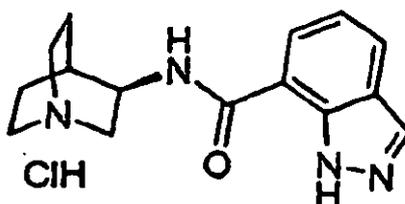
- 20 Preparado a partir de ácido 1,3-benzotiazol-7-carboxílico utilizando el Proceso C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,71-1,75 (m, 1H), 1,92-1,95 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 3H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 4,44 (d, J = 6, 1H), 7,69 (t, J = 8, 1H), 8,29 (d, J = 8, 1H), 8,53 (d, J = 8, 1H), 9,36 (d, J = 6,5, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,87 (s ancho, 2H); MS (EI) m/z 288 (M⁺+1).

Ejemplo Comparativo 91: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-7-carboxamida**Ácido 1H-indazol-7-carboxílico**

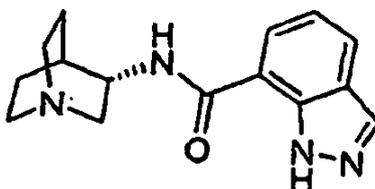
- 25 Preparado a partir de ácido 2-amino-3-metilbenzoico utilizando el Proceso M. Rendimiento 5,86 g (94%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (s ancho, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H); MS (APCI) m/z 161 (M⁺ - 1).

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-7-carboxamida

5 Preparada a partir de ácido 1H-indazol-7-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 7,5; 7,8$, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,8, 7,5$, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 92: Hidrocloruro de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-7-carboxamida

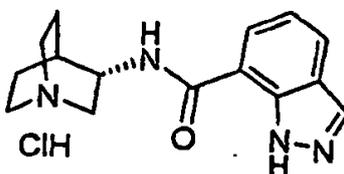
10 Preparado a partir de ácido 1H-indazol-7-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 71%. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,5$, 1H), 8,14 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,0, 7,5$, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 1H); MS (APCI) m/z 271 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 93: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-7-carboxamida

15 Preparada a partir de ácido 1H-indazol-7-carboxílico utilizando el Proceso A. Rendimiento 50%. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 6,6, 0,9$, 1H), 7,21 (dd, $J = 0,9, 7,5$, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,5, 6,6$, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 1,95 (m, 5H); MS (EI) m/z 271 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo Comparativo 94: Hidrocloruro de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-7-carboxamida

20



25 Preparado a partir de ácido 1H-indazol-7-carboxílico utilizando el Proceso C. Rendimiento 71%. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,5$, 1H), 8,14 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 1H); MS (APCI) m/z 271 ($\text{M}^+ + 1$); p. f. 180-188°C.

Ejemplo 95: Unión de [^3H] MLA30 **Materiales:**

Cerebro de rata: Pel –Freez Biologicals, CAT N° 56004-2

Comprimido de cóctel de inhibidores de proteasa: Roche, CAT N° 1697498

Preparación en membrana

5 Cerebros de rata en 20 vol (p/v) de sacarosa 0,32 M enfriada con hielo con inhibidores de proteasa (un comprimido por cada 50 mL) se homogeneizaron con un politrón durante 10 s en las estipulaciones 11, luego se centrifugaron durante 10 min a 1000 g a 4 °C. El sobrenadante se centrifugó de nuevo durante 20 min a 20.000 g, 4 °C. Los sedimentos se resuspendieron en tampón de unión (TRIS-HCl 200 mM, HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 144 mM, KCl 1,5 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, BSA al 0,1% (p/v)) y se almacenaron en prep. De membrana a -80 °C.

10 Para el ensayo de saturación, la mezcla de ensayo de 200 µl en tampón de unión contiene 200 µg de proteína de membrana, 0,2 a 44 nM de [³H] MLA. La unión no específica se definió utilizando 1 µM de MLA. El ensayo de competición se llevó a cabo con 2 nM de [³H] MLA y una gama deseable de compuestos. La mezcla de ensayo se incubó a 22 °C durante 2 horas, después se recolectó con un filtro GF/B pre-empapado con PEI al 0,3% en tampón de unión utilizando el recolector Tomtec. El filtro se lavó tres veces con tampón de unión y la radiactividad se midió con Trilux.

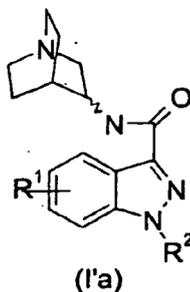
15

Los ejemplos que anteceden se pueden repetir con un éxito similar sustituyendo los reaccionantes genérica o específicamente descritos y/o las condiciones operativas de esta invención por las utilizadas en los ejemplos que anteceden.

20

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula l'a:



5 en donde

R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo fluorado con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;

10

R² es H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono;

15

Ar es un grupo arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono o bifenilo, que en cada caso está no sustituido o está sustituido una o más veces con alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, halógeno, dialquilamino, en donde las partes alquilo tienen cada una 1 a 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de C, alcoxi halogenado con 1 a 8 átomos de C, hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de C, hidroxialcoxi con 2 a 8 átomos de C, alquenoilo con 3 a 8 átomos de C, alquiltio con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfinilo con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfonilo con 1 a 8 átomos de C, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, cicloalquilamino, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, ariloxi, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida, ariltio, en donde la parte arilo contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida, cicloalquiloxi, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido, aciloxi o combinaciones de los mismos; y

20

25

Het es un grupo heterocíclico que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene de 5 a 10 átomos del anillo, en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, arilo con 6 a 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene 1 a 8 átomos de C, o combinaciones de los mismos; o

30

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula l'a:



en donde

R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, CF₃, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, OCH₃, cicloalcoxi con 3 a 7 átomos de carbono, SCH₃, OCF₃, OCHF₂, hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono,

40

		dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;
	R ²	es H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono;
5	Ar	es un grupo arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono o bifenilo, que en cada caso está no sustituido o está sustituido una o más veces con alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, F, Cl, dialquilamino, en donde las partes alquilo tienen cada una 1 a 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de C, alcoxi halogenado con 1 a 8 átomos de C, hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de C, hidroxialcoxi con 2 a 8 átomos de C, alquenilo con 3 a 8 átomos de C, alquiltio con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfinilo con 1 a 8 átomos de C, alquilsulfonilo con 1 a 8 átomos de C, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, cicloalquilamino, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, ariloxi, en donde la parte arilo contiene fenilo, naftilo o bifenilo y está opcionalmente sustituida, ariltio, en donde la parte arilo es fenilo, naftilo o bifenilo y está opcionalmente sustituida, cicloalquiloxi, en donde el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de C y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido, aciloxi o combinaciones de los mismos; y
10		
15	Het	es un grupo heterocíclico que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene de 5 a 10 átomos del anillo, en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con F o Cl, fenilo, naftilo o bifenilo opcionalmente sustituido, alquilo con 1 a 8 átomos de C, alcoxi con 1 a 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, monoalquilamino con 1 a 8 átomos de C, dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo tiene 1 a 8 átomos de C, o combinaciones de los mismos.
20		

25 3.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R¹ es H, F, Cl, Br, metilo, metoxi o amino.

4.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es H o metilo.

30 5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es alcoxi fluorado con 1 a 4 átomos de carbono.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es OCF₃.

35 7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo, naftilo o bifenilo sustituido o no sustituido, y Het es tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo.

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

40 N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2,2,2]oct-3-ilo,
 (R) 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2,2,2]oct-3-ilo,
 (S) 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2,2,2]oct-3-ilo,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 12.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2,2,2]oct-3-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 13.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (R) 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-bicyclo[2,2,2]oct-3-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (S) 1-metil-1H-indazol-3-carboxamida, N-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(ciclopropil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 10 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 15 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 20 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 25 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

- 30 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(ciclopropil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 35 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 40 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 45 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida o
 hidroformiato de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida,
 50 N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida.

17.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es hidrocloreto de N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida.

- 55 18.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es hidrocloreto de N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(bromo)-1H-indazol-3-carboxamida.

- 19.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde dicho compuesto está en forma de una sal del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico o ácido carbónico.

60

- 20.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde dicho compuesto está en forma de una sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o colina.
- 5 21.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde dicho compuesto está en forma de una sal acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato o undecanoato.
- 10 22.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 15 23.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un paciente que padece enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que implican una disfunción del sistema colinérgico, o afecciones de deterioro de la memoria y/o cognitivo.
- 20 24.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un paciente que padece demencia y otras afecciones con pérdida de memoria.
- 25 25.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un paciente que padece un deterioro de la memoria debido a un deterioro cognitivo suave debido a la edad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, trauma de cabeza, apoplejía, hipoxia del SNC, senilidad cerebral o demencia por multiinfarto.
- 30 26.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento y/o prevención de la demencia en un paciente de Alzheimer.
- 35 27.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un paciente para la retirada de alcohol o para proporcionar a un paciente una terapia de anti-intoxicación.
- 40 28.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un paciente para proporcionar neuroprotección frente a lesiones asociadas con apoplejías e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato.
- 45 29.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un paciente que padece adicción a la nicotina, dolor, jet-lag, obesidad y/o diabetes, o para inducir el dejar de fumar en un paciente.
- 30.- Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento de un paciente que padece deterioro cognitivo suave (MCI), demencia vascular (VaD), deterioro cognitivo asociado con la edad (AACD), amnesia asociada con la cirugía a corazón abierto, paro cardíaco, anestesia general, déficits de memoria debidos a exposición a agentes anestésicos, deterioro cognitivo inducido por privación del sueño, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con el SIDA, deterioro cognitivo relacionado con la epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con el alcoholismo, deterioros de la memoria inducidos por fármacos/sustancias, demencia pugilística (síndrome del boxeador) o demencia animal.