

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 076**

51 Int. Cl.:

C07D 451/08 (2006.01)

C07D 451/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2007 E 11185419 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2431368**

54 Título: **Derivados de alcanos azabicíclicos sustituidos con bicicloheterociclos condensados activos en el SNC**

30 Prioridad:

19.05.2006 US 802195 P

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

17.12.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau , BS**

72 Inventor/es:

**JI, JIANGUO;
LI, TAO;
LYNCH, CHRISTOPHER L. y
GOPALAKRISHNAN, MURALI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 525 076 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de alcanos azabíclicos sustituidos con biccloheterociclos condensados activos en el SNC

5 Campo técnico

La invención se refiere a la preparación de derivados de alcano azabíclico sustituidos con biccloheterociclo condensado.

10 Descripción de la tecnología relacionada

Los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR) se distribuyen ampliamente a través de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). Dichos receptores juegan un importante papel en la regulación de la función del SNC, particularmente modulando la liberación de una amplia gama de neurotransmisores, incluyendo, pero no limitándose necesariamente a acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. En consecuencia, los receptores nicotínicos median en una amplia gama de efectos fisiológicos, y se han convertido en dianas del tratamiento terapéutico de los trastornos relacionados con la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, neurodegeneración, dolor e inflamación, psicosis y control sensorial, ánimo y emociones, entre otros.

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

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

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

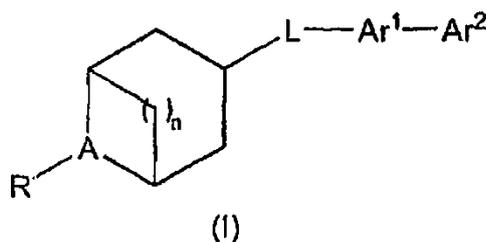
La actividad en los nAChR de $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ puede modificarse o regularse mediante la administración de un subtipo de ligandos selectivos de nAChR. Los ligandos pueden presentar propiedades antagonistas, agonistas, o agonistas parciales. Se conocen también compuestos que funcionan como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

Aunque se conocen compuestos que no demuestran actividad selectivamente a una gama de subtipos de receptores nicotínicos que incluyen los nAChR de $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proporcionar compuestos que interactúen de forma selectiva con los nAChR que contienen $\alpha 7$ neuronales, nAChR de $\alpha 4\beta 2$, o nAChR de $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ en comparación con otros subtipos.

55 Sumario de la invención

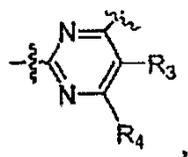
La invención es como se define en las reivindicaciones 1-6.

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



o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

- 5 n es 1,2 o 3;
 A es N o N⁺-O-;
 R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y arilalquilo;
 L se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y -N(R_a)-;
 10 Ar¹ es un anillo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros;
 Ar² es un heteroarilo bicíclico; y
 R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;
 con la condición que si Ar¹ es



- 15 entonces L es O o S.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la divulgación. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la divulgación, normalmente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de dolencias y trastornos relacionados con la actividad de nAChR, y más particularmente la actividad de nAChR de $\alpha 7$.

Otro aspecto más de la divulgación se refiere a un método para modular selectivamente la actividad de nAChR, por ejemplo, la actividad de nAChR de $\alpha 7$. El método es útil para tratar y/o prevenir dolencias y trastornos relacionados con la modulación de la actividad de nAChR de $\alpha 7$ en mamíferos. Más particularmente, el método es útil para dolencias y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, función del SNC disminuida asociada con lesión traumática de cerebro, dolor agudo, dolor posterior a cirugía, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, infertilidad, necesidad del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociado con la cicatrización de heridas, necesidad del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, y falta de circulación, más particularmente circulación alrededor de una oclusión vascular, entre otras actividades sistémicas, por ejemplo, una respuesta inflamatoria mediada por TNF.

Se describen además en el presente documento los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, y los métodos para tratar o prevenir las dolencias y trastornos mediante la administración de los compuestos.

Descripción detallada de la invención

Definición de términos

Se pretende que determinados términos que se usan en la memoria descriptiva se refieran a las siguientes definiciones, como se detalla a continuación.

El término "acilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de acilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "aciloxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo acilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, propioniloxi, e isobutililoxi.

- 5 El término "alqueniilo", tal como se usa en el presente documento, significa a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-butenilo, 4-penteniilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo, y 3-deceniilo.
- 10 El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.
- 15 El término "alcoxialcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de otro grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.
- 20 El término "alcoxialquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.
- 25 El término "alcoxicarbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi; tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, representado por -C(O)-, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.
- 30 El término "alcoxiimino", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo imino, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero no se limitan a, etoxi(imino)metilo and metoxi(imino)metilo.
- 35 El término "alcoxisulfonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.
- 40 El término "alquilcarbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.
- 45 El término "alquilcarboniloxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.
- 50 El término "alquilsulfonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- 55 El término "alquiltio", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, terc-butiltio, y hexiltio.
- 60 El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentiniilo, y 1-butinilo.
- 65 El término "amido", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de amido incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo,

dimetilaminocarbonilo, y etilmetilaminocarbonilo.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo.

Los grupos arilo de esta divulgación están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo, y (NR_gR_j) sulfonilo, donde cada uno de R_g y R_j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

El término "arilcarbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, tal como se ha definido en el presente documento, o un grupo bencilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, fenilcarbonilo y bencilcarbonilo.

El término "ariloxicarbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo aril-O-, donde el arilo de aril-O- es como se ha definido en el presente documento, o un grupo benciloxilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de ariloxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, fenoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

El término "arilsulfonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, fenilsulfonilo, (metilaminofenil)sulfonilo, (dimetilaminofenil)sulfonilo, y (naftil)sulfonilo.

El término "carbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CO_2H$.

El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CN$.

El término "formilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)H-$.

El término "halo" o "halógeno", tal como se usa en el presente documento, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo" significa un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos arilo están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, y triazolilo.

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

El término "heteroarilo bicíclico" se refiere a anillos bicíclicos aromáticos condensados de nueve y diez miembros que contienen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo bicíclicos están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, y quinolinilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos de la divulgación están sustituidos con 0, 1, 2, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo,

alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo, y (NR_gR_j) sulfonilo, donde cada uno de R_g y R_j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

5 El término "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 3 o 4 miembros contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo monocíclico está unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolidino, isotiazolidino, isotiazolidino, isoxazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolidino, oxadiazolidino, oxazolidino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolidino, pirazolidino, pirrolidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, tiadiazolidino, tiadiazolidino, tiazolidino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolina sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico que se ha condensado tanto a un anillo de cicloalquilo, como a un anillo de heteroarilo u otro anillo heterocíclico, o está formado por una cadena de alquilo unida a dos átomos de carbono adyacentes contenidos en el anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo bicíclico está unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, azabicyclo[3,1,1]heptano, azabicyclo[3,2,1]octano, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotieno, 2,3-dihidro-1H-indolilo un 1,2,3,4-tetrahidroquinolino

Los grupos heterociclo de la divulgación están sustituidos con 0,1,2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_gR_j$, (NR_gR_j) alquilo, (NR_gR_j) alcoxi, (NR_gR_j) carbonilo, y (NR_gR_j) sulfonilo, donde R_g y R_j se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

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

El término "hidroxialquilo", tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxihexilo.

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

El término "nitro", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-NO_2$.

El término " $-NR_gR_j$ ", tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_g y R_j , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R_g y R_j son cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo. Los ejemplos representativos de NR_gR_j incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, dimetilamino, y metiletilamino.

El término " (NR_gR_j) alquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-NR_gR_j$, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j) alquilo incluyen, pero no se limitan a, (amino)metilo, (dimetilamino)metilo, y (etilamino)metilo.

El término " (NR_gR_j) alcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-NR_gR_j$, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j) alcoxi incluyen, pero no se limitan a, (amino)metoxi, (dimetilamino)metoxi, y (diethylamino)etoxi.

El término " (NR_gR_j) carbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-NR_gR_j$, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j) carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " (NR_gR_j) sulfonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-NR_gR_j$, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha

definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_gR_j)sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, y (etilmetilamino)sulfonilo.

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

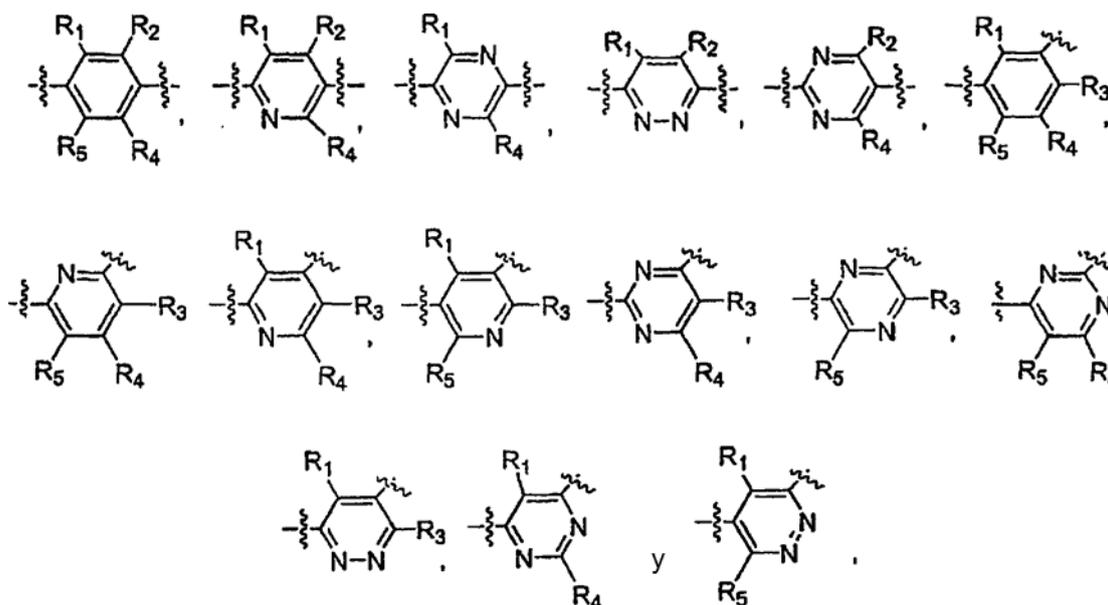
El término "tioalcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio,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

Aunque normalmente puede reconocerse que se usa un asterisco para indicar que no se conoce con exactitud la composición exacta de la subunidad de un receptor, por ejemplo, α3β4* indica un receptor que contiene las proteínas α3 y β4 en combinación con otras subunidades, se pretende que el término α7 tal como se usa en el presente documento incluya receptores donde se conoce o no se conoce con exactitud la composición exacta de la subunidad. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento α7 incluye receptores homoméricos (α7)₅ y receptores α7*, que denotan un nAChR que contiene al menos una subunidad α7.

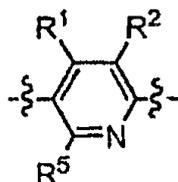
Compuestos de la divulgación

Los compuestos de la divulgación tienen la fórmula (I) que se ha descrito anteriormente. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir, pero no se limitan a, los compuestos donde A es N, y n es 1 o 2, Existen determinados compuestos preferidos donde A es N; L es O; n es 2.

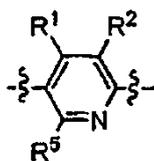
Más particularmente, en compuestos de fórmula (I), Ar¹ se selecciona entre:



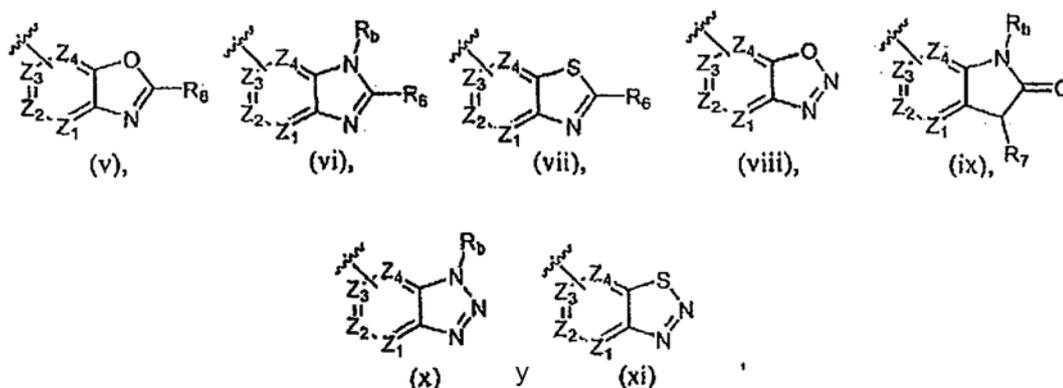
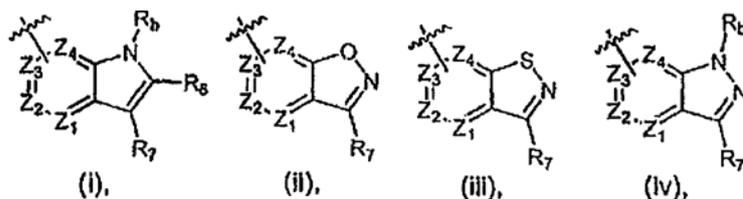
donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente acilo, aciloxi, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiamino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquino, amino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo, o (NR_gR_j)sulfonilo; R_g y R_j son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. Más preferentemente, Ar¹ es



En concreto, la divulgación incluye, pero sin limitación, los compuestos de fórmula (I) donde A es N; R es metilo; L es O; n es 2; Ar¹ es



Ar² en compuestos de formula (I) se selecciona entre:

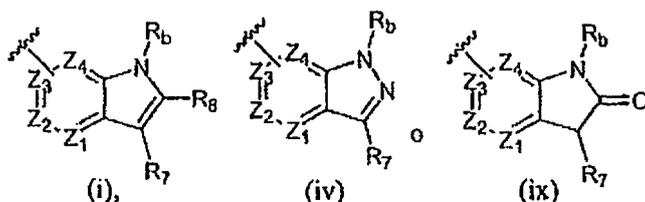


5

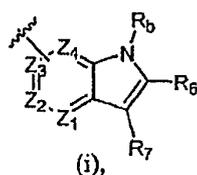
donde Z₂, Z₃ y Z₄ son cada uno de manera independiente nitrógeno o carbono, donde el átomo de carbono está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, -OR_c, -alquilo-OR, -NR_dR_c y -alquilo-NR_dR_c; R_b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; R_c es alquilo; R_d y R_e se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, -NR_gR_j, (NR_gR_j)alquilo, (NR_gR_j)alcoxi, (NR_gR_j)carbonilo, y (NR_gR_j)sulfonilo; R_g y R_j se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

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

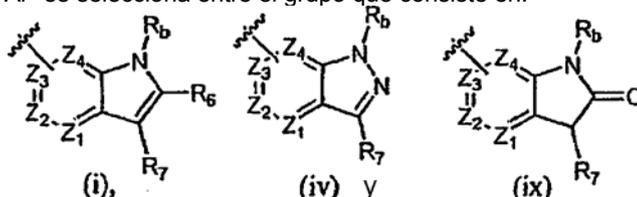
20 Se describen los compuestos preferidos donde Ar² es



Más preferentemente Ar² es

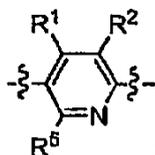


En concreto, la divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) donde A es N; R se selecciona entre metilo e hidrógeno; L es O; n es 2; y Ar² se selecciona entre el grupo que consiste en:



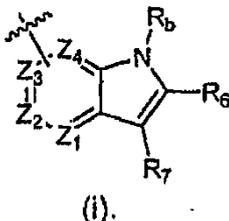
5

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



10

y
Ar² es



15 Los compuestos para el método de la divulgación, que incluyen, pero no se limitan a los especificados en los ejemplos o los nombrados específicamente de otra forma, pueden modular, y a menudo poseen una afinidad por, los nAChR, y más particularmente los nAChR. Como ligandos de nAChR, los compuestos de la divulgación pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de numerosas enfermedades o dolencias mediadas por nAChR.

20 Los compuestos específicos de compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de numerosas enfermedades o dolencias mediadas por nAChR incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en los Compuestos de la divulgación y también en los Ejemplos, y también compuestos tales como:

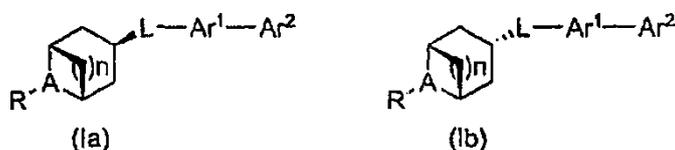
- 25 5-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-1H-indol;
 (*endo*)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
 (*endo*)-3-[6-(benzofuran-5-il)-piridazin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
 6-[6-[(*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il]-1H-indol;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

- 5 [6-((benzofuran-5-il)-piridin-3-il)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 6 [6-((1H-indazol-5-il)-piridin-3-il)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [6-((1H-indol-4-il)-piridin-3-il)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [(endo)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 7 [4-((1H-indol-5-il)-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [4-((1H-indazol-5-il)-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 8 [(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-amina;
 (4-benzo[b]tiofen-5-il-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 9 [4-((benzofuran-5-il)-fenil)-[(encfo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [4-((1H-indol-4-il)-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 10 [3-((1H-indol-5-il)-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 [3-((1H-indol-4-il)-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 11 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol;
 12 4-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-3,2-trifluorometil-1H-indol;
 4-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
 13 d-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-indol;
 5-{5-[(encfo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 4-{5-[(encfo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 6-{5-[(encfo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 14 [6-((1H-indol-6-il)-piridin-3-il)-[(encfo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina;
 5-{6-[(encfo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1H-indol;
 25 (endo)-3-[6-(benzo[b]tiofen-5-il)piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonano;
 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-3-il}-1H-indol;
 30 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 4-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 6-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol;
 (endo)-N-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 (endo)-N-(5-(1H-Indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 (endo)-N-(5-(1H-Indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 35 (endo)-N-(5-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina;
 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona;
 5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
 8-óxido de (7R,3r,5S,Ss)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;
 40 8-óxido de (7R,3r,5S,8r)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano;
 4-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
 5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
 5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona;
 5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 45 5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

o las sales, ésteres, amidas, y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los nombres de los compuestos se asignaron utilizando el software de denominación AUTONOM, que proporciona
 50 MDL Information Systems GmbH (conocida anteriormente como Beilstein Informationssysteme) de Frankfurt,
 Alemania), y es parte de la suite del programa informático CHEM-DRAW® ULTRA v. 6,0,2.

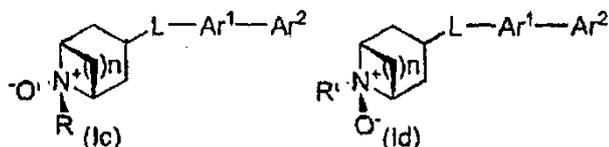
Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros donde, los centros asimétricos o
 55 quirales están presentes. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes
 que rodean el elemento quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones como se
 definen en la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976,
 45: 13-30.



60

Se puede considerar que la unión de L al alcano azabicíclico abarca las geometrías *endo* y *exo*, tales como el isómero (1a) y (1b). Se asignaron a *endo* las asignaciones de la configuración de las estructuras de fórmula (1a) de acuerdo con lo descrito en la Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994, Se asignaron *exo* las estructuras de fórmula (1b) utilizando los mismos métodos.

5



La porción N^+O^- del isómero (1c) y del isómero (1d) son diastereómeros. Se asignaron a (r) las asignaciones de la configuración de las estructuras de fórmula (1c) de acuerdo con lo descrito en Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L. y como se ha definido en la Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994, Además, se asignaron a (s) la asignación de la configuración de las estructuras de fórmula (1d) utilizando los mismos métodos.

10

La divulgación contempla diversos estereoisómeros y sus mezclas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y las mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la divulgación se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas por resolución, algo bien conocido de los expertos en la materia. Este métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros con un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de los diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro procedente de compuestos auxiliares tal como se describe en Fumiss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989). Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) los métodos de separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) la recristalización fraccionada.

15

20

25

Métodos para preparar compuestos de la divulgación

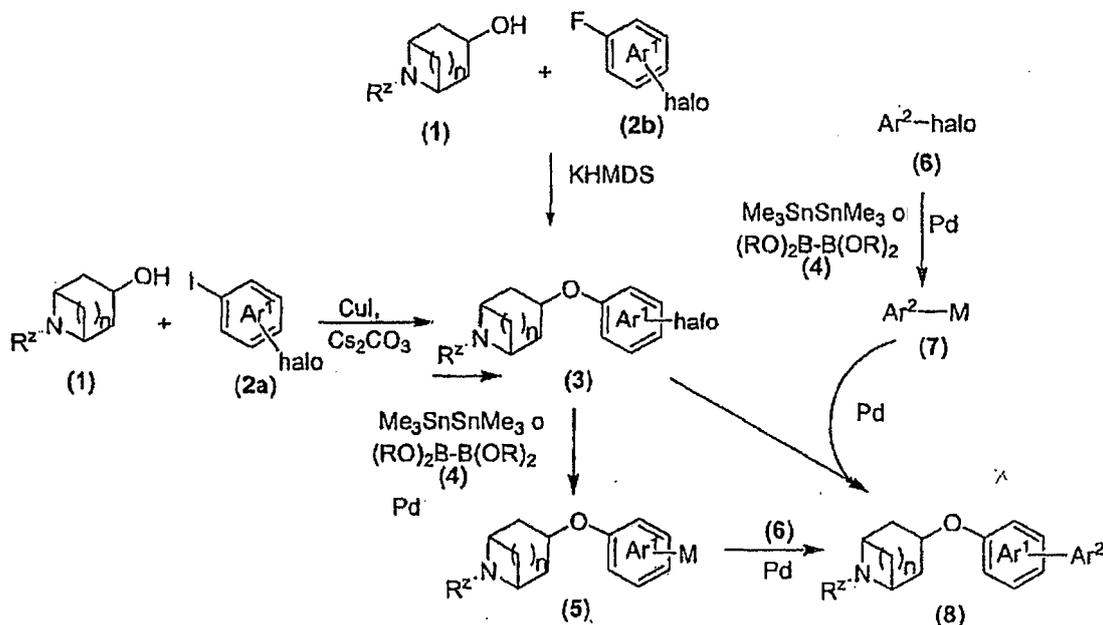
La presente invención se dirige a procedimientos para preparar los compuestos de fórmulas (8), (13) y (25) que se muestran en los esquemas 1-7. Las reacciones ilustradas en los esquemas se llevaron a cabo en un disolvente adecuado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se están efectuando. Las transformaciones descritas pueden requerir modificar el orden de las etapas sintéticas o seleccionar un esquema de procedimiento concreto sobre otro a fin de obtener un compuesto deseado de la divulgación, dependiendo de la funcionalidad presente en la molécula.

30

35

Los métodos descritos a continuación pueden conllevar el uso de diversos enantiómeros. Cuando se muestra la estereoquímica en los Esquemas, se pretende solo a fines ilustrativos.

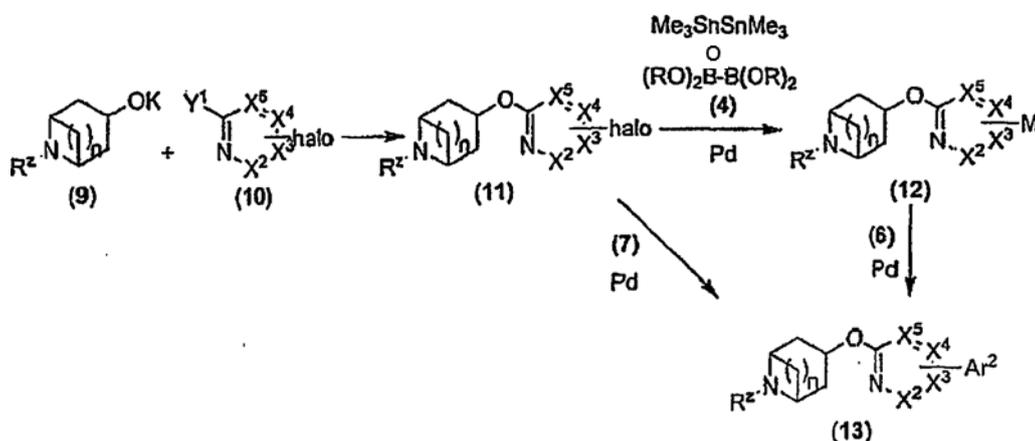
Esquema 1



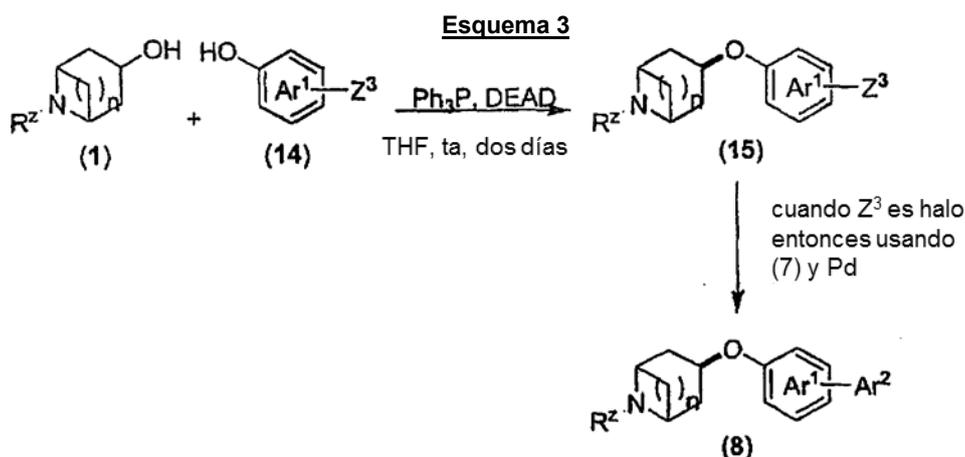
40

Los compuestos de Fórmula (8), donde Ar^1 , Ar^2 son como se ha definido en la fórmula (1), se pueden preparar tal como se ha descrito en el Esquema 1. los compuestos de fórmula (1) cuando se tratan con un compuesto de fórmula (2a), donde halo es bromuro, cloruro, o yoduro, en presencia de CuI, 1,10-fenantrolina y Cs_2CO_3 en un disolvente tal como, pero no se limita a, tolueno tal como se ha descrito en Org. Lett., 2002, 4, 973, proporciona compuestos de fórmula (3). Se pueden preparar también compuestos de fórmula (3) mediante la reacción de compuestos de fórmula (1) como compuestos de fórmula (2b) en presencia de una base, tales como, pero no se limita a, KHMDS, en un disolvente tal como pero sin limitarse a THF, DME y tolueno. Los compuestos de fórmula (3) cuando se tratan con hexametildiestaño o un compuesto de organoborano de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro o bis(catecolato)diboro, donde R es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio proporcionará el correspondiente estaño o ácido borónico de fórmula (5), donde M es $-Sn-(Me)_3$ o $-B(OR)_2$. Los compuestos de fórmula (5) cuando se tratan con compuestos de fórmula (6), Ar^2 -halo, donde Ar^2 es un anillo de heteroarilo bicíclico y halo es bromuro, cloruro, o yoduro, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar compuestos de fórmula (8). Como alternativa, Los compuestos de fórmula (6) cuando se tratan con hexametildiestaño o un diborano de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio proporcionará el correspondiente estaño o ácido borónico que contiene el compuesto de fórmula (7), donde Ar^2 es un heteroarilo bicíclico y donde M es $-Sn-(Me)_3$ o $-B(OR)_2$. Los compuestos de fórmula (7) cuando se tratan con un compuesto de fórmula (3) en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán un compuesto de fórmula (8).

Esquema 2

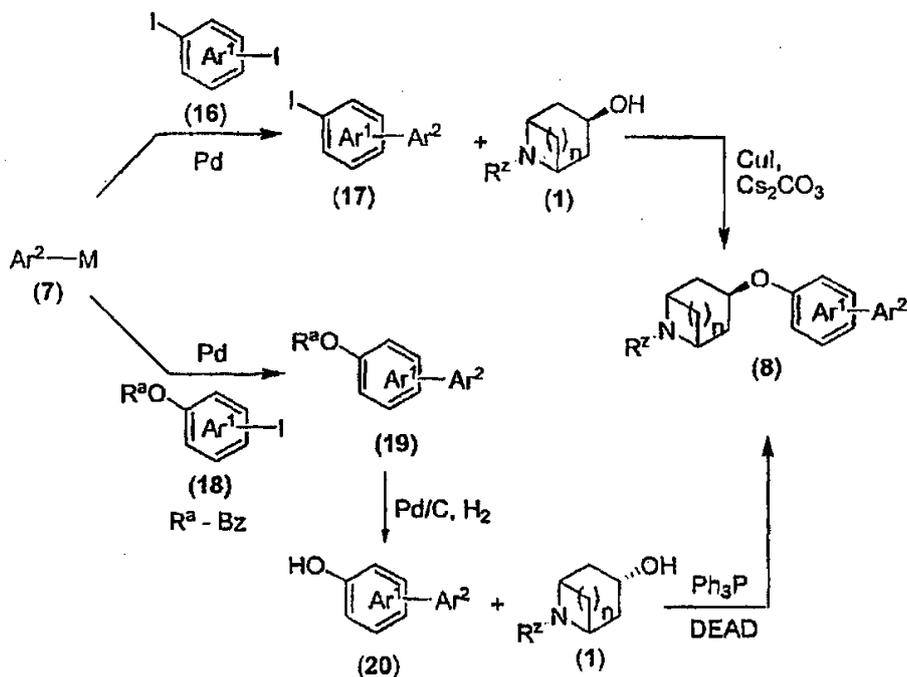


Se pueden preparar compuestos de fórmula (13), donde Ar^1 es un heteroarilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, piridazina, pirimidina, pirazina, 2-piridilo, y Ar^2 es como se ha definido para la fórmula (1), tal como se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (9), donde R^z es alquilo o cicloalquilalquilo y K representa el potasio, que se preparan a partir de heterociclos que contienen hidroxilo de fórmula similar con terc-butóxido de potasio en disolventes tales como, pero sin limitarse a THF o DMF proporcionan los compuestos que contienen el óxido de potasio de fórmula (9). Los compuestos de fórmula (9) cuando se tratan con compuestos de fórmula (10), donde Y^1 y halo son bromo, cloro y yodo, y X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son de manera independiente tanto carbono como nitrógeno, por ejemplo, dicloropiridazina, proporcionarán los compuestos de fórmula (11). Los compuestos de fórmula (11) cuando se tratan con hexametildiestaño o un di-borano que contiene el compuesto de fórmula (4) en presencia de un catalizador de paladio de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Esquema 1 proporcionarán los compuestos de fórmula (12). Los compuestos de fórmula (12) tratados con compuestos de fórmula (6) en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán los compuestos de fórmula (13). Como alternativa, Los compuestos de fórmula (11) cuando se tratan con órgano estannano o los compuestos que contienen ácido organoborónico de fórmula (7), tal como se describe en el Esquema 1 en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán un compuesto de fórmula (13).



5 Como alternativa, se pueden preparar compuestos de fórmula (8) como se reseña en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (1) cuando se tratan con compuestos de fórmula (14), donde Z^3 es bromo, cloro o yodo o es Ar^2 , en presencia de azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de di(isopropilo) y una fosfina, tal como trifenilfosfina, proporcionarán los compuestos de fórmula (15). Cuando Z^3 es Ar^2 , Los compuestos de fórmula (15) son representativos de la presente divulgación. Cuando Z^3 es un halógeno, el tratamiento adicional del compuesto de acuerdo con las condiciones señaladas en los Esquemas 1-2 que reseñan el acoplamiento de tipo Suzuki
10 proporcionan compuestos de fórmula (8) que son representativos de los compuestos de la presente divulgación.

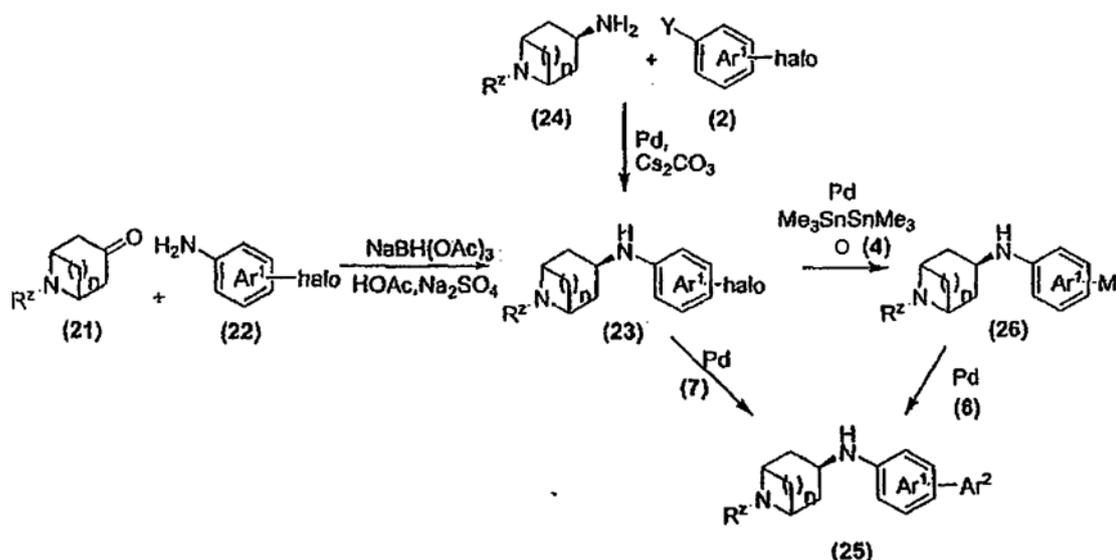
Esquema 4



15 En el esquema 4 se describe otro método para generar compuestos de fórmula (8). Los compuestos de estaño o ácido borónico activados de fórmula (7) se pueden acoplar con una variedad de haluros de arilo que proporcionarán un método de generar compuestos de biarilo de fórmula (17) y de fórmula (20). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (7) cuando se tratan con diyodobenceno de fórmula (16) en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán los compuestos de fórmula (17). Los compuestos de fórmula (17) cuando se tratan con compuestos de fórmula (1) en presencia de yoduro cuproso y carbonato de cesio y 1, 10-fenantrolina tal como se describe en el Esquema 1, proporcionarán los compuestos de fórmula (8). Como alternativa, los compuestos de fórmula (7) cuando se tratan con un compuesto de fórmula (18), donde R^a es bencilo u otro grupo protector de alcohol adecuado, en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán los compuestos de fórmula (19). La desprotección del grupo protector de alcohol, por ejemplo, cuando R^a es bencilo se activa generalmente utilizando paladio sobre carbono y una atmósfera de hidrógeno, proporcionarán los compuestos de fórmula (20). Los compuestos de fórmula (20) cuando se tratan con compuestos de fórmula (1) en presencia de tiofenilfosfina y diazocarboxilato de dietilo o un reactivo similar
20
25

proporcionarán compuestos de fórmula (8).

Esquema 5



5

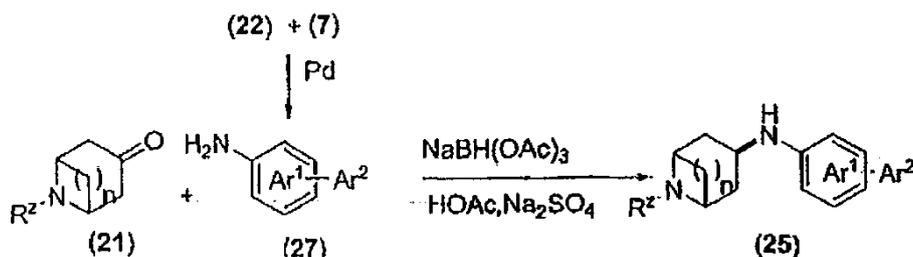
Los compuestos de fórmula (25), y (8-8) que son representativos de los compuestos de fórmula (1), donde L es -NH-, tal como se muestra en el Esquema 5. Los compuestos de fórmula (21) cuando se tratan con compuestos de fórmula (22), donde halo es bromuro, cloruro, o yoduro, junto con triacetoxi borohidruro de sodio y Na_2SO_4 en ácido acético proporcionarán los compuestos de fórmula (23). Como alternativa, Se puede obtener un compuesto de fórmula (23) tratando compuestos de fórmula (24) con un compuesto de Fórmula (2), donde Y es bromo o yodo, en presencia de un catalizador de paladio, preferentemente en tolueno. Los compuestos de fórmula (23) cuando se tratan adicionalmente con un estaño o diboro de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en las condiciones descritas en el Esquema 2 proporcionarán los correspondientes compuestos de estaño o ácido borónico de fórmula (26), Los compuestos de fórmula (26) cuando se tratan con un compuesto de fórmula (6) en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán el compuesto de fórmula (25). Como alternativa, el compuesto de fórmula (23) cuando se trata con estaño o un compuesto que contiene ácido borónico de fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán los compuestos de fórmula (25).

10

15

20

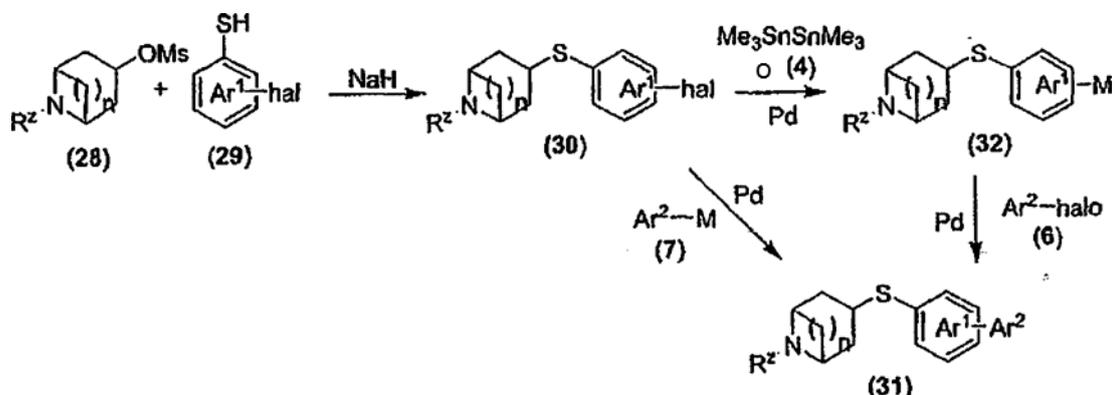
Esquema 6



Además, Se pueden preparar compuestos de fórmula (25) como se describe en el Esquema 6. Los compuestos que contienen cetona de fórmula (21), cuando se tratan con compuestos de fórmula (27), preparados mediante la reacción de acoplamiento de la haloarilamina de fórmula (22) y un agente de estaño o boro adecuado de fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio, seguido por el tratamiento con triacetoxi borohidruro de sodio y Na_2SO_4 en ácido acético proporcionarán los compuestos de fórmula (25) que se describen en Tetrahedron Lett. 1996,37, 6045.

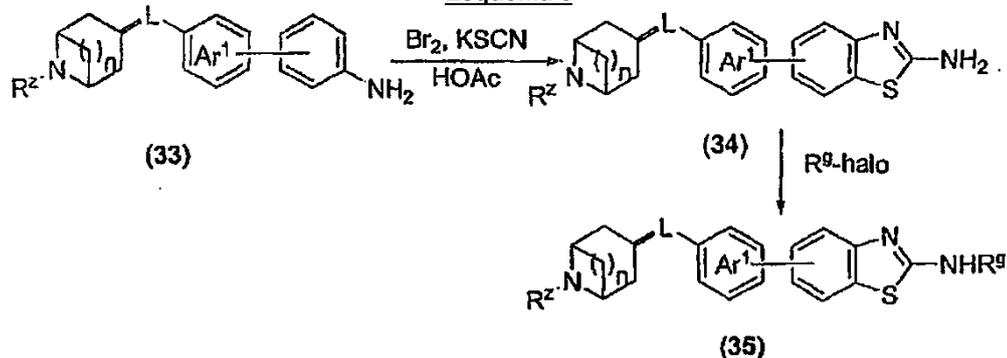
25

Esquema 7



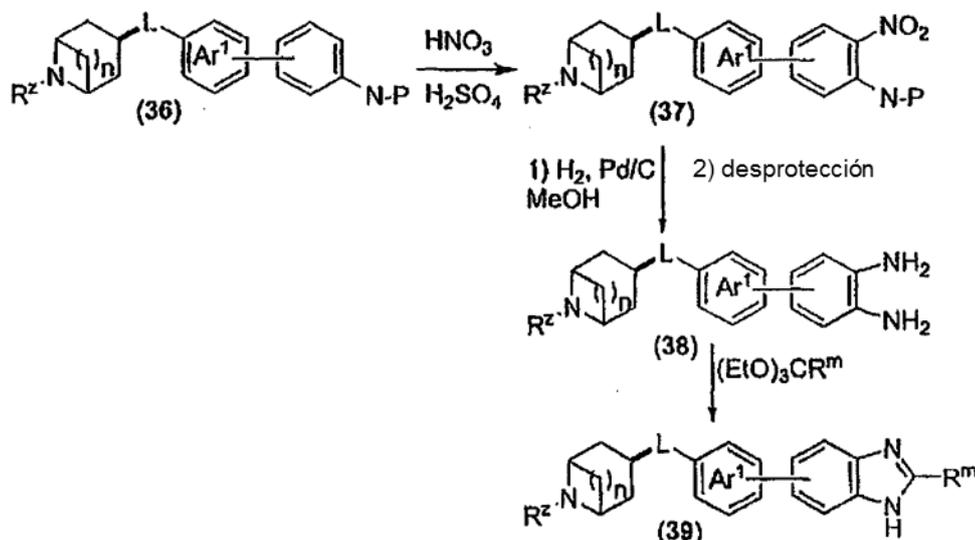
- 5 Los compuestos de fórmula (31), donde L es S y Ar¹ y Ar² son como se ha definido en la fórmula (I), tal como se muestra en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula (29), donde halo es bromuro, cloruro, o yoduro, cuando se pretratan con hidruro de sodio en un disolvente tal como, pero sin limitarse a DMF seguido por el tratamiento con los
- 10 compuestos de fórmula (28) proporcionarán los compuestos de fórmula (30). Los compuestos de fórmula (30) cuando se tratan con un compuesto de fórmula (7) como se describe en el Esquema 1, proporcionarán los compuestos de fórmula (31). que son representativos de los compuestos de fórmula (I) donde L es S. Alternativamente, el compuesto de fórmula (30) cuando se trata con un reactivo de hexametilestaño o diboro de fórmula (4), tal como bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán un compuesto de fórmula (32). Los compuestos de fórmula (32) cuando se tratan con compuestos de fórmula (6), donde halo es bromo, cloro o yodo, en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán los compuestos de fórmula (31).
- 15

Esquema 8



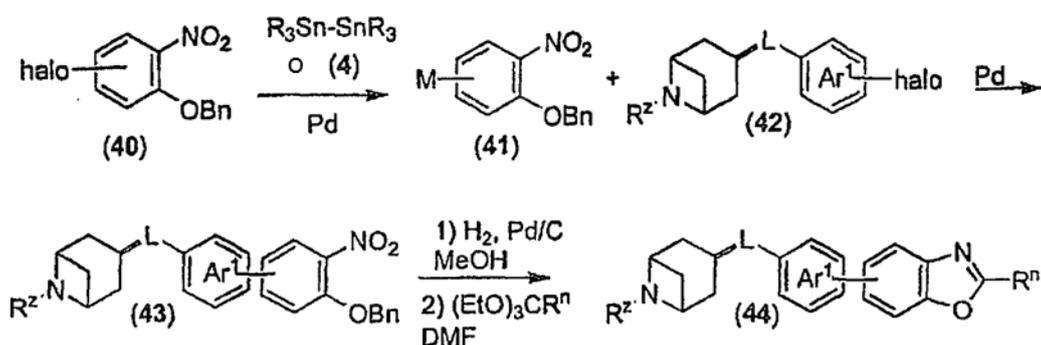
- 20 Los compuestos de fórmula (35) que son representativos de los compuestos de fórmula (I). donde L es O, S, O-N(R_a)-, Ar¹ son como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y Ar² es un benzotiazol sustituido con amino, se preparan de acuerdo con las condiciones reseñadas en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula (33) que se han obtenido mediante los métodos descritos en los Esquemas 1-7, donde Ar² está sustituido con -NH₂, cuando se tratan con bromo y KSCN en ácido acético proporcionarán los compuestos de fórmula (34). Los compuestos de fórmula (34) pueden tratarse adicionalmente con el haluro de un grupo R⁹ deseado, donde Ra es como se ha definido en el alcance de los
- 25 compuestos de la presente divulgación para proporcionar los compuestos de fórmula (35).

Esquema 9



5 Los compuestos de fórmula (39), donde L es O, NH, o S; Ar^1 son como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), Ar^2 es un benzoimidazol como se ha definido para los compuestos de fórmula (I), se preparan como se ha detallado en el Esquema 9. Los compuestos de fórmula (36), se obtienen tratando los compuestos de fórmula (33) del esquema 8, utilizando condiciones conocidas por un experto en la materia que incorporarán un grupo protector de nitrógeno al átomo de nitrógeno de Ar^2 donde P es terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo o trialquilsilano. Los compuestos de fórmula (36) cuando se tratan con ácido nítrico en ácido sulfúrico proporcionarán los compuestos de fórmula (37). Los compuestos de fórmula (37) cuando se someten a condiciones reductoras tales como, pero sin limitarse al tratamiento con un catalizador de paladio y una atmósfera de hidrógeno reducirán el grupo nitro a la correspondiente amina, que se somete a condiciones conocidas por un experto en la materia que eliminarán el grupo protector de nitrógeno para proporcionar los compuestos de fórmula (38). Los compuestos de fórmula (38) se sometieron adicionalmente a continuación a tratamiento con un exceso de ortoéster de fórmula $(EtO)_3CR^m$ proporcionarán los compuestos de fórmula (39) donde R^m es alquilo o arilo.

Esquema 10



25 Los compuestos que contienen benzoxazol de fórmula (44), donde Les O, NH, o S, Ar^1 son como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), y R^n es un hidrógeno de alquilo, o arilo, se pueden preparar como se ha detallado en el Esquema 0. Los compuestos de fórmula (40) se pueden tratar con un reactivo de diestaño o diboro de fórmula (4), tal como hexametildiastaño, bis(pinacolato)diboro y bis(catecolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el correspondiente estaño o ácido borónico de fórmula (41). Los compuestos de fórmula (41) cuando se tratan con un compuesto que contiene halógeno con compuestos de fórmula (42) en presencia de un catalizador de paladio proporcionarán los compuestos de fórmula (43). Los compuestos de fórmula (43) cuando se tratan de acuerdo con las condiciones conocidas por un experto en la materia reducirán los grupos nitro al correspondiente grupo amina, seguido por el tratamiento con un ortoéster sustituido con R^n , donde R^n es hidrógeno, alquilo o arilo proporcionarán los compuestos de fórmula (44).

Además, los compuestos de fórmula (I) donde A es N se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) donde A es N^+O^- mediante tratamiento con un agente oxidante. Los ejemplos de agente oxidante incluyen, pero no se limita a, disolución acuosa de peróxido de hidrógeno y ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como, pero no se limita a, acetonitrilo, agua, diclorometano, acetona o sus mezclas, preferentemente una mezcla de acetonitrilo con agua, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 días.

Los compuestos y los intermedios de la divulgación se pueden aislar y purificar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Los ejemplos de métodos convencionales para aislar y purificar compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, cromatografía sobre soportes sólidos como gel de sílice, alúmina, o sílice derivatizado con grupos de alquilsilano, mediante recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional con carbón activo, cromatografía en capa fina, destilación a varias presiones, sublimación a vacío, y trituración, tal como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989) por Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la divulgación tienen al menos un nitrógeno básico, por lo cual el compuesto puede tratarse con un ácido para formar la sal deseada. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto con un ácido a o por encima de la temperatura ambiente para proporcionar la sal deseada, que se deposita, y se recoge mediante filtración tras enfriamiento. Los ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero no se limitan a ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como los ácidos mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, o el ácido hidroxibutírico, alcanforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y similares.

Se pueden usar grupos protectores de nitrógeno para proteger los grupos amina presentes en los compuestos descritos. Dichos métodos, y algunos grupos protectores de nitrógeno adecuados, se describen en Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, terc- butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo, y trifluoroacetilo. Más particularmente, el grupo protector de Boc puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los grupos protectores de Cbz y Bn pueden eliminarse mediante hidrogenación catalítica. Los grupos protectores de acetilo y trifluoroacetilo pueden eliminarse mediante un ion hidróxido.

Los compuestos de la divulgación y los procedimientos de la invención se entenderán mejor por referencia a siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

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

Ejemplo 1A

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

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

Ejemplo 1B

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

La mezcla del Ejemplo 1A (112 mg, 0,44 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indolo (Aldrich, 232 mg, 0,954 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ (ac., 1 M) (v. 1/1/1, 3 ml) se calentaron y sometieron a microondas a 150 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. El sólido se eliminó mediante filtración con un filtro con jeringuilla y la disolución orgánica se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Gilson, columna: Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Disolvente de elución, MeCN / H₂O conteniendo 01 % en v. de TFA (90 % a 10 % durante 25 minutos, Caudal de 40 ml/minuto, detector de uv configurado a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y concentraron a presión reducida y el residuo se agitó en éter/etanol (v. 10/1,5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,31 - 2,60 (m, 8H), 2,85 (s, 3H), 3,97 (s a, 2H), 5,53 - 5,62 (m, 1H), 6,56 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z = 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₄O-1,05 CF₃CO₂H- 0,50 C₂H₅OH: C, 58,14; H, 5,50; N, 11,74. Encontrado:

C, 58,07; H, 5,44; N, 11,75.

Ejemplo 2

5 Trifluoroacetato de (endo)-3-(6-benzo[b]tiofen-5-il-piridazin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

El producto del Ejemplo 1A (121 mg, 0,48 mmol) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (Maybridge, 219 mg, 0,84 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,33 - 2,58 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 3,94 - 4,02 (m, 2H), 5,57 - 5,64 (m, 1H), 7,34 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,42 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,42 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,36 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 352 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₃OSH · 10 CF₃CO₂H: C, 55,91; H, 4,67; N, 8,81. Encontrado: C, 55,90; H ; N, 8,59.

Ejemplo 3

15 Trifluoroacetato de (endo)-3-(6-benzofuran-5-il)-pirridazin-3-iloxi]-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

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

Ejemplo 4

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

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

Ejemplo 5

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

Ejemplo 5A

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

Un matraz que contenía 5-bromo-1H-indazol (Ref. US 2003199511, 9,45 g, 48 mmol) y bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 15,5 g, 61 mmol) en DMF seco (160 ml) se le añadió KOAC (16,7 g, 170 mmol). La mezcla se desgaseó y purgó con N₂ tres veces seguido por la adición de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (Aldrich, 985 mg, 1,21 mmol). y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, Se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (400 g SiO₂, hexano, EtOAc 90 : 10, Rf=0,6) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (s, 12H), 7,51 (dt, J = 8,48, 1,02 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,48, 1,02 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 1,02 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

55 5-{6-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridazin-3-il}-1 H-indazol

Una mezcla del Ejemplo 1A) (158 mg, 0,62 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (308 mg, 1,26 mol) se trataron con el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/Na₂CO₃ (ac., 1 M) (v. 1/1/1, 3 ml) se calentaron y sometieron a microondas a 150 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un reactor con microondas Emry™ Creator La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, El sólido se eliminó mediante filtración con un filtro con jeringuilla y la disolución orgánica se purificó directamente mediante cromatografía (40 g SiO₂, EtOAc; MeOH:NH₃-H₂O, 90:10:1, T_r= 0,10) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,02 - 2,33 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 3,25 (s a, 2H), 5,47 (t, J = 4,92 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 8,82, 0,85 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 2H), 8,36 (dd, J = 1,53, 0,85 Hz, 1H) ppm; MS(DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 5CFumarato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil-piridazin-3-il]-1H-indazol

5 El producto del Ejemplo 5B (128 mg, 0,38 mmol) se trató con ácido fumárico (46 mg, 0,40 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 1:1,5 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. la mezcla se filtró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,29 - 2,61 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 3,90 - 3,99 (m, 2H), 5,59 (t, J = 4,92 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,32 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1H), 8,15 - 8,21 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 1,70/0,68 Hz, 1H) ppm; MS(DCI/NH₃): m/z 336 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₉H₂₁N=O-1,20 C₄H₄O₄: C, 60,22; H, 5,48; N, 14,75. Encontrado: C, 60,03; H, 5,17; N, 14,85.

Ejemplo 6Trifluoroacetato de 1-Met-5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-1H-indol

15 El producto del Ejemplo 1A (121 mg, 0,48 mmol) y el ácido N-metilindol-5-borónico (Frontier, 175 mg, 1,0 mol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,22 - 2,70 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 5,53 - 5,62 (m, 1H), 6,57 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,49 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,65, 1,87 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,16 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 349 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₂₁H₂₄N₄O-1,60 CF₃CO₂H: C, 54,75; H, 4,86; N, 10,55. Encontrado: C, 54,69; H, 4,80; N, 10,58.

Ejemplo 7

25 Trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

Ejemplo 7A5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-1H-indol

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

Ejemplo 7B(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-il-4-nitro-benzoato

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

Ejemplo 7C

50 (exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]octan-3-ol

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

Ejemplo 7D

60 (exo)-3-(6-cloro-piridazin-3-iloxil)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]octano

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

Ejemplo 7ETrifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

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

Ejemplo 8Fumarato de 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-1H-indol

15 El producto del Ejemplo 7D (154 mg, 0,61 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich, 243 mg, 1,0 mmol) se trataron con el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 7,02 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 10,5 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (v. 1/1/1,3 ml) se calentaron y se sometieron al microondas a 150 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un horno microondas Emry™ Creator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, El sólido se eliminó mediante filtración con un filtro con jeringuilla y la disolución orgánica se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Gilson, columna Xterra®, 7 μm, 40 x 100 mm, disolvente de elución, MeCN / H₂O (con NH₄HCO₃ 0,1 M/NH₄OH, PH = 10) 90/10 a 10/90 durante 25 minutos. caudal, 40 ml/min, uv, 254 nm) para proporcionar la base libre del compuesto del título. La base libre se trató con ácido fumárico (65 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5C para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,04 - 2,50 (m, 6H), 2,57 - 2,69 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,99 - 4,05 (m, 2H), 5,63 - 5,78 (m, 1H), 6,56 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,20 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,49 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,02 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₂₀H₂₂N₄O 1,20 CF₄H₄O₄: C, 62,88; H, 5,70; N, 11,83. Encontrado: C, 62,63; H, 5,70; N, 11,96.

Ejemplo 9Bistosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-1H-indolEjemplo 9A(endo)-3-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]octano

40 La mezcla de (endo)-tropina (Aldrich, 2,82 g, 20 mmol), 2-cloro-5-yodo-piridina (Aldrich, 2,39 g, 24 mmol), CuI (Strem Chemicals, 0,19 g, 1 mmol) y 1,10-fenantrolina (Aldrich, 0,36 g, 2 mmol), Cs₂CO₃ (Aldrich, 6,52 g, 20 mmol) en tolueno (anhidro, Aldrich, 25 ml) se agitó a 110 °C durante 40 horas. la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La disolución orgánica se concentró y el compuesto del título se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: MeOH : NH₃-H₂O, 90:10:1, R_f, 0,10 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,08 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,13 - 2,18 (d, J = 2,37 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 2H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 7,96 - 8,04 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/MH₃) m/z 255 (M+H)⁺, 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 9B5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-1H-indol

50 La mezcla del producto del Ejemplo 9A (150 mg, 0,59 mmol), ácido 5-indolilborónico (Rscor, 143,3 mg, 0,89 mmol), Pd(PPh₃)₄ (Aldrich, 6,8 mg, 0,006 mmol) y K₂CO₃ (2 M, 1 ml) se calentó a 85 °C en dioxano (4 ml) durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 de Waters, 30 x 100 mm, disolventes de elución, MeCN / H₂O (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, se ajustó a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 a 10/90 durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm] para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 - 2,06 (m, 2H), 2,06 - 2,27 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,21 (s a, 2H), 4,67 (t, J = 4,75 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,05, 1,00 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 8,48, 0,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,65, 1,87 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,82, 0,70 Hz, 1H), 7,99 - 8,08 (m, 1H), 8,18 (d, J = 3,05 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z = 334 (M+H)⁺.

Ejemplo 9CBistosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-1H-indol

65

El producto del Ejemplo 9B (40 mg, 0,12 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado TsOH H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de isopropanol al 25 % en acetato de isopropilo (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,25-2,56 (m, 13 H), 2,77 - 2,89 (m, 4H), 3,87 - 4,03 (m, 2H), 4,90-2,04 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 3,1/0,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,10 Hz, 4H), 7,43 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,14 Hz, 4H), 8,10 - 8,17 (m, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,03 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₂₁H₂₃N₃O-2,05 C₇H₈SO₃-2,00 H₂O: C, 57,52; H, 6,17; N, 5,72. Encontrado: C, 57,88; H, 5,99; N, 5,33.

Ejemplo 10

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

Ejemplo 10A

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

Una mezcla de 5-bromo-benzo[b]tiofeno (Maybridge, 4,26 g, 0,0200 mol), bis(pinacolato)diboro (Aldrich, 6,09 g, 0,0240 mol) y acetato de potasio (Aldrich, 2,94 g, 0,0300 mol) en 1,4-dioxano (Aldrich, 50 ml) se desgasificó y purgó con N₂ tres veces. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (300 mg, 0,4 mmol, Aldrich) se añadió y la disolución se calentó a 100 °C durante 20 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 300 ml de EtOAc y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La disolución orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 -1,41 (s, 12 H), 7,35 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z = 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 10B

(endo)-3-(6-benzo[b]tiofen-5'il-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]octano

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

Ejemplo 10C

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

El producto del Ejemplo 10B (70 mg, 0,20 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado TsOH H₂O (Aldrich, 38 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de isopropanol al 25 % en acetato de isopropilo como se ha reseñado en el Ejemplo 9C. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,35 (s, 6H), 2,48 - 2,62 (m, 8H), 2,78 (s, 3H), 3,88 - 4,05 (m, 2H), 5,02 (t, J = 4,58 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,80 Hz, 4H), 7,55 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,48 Hz, 4H), 7,75 - 7,84 (m, 2H), 8,12 - 8,22 (m, 2H), 8,29 (d, J = 9,20 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 3,05 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 351 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₂OS 2,00 C₇H₈SO₃ TOO H₂O: C, 58,97; H, 5,66; N, 3,93. Encontrado: C, 58,86; H, 5,61; N, 5,71.

Ejemplo 11

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

Ejemplo 11A

Tosilato de (exo)-3-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]octano

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

Ejemplo 11B5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-1H-indol

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

Ejemplo 11CTosilato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-1H-indol

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

Ejemplo 12Bistrifluoroacetato de (exo)-3-(6-(benzofuran-5-il)-piridin-3-iloxil)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]octano

30 El producto del Ejemplo 1A (130 mg, 0,52 mmol) y ácido 1-benzofuran-5-ilborónico (Maybridge, 166 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,98 - 2,58 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 3,98 - 4,09 (m, 2H), 4,93 - 5,07 (m, 1H), 6,94 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,81/3,05 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,37 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₂ 2,00 CF₃CO₂H: C, 53,39; H, 4,30; N, 4,98. Encontrado: C, 53,28; H, 4,04; N, 4,95.

Ejemplo 13Hemifumarato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-1H-indazol

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

Ejemplo 14Fumarato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-2-trifluorometil-1H-indol

50 El producto del Ejemplo 11A (130 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo 7A (319 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,99 - 2,53 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 3,96 - 4,03 (m, 2H), 4,85 - 5,02 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 2H), 7,78 - 7,88 (m, 2H), 8,16 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,71 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 402 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₃O-1,20 C₄O₄H₄: C, 59,53; H, 5,00; N, 7,77. Encontrado: C, 59,26; H, 5,06; N, 7,86.

Ejemplo 15Bistrifluoroacetato de 4-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-yl}-1H-indol

60 El producto del Ejemplo 11A (130 mg, 0,52 mmol) y el ácido indol-4-borónico (Apollo, 165 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,03 - 2,64 (m, 8H), 2,85 (s, 3H), 4,00 - 4,10 (m, 2H), 5,02 - 5,16 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 7,44 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,01 - 8,17 (m, 2H), 8,50 (d, J = 2,71 Hz, 1H) ppm;

65

MS(DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O-2,00 C₂F₃O₂H: C, 53,48; H, 4,49; N, 7,48. Encontrado: C, 53,29; H, 4,17; N, 7,35.

Ejemplo 16

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

Ejemplo 16A

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

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

Ejemplo 16B

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

El producto del Ejemplo 16A (135 mg, 0,44 mmol) se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Gilson, columna Xterra®, 5 µm, 40 x 100 mm. Disolvente de elución, MeCN / H₂O (con 0,1 % en v. de TFA) (v. 90/10 a 10/90 durante 25 min.) Caudal, 40 ml/min, uv, 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y concentraron a presión reducida y el residuo se agitó en Éter/Etanol (v. 10/1,5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró para proporcionar la sal de bistrifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,99 - 2,56 (m, 8H), 4,03 (s a, 2H), 4,93 - 5,07 (m, 1H), 6,96 - 7,07 (m, 2H), 7,73 - 7,86 (m, 3H), 7,88 - 7,98 (m, 1H), 8,32 (d, J = 3,05 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 310 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₁₉H₂₃N₃O-2,30 CF₃CO₂H: C, 49,58; H, 4,46; N, 7,53. Encontrado: C, 49,58; H, 4,36; N, 7,44.

Ejemplo 17

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

Ejemplo 17A

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

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

Ejemplo 17B

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

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

Ejemplo 17C

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

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

10 Ejemplo 18

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

15 Ejemplo 18A

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

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

25 Ejemplo 18B

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

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

30 Ejemplo 19

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

35 Ejemplo 19A

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

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

40 Ejemplo 19B

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

El producto del Ejemplo 19A (129 mg, 0,434 mmol) y ácido 5-indolilborónico (165 mg, 1,02 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 - 2,12 (m, 2H), 2,20 - 2,46 (m, 4H), 2,48 - 2,60 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,96 - 4,07 (m, 2H), 5,43 - 5,60 (m, 1H), 6,49 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,23 - 7,35 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,65/2,54 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,03 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₃O-1,10C₄O₄H₄-1,00 H₂O: C, 63,67; H, 6,18; N, 8,77. Encontrado: C, 63,77; H, 6,26; N, 8,64.

65

Ejemplo 20bis(clorhidrato) de [6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina5 Ejemplo 20A(6-Cloro-piridin-3-il)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-amina

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

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

20 La mezcla del Ejemplo 20A (250 mg, 1,0 mmol), ácido 5-indolilborónico (Rsycor, 241,0 mg, 1,50 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (Aldrich, 10,0 mg, 0,01 mmol) y bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 11,0 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (v. 1/1/3 ml) se calentaron y se sometieron al microondas a 130 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un microondas Emry™ Creator. La mezcla se filtró a través de un filtro con jeringa y el líquido se purificó mediante HPLC preparativa [Columna XTerra RP18 de Waters, 30 x 100 mm, disolventes de elución, MeCN / H₂O (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, se ajustó a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 a 10/90 durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm] para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,88 (d, J = 15,20 Hz, 2 H) 2,05 - 2,18 (m, 4H), 2,18 - 2,31 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,26 (s a, 2 H), 3,60 (t, J = 6,44 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,82, 2,71 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,49 - 7,64 (m, 2H), 7,95 (s, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z = 33,3 (M+H)⁺.

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

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

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

45 El producto del Ejemplo 20A (136 mg, 0,54 mmol) y ácido 1-benzofuran-5-ilborónico (Aldrich, 185 mg, 1,14 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,14 - 2,57 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 3,90 (s a, 2H), 6,69 (s, 2H), 6,89 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,65, 2,88 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,99 - 8,07 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 334 (M+H)⁺.

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

55 El producto del Ejemplo 20A (130 mg, 0,52 mmol) y el producto del Ejemplo 7A (262 mg, 0,84 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,17 - 2,62 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 3,82 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 3,96 (s a, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,63 - 7,80 (m, 3H), 7,95 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,36 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 401 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₂F₃N₃O · 2,00 CF₃CO₂H · 0,70 NH₄OH: C, 47,75; H, 4,24; N, 7,92. Encontrado: C, 47,69; H, 3,91; N, 8,14.

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

5 El producto del Ejemplo 20A (128 mg, 0,51 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (205 mg, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,11 - 2,55 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 3,85 (s a, 2H), 6,67 (s, 3H), 7,13 (dd, J = 8,65, 2,88 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H) ppm; MS DCI/NH₃: m/z 334 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₀H₂₃N₅ TSOC₄O₄H₄ 1,00 NH₄OH: C, 57,55; H, 6,32; N, 15,49. Encontrado: C, 57,46; H, 6,26; N, 15,55.

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

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

Ejemplo 25[(endo)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-aminaEjemplo 25ATerc-butil éster del ácido (endo)-3-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano]-8-carboxílico

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

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

45 El producto del Ejemplo 25A (2,92 g, 8,7 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: MeOH : NH₃ H₂O, 90:10:2, R_f, 0,10) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,71 - 1,94 (m, 4 H) 2,03 - 2,22 (m, 4H), 3,42 - 3,64 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,05 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺, 240 (M+H)⁺.

Ejemplo 25C[(endo)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina

55 El producto del Ejemplo 20A (250 mg, TO mmol), ácido 5-indolilborónico (Rsycor, 241,0 mg, 1,50 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (Aldrich, 10,0 mg, 0,01 mmol) y bifeníl-2-il-diciclohexil-fosfano (Strem Chemicals, 11,0 mg, 0,03 mmol) en dioxano/EtOH/disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (1/1/13 ml) se calentaron y se sometieron al microondas a 130 °C y 300 vatios durante 15 minutos en un horno microondas Emry™ Creator. El sólido se eliminó mediante filtración con un filtro con jeringa y el líquido se purificó mediante HPLC preparativa [Columna XTerra RP18 de Waters, 30 x 100 mm, disolventes de elución, MeCN / H₂O (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, se ajustó a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 90/10 a 10/90 durante 20 min.), caudal 40 ml/min, uv, 250 nm] para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,96 - 2,17 (m, 4H), 2,20 - 2,52 (m, 4H), 3,71 (t, J = 6,1 Hz, 1H) 3,803,92 (m, 2H), 6,49 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,92 - 8,00 (s, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z = 319 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 26

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

5 Ejemplo 26A

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

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

Ejemplo 26B

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

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

Ejemplo 27

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

30 Ejemplo 27A

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

35 Tropinona (Aldrich, 2,78 g, 20 mmol) y p-bromoanilina (Aldrich, 3,78 g, 22 mmol) (242 ml) se trataron de acuerdo con el procedimiento detallado en el Ejemplo 20A para proporcionar el compuesto del título. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía (140 g SiO₂, EtOAc: MeOH (v. 2 % de NH₃.H₂O), 50:50, R_f 0,25). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₄) δ 1,71 - 1,82 (m, 2H), 2,00 - 2,22 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,14 (s a, 2H), 3,46 (t, J = 6,61 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺ 295 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 27B

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

45 El producto del Ejemplo 27A (134 mg, 0,45 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (Aldrich, 198 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,16 - 2,60 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,72 (t, J = 5,76 Hz, 1H), 3,89 (s a, 2H), 6,44 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 6,66 - 6,74 (m, 5,3 H), 7,21 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,02 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃H .65 C₄O₄H₄: C, 65,68; H, 6,09; N, 8,03. Encontrado: C, 65,62; H, 6,40; N, 8,14.

50 Ejemplo 28

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

55 El producto del Ejemplo 27A (134 mg, 0,45 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (265 mg, 1,08 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,14 - 2,61 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,72 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 3,89 (s a, 2H), 6,67 - 6,77 (m, 5H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H) 7,87 (s, 1H) 8 (s, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄-1,48 C₄O₄H₄: C, 64,12; H, 5,98; N, 11,11. Encontrado: C, 64,00; H, 5,98; N, 11,22.

60 Ejemplo 29

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

65

El producto del Ejemplo 27A (128 mg, 0,43 mmol) y el ácido N-metilindol-5-borónico (Frontier, 142 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,12 - 2,63 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,72 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s a, 2H), 6,42 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 6,66 - 6,74 (m, 4H), 7,13 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 1,20 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 346 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₃H₂₇N₃·1,10 C₄O₄H₄: C, 69,55; H, 6,69; N, 8,88. Encontrado: C, 69,29; H, 6,76; N, 8,85.

Ejemplo 30

10 Trifluoroacetato de (4-Benzo[b]tiofen-5-il-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-amina

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

Ejemplo 31

20 Fumarato de [4-(benzofuran-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (135 mg, 0,46 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano (Maybridge, 189 mg, 0,77 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,152,60 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,72 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 3,88 (s a, 2H), 6,65 - 6,76 (m, 4H), 6,83 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 4H), 7,69 - 7,75 (m, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺; Anal. Calculado par C₂₂H₂₄N₂O·1,15 C₄O₄H₄: C, 68,57; H, 6,19; N, 6,01. Encontrado: C, 68,42; H, 6,17; N, 6,02.

30 Ejemplo 32

Fumarato de [4-(1H-Indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 27A (125 mg, 0,42 mmol) y el ácido indol-4-borónico (Apollo, 131 mg, 0,81 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,11 - 2,68 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 3,74 (t, J = 8,31 Hz, 1H), 3,89 (s a, 2 H) 6,58 (dd, J = 3,39/1,02 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 7,12, 1,02 Hz, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 332 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₂₂H₂₅N₃·1,00 C₄O₄H₄: C, 69,78; H, 6,53; N, 9,39. Encontrado: C, 70,17; H, 6,69; N, 9,58.

Ejemplo 33

Fumarato de [3-(1H-indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-amina

45 Ejemplo 33A

(3-Bromo-fenil)-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-amina

Tropinona (696 mg, 5,0 mmol) y m-bromoanilina (946 mg, 5,5 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 20A para proporcionar el compuesto del título. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía [140 g, SiO₂, EtOAc: MeOH (v. 2 % NH₃·H₂O), 50:50, R_f = 0,25], RMN ¹H (300 MHz, CDCl₄) δ 1,72 - 2,23 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 3,14 (s a, 2H), 3,47 (t, J = 6,44 Hz, 1H), 6,46 - 6,52 (ddd, J = 8,20, 2,00 1,00 Hz, 1H), 6,64 - 6,72 (m, 2H), 6,92 - 7,02 (t, J = 8,10 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): 297 (M+H)⁺, 295 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 33B

Fumarato de [3-(1H-Indol-5-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-amina

El producto del Ejemplo 33A (128 mg, 0,43 mmol) y ácido indol-5-borónico (165 mg, 1,0 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,19 - 2,61 (m, 8H), 2,81 (s, 3H), 3,75 (t, J = 5,76 Hz, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 3,05, 0,70 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 7,10, 2,60, 0,70 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,89 (t, J = 2,03 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 7,80, 1,70, 1,00 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,10 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,50, 1,70 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,70, 0,70 Hz 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 332 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃·1,10 C₄H₄O₄·0,40 C₄H₈O₂: C, 68,03; H, 6,65; N, 8,50. Encontrado: C, 67,68; H, 6,85; N, 8,78.

Ejemplo 34Trifluoroacetato de [3-(1H-indol-4-il)-fenil]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-il]-amina

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

Ejemplo 35Trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-2-trifluorometil-1 H-indol

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

Ejemplo 36Fumarato de 4-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-1H-indol

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

Ejemplo 37Fumarato de 5-{6-f(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil}-piridin-3-il}-1H-indolEjemplo 37A(exo)-3-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]octano

40 El producto del Ejemplo 7C (721 mg, 5,1 mmol) y 2,5-dibromo-piridina (Aldrich, 1,66 g, 7,0 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,90 - 2,46 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,81 - 3,90 (m, 2H), 5,34 - 5,48 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,82, 2,71 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,37 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 299 (M+H)⁺ 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 37BFumarato de 5-{6[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il}1 H-indol

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

Ejemplos 38Bisfumarato de 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-3-il}-2-trifluorometil-1H-indol

60 El producto del Ejemplo 37A (129 mg, 0,3 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-1 H-indol (Aldrich, 319 mg, 1,02 mmol) se trataron de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,92 - 2,63 (m, 8H), 2,85 (s, 3H), 4,02 (s a, 2H), 5,46 - 5,61 (m, 1H), 6,71 (s, 4H), 6,84 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,65,

2,54 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 2,03 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 402 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₂H₂₂F₃N₃O-2,00 C₄H₄O₄: C, 56,87 H, 4,77; N, 6,63. Encontrado: C, 56,98; H, 5,09; N, 6,29.

Ejemplo 39

Fumarato de 4-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridazin-3-il}-1H-indol

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

Ejemplo 40

Clorhidrato de 6-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il}-1 H-indol

Ejemplo 40A

6-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]piridin-2-il}-1H-indol

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

Ejemplo 40B

Clorhidrato de 6-15-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-piridin-2-il)-1H-indol

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

Ejemplo 41

Tosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxil]-pirazin-2-il}-1H-indol

Ejemplo 41A

5-Bromo-pirazin-2-ilamina

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

Ejemplo 41B

5-Bromo-2-yodopirazina

Bajo N₂, a la mezcla del producto del Ejemplo 41A (7,50 g, 43 mmol) en DME (anhidro, Aldrich, 200 ml) se añadió CsI (Aldrich, 11,20 g, 43 mmol), yodo (Aldrich, 5,52 g, 21,6 mmol), CuI (Stream, 2,52 g, 13,2 mmol) y nitrito de isoamilo (34,8 ml, 259,2 mmol) a temperatura ambiente. se calentó a continuación a 60 °C y se agitó durante 30 min, hasta que no se observó desprendimiento de gas. Tras haberse enfriado a temperatura ambiente, las mezclas oscuras se vertieron en un matraz que contenía EtOAc (200 ml) y una disolución saturada de NH₄Cl (200 ml), se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). La disolución

orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa de Na₂SiO₃ al 5 % (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó con MgSO₄. Los agentes desecadores se eliminaron mediante filtración y la disolución orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,36 Hz, 1H) ppm; m/z 284 (M+H)⁺, 286 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 41C(endo)-3-(5-yodo-pirazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo-[3,2.1]-octano

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

15

Ejemplo 41D20 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

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

25

Ejemplo 41E30 Tosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

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

35

40 Ejemplo 42Bistosilato de 4-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indolEjemplo 42A

45

4-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

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

50

Ejemplo 42B

55

Bistosilato de 4-(5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il)-1H-indol

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

60

65

Ejemplo 43

Tosilato de 6-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

5 Ejemplo 43A

6-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

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

15 Ejemplo 43B

Tosilato de 6-15-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-indol

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

Ejemplo 44

Trifluoroacetato de [6-(1 H-indol-6-il)-piridin-3-il]-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-il]-amina

30 El producto del Ejemplo 20A (1,39 mg, 0,55 mmol) se acopló con el ácido indol-6-borónico (Frontier Scientific, 165 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,18 - 2,63 (m, 8 H) 2,84 (s, 3 H) 3,82 (t, J = 6,10 Hz, 1H) 3,96 (s, 2 H) 6,57 (dd, J = 3,05, 0,68 Hz, 1H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,74 - 7,93 (m, 4 H) 8,10 (d, J = 9,16 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄-2,45 CF₃CO₂H: C, 50,85; H, 4,36; N, 9,16. Encontrado: C, 50,72; H, 4,43; N, 9,25.

Ejemplo 45

Trifluoroacetato de 5-(6-(endo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3.1]nonan-3-iloxi)piridazin-3-il}-1H-indol

40 Ejemplo 45A

(endo)-9-Metil-9-azabicyclo-[3,3.1]-nonan-3-ol

45 (endo)-9-metil-9-azabicyclo[3,3.1]nonan-3-ol se preparó de acuerdo con el procedimiento tal como se ha descrito en el documento WO 03062235. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,22 - 1,32 (m, 2H), 1,35 - 1,47 (m, 3H), 1,98 (tt, J = 13,60, 5,21 Hz, 2H), 2,30 - 2,56 (m, 6H), 2,87 - 2,96 (m, 2H), 4,04 - 4,15 (m, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 156 (M+H)⁺.

Ejemplo 45B

50 (endo)-3-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-9-metil-9-azabicyclo-[3,3.1]-nonano

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

Ejemplo 45C

60 Trifluoroacetato de 5-{6-[(endo)-9-metil-9-azabicyclo-[3,3.1]-nonan-3-iloxi]piridazin-3-il}-1H-indol

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

Calculado para C₂₁H₂₄N₄O·21O CF₃CO₂H: C, 51,48; H, 4,47; N, 9,53. Encontrado: C, 51,31; H, 4,33; N, 9,36.

Ejemplo 46

5 Trifluoroacetato de (endo)-3-(6-(Benzo[b]tiofen-5-il[piridazin-3-iloxi]-9-metil-9-azabicyclo-[3,3,1]-nonano

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

Ejemplo 47

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

Ejemplo 47A

20 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[3,2,1]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

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

Ejemplo 47B

30 Tosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-pirazin-2-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina

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

Ejemplo 47C

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

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

Ejemplo 48

50 Bistosilato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Ejemplo 48A

55 5-{5-[(exo)-8-Metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina

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

Ejemplo 48B

65 Bistosilato de 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-iloxi]-piridin-2-yl}-1H-pirrol-2,3-b]-piridina

El producto del Ejemplo 48A (100 mg, 0,30 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado TsOH H₂O (Aldrich, 95 mg, 0,5 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 4:1,10 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,18 - 2,47 (m, 2H), 2,15-2,40 (m, 10H), 2,46-2,60 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,99 - 4,06 (m, 2H), 4,95 - 5,19 (m, 1H), 6,83 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,14 Hz, 4H), 7,66 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,48 Hz, 4H), 8,09 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,03 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃): m/z 335 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₄O-2,14 C₇H₈SO₃ 0,50 H₂O: C, 59,01; H, 5,68; N, 7,87. Encontrado: C, 58,88; H, 5,63; N, 7,47.

Ejemplo 49

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

Ejemplo 49A

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

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

Ejemplo 49B

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

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

Ejemplo 49C

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

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

Ejemplo 50

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

Ejemplo 50A

(exo)-3-(5-Yodo-pirazin-2-iloxi)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

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

Ejemplo 50B

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

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

Ejemplo 50C

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

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

Ejemplo 51

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

Ejemplo 51A

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

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

Ejemplo 51B

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

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

Ejemplo 52

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

Ejemplo 52A

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

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

Ejemplo 52B

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

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

Ejemplo 53(endo)-N-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina5 Ejemplo 53A(endo)-N-(5-Bromopiridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

10 8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (Aldrich, 695 mg, 5,0 mmol) se hizo reaccionar con bromopiridin-3-amina (950 mg, 5,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20A para proporcionar el compuesto del título (650 mg, rendimiento, 44 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,54 - 2,25 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 3,16 [s (amplio), 2H], 3,50 (t, J = 6,61 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,37 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 298 (M+H)⁺, 296 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 53Bp-tosilato de (endo)-N-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

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

30 Ejemplo 54p-tosilato de (endo)-N-(5-(1H-Indol-4-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-aminaEjemplo 54A35 (endo)-N-(5-(1H-Indol-5-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

40 El producto del Ejemplo 53A (150 mg, 0,5 mmol) se acopló con el ácido indol-4-borónico (Frontier, 150 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 9B para proporcionar el compuestos del título (80 mg, rendimiento, 48 %), RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,78-1,96 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 4H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,21 [s (amplio), 2H], 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 54B45 p-Tosilato de (endo)-N-[5-(1 H-indol-4-il)](piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

50 El producto del Ejemplo 54A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico hidratado (Aldrich, 47 mg, 0,25 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para obtener el compuesto del título (85,3 mg), rendimiento, 58,5 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,17 - 2,31 (m, 2H), 2,31-2,41 (m, 5,8 H), 2,41 -2,60 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,93 [s (amplio), 2H], 7,16 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 5,2 H), 7,37 (d, J = -3,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1,0 H), 7,62 - 7,66 (m, 1,0 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 3,2 H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H) ppm. MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺-Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄ 1,60C₇H₈O₃S' 1,20H₂O: C, 61,43; H, 6,28; N, 8,90. Encontrado: C, 61,72; H, 6,26; N, 8,64.

55 Ejemplo 55p-Tosilato de (endo)-N-(5-(1H-indol-6-il)](piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-aminaEjemplo 55A60 (endo)-N-(5-(1H-Indol-6-il)](piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina

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

- 7,67 (m, 2H), 7,83 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ppm; MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 55B

5 p-tosilato de (endo)-N-(5-(1H-Indol-6-il)piridin-3-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina

El producto del Ejemplo 55A (102 mg, 0,3 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico hidratado (Aldrich, 57 Mg, 0,30 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió y se secó para obtener el compuesto del título (137,2 mg), rendimiento, 59,4 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 2,16 - 2,64 (m, 12,2 H), 2,82 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,92 [s (amplio), 2H], 6,48 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2,8 H), 7,27 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2,8 H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H) ppm. MS DCI/NH₃): m/z 333 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₁H₂₄N₄·1,40C₇H₈O₃S·0,70H₂O: C, 63,11; H, 6,29; N, 9,56. Encontrado: C, 63,17; H, 6,61; N, 9,43.

15 Ejemplo 56

Fumarato de (endo)-N-{5-[2-(trifluorometil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]}-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina

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

Ejemplo 57

30 Tosilato de 5-{5-(endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxil}piridin-2-il}-1H-pirrolo[2.3-b]piridina

Ejemplo 57A

35 5-{5-[(endo)-8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2.3-b]piridina

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

Ejemplo 57B

45 Tosilato de 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]-piridin-2-il}-1H-pirrolo[2.3-b]piridina

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

55 Ejemplo 58

5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona bis(ácido clorhídrico)

Ejemplo 58A

60 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

Bajo N₂, 5-Bromoindolin-2-ona (Aldrich, 2,11 g, 10,0 mmol) se acopló con bis(pinacolato)diboro (Frontier Scientific, 3,05 g, 12 mmol) en presencia de KOAc (Aldrich, 1,50 g, 15,0 mmol) con la catálisis de *o*f PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (Aldrich, 163 mg, 0,2 mmol) en dioxano anhidro (Aldrich, 50 ml) a 85 °C durante 15 horas. Después que se completó la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). A continuación se lavó la mezcla con salmuera (2 x

10 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, v. 1 : 1, $R_f=0,5$) para proporcionar el compuesto del título (2-43 g, rendimiento, 93,8 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (s, 12 H), 3,51 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 - 7,75 (m, 2 H) ppm. MS (DCI/ NH_3): m/z 260 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 58B

5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona

10 El producto del Ejemplo 9A (200 mg, 0,80 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 58A (260 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 46,4 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,93 - 2,04 (m, 2H), 2,06 - 2,15 (m, $J = 2,4$ Hz, 4H), 2,14 - 2,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,20 [s (amplio), 2H), 4,67 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 3H), 8,18 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H) ppm. MS (DCI/ NH_3): $m/z = 350$ (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 58C

5-{5-[(endo)-8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}indolin-2-ona bis(ácido clorhídrico)

20 El producto del Ejemplo 48A (80 mg, 0,24 mmol) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado TsOH H_2O (Aldrich, 57 mg, 0,3 mmol) en EtOAc/EtOH (v.4:1,10 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. El precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (100 mg, rendimiento, 79,6 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 2,31 - 2,67 (m, 8H), 2,85 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,90 - 4,08 (m, 2H), 5,03 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 8,22 - 8,34 (m, 2H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) ppm. MS (DCI/ NH_3): $m/z = 350$ (M+H) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2,00 \text{ HCl} \cdot 3,0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,95; H, 6,56; N, 8,82. Encontrado: C, 52,67; H, 6,47; N, 8,62.

25 Ejemplo 59

5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol bis(ácido clorhídrico)

30 Ejemplo 59A

(endo)-3-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octano

35 A una disolución del producto del Ejemplo 9A (253 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (Aldrich, 10 ml) se añadió carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (Aldrich, 286 mg, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 15 horas. A continuación se concentró, el residuo se diluyó con 5 ml de metanol. La disolución se agitó a 65 °C durante 1 h. y a continuación se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3:\text{H}_2\text{O}$, v. 90:10:2, $R_f=0,1$) para dar el compuesto del título (180 mg, rendimiento, 75 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 2,03 - 2,62 (m, 8H), 4,01 - 4,14 (m, 2H), 4,75 - 4,82 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,03 - 8,13 (m, 1H) ppm. MS (DCI/ NH_3) m/z 241 (M+H) $^+$, 239 (M+H) $^+$.

Ejemplo 59B

5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

45 El producto del Ejemplo 59A (180 mg, 0,75 mmol), se acopló con el ácido 1H-indol-5-ilborónico (160 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento, 50,1 %). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,77 - 1,94 (m, 2H), 1,96 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 2,30 (m, 4H), 3,46 - 3,59 (m, 2H), 4,73 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H) ppm. MS (DCI/ NH_3): $m/z = 320$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 59C

5-{5-[(endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol bis(ácido clorhídrico)

60 El producto del Ejemplo 59B (120 mg, 0,38 mmol) se trató con HCl (4 M, en dioxano, 0,2 ml 0,8 mmol) en EtOAc (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. El precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 79,6 %) RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 2,09 - 2,26 (m, 2H), 2,28 - 2,43 (m, 2H), 2,40 - 2,59 (m, 4H), 4,02 - 4,23 (m, 2H), 5,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,57 - 7,71 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 9,1/2,7$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H) ppm. MS (DCI/ NH_3): $m/z = 320$ (M+H) $^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2,00 \text{ HCl} \cdot 18 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,08; H, 6,18; N, 10,16. Encontrado: C, 57,73; H, 6,37; N, 9,95.

65

Ejemplo 608-óxido de (1R,3r,5S,8r)-3-(6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano

5 Ácido 3-Clorobenzoperoxoico (Aldrich, 70-75 %, 240 mg, 1,0 mmol) se añadió a una disolución de producto del ejemplo 9B (333 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml). a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. la disolución se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Gilson, columna: Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Disolvente de elución, MeCN / H₂O (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, se ajustó a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 10/90 a 75/25 durante 20 minutos), Caudal de 40 ml/minuto, detector de uv configurado a 250

10 nm]. Las fracciones con tiempo de retención más bajo se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento, 37,2 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,19 - 2,42 (m, 4H), 2,45 - 2,74 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 4,72 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6, 52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z = 350 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 61Trifluoroacetato de 4-{5-[(endo)-8-azabicyclo[3.2.]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

20 Ácido 3-clorobenzoperoxoico (Aldrich, 70-75 %, 240 mg, 1,0 mmol) se añadió a una disolución de producto del ejemplo 9B (333 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml). a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. la disolución se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Gilson, columna: Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm. Disolvente de elución, MeCN / H₂O (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, se ajustó a pH 10 con hidróxido de amonio) (v. 10/90 a 75/25 durante 20 minutos), Caudal de 40 ml/minuto, detector de uv configurado a 250

25 nm]. Las fracciones con tiempo de retención más alto se recogieron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (110 mg, rendimiento, 31,5 %) RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,96 - 2,07 (m, 2H), 2,19 - 2,37 (m, 2H), 2,44 - 2,59 (m, 2H), 3,06 (dt, J = 15,3, 4,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,47 - 3,59 (m, 2H), 4,71 - 4,8 (m, 1H), 6,52 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,5/1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 3,1 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z = 350 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 62Trifluoroacetato de 4-{5-[(endo)-8-azabicyclo[3.2.]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

35 El producto del Ejemplo 59A (120 mg, 0,50 mmol), se acopló con el ácido 1H-indol-4-ilborónico (Frontier, 121 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento reseñado en el Ejemplo 9B. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson, columna: Xterra® 5 µm, 40 x 100 mm, Disolventes de elución, MeCN / H₂O conteniendo 01 % en v. de TFA (90 % a 10 % durante 25 minutos, Caudal de 40 ml/minuto, detector de uv configurado a 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y concentraron a presión reducida y el residuo se agitó en éter/etanol (v. 10/1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título. (80 mg, rendimiento, 29,2 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,06 - 2,24 (m, 2H), 2,25-2,60 (m, 6 H) 4,00 - 4,33 (m, 2H), 4,90 - 5,02 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 3,39, 1,02 Hz, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,43 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 7,80/1,02 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,99/2,88 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8-46 (d, J = 2,71 Hz, 1H) ppm, MS (DCI/NH₃): m/z 320 (M+H)⁺; Anal. Calc. para C₂₀H₂₁N₃O·2,00CF₃CO₂H·0,50H₂O: C, 51,80; H, 4,35; N, 7,55. Encontrado: C, 51,84; H, 4,28; N, 7,30.

45

Ejemplo 635-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol bis(ácido clorhídrico)

50

Ejemplo 63A(exo)-3-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octano

55 A una disolución del producto del Ejemplo 11A (2,52 g, 9,97 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) (anhidro) se añadió carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (5,54 ml, 49,9 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 50 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 25 ml de MeOH, A continuación, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃H₂O, v. 90:10:2, R_f=0-15) para obtener el compuesto del título (180 mg, rendimiento, 75 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,56 - 1,71 (m, 2H), 1,74 - 1,94 (m, 4H), 2,01 - 2,26 (m, 2H), 3,46 - 3,73 (m, 2H), 4,58 - 4,76 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H) ppm. MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 63B

65

5-{5-[(exo)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol

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

Ejemplo 63C

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

El producto del Ejemplo 63B (0,25 g, 0,79 mmol) se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml 2,0 mmol) en EtOAc/EtOH (v. 10/1, 10 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (0,20 g, rendimiento, 64,9 %), RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 2,35 (m, 4H), 2,42 - 2,68 (m, 2H), 4,09 - 4,37 (m, 2H), 5,05 - 5,28 (m, 1H), 6,67 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,57 - 7,72 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,27 - 8,39 (m, 2H), 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z 320 (M+H)⁺; Anal. Calc, calculado para C₂₀H₂₁N₃O₂·0,90H₂O: C, 58,80; H, 6,12; N, 10,29. Encontrado: C, 58,50; H, 5,86; N, 10,08

Ejemplo 64

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

El producto del Ejemplo 59A (119 mg, 0,50 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 58A (194 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B. para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento, 89,0 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 - 2,42 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 3,89 - 4,06 (m, 2H), 4,83 (t, J = 4,07 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1H), 7,78 - 7,94 (m, 3H), 8,32 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z = 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

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

El producto del Ejemplo 59A (200 mg, 0,80 mmol), se acopló con el producto del Ejemplo 47A (183 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento, 49,9 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 - 2,16 (m, 4H), 2,17 - 2,40 (m, 4H), 3,78 - 4,26 (m, 2H), 4,86 (t, J = 4,24 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 3,39, 1,70 Hz, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 11,70 (s, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z = 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

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

El producto del Ejemplo 63A (200 mg, 0,80 mmol) se acopló con el producto del ejemplo 47A (183 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento, 74,9 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,82-2,18 (m, 6H), 2,18 - 2,40 (m, 2H), 3,91 - 4,30 (m, 2H), 4,71 - 5,30 (m, 1H), 6,51 1 (dd, J = 3,39, 1,70 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 11,71 (s, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃): m/z = 321 (M+H)⁺.

Composiciones de la divulgación

La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden compuestos de la divulgación formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para administración por vía oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, significa una carga semisólida o líquida, sólida inerte, no tóxica, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógeno; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como

laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en la técnica de las formulaciones.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, por vía intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucalmente o como una pulverización oral o nasal. El término "por vía parenteral", tal como se usa en el presente documento, se refiere a los modos de administración, incluyendo la inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular y como infusión.

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

15 Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante varios agentes antibióticos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio y gelatina.

20 En algunos casos, a fin de prolongar el efecto de un fármaco, es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del fármaco procedente de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco puede depender de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso puede administrar una forma farmacéutica administrada por vía parenteral.

25 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxiétilenados, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

30 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la divulgación se pueden incorporar a sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor bacteriano o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

35 Las formas de depósitos inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Se preparan también formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

40 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor bacteriano o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril exactamente antes del uso.

45 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

50 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, uno o más compuestos de la divulgación se mezclan con al menos un portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cargas o extensores

- tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinipirrolidona, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes como caolín o arcilla bentonita; e (i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden agentes tamponantes.
- 5
- 10 Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos con revestimientos y recubrimientos tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen solamente el(los) principio(s) activo(s), o de forma preferente, en una parte determinada del tracto intestinal de una forma retardada. Los ejemplos de materiales útiles para retrasar la liberación del principio activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.
- 15
- 20 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que pueden ser preparados mezclando los compuestos de la presente divulgación con portadores no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- 25 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.
- 30
- Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.
- 35
- Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente divulgación incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. Un compuesto de la divulgación deseado se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón requeridos según necesidad. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y disoluciones se contemplan también dentro del alcance de la divulgación.
- 40
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del principio activo de esta divulgación, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- 45
- Los polvos y los pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta divulgación, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos.
- 50
- Los compuestos de la divulgación también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas por lo general se derivan de fosfolípidos y otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados monolamelares o multilamelares dispersados en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico fisiológicamente aceptable y metabolizable que pueda formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden incluir, además de los compuestos de la divulgación, estabilizantes, conservantes, y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) usados por separado o juntos.
- 55
- Se conocen en la materia métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 y sig.
- 60
- Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto de esta divulgación incluyen pomadas, pulverizadores, pomadas e inhaladores. El principio activo se mezcla en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y los conservantes tampones o propulsores necesarios. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y disoluciones se contemplan también dentro del alcance de la divulgación. Las composiciones líquidas de la divulgación son también especialmente útiles.
- 65

Los compuestos de la divulgación se pueden usar en forma de sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, incluye sales, iones híbridos, ésteres y amidas de los compuestos de fórmula (I) que sean, según el criterio médico establecido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y esté en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable, y sea eficaz para el uso previsto.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que son, según el criterio médico establecido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y está en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la divulgación, o por separado por reacción de la función de base libre con un ácido orgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, digluconato, fumarato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato.

Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros de butilo, bromuros y yoduros; dialquil sulfatos como dimetilo, dietilo, dibutilo y diamil sulfatos; haluros de cadena larga tales como decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros; haluros de arilalquilo como bencilo y bromuros de fenetilo y otros. De esta forma, se obtienen productos solubles en agua o en sustancias orgánicas.

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

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

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a ésteres de compuestos de esta divulgación que se hidrolizan in vivo, y se incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el compuesto progenitor o sal del mismo. Los ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyen los ésteres de alquilo C₁-C₆ y los ésteres de cicloalquilo C₅-C₇, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C₁-C₄. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Los ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden añadir a grupos hidroxilo por reacción del compuesto que incluye el grupo hidroxilo con ácido y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y ácido arilcarboxílico como ácido benzoico. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, se pueden preparar ésteres farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico por reacción del compuesto con una base como trietilamina y haluro de alquilo, triflato de alquilo, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo. También se pueden preparar por reacción del compuesto con un ácido como el ácido clorhídrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y ácido arilcarboxílico como ácido benzoico.

La expresión "amida farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a amidas no tóxicas de la divulgación derivadas de amoniaco, alquil C₁-C₆ aminas primarias y dialquil C₁-C₆ aminas secundarias. En el caso de las aminas secundarias la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Las amidas derivadas de amoniaco, alquil C₁-C₃ amidas primarias y dialquil C₁-C₂ amidas secundarias son las preferidas. Las amidas de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de compuestos que contienen grupos amina primarios o secundarios por reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, anhídrido de arilo, haluro de acilo, o haluro de aroilo. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico por reacción del compuesto con una base como trietilamina, un agente deshidratante como dicitlohexilcarbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquilamina, dialquilamina, por ejemplo con metilamina,

dietilamina, piperidina. También se pueden preparar por reacción del compuesto con un ácido como el ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y ácido arilcarboxílico como ácido benzoico en condiciones deshidratantes como la adición de tamices moleculares. La composición puede incluir un compuesto de la divulgación en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

5 La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", tal como se usa en este documento, representa aquellos profármacos de la divulgación que son, según el criterio médico establecido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para el uso previsto. Los profármacos de la divulgación se pueden transformar rápidamente in vivo en un compuesto de fórmula (I) progenitor, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987).

15 La divulgación incluye compuestos farmacéuticamente activos tanto sintetizados químicamente o formados mediante biotransformación in vivo para obtener los compuestos de fórmula (I).

Determinación de la actividad biológica

20 Para determinar la eficacia de compuestos representativos de la divulgación como nAChR de $\alpha 7$, los compuestos de la divulgación se evaluaron de acuerdo con la unión de [3 H]-DPPB o el ensayo de unión de [3 H]-metillicaontina (MLA) (ambas medidas para la unión de NNR de $\alpha 7$) y teniendo en consideración el ensayo de unión de [3 H]-cistisina (medida de las interacciones de $\alpha 4\beta 2$), que se llevaron a cabo como se indica a continuación.

Unión a [3H]-cistisina

Las condiciones de unión se modificaron a partir de los procedimientos descritos en Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [3H]-Cytisine Binding to NicotinicCholinergic Receptors in Brain, Mol. Pharm. 39: 9-12,1991. Fracciones enriquecidas en membrana procedente de encéfalo de rata salvo el cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) se descongelaron lentamente a 4 °C, se lavaron y se volvieron a suspender en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM / KCl 5 mM KCl/ CaCl₂ 2 mM / MgCl₂ 2 mM /Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4 °C). Las muestras contenían 100-200 μ g de proteína y 3H]-cistisina 0,75 nM [(30 C/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) se incubaron hasta un volumen final de 500 μ l durante 75 minutos a 4 °C. Se ensayaron por duplicado siete concentraciones en dilución logarítmica de cada compuesto. La unión no específica se determinó en presencia de (-)-nicotina 10 μ M. La radioactividad unida se aisló mediante filtración a vacío sobre placas filtrantes de fibra de vidrio (Millipore, Bedford, MA) usando un equipo de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y se aclararon rápidamente con 2 ml de tampón BSS enfriado en hielo (NaCl 120 mM / KCl 5 mM KCl/ CaCl₂ 2 mM / MgCl₂ 2 mM /Tris-Cl 50 mM, enfriado en hielo. El cóctel de centelleo Packard MieroScint-20® (40 μ l) se añadió a cada pocillo y la radiactividad se determinó mediante un instrumento Packard TopCount®. Los valores de Cl₅₀ se determinaron mediante regresión no lineal con el programa informático Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de los valores de Cl₅₀ mediante la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = Cl_{50}/1 + [Ligando]/K_D$.

Unión a [3H]-Metillicaconitina (MLA)

45 Las condiciones de unión fueron similares a las de la unión a [3H]-cistisina. Fracciones enriquecidas en membrana procedente de encéfalo de rata salvo el cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) se descongelaron lentamente a 4 °C, se lavaron y se volvieron a suspender en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 22 °C). Las muestras contenían 100-200 μ g de proteína, [3H]-MLA 5 nM (25 C/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) y 0,1 % de albúmina de suero bovino (BSA, Millipore, Bedford, se incubaron hasta un volumen final de 500 μ l durante 60 minutos a 22 °C, Se ensayaron por duplicado siete concentraciones en dilución logarítmica de cada compuesto. La unión no específica se determinó en presencia de MLA 10 μ M. La radioactividad unida se aisló mediante filtración a vacío sobre placas filtrantes de fibra de vidrio prehumedecidas con BSA al 2 % usando un equipo de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y a continuación se aclararon rápidamente con 2 ml de tampón BSS enfriado en hielo. El cóctel de centelleo Packard MieroScint-20® (40 μ l) se añadió a cada pocillo y la radiación se determinó mediante un instrumento Packard TopCount®. Los valores de Cl₅₀ se determinaron mediante regresión no lineal con el programa informático Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de los valores de Cl₅₀ mediante la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = Cl_{50}/1+[Ligando]/K_D$.

Unión a [3H]-DPPB

65 [3 H]-DPPB, yoduro de [3 H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2.1]heptano, la unión al subtipo nAChR de $\alpha 7$ se determinó usando fracciones enriquecidas en membrana procedente de encéfalo de rata salvo el cerebelo o de la corteza humana (ABS Inc., Wilmington, DE). Los aglomerados se descongelaron a 4 °C, se lavaron y se volvieron a suspender con un Polytron con una configuración de 7 en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4 °C). Se ensayaron siete

concentraciones de los compuestos de ensayo en dilución logarítmica que contenían 100-200 µg de proteína, y [³H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) se incubaron hasta un volumen final de 500 µl durante 75 minutos a 4 °C por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de inetillicaconitina 10 µM. La radioactividad unida se recogió en placas de recogida FB de Millipore Multiscreen® prehumedecidas con PEI al 0,3 % usando un cosechador de células Packard, se lavó con 2,5 ml de tampón enfiada en hielo, y la radioactividad se determinó mediante un contador beta Microplate Packard TopCount®. Los valores de CI₅₀ se determinaron mediante regresión no lineal con el programa informático Microsoft Excel® o mediante Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de los valores de CI₅₀ mediante la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = CI_{50}/1 + [Ligando]/K_D$, [³H]-DPPB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos a continuación.

[Metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2.1]heptano; Preparación del yoduro

[Metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2.1]heptano; el yoduro utilizado en ensayo de unión de [³H]-DPPB anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Etapas 1: Preparación de (S,S)-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (20 ml) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2,2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 ml) y la mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto de título como un sólido de color crema (3,00 g). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar producto adicional (0,41 g, rendimiento total: 3,41 g, 56 %): MS (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Etapas 2: Preparación de (S,S)-2-metil 5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2.1]heptano

El producto obtenido en la Etapa 1 (3,41 g, 9,7 mmol) se disolvió en ácido fórmico (20 ml) y se trató con formalina (37 % en peso, 1,0 g, 12,3 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1 h, y la solución de color marrón se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH (95:5:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (2,50 g, 96 %): MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

Etapas 3: Preparación de yoduro de [3H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2.1]heptano, ([³H]-DPPB)

Yoduro de [³H]metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 ml, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) se combinó con una solución del producto obtenido en la Etapa 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 mmol en 0,45 ml). El vial se cerró y la mezcla se dejó reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió metanol y el disolvente se evaporó para obtener 42 mCi. El producto se capturó en metanol para su purificación mediante HPLC.

Etapas 4: Purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Aproximadamente 7 mCi de [³H]-DPPB se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió en un total de aproximadamente 4,5 ml de acetonitrilo:agua:TFA (15:85:0,1). Aproximadamente 0,9 ml por inyección se prepararon en una columna Phenomenex Luna C 18(2) (5 micrómetros, 250 mm x 4,6 mm ID) usando un sistema HPLC de Agilent. [³H]-DPPB se eluyó con un gradiente de la fase móvil de 10 % B a 20 % B en 20 min donde la Fase móvil A= ácido trifluoroacético al 0,1 % y la Fase móvil B = ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo a una caudal de aproximadamente 1 ml/min. La detección de los picos y los cromatogramas se obtuvieron con un conjunto detector Agilent de longitud de onda UV variable configurado a 275 nm. Las fracciones que contenían [³H]-DPPB se recogieron a aproximadamente 14 minutos usando un colector de fracciones Agilent. Las fracciones se combinaron y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en etanol calidad 200 (2 ml) para obtener 0,7 mCi.

Etapas 5: Determinación de la pureza y de la actividad específica

[³H]-DPPB se ensayó en un sistema HPLC serie Agilent 1100 compuesto por una bomba cuaternaria, un automuestreador, un detector UV con una matriz de fotodiodos. Un detector de radioactividad Packard Radiomatic A 500 se conectó con el sistema HPLC. Para la radiodetección, se utilizaron una celda de flujo de 500 ml y una relación 3:1 de cóctel de centelleo Ultima-Flo M a la fase móvil del HPLC. Los análisis se llevaron a cabo en una columna Phenomenex Luna C 18(2) (5 micrómetros, 250 mm x 4,6 mm DI). La fase móvil estaba compuesta por un gradiente inicial con B al 10 % ascendiendo a B al 20 % en 20 minutos seguido por una subida brusca al 90 % de B durante 1 minuto y mantenimiento al 90 % de B durante 9 minutos, donde la Fase móvil A= ácido trifluoroacético al 0,1 % y la Fase móvil B = ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo El caudal se ajustó a aproximadamente 1 ml/min y la detección UV se realizó a 275 nm.

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

Los compuestos de la divulgación tuvieron valores K_i de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 10 micromolar cuando se ensayaron en el ensayo [3H]-MLA, teniendo muchos un valor K_i inferior a 1 micromolar. Los valores de unión a [3H]-cistina de los compuestos de la divulgación estuvieron comprendidos entre aproximadamente 1 nanomolar hasta como mínimo 100 micromolar. Como alternativa, el valor de K_i medido con el ensayo [3H]-DPPB se puede utilizar en lugar del $K_{i,MLA}$.

10 Métodos de la divulgación

Los compuestos y composiciones de la divulgación son útiles para modular los efectos de los nAChR, y más especialmente de los nAChR de $\alpha 7$. En particular, los compuestos y composiciones de la divulgación se pueden utilizar para tratar y evitar los trastornos modulados por nAChR de $\alpha 7$. Normalmente, dichos trastornos se pueden mejorar modulando selectivamente los nAChR de $\alpha 7$ en el mamífero, preferentemente por administración de un compuesto o composición de la divulgación tanto solo como en combinación con otro principio activo, por ejemplo, como parte del régimen terapéutico. Asimismo, algunos compuestos de la divulgación tienen afinidad por los nAChR de $\alpha 4\beta 2$ además de los nAChR de $\alpha 7$, y también se espera que los compuestos selectivos con afinidades dobles para ambos subtipos de receptor tengan efectos beneficiosos.

Los compuestos de la divulgación, incluyendo pero sin limitarse a los especificados en los ejemplos, tienen una afinidad por los nAChR, y más especialmente los nAChR de $\alpha 7$. Como ligandos nAChR de $\alpha 7$, los compuestos de la divulgación pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de un número de enfermedades o dolencias de nAChR de $\alpha 7$.

Por ejemplo, Los nAChR de $\alpha 7$ han demostrado jugar un papel significativo en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos del aprendizaje, la memoria y la atención (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53:633-640, 2002). De este modo, los ligandos $\alpha 7$ son adecuados para el tratamiento de trastornos cognitivos incluyendo, por ejemplo, trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, y demencia asociada con síndrome de Down, así como déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Además, se ha demostrado que los nAChR que contienen $\alpha 7$ están implicados en los efectos neuroprotectoras de nicotina tanto in vitro (Jonnala, R. B. y Buccafusco, J. J.; J. Neurosci. Res. 66: 565-572, 2001) e in vivo (Shimohama, S. et al., Brain Res. 779:359-363, 1998). Más particularmente, la neurodegeneración subyacente a varios trastornos progresivos del SNC, incluyendo, pero no se limita a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como una disminución en la función del SNC resultado de una lesión cerebral traumática. Por ejemplo, la función afectada de los nAChR de $\alpha 7$ por los péptidos β -amiloides vinculados a la enfermedad de Alzheimer se ha implicado como factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 98, 4734-4739, 2001). Se ha demostrado que la activación de los nAChR de $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al. J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). De este modo, los ligandos selectivos que potencian la actividad de $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits del Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías en la percepción, la cognición, y las emociones. Evidencias significativas vincula la implicación de los nAChR de $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393:237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (control) son uno de los hitos de la esquizofrenia. Estos déficits se pueden normalizar mediante ligandos nicotínicos que actúan en los nAChR de $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. A. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). De esta manera, los ligandos $\alpha 7$ muestran potencial para el tratamiento de la esquizofrenia.

Angiogénesis, un proceso implicado en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, es importante para beneficiar funciones sistémicas, tales como la cicatrización de heridas, vascularización de injertos de la piel, y mejora de la circulación, por ejemplo, aumento de la circulación alrededor de una oclusión vascular. Los agonistas de nAChR no selectivos como la nicotina han demostrado estimular la angiogénesis (Heeschen, C. et al., Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Se ha demostrado que una mejora en la angiogénesis implica la activación de los nAChR de $\alpha 7$ (Heeschen, C. et al., J. Clin. Invest. 110: 527-536, 2002). Por lo tanto, los ligandos de nAChR que son selectivos para el subtipo $\alpha 7$ ofrecen un importante potencial para estimular la angiogénesis con un perfil de efectos secundarios mejorado.

Una población de los nAChR de $\alpha 7$ en la espina dorsal modula la transmisión serotoninérgica que se ha asociado con los efectos de alivio del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.-P. PNAS 98:2803-2807, 2001). Los ligandos nAChR de $\alpha 7$ demostraron potencial terapéutico para el tratamiento de patologías dolorosas, incluyendo dolor agudo, dolor posterior a cirugía, así como patologías crónicas incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Además, los nAChR de $\alpha 7$ se expresan en la superficie de macrófagos primarios que

se han implicado en la respuesta a la inflamación, y que la activación del receptor $\alpha 7$ inhibe la liberación de TNF y otras citoquinas que desencadenan la respuesta a la inflamación (Wang, H. et al Nature 421: 384-388, 2003). Por lo tanto, los ligandos selectivos de $\alpha 7$ demuestran el potencial para tratar dolencias que implican enfermedades mediadas por TNF, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune asociada al trasplante de órgano, enfermedad crónica inmune asociada al trasplante de órgano, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome séptico, depresión, y espondilitis reumatoide.

La reacción acrosómica en el espermatozoide de mamífero es un proceso de exocitosis importante para la fertilización del óvulo mediante el espermatozoide. La activación de un nAChR de $\alpha 7$ en la célula espermática se ha demostrado esencial para la reacción acrosómica (Son, J.-H. y Meizel, S. Biol. Reproduct. 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos para $\alpha 7$ demuestran utilidad para tratar trastornos de la fertilidad.

Los compuestos de la divulgación son especialmente útiles para tratar y prevenir una dolencia o trastorno que afecta a la cognición, neurodegeneración, y esquizofrenia.

El deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia frecuentemente limita la capacidad de los pacientes para funcionar normalmente, un síntoma no tratado adecuadamente por los tratamientos actualmente disponibles, por ejemplo, el tratamiento con antipsicóticos atípicos. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44:477-501,2001). Dicho deterioro cognitivo se ha vinculado con disfunciones del sistema colinérgico nicotínico, en particular con una disminución en la actividad de los receptores de $\alpha 7$. (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51:349-357, 2002). De esta manera, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proporcionar tratamiento útil para mejorar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que se van a tratar con antipsicóticos atípicos. Por consiguiente, la combinación de un ligando de nAChR de $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico ofrecería una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y similares.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del(de los) compuesto(s) activo(s) que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada en un paciente concreto, composiciones y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la vía de administración, la gravedad de la dolencia que se está tratando y la dolencia y los antecedentes médicos anteriores del paciente que se está tratando. Sin embargo, está comprendido en los conocimientos del experto en la materia comenzar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosificación gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

Cuando se usan en uno de los anteriores o en otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la divulgación en forma pura o, cuando dicha forma existe, o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la divulgación significa una cantidad suficiente del compuesto que trata los trastornos, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Deberá entenderse, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la divulgación será decidido por el médico a cargo del paciente en el ámbito de su criterio clínico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración, y de la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está comprendido en los conocimientos del experto en la materia comenzar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosificación gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

La dosis total diaria de los compuestos de esta divulgación administrada a un ser humano a un ser humano o animal inferior está comprendida entre aproximadamente 0,010 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal. Las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de entre aproximadamente 0,010 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para los fines de la administración. En consecuencia, las composiciones de una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Los compuestos de la divulgación son ligandos nAChR de $\alpha 7$ que modulan la función de los nAChR de $\alpha 7$ alterando la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o los antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR de $\alpha 7$ que activan el receptor. La unión al receptor $\alpha 7$ también desencadena procesos de señalización clave

que implican varias quinasas y fosfatasas e interacciones entre proteínas que son importantes por sus efectos sobre la memoria, citoprotección, transcripción génica y modificación de patología. Por lo tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero proporciona un método para modular de manera selectiva los efectos de $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, o ambos receptores nicotínicos de la acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$.

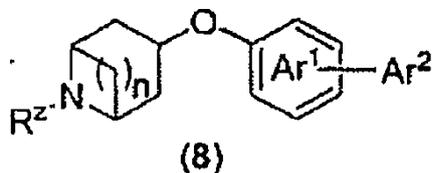
5 Además, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero proporciona un método para prevenir o tratar una dolencia o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, función del SNC disminuida asociada con lesión traumática de cerebro, dolor agudo, dolor posterior a cirugía, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, infertilidad, necesidad del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociado con la cicatrización de heridas, necesidad del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, y falta de circulación, más particularmente circulación alrededor de una oclusión vascular, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune asociada al trasplante de órgano, enfermedad crónica inmune asociada al trasplante de órgano, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome séptico, depresión, y espondilitis reumatoide. De forma más preferida, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero proporciona un método para tratar trastornos cognitivos, neurodegeneración, y esquizofrenia. Además, los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar en combinación con un antipsicótico atípico.

20 Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones dentro del alcance de la invención, que está definida de manera exclusiva por las reivindicaciones adjuntas. Diversos cambios y modificaciones en las realizaciones divulgadas serán obvios para los expertos en la técnica.

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (8),



5

donde

- Ar¹ es un arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros;
 Ar² es un heteroarilo bicíclico;
 R¹ es alquilo o cicloalquilo; y
 n es 1, 2, o 3;

10

comprendiendo el procedimiento:

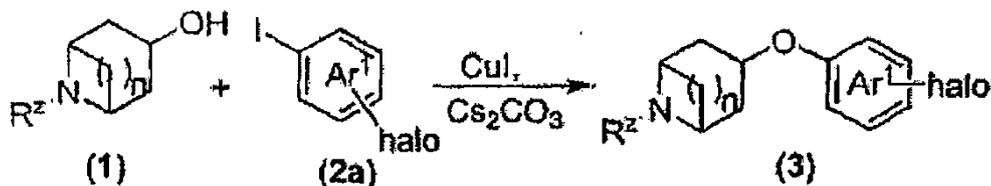
15

(1)

(a)

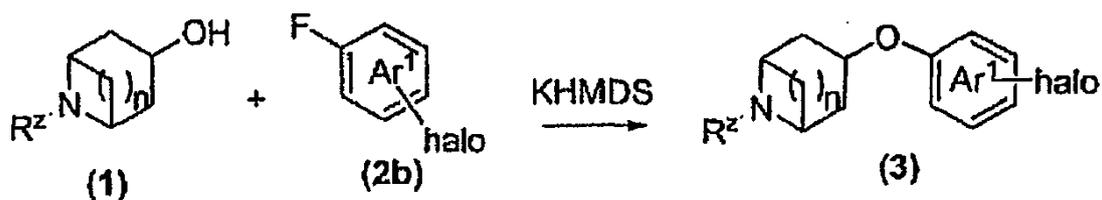
20

(i) tratar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2a), donde halo es bromuro, cloruro, o yoduro, en presencia de un CuI, 1,10-fenantrolina y Cs₂CO₃ en un disolvente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (3),



25

(ii) tratar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2b) en presencia de una base en un disolvente para producir un compuesto de fórmula (3),

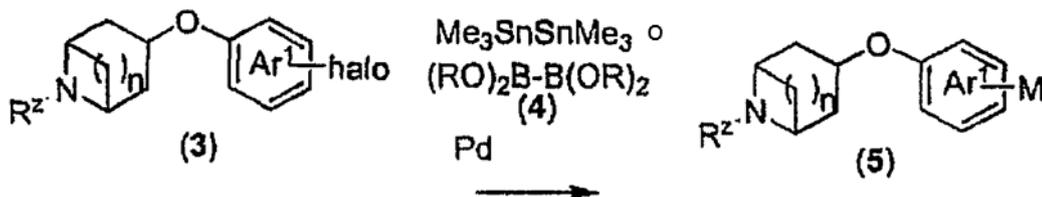


30

y
(b)

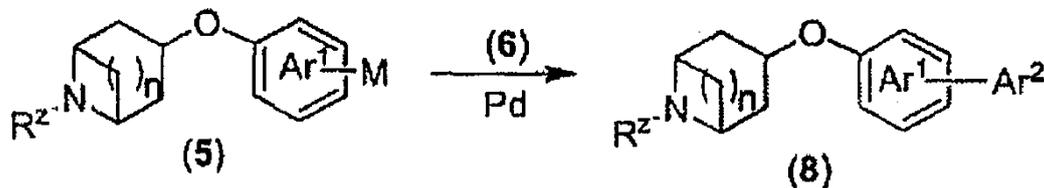
35

(i) tratar el compuesto de la fórmula (3) con hexametilditina o un compuesto organoborano de fórmula (4) donde R es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el correspondiente estaño o ácido borónico de fórmula (5) donde M es -Sn-(Me)₃ o -B(OR)₂,



y
 tratar el compuesto de fórmula (5) con un compuesto de fórmula (6), Ar²-halo, donde Ar² es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y halo es bromuro, cloruro, o yoduro, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (8),

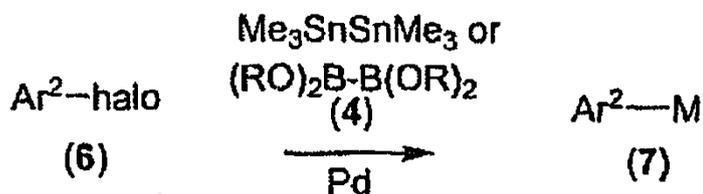
5



;

o
 (ii) tratar un compuesto de fórmula (6), Ar²-halo, donde Ar² es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y halo es bromuro, cloruro, o yoduro, con hexametilditina o un compuesto organoborano de fórmula (4) donde R es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el correspondiente compuesto de estaño o ácido borónico de fórmula (7), donde Ar² es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y M es -Sn(Me)₃ o -B(OR)₂,

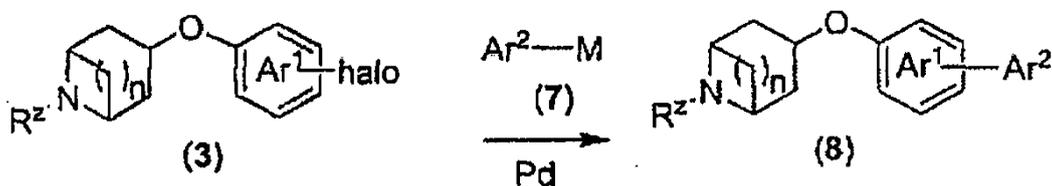
10



15

y
 tratar el compuesto de fórmula (7) con el compuesto de fórmula (3) en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (8),

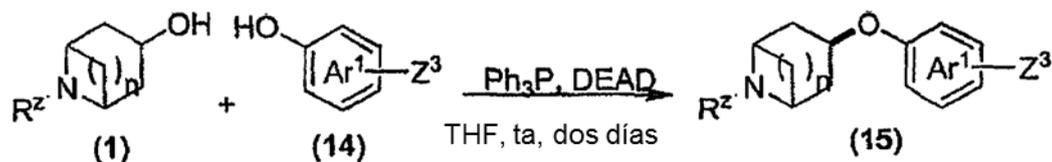
20



;

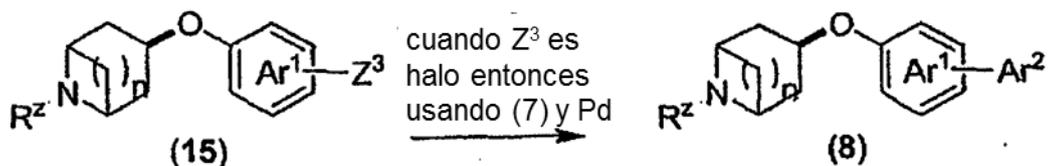
(2)

25 (a) tratar el compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (14), donde Z³ es bromo, cloro o yodo o es Ar², en presencia de azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de di(isopropilo) y una fosfina para proporcionar un compuesto de fórmula (15), donde cuando Z³ es Ar², el compuesto de fórmula (15) corresponde a un compuesto de fórmula (8),



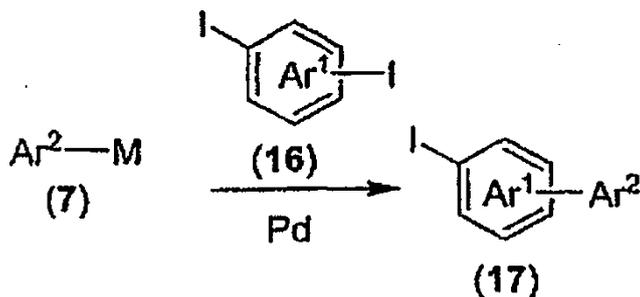
30

y
 (b) cuando Z³ es un halógeno, tratar el compuesto de fórmula (15) con un compuesto de fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (8),

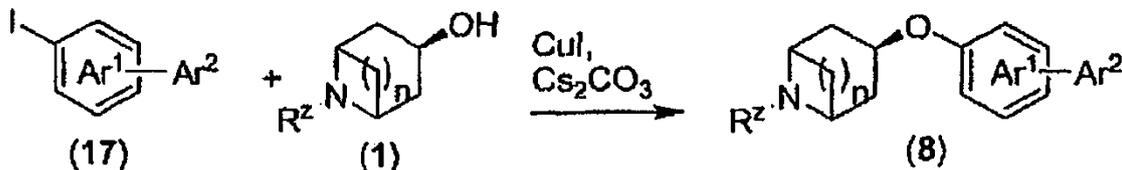


(3)

- 5 (a) tratar un compuesto de fórmula (7), donde Ar^2 es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y M es $-Sn(Me)_3$ o $-B(OR)_2$, con un compuesto de diyodobenceno de fórmula (16) para proporcionar un compuesto biarilo de fórmula (17),

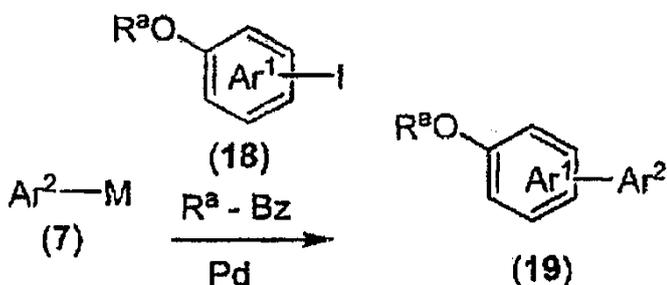


- 10 y (b) tratar el compuesto de fórmula (17) con un compuesto de fórmula (1) en presencia de yoduro cuproso y carbonato de cesio y 1,10-fenantrolina para proporcionar un compuesto de fórmula (8),

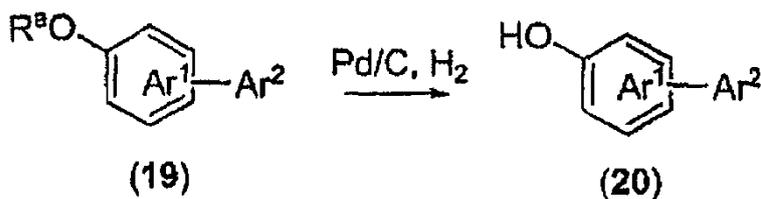


15 o (4)

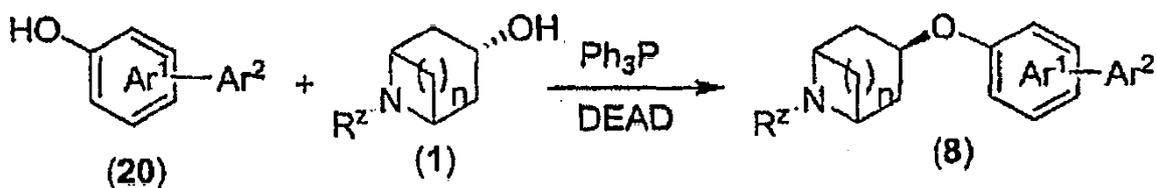
- 20 (a) tratar un compuesto de fórmula (7), donde Ar^2 es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y M es $-Sn(Me)_3$ o $-B(OR)_2$, con un compuesto de fórmula (18), donde R^a es bencilo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (19),



- 25 (b) tratar el compuesto de fórmula (19) con paladio sobre carbono y una atmósfera de hidrógeno para proporcionar un compuesto de fórmula (20),



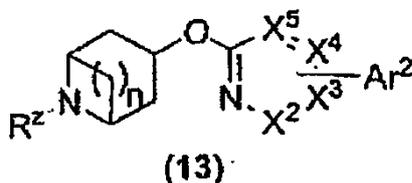
y
 (c) tratar el compuesto de fórmula (20) con un compuesto de fórmula (1) en presencia de trifenilfosfina y
 5 dietildiazocarboxilato o reactivo similar para proporcionar un compuesto de fórmula (8),



2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el disolvente en (I)(a)(i) es tolueno, la base en (I)(a)(ii) es KHMDS, y el
 10 disolvente en (I)(a)(ii) es THF, DME o tolueno.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el compuesto organoborano de fórmula (4) es bis(pinacolato)diboro o
 bis(catecolato)diboro.

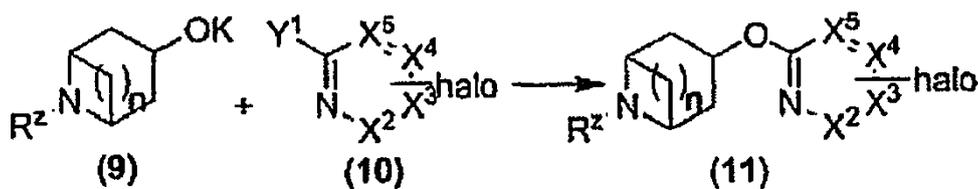
15 4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (13),



donde

20 Ar² es un heteroarilo bicíclico;
 R¹ es alquilo o cicloalquilo;
 n es 1, 2, o 3; y
 25 X², X³, X⁴, y X⁵ son de manera independiente tanto carbono como nitrógeno;
 comprendiendo el procedimiento:

(1) tratar el compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (10), donde Y¹ y halo se seleccionan entre bromo,
 cloro y yodo, para proporcionar un compuesto de Fórmula (11),



30

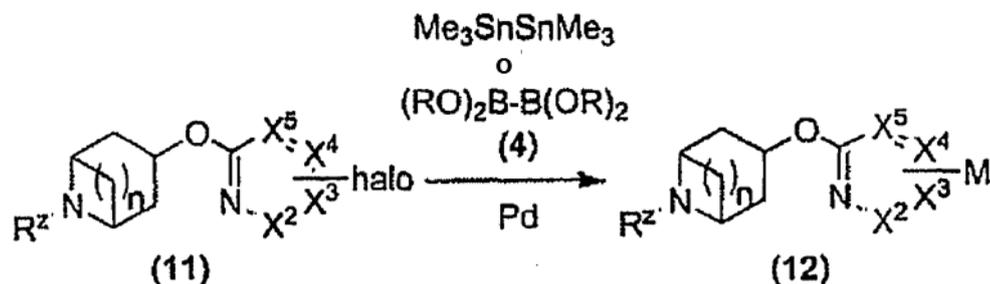
y

(2)

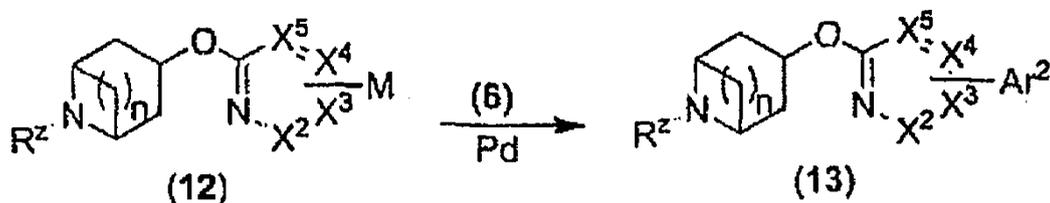
35

(a)

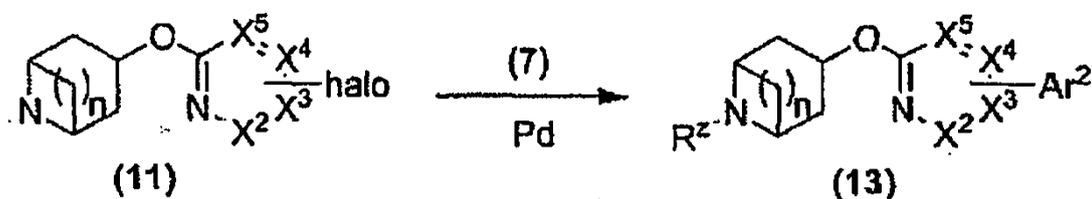
(i) tratar el compuesto de la fórmula (11) con hexametilditina o un diborano de fórmula (4) donde R es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (12),



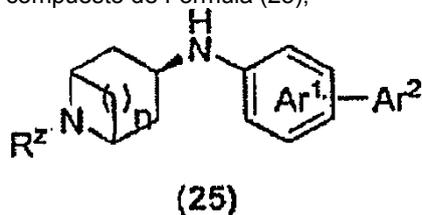
5 y
 (ii) tratar el compuesto de fórmula (12) con un compuesto de fórmula (6), Ar²-halo, donde Ar² es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y halo es bromuro, cloruro, o yoduro, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (13),



15 o
 (b) tratar el compuesto de fórmula (11) con un compuesto de fórmula (7), Ar²-M, donde Ar² es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y M es -Sn-(Me)₃ o -B(OR)₂, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (13),



5. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (25),



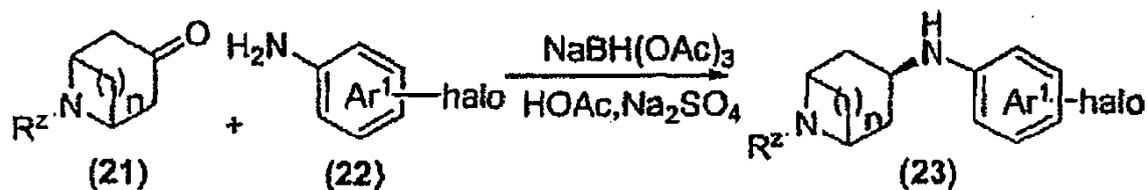
donde,

25 Ar¹ es un arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros;
 Ar² es un heteroarilo bicíclico;
 R¹ es alquilo o cicloalquilo; y
 n es 1,2, o 3;

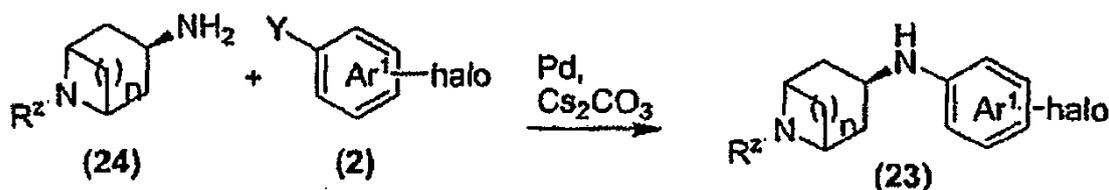
30 comprendiendo el procedimiento:

(1)

35 (a) tratar el compuesto de fórmula (21) con un compuesto de fórmula (22), donde halo es bromuro, cloruro, o yoduro, junto con triacetoxi borohidruro de sodio y Na₂SO₄ en ácido acético para proporcionar un compuesto de fórmula (23),



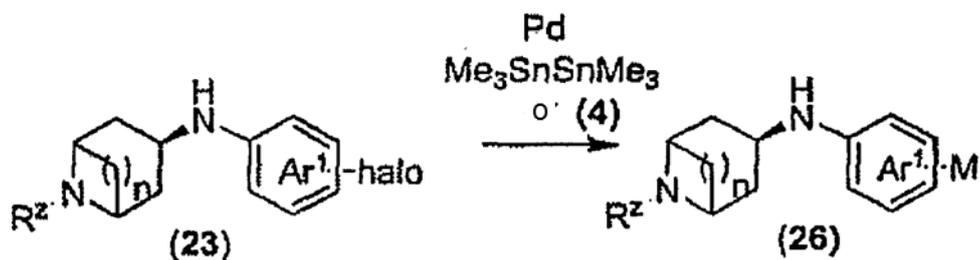
- 5 (b) tratar el compuesto de fórmula (24) con un compuesto de fórmula (2), donde Y es bromo o yodo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (23),



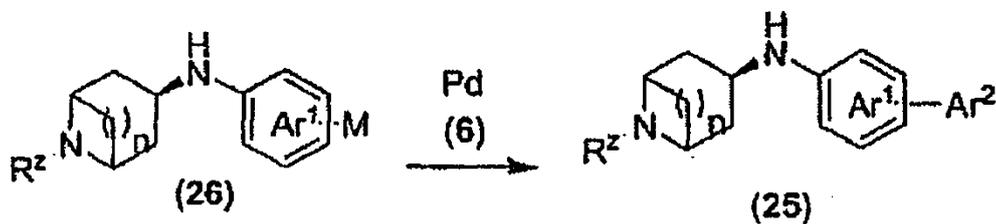
10 y (2)

(a)

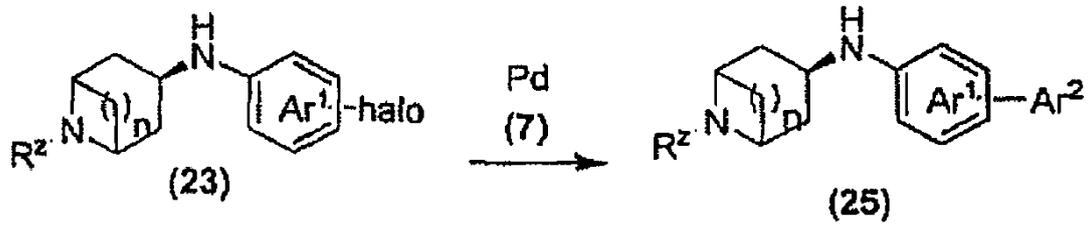
- 15 (i) tratar el compuesto de la fórmula (23) con hexametilditina o un diborano de fórmula (4), (RO)₂B-B(OR)₂, donde R es hidrógeno, alquilo o arilo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (26)



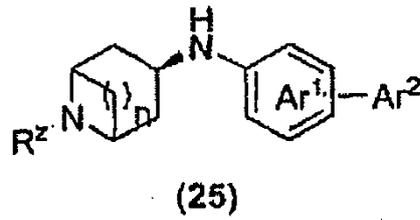
- 20 (ii) tratar el compuesto de fórmula (26) con un compuesto de fórmula (6), Ar²-halo, donde Ar² es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y halo es bromuro, cloruro, o yoduro, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (25),



- 25 (b) tratar el compuesto de fórmula (23) con un compuesto de fórmula (7), Ar²-M, donde Ar² es un anillo de heteroarilo bicíclico condensado de nueve miembros y M es -Sn-(Me)₃ o -B(OR)₂, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (25),



6. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (25)



5

donde

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

Ar² es un heteroarilo bicíclico;

10 R¹ es alquilo o cicloalquilo; y

n es 1,2, o 3;

comprendiendo el procedimiento tratar un compuesto de fórmula (21) con un compuesto de fórmula (27) junto con triacetoxi borohidruro de sodio y Na₂SO₄ en ácido acético para proporcionar un compuesto de fórmula (25),

