

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 117**

51 Int. Cl.:

C07D 451/14 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2007 E 07863920 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2099795**

54 Título: **Derivados de azaadamantano y sus usos como ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina**

30 Prioridad:

06.11.2006 US 856992 P

26.03.2007 US 908143 P

05.11.2007 US 935157

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

16.11.2015

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)

**Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS**

72 Inventor/es:

SCHRIMPF, MICHAEL R;

NERSESIAN, DIANA L;

SIPPY, KEVIN B;

JI, JIANGUO;

LI, TAO;

SCANIO, MARC;

SHI, LEI;

LEE, CHIH-HUNG;

BUNNELLE, WILLAIM H;

ZHANG, GEOFF G.Z.;

BRACKEMEYER, PAUL J;

CHEN, SHUANG y

HENRY, RODGER F

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 551 117 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 azaadamantano y sus usos como ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina5 **Antecedentes de la invención****Referencia cruzada de solicitudes relacionadas**

10 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 60/856.992, presentada el 6 de Noviembre de 2006 y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 60/908.143, presentada el 26 de Marzo de 2007, cada una de cuyas solicitudes se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

15 **Campo técnico**

La invención se refiere a derivados azaadamantano, y más concretamente derivados azaadamantano sustituidos con éter o con amina, composiciones que comprenden tales compuestos, métodos para prevenir o tratar afecciones y trastornos utilizando tales compuestos y composiciones, procedimientos para preparar tales compuestos, e intermedios obtenidos durante tales procedimientos.

20 **Descripción de la tecnología relacionada**

25 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) están ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). Tales receptores juegan un papel importante en la regulación de la función del SNC, en particular mediante la modulación de la liberación de una amplia gama de neurotransmisores, incluyendo, pero sin limitarse necesariamente a, acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. Por consiguiente, los receptores nicotínicos median una gama muy amplia de efectos fisiológicos, y han sido objeto de tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, la neurodegeneración, el dolor, la inflamación, la psicosis, el filtrado sensorial, el estado de ánimo y la emoción, entre otras afecciones.

30 Existen muchos subtipos de nAChR en el SNC y la periferia. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica general. Típicamente, los nAChR son canales iónicos que se construyen a partir de un conjunto pentamérico de proteínas subunitarias. Se han identificado al menos 12 proteínas subunitarias, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$, 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 unión de alta afinidad de la nicotina en el tejido cerebral tiene la composición $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ (el subtipo $\alpha 4\beta 2$), mientras que otra población importante de los receptores se compone de receptores homoméricos $(\alpha 7)_5$ (el subtipo $\alpha 7$).

40 Ciertos compuestos, como el alcaloide vegetal nicotina, interactúan con todos los subtipos de los nAChR, representando los profundos efectos fisiológicos de este compuesto. Si bien se ha demostrado que la nicotina tiene muchas propiedades beneficiosas, no todos los efectos mediados por la nicotina son deseables. Por ejemplo, la nicotina ejerce efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares que interfieren a dosis terapéuticas, y su naturaleza adictiva y toxicidad aguda son bien conocidas. Los ligandos que son selectivos para la interacción con solamente ciertos subtipos de nAChR ofrecen el potencial para lograr efectos terapéuticos beneficiosos con un margen mejorado para la seguridad.

50 Se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ desempeñan un papel significativo en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E. D., J. Neurobiol 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, los nAChR $\alpha 7$ se han vinculado a afecciones y trastornos relacionados con el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con síndrome de Down, la demencia por SIDA, y la enfermedad de Pick, así como la inflamación. El subtipo de receptor $\alpha 4\beta 2$ está implicado en la atención, la cognición, la epilepsia, y el control del dolor (Paterson y Norberg, Progreso en Neurobiología 61 75-111, 2000) así como el cese del hábito de fumar o el síndrome de abstinencia de la nicotina.

55 La actividad en los nAChR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ se puede modificar o regular por medio de la administración de ligandos de nAChR selectivos del subtipo. Los ligandos pueden exhibir propiedades antagónicas, agonísticas, o agonísticas parciales. También se conocen compuestos que funcionan como moduladores alostéricos.

60 Aunque se conocen compuestos que demuestran no selectivamente actividad en un rango de subtipos de receptores nicotínicos incluyendo los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proporcionar compuestos que interactúen selectivamente con los nAChR neuronales que contiene $\alpha 7$, nAChR $\alpha 4\beta 2$, o nAChR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$, en comparación con otros subtipos.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un L-bitartrato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La FIGURA 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi-5-fenil)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La Figura 2A es un termograma de un hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano obtenido mediante análisis termogravimétrico (TGA).

La FIGURA 3 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un dihidrogenofosfato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

FIGURA 4 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La Figura 4A es un termograma de un hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano obtenido mediante análisis termogravimétrico

La FIGURA 5 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un bisuccinato anhidro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La FIGURA 6 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La FIGURA 6A es un termograma de un hidrato de bisuccinato (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano obtenido mediante análisis termogravimétrico.

La FIGURA 7 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cuarto de hidrato de hidrocloreto, de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La FIGURA 8 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La FIGURA 8A es un termograma de un sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano obtenido mediante análisis termogravimétrico.

La FIGURA 9 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

La FIGURA 10 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de un citrato de monohidrogeno (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

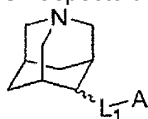
La FIGURA 11 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

Las FIGURAS 5, 7, 9, y 11 se determinaron a partir de los datos cristalinos de una sola célula de sus respectivos compuestos.

Compendio de la invención

La invención se refiere a derivados de azaadamantano, composiciones que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos, y los intermedios obtenidos durante tales procedimientos. Más concretamente, la invención se refiere a compuestos de azaadamantano sustituidos con éter o amina y métodos y procedimientos relacionados de los mismos.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I);

o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde

L₁ es -O- o -NR_a-;

A es -Ar₁, -Ar₂-L₂-Ar₃ o Ar₄-L₃-Ar₅;

Ar₁ es arilo o heteroarilo;

Ar₂ es arilo o heteroarilo monocíclico;

Ar₃ es arilo o heteroarilo;

Ar₄ es un heteroarilo bicíclico;

Ar₅ es arilo o heteroarilo;

L₂ es un enlace, -O-, -NR_a-, -C(O)NR_a-, o -CH₂-;

L₃ es un enlace, -O-, -NR_a- o -CH₂-; y

R₄ es hidrógeno o alquilo.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la

actividad de nAChR, y más concretamente la actividad de nAChR $\alpha 7$, la actividad de nAChR $\delta 4\beta 2$, o tanto la actividad de nAChR $\alpha 7$ como la actividad de nAChR $\alpha 4\beta 2$,

5 Otro aspecto más de la invención se refiere a un método para modular la actividad de nAChR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. El método es útil para tratar, prevenir o para tratar y prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad de nAChR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$, particularmente en mamíferos.

10 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para modular selectivamente la actividad de nAChR, por ejemplo la actividad de nAChR $\alpha 7$. El método es útil para tratar, prevenir o para tratar y prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad de nAChR $\alpha 7$ en los mamíferos. También se contempla un método para modular selectivamente la actividad de nAChR $\alpha 4\beta 2$,

15 Tales métodos son útiles para las afecciones y trastornos relacionados con el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer (EA), la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esquizofrenia, el cese del hábito de fumar, el síndrome de abstinencia nicotínico, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la disminución de la función del SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la cicatrización de heridas, más concretamente la circulación alrededor de una oclusión vascular, la necesidad de nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, la isquemia, la inflamación, la sepsis, la cicatrización de heridas, y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomoduladoras.

25 La invención también se refiere a las sales concretas de ciertos compuestos de la invención, así como composiciones que comprenden y procedimientos para preparar tales compuestos y sales.

30 Los compuestos, incluyendo sus sales, las composiciones que comprenden los compuestos, los métodos para utilizar los compuestos y los procedimientos para preparar los compuestos, así como los productos intermedios obtenidos en dichos procedimientos, se describen adicionalmente en la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

35 Definición de términos

Según se utiliza en toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

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

45 El término "alquenoileno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono que contienen al menos un doble enlace. Los ejemplos representativos de alquenoileno incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

50 El término "alquenoiloxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquenoileno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquenoiloxi incluyen, pero no se limitan a, aliloxi, 2-buteniloxi y 3-buteniloxi.

55 El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen 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.

60 El término "alcoxialcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de otro grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

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

en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, y 2-(2-metoxietoxi)etilo.

5 El término "alcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo,

10 El término "alcoxicarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carboxilo, tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

15 El término "alcoxicarbonilalquilo" según se utiliza en la presente memoria; significa un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo y 2-terc-butoxicarboniletilo.

20 El término "alcoxisulfonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

25 El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

30 El término "alquilcarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

35 El término "alquilcarbonilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

40 El término "alquilcarboniloxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

45 El término "alquilenos" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$.

50 El término "alquilsulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

55 El término "alquilsulfonilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilsulfonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo.

60 El término "alquilsulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

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

dimetoxifenoxi.

5 El término "ariloxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo ariloxi, tal como se define en la presente memoria unido al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de ariloxialquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-fenoxietilo, 3-naft-2-iloxipropilo y 3-bromofenoximetilo.

10 El término "ariltio", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de ariltio incluyen, pero no se limitan a, feniltio y 2-naftiltio.

15 El término "ariltioalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo ariltio, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de ariltioalquilo incluyen, pero no se limitan a, feniltiométilo, 2-naft-2-iltioetilo, y 5-feniltiométilo.

El término "azido" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-N_3$.

20 El término "carbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-CO_2H$.

25 El término "carboxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo carboxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero no se limitan a, carboximetilo, 2-carboxietilo, y 3-carboxipropilo.

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

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

35 El término "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 8 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo.

40 El término "cicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema de anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico. Los sistemas anulares monocíclicos se ilustran por un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los sistemas anulares bicíclicos se ilustran por un sistema anular monocíclico puentado en el que dos átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano, y biciclo[4,2,1]nonano. Los sistemas anulares tricíclicos se ilustran por un sistema anular bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están conectados por un enlace o un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas anulares tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3,3,1,0^{3,7}]nonano y triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (adamantano).

55 Los grupos cicloalquilo de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4) carbonilo.

60 El término "cicloalquilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "cicloalquilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se

define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilcarbonilo, 2-ciclobutilcarbonilo, y ciclohexilcarbonilo.

5 El término "cicloalquiloxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquiloxi incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, y ciclooctiloxi.

10 El término "cicloalquiltio" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquiltio incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiltio, ciclobultio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, cicloheptiltio, y ciclooctiltio.

15 El término "etilendioxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-O(CH_2)_2O-$ en donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de carbono formando un anillo de 5 miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de dos átomos de carbono adyacentes formando un anillo de seis miembros.

20 El término "formilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)H$.

El término "formilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo formilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de formilalquilo incluyen, pero no se limitan a, formilmetilo y 2-formiletilo.

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

30 El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

35 El término "haloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

40 El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene dos dobles enlaces y el anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces. El heteroarilo de 5 ó 6 miembros está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno sustituibles contenidos dentro del heteroarilo, siempre que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico, consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno sustituibles contenidos dentro del heteroarilo bicíclico, siempre que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, azaindolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzoxazol, 1,3-benzotiazolilo, benzotienilo (o benzotiofenilo), cinolinilo, fupiridina, indolilo, indazolilo, indolinilo, isobenzofurano, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazopiridina, quinolinilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo y tienopiridinilo,

55 Los grupos heteroarilo de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_3Z_4) carbonilo. Los grupos heteroarilo de la invención que están sustituidos con un grupo hidroxilo pueden estar presentes como tautómeros. Los grupos heteroarilo de la invención abarcan todos los tautómeros incluyendo tautómeros no aromáticos. Además, los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados u oxidados para formar el N-óxido.

- 5 El término "heteroarilalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroarilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilmetoxi, 1H-imidazol-2-ilmetoxi, 1H-imidazol-4-ilmetoxi, 1-(piridin-4-il)etoxi, piridin-3-ilmetoxi, 6-cloropiridin-3-ilmetoxi, piridin-4-ilmetoxi, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi, (6-(ciano)piridin-3-il)metoxi, (2-(ciano)piridin-4-il)metoxi, (5-(ciano)piridin-2-il)metoxi, (2-(cloro)piridin-4-il)metoxi, pirimidin-5-ilmetoxi, 2-(pirimidin-2-il)propoxi, tien-2-ilmetoxi, y tien-3-ilmetoxi.
- 10 El término "heteroarilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-il)etilo, piridin-3-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilo, (6-(ciano)piridin-3-il)metilo, (2-(ciano)piridin-4-il)metilo, (5-(ciano)piridin-2-il)metilo, (2-(cloro)piridin-4-il)metilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il)propilo, tien-2-ilmetilo, tien-3-ilmetilo.
- 15 El término "heteroarilalquilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria.
- 20 El término "heteroarilalquiltio" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heteroarilalquiltio incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilmetiltio, 1H-imidazol-2-ilmetiltio, 1H-imidazol-4-ilmetiltio, piridin-3-ilmetiltio, 6-cloropiridin-3-ilmetiltio, piridin-4-ilmetiltio, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metiltio, (6-(ciano)piridin-3-il)metiltio, (2-(ciano)piridin-4-il)metiltio, (5-(ciano)piridin-2-il)metiltio, (2-(cloro)piridin-4-il)metiltio, pirimidin-5-ilmetiltio, 2-(pirimidin-2-il)propiltio, tien-2-ilmetiltio, y tien-3-ilmetiltio.
- 25 El término "heteroarilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroarilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilcarbonilo, 1H-imidazol-2-ilcarbonilo, 1H-imidazol-4-ilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo, 6-cloropiridin-3-ilcarbonilo, piridin-4-ilcarbonilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonilo, (6-(ciano)piridin-3-il)carbonilo, (2-(ciano)piridin-4-il)carbonilo, (5-(ciano)piridin-2-il)carbonilo, (2-(cloro)piridin-4-il)carbonilo, pirimidin-5-ilcarbonilo, pirimidin-2-ilcarbonilo, tien-2-ilcarbonilo, y tien-3-ilcarbonilo.
- 30 El término "heteroariloxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, pero no se limitan a, fur-3-iloxi, 1H-imidazol-2-iloxi, 1H-imidazol-4-iloxi, piridin-3-iloxi, 6-cloropiridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi, (6-(ciano)piridin-3-il)oxi, (2-(ciano)piridin-4-il)oxi, (5-(ciano)piridin-2-il)oxi, (2-(cloro)piridin-4-il)oxi, pirimidin-5-iloxi, pirimidin-2-iloxi, tien-2-iloxi, y tien-3-iloxi.
- 35 El término "heteroariloxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heteroariloxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroariloxialquilo incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iloximetilo y 2-quinolin-3-iloxietilo.
- 40 El término "heteroariltio" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heteroariltio incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iltio y quinolin-3-iltio.
- 45 El término "heteroariltioalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heteroariltio, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroariltioalquilo incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iltiometilo, y 2-quinolin-3-iltioetilo.
- 50 El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo,
- 55
- 60

imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo de 5 ó 6 miembros monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado a un cicloalquilo, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado a un cicloalqueno, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado a un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, cromo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. El heterociclo tricíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo tricíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo.

Los heterociclos de esta invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NZ₁Z₂ y (NZ₃Z₄)carbonilo.

El término "heterocicloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterociclo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterocicloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-piridin-3-iletóxi, 3-quinolin-3-ilpropoxi, y 5-piridin-4-ilpentiloxi.

El término "heterocicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, piperidin-4-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, 3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilo, (1R)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilo, (1S)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilo.

El término "heterocicloalquilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, piperidin-4-ilmetilcarbonilo, piperazin-1-ilmetilcarbonilo, 3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilcarbonilo, (1R)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilcarbonilo, (1S)-3-metil-1-pirrolidin-1-ilbutilcarbonilo.

El término "heterocicloalquiltio" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heterocicloalquiltio incluyen, pero no se limitan a, 2-piridin-3-iletiltio, 3-quinolin-3-ilpropiltio, y 5-piridin-4-ilpentiltio.

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

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

El término "heterociclooxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterociclo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heterociclooxi incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iloxi y quinolin-3-iloxi.

El término "heterocicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterociclooxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iloximetilo y 2-quinolin-3-iloxiometilo.

El término "heterociclotio" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterociclo, como se define en

la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de heterociclotio incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iltio y quinolin-3-iltio.

5 El término "heterociclotioalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo heterociclotio, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en el que ejemplos representativos de heterociclotioalquilo incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iltiométilo, y 2-quinolin-3-iltioetilo.

10 El término "hidroxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -OH.

15 El término "hidroxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, tal como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximétilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxihéptilo.

20 El término "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de O" significa un sustituyente que protege grupos hidroxilo frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, éteres de metilo sustituidos, por ejemplo, metoximétilo, benciloximétilo, 2-metoxietoximétilo, 2-(trimetilsilil)-etoximétilo, bencilo, y trifenilmétilo; éteres de tetrahidropirano; éteres de etilo sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo y t-butilo; éteres de sililo, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo; acetales y cetales cíclicos, por ejemplo, acetal de metileno, acetónido y acetal de bencilideno; orto-ésteres cíclicos, por ejemplo, metoximetileno; carbonatos cíclicos; y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxilo utilizados comúnmente son descritos por T. W. Greene y P.G.M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

25 El término "alqueno inferior" según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alqueno, como se define en la presente memoria, y significa un grupo alqueno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueno inferior son etenilo, propenilo, y butenilo.

30 El término "alcoxi inferior" según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alcoxi, como se define en la presente memoria, y significa un grupo alquilo inferior, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxi inferior incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, y terc-butoxi.

35 El término "alquilo inferior" según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alquilo como se define en la presente memoria y significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo inferior son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

40 El término "alquil(inferior)tio" según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alquiltio, significa un grupo alquilo inferior, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquil(inferior)tio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, y terc-butiltio.

45 El término "alquino inferior" según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alquino, como se define en la presente memoria, y significa un grupo alquino que contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquino inferior son etinilo, propinilo, y butinilo.

50 El término "haloalcoxi inferior" según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de haloalcoxi, como se define en la presente memoria, y significa un grupo haloalcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalcoxi inferior incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, triclorometoxi, diclorometoxi, fluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

55 El término "haloalquilo inferior" según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de haloalquilo, como se define en la presente memoria, y significa un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalquilo inferior incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, diclorometilo, fluorometilo y pentafluoroetilo.

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

60 El término "mercaptoalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo mercapto, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de mercaptoalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo.

El término "metilendioxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-OCH_2O-$ en donde los átomos de oxígeno del metilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de dos átomos de carbono adyacentes.

5 El término "grupo protector de nitrógeno", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), terc-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (tritilo).

10 El término "nitro" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NO_2$.

15 El término " NZ_1Z_2 " según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z_1 y Z_2 , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, formilo, y (NZ_5Z_6) carbonilo. En ciertos casos dentro de la invención, Z_1 y Z_2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico. Los ejemplos representativos de NZ_1Z_2 incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, fenilamino, bencilamino, azetidino, pirrolidino y piperidino.

20 El término " NZ_3Z_4 " según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z_3 y Z_4 , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de NZ_3Z_4 incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, fenilamino y bencilamino.

25 El término " NZ_5Z_6 " según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z_5 y Z_6 , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z_5 y Z_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de NZ_5Z_6 incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, fenilamino y bencilamino.

30 El término " (NZ_3Z_4) carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo NZ_3Z_4 , como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NZ_3Z_4) carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

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

El término "sulfinilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-S(O)-$.

El término "sulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-SO_2-$.

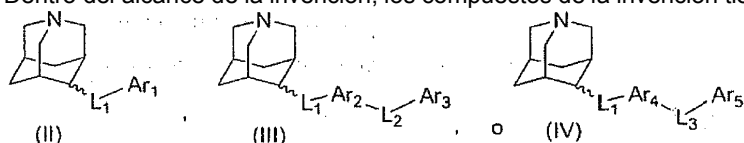
40 El término "tautómero" como se usa en la presente memoria significa un cambio de protón de un átomo de un compuesto a otro átomo del mismo compuesto en el que dos o más compuestos estructuralmente distintos están en equilibrio entre sí.

45 Aunque típicamente se puede reconocer que se utiliza un asterisco para indicar que la composición de la subunidad exacta de un receptor es incierta, por ejemplo $\alpha 3\beta 4^*$ indica un receptor que contiene las proteínas $\alpha 3$ y $\beta 4$ combinadas con otras subunidades, se pretende que el término $\alpha 7$ según se utiliza en la presente memoria incluya los receptores en donde la composición exacta de la subunidad es cierta e incierta. Por ejemplo, según se utiliza en la presente memoria $\alpha 7$ incluye receptores $(\alpha 7)_5$ homoméricos y receptores $\alpha 7^*$, que denotan un nAChR que contiene al menos una subunidad $\alpha 7$,

50 Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (I) como se describe en el Compendio de la Invención.

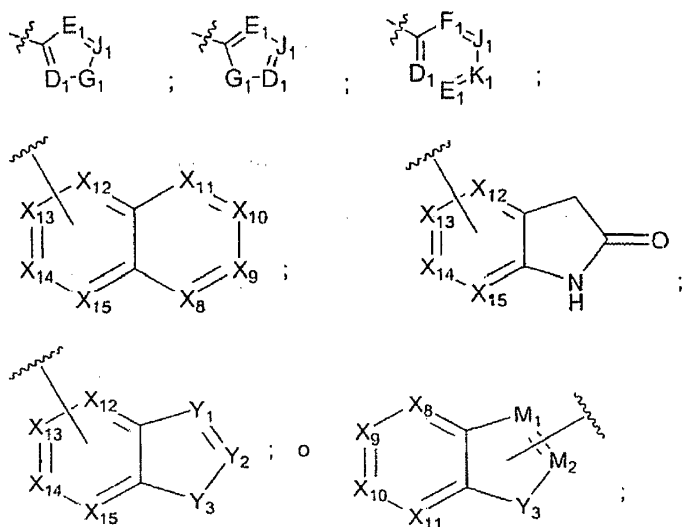
55 Dentro del alcance de la invención, los compuestos de la invención tienen la fórmula



en donde L_1 , Ar_1 , Ar_2 , L_2 , L_3 , Ar_3 , Ar_4 y Ar_5 se definen en la fórmula (I).

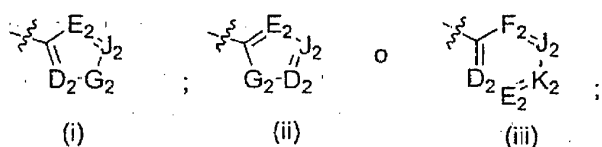
60 En una realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (II) en donde L_1 y Ar_1 se definen como

antes para la fórmula (I). En los compuestos de fórmula (II), Ar₁ se pueden seleccionar más concretamente entre un grupo que tiene la estructura

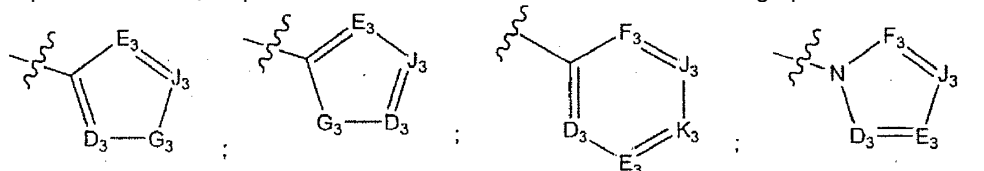


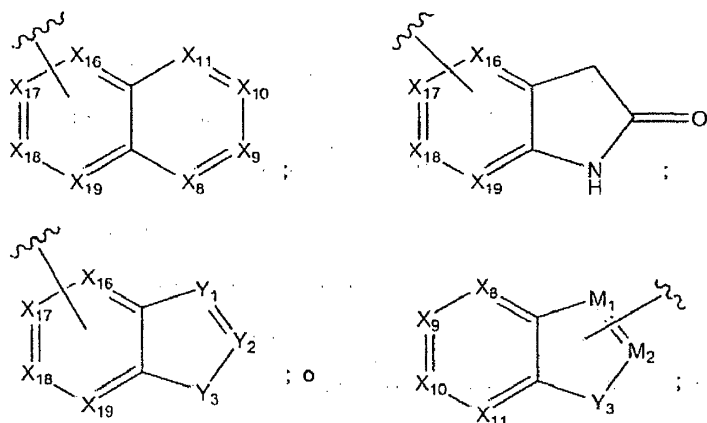
10 en donde D₁, E₁, F₁, J₁, K₁ y X₈-X₁₁ son cada uno independientemente -CR₁ o N; X₁₂-X₁₅, M₁ y M₂ son cada uno independientemente CR₁, N, o C; G₁ es -O-, NR_{1a}, o -S-; Y₁ es -CR₁ o N; Y₂ es -CR₁ o N; Y₃ es NH, -O-, o -S-; R₁ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, nitro, -NR_bR_c, haloalquilo, o -C(O)NR_bR_c; R_{1a} es hidrógeno o alquilo; R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo o alquilcarbonilo. En un grupo representado por Ar₁, preferiblemente no más de dos de D₁, E₁, F₁, J₁ y K₁ son N. En un grupo representado por Ar₁, preferiblemente no más de dos en los grupos X₁₂-X₁₅ o X₈-X₁₁ son N. En un grupo representado por Ar₁, uno de X₁₂-X₁₅ es C. En un grupo representado por Ar₁, M₁ o M₂ es C. Preferiblemente, Ar₁ es imidazolilo, isoxazolilo, furilo, oxazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, 1,3-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, benzoxazolilo, o 1,3- benzotiazolilo. Los grupos Ar₁ preferidos son piridazinilo, piridinilo, 1,3-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, benzoxazol-2-ilo o 1,3-benzotiazol-2-ilo. En una realización concreta, L₁ es -O- y Ar₁ se describe como en la presente memoria para la fórmula (1) o cualquiera de las realizaciones particulares o preferidas. En otra realización concreta, L₁ es -NR_a- y Ar₁ se describe como en la presente memoria para la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones particulares o preferidas.

25 En otra realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (III), en donde L₁, Ar₂, L₂ y Ar₃ se describen como antes para los compuestos de fórmula (I). En los compuestos de fórmula (III), Ar₂ se puede seleccionar más concretamente entre un grupo que tiene la estructura



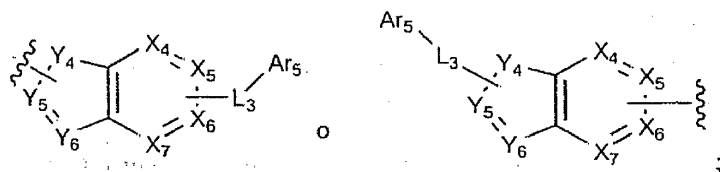
en donde D₂, E₂, F₂, J₂ y K₂ son cada uno independientemente -CT₂ o N; G₂ es -O-, -NR_{2a}, o -S-; en cada grupo de (i), (ii) y (iii) anteriores, un sustituyente representado por T₂ o R_{2a} en donde R_{2a} es T₂, es -L₂-Ar₃ y los otros sustituyentes representados por T₂ son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, nitro, o -NR_bR_c; R_{2a} es hidrógeno, alquilo, o T₂; y R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo, o alquilcarbonilo. Ar₃ se puede seleccionar más concretamente entre un grupo de estructura





5 en donde D_3 , E_3 , F_3 , J_3 , K_3 y X_8 , X_9 , X_{10} y X_{11} son cada uno independientemente $-CR_3$ o N; X_{16} , X_{17} , X_{18} , X_{19} , M_1 , y M_2 son cada uno independientemente $-CR_3$, N, o C; G_3 es $-O-$, $-NR_{3a}$, o $-S-$; Y_1 e Y_2 son $-CR_3$ o N; Y_3 es NH, $-O-$, o $-S-$; R_3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, R_eR_fN- , o arilo; R_{3a} es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, trilito, o arilo, donde arilo es preferiblemente fenilo; R_e y R_f son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcovicarbonilo o alquilcarbonilo, o R_e y R_f tomados cada uno junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico. El grupo arilo preferido para R_3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano. El anillo heterocíclico preferido en donde R_e y R_f son cada uno tomados juntos para formar un anillo es pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo. En un grupo representado por Ar_3 , preferiblemente no más de dos de D_3 , E_3 , F_3 , J_3 y K_3 son N. En un grupo representado por Ar_3 , preferiblemente no más de dos en los grupos $X_{16}-X_{19}$ o X_8-X_{11} son N. En un grupo representado por Ar_3 , uno de X_{16} , X_{17} , X_{18} o X_{19} es C. En un grupo representado por Ar_3 , M_1 o M_2 es C. Una realización concreta se refiere a compuestos de fórmula (III) en donde L_1 es $-O-$ o $-NR_{1a}$ y L_2 es $-O-$. También se contemplan los compuestos de fórmula (III) en donde L_1 es $-O-$ o $-NR_{1a}$ y L_2 es un enlace. Preferiblemente, L_1 es $-O-$; y L_2 es un enlace en los compuestos de fórmula (III) en donde Ar_2 y Ar_3 se describen como antes para los compuestos de fórmula (I) o realizaciones concretas o preferidas como se describió previamente. En una realización concreta, la invención se refiere a compuestos de fórmula (III) en donde L_1 es $-O-$ o $-NR_a$; Ar_2 es fenilo o un anillo de heteroarilo; L_2 es un enlace, $-O-$, $-NR_a$, $-CH_2-$, O $-C(O)NR_a$; y Ar_3 es un anillo arilo o heteroarilo, preferiblemente fenilo, piridilo o pirazinilo.

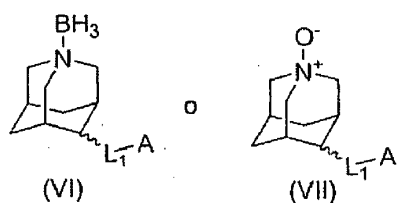
25 En otra realización, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (IV), en donde L_1 , Ar_4 , L_3 y Ar_5 se definen como para los compuestos de fórmula (I). Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (IV), el grupo $Ar_4-L_3-Ar_5$ es un grupo seleccionado entre



30 en donde Y_4 es $-NR_{4a}$, $-O-$ o $-S-$; Y_5 e Y_6 son $-N-$, $-CR_4$ o C, con la condición de que uno de Y_5 o Y_6 es C; R_4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcovicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, oxo, o R_eR_fN- ; R_{4a} es hidrógeno o alquilo; R_e y R_f son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcovicarbonilo, o alquilcarbonilo, o R_e y R_f tomados cada uno junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde el anillo heterocíclico es preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo; X_4 es $-N-$, $-CR_{X4}$, o C, X_5 es $-N-$, $-CR_{X5}$, o C, X_6 es $-N-$, $-CR_{X6}$, o C, y X_7 es $-N-$, $-CR_{X7}$, o C, con la condición de que solo uno de X_4 , X_5 , X_6 o X_7 puede ser $-N-$, solo uno es C, y el resto debe ser distinto de $-N-$, y R_{X4} , R_{X5} , R_{X6} y R_{X7} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. Preferiblemente Ar_4 es 1,3-benzotiazol-2-ilo.

40 Los grupos adecuados y preferidos para Ar_5 en los compuestos de fórmula (IV) son los definidos para Ar_1 para los compuestos de fórmula (II) o Ar_3 para los compuestos de fórmula (III).

Además, la invención también contempla compuestos de fórmula (VI) o compuestos de fórmula (VII)



o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que L_1 es $-O-$ o $-NR_a-$; A es $-Ar_1-$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ o $Ar_4-L_3-Ar_5$; Ar_1 es arilo o heteroarilo; Ar_2 es arilo o heteroarilo; Ar_3 es arilo o heteroarilo; Ar_4 es un heteroarilo bicíclico; Ar_5 es arilo o heteroarilo; L_2 es un enlace, $-O-$, $-NR_a-$, $-CH_2-$, o $-C(O)NR_a-$; L_3 es un enlace, $-O-$, $-NR_a-$ o $-CH_2-$; y R_a es hidrógeno o alquilo.

Además, el compuesto de fórmula (VI) o de fórmula (VII), son útiles como profármacos de compuestos de fórmula (I).

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (I), o sales o profármacos de los mismos, por ejemplo:

- (4s)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[6-(1*H*-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[6-(1*H*-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-metoxifenil) tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-clorofenil) tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil) tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil) tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3,5-difluorofenil) tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-5-il) tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-5-il) tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-óxido;
 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-(4s)iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona;
 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-óxido-(4s)iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona;
 (4s)-4-[5-(2-trifluorometil-1*H*-indol-5-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-3-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(piridin-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(furan-2-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(furan-3-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(tien-3-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-óxido;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

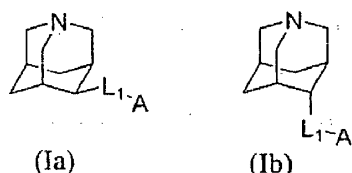
- (4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5 (4s)-4-[5-(benzotien-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 10 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 15 (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4r)-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 20 (4s)-N-[6-(indol-5-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-(5-bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(indol-5-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(indol-4-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 25 (4s)-N-[5-(3-metilfenil)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[5-(3-clorofenil)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-4-N-[5-(3-il-3-clorofenilfen)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 30 (4r)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,13,7]decano;
 (4s)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 35 (4s)-4-[(4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-yodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 40 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]nicotinamida;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 45 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[[6-cloropiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-bromopiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 50 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo;
 (4s)-4-[[5-tien-2-ilpiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 55 5-{5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-il}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
 (4r)-4-[[6-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5,6-dibromopiridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 60 (4s)-4-[[5-bromopiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[4-bromopiridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

- (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 6-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida;
 (4s)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5 (4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-4-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 10 (4s)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[4-il-1-tritil-1H-pirazol]pirimidin-4-il-6-(]oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[4-il-1H-pirazol]pirimidin-4-il-6-(]oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(6-piridin-4-ilpirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 15 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(2-iloxi-1,3-tiazol)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-[4-(trifluorometoxi) fenil]-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,11 La^{3,7}]decano;
 20 (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 4-{2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il} anilina;
 (4s)-4-[[5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[[5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 25 (4s)-4-[[5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 30 (4s)-4-[[5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-isoxazol-4-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 35 (4s)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-(1H-pirazol)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 40 (4s)-4-[(4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 45 (4s)-4-[[5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il} fenol;
 (4s)-N-piridin-3-il-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 50 (4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il-6-(]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano; azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano; y
 55 (4r)-4-[5-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del elemento quiral. Los términos "R" y "S" que aparecen aquí son configuraciones como se define en IUPAC 1974
 60 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y se incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden ser preparados sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o

quirales o por preparación de mezclas racémicas seguido de resolución bien conocida para los expertos normales en la técnica. Estos métodos de resolución están ilustrados por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro del agente auxiliar como describen Furniss, Hannaford, Smit y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Más concretamente, los compuestos de la invención pueden existir en las formas representadas por la fórmula (Ia) y (Ib)

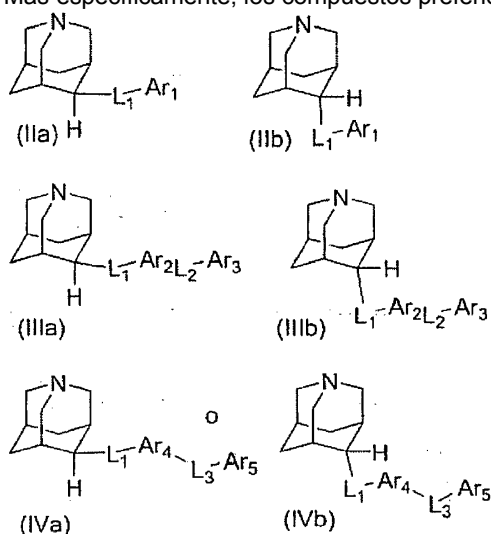


La porción aza-adamantano del isómero (Ia) y el isómero (Ib) no es quiral, sin embargo, el carbono C-4 al que se ancla L_1 se considera pseudoasimétrico. Los compuestos representados por la fórmula (Ia) y (Ib) son diastereómeros. La asignación configuracional de estructuras de fórmula (Ia) se asignan $4r$ de acuerdo con lo descrito en Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D. L. y como se define en Stereochemistry of Organic Compounds, E. L. Eliel, S. H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994, Además, en la atribución configuracional las estructuras de fórmula (Ib) son señaladas como $4s$ utilizando los mismos métodos.

Los isómeros (Ia) y (Ib) se pueden sintetizar por separado utilizando los estereoisómeros individuales de acuerdo con los Esquemas o la Experimentación descritos en la presente memoria. Alternativamente, los isómeros (Ia) y (Ib) se pueden sintetizar juntos después de lo cual los isómeros individuales se pueden separar por métodos cromatográficos a partir de la mezcla de ambos isómeros cuando se utilizan mezclas de estereoisómeros en la síntesis. Las mezclas de isómeros pueden separarse también por medio de cristalización fraccionada de sales de aminas contenidas en los compuestos de fórmula (I) elaborados con ácidos carboxílicos enantioméricamente puros.

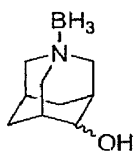
Se contempla que una mezcla de ambos isómeros puede utilizarse para modular los efectos de los nAChR. Además, se contempla que los isómeros individuales de fórmula (Ia) y (Ib) se pueden usar solos para modular los efectos de los nAChR. Por lo tanto, se contempla que, una mezcla de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o los isómeros individuales por sí solos representados por los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) serían eficaces en la modulación de los efectos de los nAChR, y más concretamente los nAChR $\alpha 7$, los nAChR $\alpha 4\beta 2$, o una combinación de los nAChR $\alpha 7$ y los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y de este modo estarían dentro del alcance de la invención.

Más específicamente, los compuestos preferidos contemplados como parte de la invención incluyen



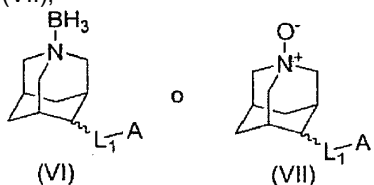
en donde L_1 , L_2 , L_3 , Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 y Ar_5 se definen en la presente memoria.

Además, se contempla que el uso de compuestos de fórmula (V)



que pueden utilizarse para generar compuestos de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención.

- 5 También dentro del alcance de la invención se contemplan compuestos de fórmula (VI) y compuestos de fórmula (VII),



- o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde L_1 es -O- o -NR_a-; A es -Ar₁, -Ar₂-L₂-Ar₃ o Ar₄-L₃-Ar₅; Ar₁ es arilo o heteroarilo; Ar₂ es arilo o heteroarilo monocíclico; Ar₃ es arilo o heteroarilo; Ar₄ es un heteroarilo bicíclico; Ar₅ es arilo o heteroarilo; L₂ es un enlace, -O-, -NR_a-, -CH₂-, o -C(O)NR_a-; L₃ es un enlace, -O-, -NR_a- o -CH₂-; y R_a es hidrógeno o alquilo.

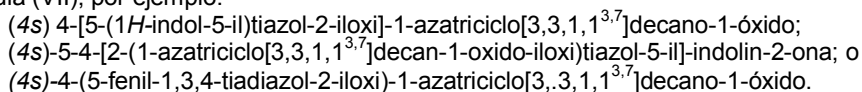
Además, los compuestos de fórmula (VI) son útiles como un profármaco de un compuesto de fórmula (I). Además, los compuestos de fórmula (VII) son también útiles como un profármaco de un compuesto de fórmula (I).

Las realizaciones específicas contemplan como parte de la invención incluyen, pero no se limitan a compuestos de fórmula (VI), por ejemplo:

- (4*r*)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(5-yodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de 5-[(4*s*)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]nicotinamida N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[[5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;

complejo de (4s)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4r)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4r)-4-(5-Fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 5 complejo de (4s)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(5,6-dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 10 complejo de (4s)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 15 complejo de (4s)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 20 complejo de (4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4r)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4r)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 25 complejo de (4s)-4-[(5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4s)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano; y
 complejo de (4s)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano.

30 Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, pero no se limitan a compuestos de fórmula (VII), por ejemplo:



35 Propiedades de las sales

Las sales concretas de los compuestos de la invención también han sido identificados y se describen en la presente memoria. Más concretamente, dichas sales son anhídrido de L-bitartrato, hidrato de L-bitartrato, anhídrido de dihidrogenofosfato, hidrato de dihidrogenofosfato, anhídrido de bisuccinato, hidrato de bisuccinato, un cuarto de hidrato de hidrocloreto, sesquihidrato de hidrocloreto, dihidrogenocitrato, y monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

45 El sólido cristalino anhídrido de L-bitartrato de (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi-5-fenil)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 1). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido anhídrido de L-bitartrato 4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo de anhídrido de L-bitartrato de (4s)-A-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 4,96 ± 0,20, 9,99 ± 0,20, 11,77 ± 0,20, 14,62 ± 0,20, 14,99 ± 0,20, 18,14 ± 0,20, 18,44 ± 0,20, 19,48 ± 0,20, 20,05 ± 0,20, 21,02 ± 0,20, 21,38 ± 0,20, 22,76 ± 0,20, 24,74 ± 0,20, 26,65 ± 0,20 y 32,19 ± 0,20.

55 El sólido cristalino de hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi-5-fenil)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 2). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi-5-fenil)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 4,63 ± 0,20, 9,26 ± 0,20, 13,43 ± 0,20, 13,91 ± 0,20, 15,98 ± 0,20, 17,86 ± 0,20, 21,36 ± 0,20 y 22,33 ± 0,20. El TGA (Figura 2A) muestra la deshidratación del hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

60 El sólido cristalino de anhídrido de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de

polvo (Figura 3). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de anhídrido de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo de anhídrido de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 5,14 ± 0,20, 10,31 ± 0,20, 11,20 ± 0,20, 13,17 ± 0,20, 13,47 ± 0,20, 15,61 ± 0,20, 16,69 ± 0,20, 17,27 ± 0,20, 17,50 ± 0,20, 18,56 ± 0,20, 18,90 ± 0,20, 19,41 ± 0,20, 20,93 ± 0,20, 21,80 ± 0,20, 22,53 ± 0,20, 23,96 ± 0,20, 26,01 ± 0,20 y 26,44 ± 0,20.

El sólido cristalino de hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 4). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo de hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 5,28 ± 0,20, 9,82 ± 0,20, 10,61 ± 0,20, 13,79 ± 0,20, 14,24 ± 0,20, 15,13 ± 0,20, 16,65 ± 0,20, 16,95 ± 0,20, 18,35 ± 0,20, 19,52 ± 0,20, 19,84 ± 0,20, 21,55 ± 0,20, 23,85 ± 0,20, 24,26 ± 0,20 y 25,80 ± 0,20. El TGA (Figura 4A) muestra la deshidratación del hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

El sólido cristalino del anhídrido de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 5). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de anhídrido de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo del anhídrido de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 12,53 ± 0,20, 13,50 ± 0,20, 14,76 ± 0,20, 16,98 ± 0,20, 18,07 ± 0,20, 18,34 ± 0,20, 18,35 ± 0,20, 18,88 ± 0,20, 19,62 ± 0,20, 19,67 ± 0,20, 20,00 ± 0,20, 20,71 ± 0,20, 23,64 ± 0,20, 23,96 ± 0,20, 25,61 ± 0,20 y 36,29 ± 0,20. También se obtuvieron los parámetros de la celda unidad cristalográfica del anhídrido de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano y se determinaron como: a es 12,958 (17) Å, b es 7,561 (10) Å, c es 39,66 (5) Å, y β es 94,54 (2)° para proporcionar un volumen de la celda de 3873,51 Å³, en donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina y β es un ángulo de la celda unidad. La sal se cristaliza en el grupo espacial P21/c monoclinico.

El sólido cristalino del hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 6). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido del hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 8,92 ± 0,20, 10,94 ± 0,20, 11,71 ± 0,20, 13,41 ± 0,20, 14,90 ± 0,20, 17,61 ± 0,20, 17,92 ± 0,20, 18,19 ± 0,20, 19,60 ± 0,20, 22,58 ± 0,20, 26,19 ± 0,20, y 27,07 ± 0,20. El TGA (Figura 6A) muestra la deshidratación del hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

El sólido cristalino de un cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (1 sal:0,25 agua) se pueden identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 7). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de un cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son 5,19 ± 0,20, 12,96 ± 0,20, 13,00 ± 0,20, 14,88 ± 0,20, 14,98 ± 0,20, 15,61 ± 0,20, 17,79 ± 0,20, 18,26 ± 0,20, 18,93 ± 0,20, 20,02 ± 0,20, 20,67 ± 0,20, 20,86 ± 0,20, 21,72 ± 0,20, 22,38 ± 0,20, 22,55 ± 0,20, 24,09 ± 0,20 y 26,10 ± 0,20. También se obtuvieron los parámetros de la celda unidad cristalográfica de un cuarto del hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano y se determinaron como: a es 19,440 (7) Å, b es 9,969 (4) Å, c es 35,322 (13) Å, y β es 105,325 (17)° para proporcionar un volumen de la celda de 6601,91 Å³, en donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina y β es un ángulo de celda unidad. La sal se cristaliza en el grupo espacial P21/c monoclinico.

El sólido cristalino del sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (1 sal: 1,5 agua) puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 8). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo

del sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son $4,94 \pm 0,20$, $9,93 \pm 0,20$, $14,09 \pm 0,20$, $14,90 \pm 0,20$, $17,85 \pm 0,20$, $19,92 \pm 0,20$, $21,72 \pm 0,20$, $22,43 \pm 0,20$, $22,63 \pm 0,20$ y $23,95 \pm 0,20$. El TGA (Figura 8A) muestra la deshidratación del sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

5 El sólido cristalino del dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 9). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo de dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son $7,98 \pm 0,20$, $11,98 \pm 0,20$, $12,45 \pm 0,20$, $15,76 \pm 0,20$, $16,00 \pm 0,20$, $17,75 \pm 0,20$, $18,79 \pm 0,20$, $18,82 \pm 0,20$, $20,59 \pm 0,20$, $22,25 \pm 0,20$, $22,61 \pm 0,20$, $24,16 \pm 0,20$, $24,79 \pm 0,20$, $25,06 \pm 0,20$, $26,21 \pm 0,20$ y $29,43 \pm 0,20$. También se obtuvieron los parámetros de la celda unidad cristalográfica del dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano y se determinaron como: A es $22,651 (8) \text{ \AA}$, b es $9,992 (3) \text{ \AA}$, c es $10,338 (4) \text{ \AA}$, y β es $101,961 (5)^\circ$ para proporcionar un volumen de la celda de $2,288,99 \text{ \AA}^3$, en donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina y β es un ángulo de celda unidad. La sal se cristaliza en el grupo espacial P21/c monoclinico.

20 El sólido cristalino de monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano puede ser identificado por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 10). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente el sólido de monohidrogenocitrato (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo del monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son $9,37 \pm 0,20$, $9,62 \pm 0,20$, $10,30 \pm 0,20$, $11,24 \pm 0,20$, $12,18 \pm 0,20$, $13,73 \pm 0,20$, $15,55 \pm 0,20$, $16,17 \pm 0,20$, $16,37 \pm 0,20$, $16,76 \pm 0,20$, $18,35 \pm 0,20$, $18,67 \pm 0,20$, $18,89 \pm 0,20$, $19,98 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$, $20,94 \pm 0,20$, $21,54 \pm 0,20$ y $22,02 \pm 0,20$.

30 La base libre de 4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano puede ser identificada por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X de polvo (Figura 11). Un experto en la técnica de la química analítica sería capaz de identificar fácilmente la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano por tan pocos como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X de polvo. Dos posiciones del ángulo theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano son $7,18 \pm 0,20$, $10,19 \pm 0,20$, $13,90 \pm 0,20$, $14,37 \pm 0,20$, $14,40 \pm 0,20$, $14,66 \pm 0,20$, $1,509 \pm 0,20$, $15,21 \pm 0,20$, $18,13 \pm 0,20$, $18,43 \pm 0,20$, $19,41 \pm 0,20$, $19,88 \pm 0,20$ (dos picos), $20,09 \pm 0,20$, $20,46 \pm 0,20$, $21,66 \pm 0,20$, $23,08 \pm 0,20$, $26,84 \pm 0,20$, $28,71 \pm 0,20$ y $30,90 \pm 0,20$. También se obtuvieron parámetros de la celda unidad cristalográfica de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano y se determinaron como: a es $6,4427 (17) \text{ \AA}$, b es $9,895 (3) \text{ \AA}$, c es $13,102 (4) \text{ \AA}$, y α es $70,145 (4)^\circ$, β es $81,691 (4)^\circ$, y γ es $73,391 (4)^\circ$ para proporcionar un volumen celular de $751,787 \text{ \AA}^3$, en donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina y α , β , γ y son cada uno un ángulo de celda unidad. La sal cristaliza en el grupo espacial P-1 triclínico.

45 Según se utiliza en la presente memoria, el término "sustancialmente puro", cuando se utiliza en referencia a una sal de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, se refiere a una sal que tiene una pureza de más de aproximadamente 90%. La forma cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano no contiene más de aproximadamente 10°C de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 10% de cualquier otra forma de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, tales como, formas amorfas, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

55 Más preferiblemente, una sal "sustancialmente pura" se refiere a una sal que tiene una pureza de más de aproximadamente 95%, en donde la forma cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano no contiene más de aproximadamente el 5% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otra forma de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, tales como, formas amorfas, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

60 Incluso más preferiblemente, una sal "sustancialmente pura" se refiere a una sal que tiene una pureza de más de aproximadamente 97%, en donde la forma cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otra forma de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, tales como, formas amorfas, formas solvatadas, formas no solvatadas, formas desolvatadas, y el enantiómero.

También se contemplan composiciones que comprenden sales de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano. Una composición farmacéutica adecuada comprende una sal (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sustancialmente pura formulada junto con uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente para las composiciones. Tales composiciones que comprenden sales de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano se administran y se pueden utilizar en los métodos de la invención como se ha descrito anteriormente para los compuestos de la invención, excepto sustituyendo una sal deseada en lugar de un compuesto, lo que sería fácilmente entendido por un experto en la técnica.

El análisis de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras para el análisis de difracción de rayos X se prepararon extendiendo la muestra en una capa fina sobre el soporte de muestras y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopio. Por ejemplo, la muestra puede haber sido molida a un polvo fino con mortero, o con portaobjetos de vidrio para microscopio para muestras de cantidades limitadas. Las muestras se ejecutaron en una de las tres configuraciones: portamuestras de masa circular, una placa de fondo cero de cuarzo, o montaje en fase caliente (montaje similar a una placa de fondo cero).

Los patrones de difracción se recogieron utilizando un difractómetro Inel G3000 equipado con un monocromador de germanio de haz incidente para proporcionar radiación de Cu-K α_1 . El generador de rayos X se hizo funcionar a una tensión de 40 kV y una corriente de 30 mA. El Inel G3000 está equipado con un detector sensible a la posición que monitoriza todos los datos de difracción de forma simultánea. El detector se calibró recogiendo el haz directo atenuado durante siete segundos en intervalos de 1 grado a través de un rango de 90 grados dos theta. La calibración se comprueba con un patrón de referencia de posición de línea de silicio (640c NIST). Las muestras se colocaron en un portamuestras de aluminio y se nivelaron con un portaobjetos de vidrio.

Alternativamente, la difracción de rayos X de polvo se puede realizar utilizando un difractómetro Rigaku Miniflex (30 kV y 15 mA, fuente de rayos X: Cu; Rango: 2,00 a 40,00° Dos Theta; Velocidad de barrido: 1-5 grados/minuto) o un difractómetro Scintag X1 o X2 (tubo de rayos X de enfoque normal de 2 kW, ya sea con un detector de nitrógeno líquido o de estado sólido de germanio refrigerado Peltier; 45 kV y 40 mA, fuente de rayos X: Cu; Rango: 2,00 a 40,00° Dos Theta; Velocidad de Barrido: 1-5 grados/minuto)

Las posiciones de los picos características del patrón de difracción de rayos X referidos en términos de posiciones angulares (dos Theta) con una variabilidad permitida de $\pm 0,20^\circ$. Se desea utilizar la variabilidad de $\pm 0,10^\circ$ cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X de polvo. En la práctica, si a un pico del patrón de difracción de un patrón se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta), que es la posición del pico medido $\pm 0,20^\circ$ y a un pico del patrón de difracción del otro patrón se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medida $\pm 0,20^\circ$ y si esos rangos de posición del pico se solapan, en ese caso, se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos theta). Por ejemplo, si se determina que un pico del patrón de difracción de un patrón tiene una posición de pico de $5,20^\circ$ con fines de comparación la variabilidad permisible permite que al pico se le asigne una posición en el rango de $5,00^\circ$ - $5,40^\circ$. Si se determina que un pico de comparación del otro patrón de difracción tiene una posición de pico de $5,35^\circ$ y la variabilidad permitida permite que al pico se asigne una posición en el rango de $5,15^\circ$ - $5,55^\circ$, en ese caso, se considera que los dos picos que se comparan tienen la misma posición angular (dos theta) debido a que no hay solapamiento entre los dos rangos de posiciones de los picos.

El análisis de difracción de rayos X de cristal único de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras para análisis de difracción de rayos X se prepararon fijando cristales únicos seleccionados a varillas de vidrio con adhesivo epoxi. Los datos de difracción de rayos X se recogieron utilizando un sistema Bruker SMART con un detector de área APEX (50 kV y 40 mA; fuente de rayos X: Mo). Los datos se recogieron a -100°C .

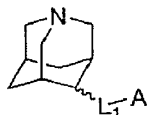
El análisis termogravimétrico de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Se utilizó un aparato de análisis termogravimétrico Mettler Toledo Modelo TGA/SDTA 851e para determinar el cambio de peso frente a la temperatura de la muestra. Los experimentos y análisis se llevaron a cabo con el soporte lógico Mettler STARe. Los parámetros experimentales fueron: peso de la muestra 2-20 mg, colocada en una bandeja de aluminio abierta; velocidad de calentamiento de 10°C por minuto, velocidad de flujo de purgado con N $_2$ de 50 ml por minuto. Las muestras se calentaron de 25°C a 200°C a una velocidad de 10°C por minuto.

Métodos de la invención

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para modular los efectos de los nAChR, y más concretamente los nAChR $\alpha 7$. En particular, los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse para tratar o prevenir trastornos modulados por los nAChR $\alpha 7$. Típicamente, dichos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente los nAChR $\alpha 7$ en un mamífero, preferiblemente mediante la administración de un compuesto o composición de la invención, ya sea solo o combinado con otro agente activo, por ejemplo, como parte

de un régimen terapéutico.

Además, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir afecciones, trastornos o déficits modulados por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ o un receptor nicotínico de acetilcolina tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ donde la afección, trastorno o déficit se selecciona del grupo que consiste en un trastorno de la memoria, trastorno cognitivo, neurodegeneración, o trastorno del desarrollo neurológico, o una combinación de los mismos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente adecuada de un compuesto de fórmula (I),



(I);

o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde L_1 es $-O-$ o $-NR_a-$; A es $-Ar_1-$, $-Ar_2-L_2-Ar_3$ o $Ar_4-L_3-Ar_5$; Ar_1 es arilo o heteroarilo; Ar_2 es arilo o heteroarilo monocíclico; Ar_3 es arilo o heteroarilo; Ar_4 es un heteroarilo bicíclico; Ar_5 es arilo o heteroarilo; L_2 es un enlace, $-O-$, $-NR_a-$, $-CH_2-$, $-C(O)NR_a-$; L_3 es un enlace, $-O-$, $-NR_a-$ o $-CH_2-$; y R_a es hidrógeno o alquilo.

La invención también contempla el método para tratar o prevenir una afección o trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ que comprende la etapa de administrar un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección o trastorno se selecciona de un trastorno de la memoria, trastorno cognitivo, neurodegeneración, y el trastorno del neurodesarrollo.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una afección o trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ que comprende la etapa de administrar un compuesto de la fórmula (I), en donde la condición o trastorno se selecciona entre el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la esquizofrenia, la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la disminución de la función del SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico y el dolor inflamatorio.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una afección o trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ que comprende la etapa de administrar un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección o trastorno es la esquizofrenia.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una afección o trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ que comprende la etapa de administrar un compuesto de la fórmula (I) combinado con un antipsicótico atípico.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una afección o trastorno modulado por un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ que comprende la etapa de administrar un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección o trastorno es la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la cicatrización de heridas, más concretamente circulación alrededor de una oclusión vascular, la necesidad de un nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, isquemia, inflamación, particularmente aquellas asociadas con la artritis reumatoide, la cicatrización de heridas, y otras complicaciones asociadas con la diabetes.

La invención también contempla un método para tratar o prevenir una afección o trastorno modulado por los receptores de acetilcolina nicotínicos tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ que comprende la etapa de administrar un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección o trastorno se selecciona de un grupo de trastornos en los que están implicados receptores nicotínicos tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. Estos incluyen el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la esquizofrenia, la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la inflamación, la artritis de diversos tipos, el cese del hábito de fumar, el síndrome de abstinencia nicotínica, la lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor artrósico, estados de dolor crónico neuropático e inflamatorio.

Los compuestos para el método de la invención, incluyendo pero no limitados a los especificados en los ejemplos o denominados específicamente de otro modo, pueden modular, ya menudo poseen una afinidad por, nAChR, y más concretamente nAChRs $\alpha 7$. Como ligandos de nAChRs $\alpha 7$, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el

tratamiento o la prevención de una serie de enfermedades o afecciones mediadas por nAChR $\alpha 7$. Ciertos compuestos de la invención incluye, además de la afinidad por los nAChR $\alpha 7$, afinidad por los nAChR $\alpha 4\beta 2$,

Por ejemplo, se ha demostrado que los nAChR $\alpha 7$ desempeñan un papel importante en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E. D., *J. Neurobiol* 53: 633-640, 2002). Como tales, los ligandos de $\alpha 7$ son adecuados para el tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con la memoria y/o la cognición incluyendo, por ejemplo, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy y la demencia asociada con síndrome de Down, así como déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Además, se ha demostrado que los nAChR que contiene $\alpha 7$ están implicados en los efectos citoprotectores de la nicotina tanto in vitro (Jonnala, R. B. y Buccafusco, J. J., *J. Neurosci. Res.* 66: 565-572, 2001) como in vivo (Shimohama, S. et al., *Brain Res* 779: 359-363, 1998). Más concretamente, la neurodegeneración subyace a varios trastornos progresivos del SNC, incluyendo, pero no limitados a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como la disminución de la función del SNC resultante de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, el deterioro de la función de los nAChR $\alpha 7$ por los péptidos beta amiloides ligado a la enfermedad de Alzheimer ha sido implicado como un 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). Los ligandos selectivos de $\alpha 7$ pueden influir en las rutas neuroprotectoras que conducen a la disminución de la fosforilación de la proteína tau, cuya hiperfosforilación se requiere para la formación de ovillos neurofibrilares en diversas patologías relacionadas con tau tales como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias diferentes (Bitner et al., *Soc. Neuroscience*, 2006 abst 325,6). Se ha demostrado que la activación de nAChR $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., *J. Biol. Chem.* 276: 13541-13546, 2001). Como tales, los ligandos selectivos que mejoran la actividad $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

Los nAChR $\alpha 7$ también han sido implicados en aspectos del neurodesarrollo, por ejemplo la neurogénesis del cerebro. (Falk, L. et al., *Developmental Brain Research* 142: 151-160, 2003; Tsuneki, H., et al., *J. Physiol. (Londres)* 547: 169-179, 2003; Adams, C.E., et al., *Developmental Brain Research* 139: 175-187, 2002). Como tales, los nAChR $\alpha 7$ pueden ser útiles para prevenir o tratar afecciones o trastornos asociados con una alteración del neurodesarrollo, por ejemplo la esquizofrenia. (Sawa A., *Mol. Med.* 9:3-9, 2003).

Se ha demostrado que varios compuestos con elevada afinidad por los receptores nicotínicos neuronales $\alpha 4\beta 2$ (RNN) mejoran el rendimiento de atención y cognitivo en modelos preclínicos que son relevantes para el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), una enfermedad caracterizada por síntomas principales de hiperactividad, falta de atención, e impulsividad. Por ejemplo, ABT-418, un agonista completo en los RNN $\alpha 4\beta 2$ es eficaz en una variedad de modelos de cognición preclínicos. Se demostró que ABT-418 administrado por vía transdérmica en un ensayo clínico controlado en 32 adultos era eficaz en el tratamiento de TDAH en general, y de déficits de atención/cognitivos en particular (Wilens, T.E.; Biederman, J.; Spencer, T. J.; Bostic, J.; Prince, J.; Monuteaux, M.C.; Soriano, J.; Fince, C.; Abrams, A.; Rater, M.; Polisner, D. *The American Journal of Psychiatry* (1999) 156 (12), 1931-1937). Del mismo modo, ABT-418 mostró una señal de eficacia en una prueba piloto de la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que ABT-089, un agonista parcial selectivo $\alpha 4\beta 2$, en modelos animales de roedores y primates mejora la atención, el aprendizaje y el déficit de memoria. ABT-089 y otro agonista de $\alpha 4\beta 2$, isproniclina han demostrado eficacia en pruebas clínicas piloto. Además de la cognición, los compuestos que interactúan con los nAChR $\alpha 4\beta 2$ tales como ABT-594 y otros también son eficaces en modelos preclínicos y clínicos de dolor. Como tales, los ligandos que modulan la actividad tanto de $\alpha 7$ como de $\alpha 4\beta 2$ pueden tener un espectro más amplio de eficacia terapéutica en estados de enfermedad tales como los que implican déficits cognitivos y de atención, dolor, enfermedades neurodegenerativas y otros.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por alteraciones en la percepción, la cognición y las emociones. Evidencia significativa implica la participación de los nAChR $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., *Mol. Med* 9:3-9, 2003; Leonard, S. *Eur. J. Pharmacol.* 393:237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (filtrado) son una de las señas de identidad de la esquizofrenia. Estos déficits pueden normalizarse mediante ligandos nicotínicos que operan en el nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., *Schizophrenia Bull.* 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., *Psychopharmacology* 136:320-327, 1998). Estudios más recientes han demostrado que la estimulación del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ también contribuye a los efectos de la nicotina en el modelo DBA/2 de ratón de la filtrado sensorial (Radek et al., *Psychopharmacology* (Berl). 2006 187: 47-55, Por lo tanto, ligandos de $\alpha 7$ y $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$ demuestran potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

La angiogénesis, un procedimiento implicado en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, es importante en funciones sistémicas beneficiosas, tales como la cicatrización de heridas, la vascularización de injertos de piel, y la mejora de la circulación, por ejemplo, el aumento de la circulación alrededor de una oclusión vascular. Se ha

demostrado que agonistas de nAChR no selectivos tales como la nicotina estimulan la angiogénesis (Heeschen, C: et al., Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Se ha demostrado que la mejora de la angiogénesis implica la activación del nAChR $\alpha 7$ (Heeschen, C. et al., J. Clin. Invest. 110: 527-536, 2002). Por ejemplo, la mejora de las afecciones relacionadas con la inflamación, la isquemia, la isquemia cardíaca, y la cicatrización de heridas, por ejemplo en personas diabéticas, se ha asociado con la actividad de nAChR $\alpha 7$ (Jacobi, J., et al., Am. J. Patol. 161: 97-104, 2002). Por lo tanto, los ligandos de nAChR que son selectivos para el subtipo $\alpha 7$ ofrecen una mejora del potencial para estimular la angiogénesis con un mejor perfil de efectos secundarios.

Una población de nAChR $\alpha 7$ o $\alpha 4\beta 2$ en la médula espinal modula la transmisión de la neurotransmisión que se ha asociado con los efectos analgésicos de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M y Changeux, J. -P. PNAS 98:2803-2807, 2001). Los nAChR $\alpha 7$ y/o los ligandos de $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$ demuestran potencial terapéutico para el tratamiento de los estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como los estados de dolor crónico incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático. Por otra parte, los nAChR $\alpha 7$ son expresados en la superficie de macrófagos primarios que están implicados en la respuesta inflamatoria, y esa activación del receptor $\alpha 7$ inhibe la liberación de TNF y otras citoquinas que desencadenan la respuesta de inflamación (Wang, H. et al., Nature 421: 384-388, 2003). Por lo tanto, los ligandos selectivos $\alpha 7$ demuestran potencial para el tratamiento de afecciones que implican inflamación incluyendo aquellas asociadas con diversas formas de artritis.

La reacción del acrosoma de los espermatozoides de los mamíferos es un procedimiento de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por los espermatozoides. Se ha demostrado que la activación de un nAChR $\alpha 7$ en el espermatozoide es esencial para la reacción acrosómica (Son, J. H. y Meizel, S. Biol. Reproducción. 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos de $\alpha 7$ demuestran utilidad para el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

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

El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia a menudo limita la capacidad de los pacientes para funcionar normalmente, un síntoma no tratado adecuadamente mediante los tratamientos comúnmente disponibles, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico. (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Tal déficit cognitivo se ha vinculado a la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular, con la disminución de la actividad en los receptores $\alpha 7$, (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Por lo tanto, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proporcionar un tratamiento útil para mejorar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que están siendo tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, la combinación de un ligando de nAChR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico ofrecería una mejora de la utilidad terapéutica. Los ejemplos específicos de los 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 ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del compuesto o los compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y el estado e historia médica previa del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, está dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores u otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención se puede emplear en forma pura o, cuando existan tales formas, en forma de sal, éster, amida, o profármaco farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se vaya a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados de forma combinada o coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está muy dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

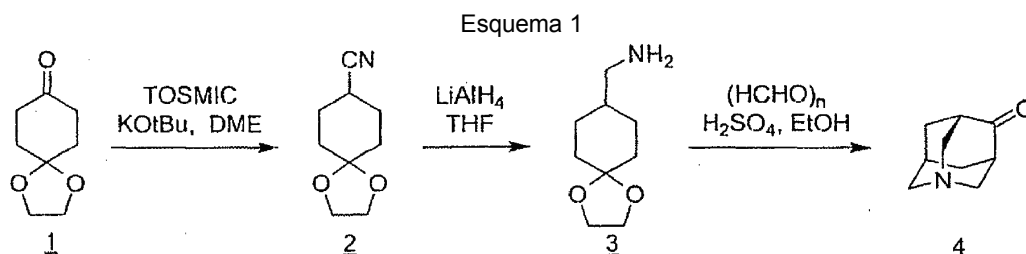
La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a seres humanos o animales inferiores varía de aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,10 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede ser dividida en múltiples dosis con fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Métodos para preparar compuestos de la invención

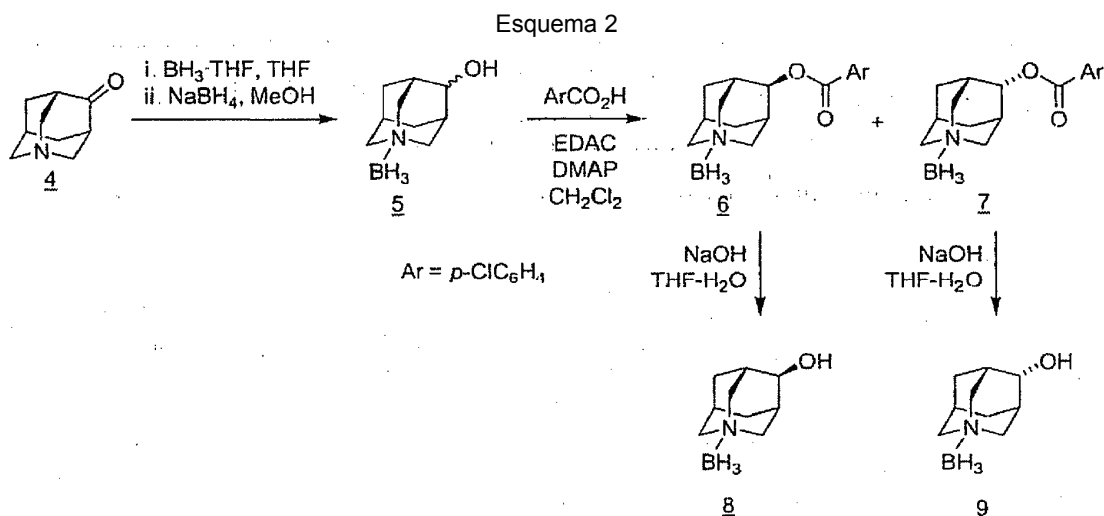
Según se utilizan en las descripciones de los esquemas y los ejemplos, se pretende que ciertas abreviaturas tengan siguientes significados: Bu para butilo; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; DMF para dimetilformamida; DME para 1,2-dimetoxietano; EDAC para hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, Et para etilo; EtOAc para acetato de etilo; eq. para equivalentes; HOBT para hidroxibenzotriazol; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; mCPBA para ácido *m*-cloroperbenzoico; Me para metilo; MeOH para metanol; OAc para acetoxi; OTf para trifluorometanosulfonato; Pd/C para el paladio sobre carbono; Ph para fenilo; THF para tetrahidrofurano; y TLC para cromatografía en capa fina.

Las reacciones ilustradas en los esquemas se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Las transformaciones descritas pueden requerir la modificación del orden de las etapas sintéticas o la selección de un esquema de procedimiento concreto sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención, dependiendo de la funcionalidad presente en la molécula.

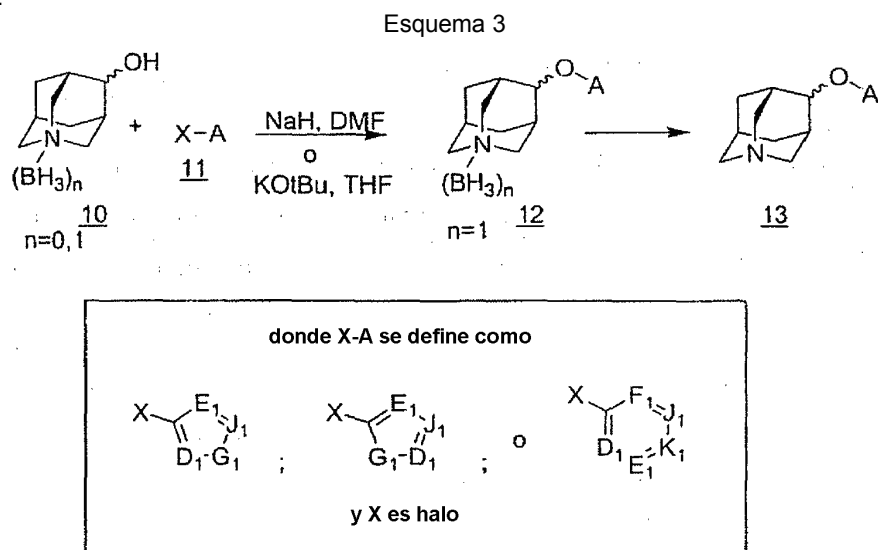
Se pueden utilizar grupos protectores de nitrógeno para la protección de grupos amina presentes en los compuestos descritos. Tales métodos y algunos grupos protectores de nitrógeno adecuados, son descritos por Greene y Wuts (Protective Groups in Organic Syntesis, Wiley and Sons, 1999). Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo, y trifluoroacetilo. Más concretamente, el grupo protector Boc se puede eliminar mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los grupos protectores Cbz y Bn se pueden eliminar mediante hidrogenación catalítica. Los grupos protectores de acetilo y trifluoroacetilo pueden ser eliminados mediante un ion hidróxido.



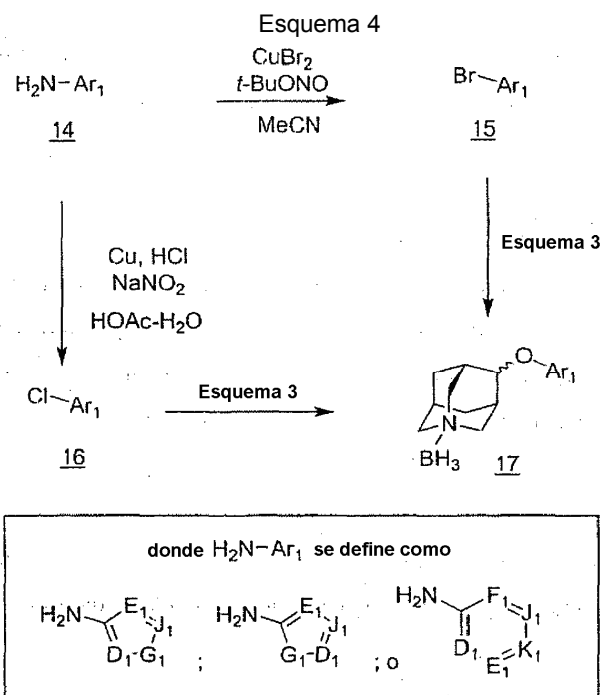
Como se indica en el Esquema 1, el compuesto de fórmula 1 (disponible comercialmente de Aldrich Chemical Co., [4746-97-8]) cuando se trata con isocianuro de tosilmetilo (TOSMIC, disponible comercialmente de Aldrich Chemical Co., [36635-61-7]) en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio en un disolvente tal como dimetil éter de etilenglicol proporcionará el compuesto de fórmula 2. El compuesto de fórmula 2 cuando se trata con hidruro de litio y aluminio en THF proporcionará el compuesto de fórmula 3. Compuesto de fórmula 3 cuando se trata con paraformaldehído junto con ácido sulfúrico en etanol proporcionará el compuesto de fórmula 4 (1-azaadamantan-4-ona). Una descripción adicional de la síntesis se puede encontrar en Synthesis, 1992, 1080, Becker, D. P; Flynn, D. L.



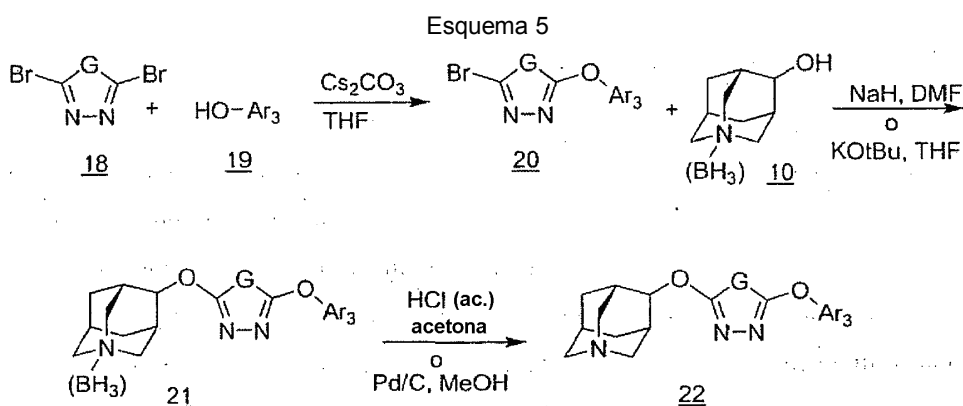
5 Como se indica en el Esquema 2, los compuestos de fórmula 4 (1-azaadamantan-4-ona) cuando se tratan con complejo de borano-THF en THF proporcionarán la amina complejada con borano, que cuando se trata adicionalmente con un agente reductor tal como borohidruro sódico en metanol proporcionará compuestos de fórmula 5 que consisten en una mezcla de isómeros (*r*) y (*s*). El compuesto de fórmula 5 puede ser tratado adicionalmente de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 3-11 para obtener una mezcla (*rs*) del compuesto de fórmula (I), o la mezcla se pueden separar en los isómeros (*r*) o (*s*) individuales y después tratar de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 3-11 para generar un único isómero (*r*) o (*s*) de los compuestos de fórmula (I). Para efectuar la separación del isómero (*r*) del isómero (*s*), el tratamiento del compuesto de fórmula 5 con reactivos tales como un ácido benzoico sustituido (por ejemplo ácido para-clorobenzoico) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC) en presencia de 4-dimetil aminopiridina en un disolvente, tal como diclorometano, proporcionará compuestos de fórmula 6 y 7. La mezcla de los compuestos de fórmula 6 y 7 se puede separar a través del uso de procedimientos cromatográficos conocidos por los expertos en la técnica. Los isómeros individuales, el compuesto de fórmula 6 o el compuesto de fórmula 7, cuando se tratan adicionalmente con hidróxido de sodio en una mezcla de THF y agua proporcionarán el compuesto de fórmula 8 o el compuesto de fórmula 9, respectivamente.



20 Como se indica en el Esquema 3, los compuestos de fórmula 10, que pueden ser o bien la mezcla de compuestos de fórmula 8 y 9 o bien los isómeros individuales representados por el compuesto de fórmula 8 o el compuesto de fórmula 9 o la amina libre correspondiente que carece del grupo borano, cuando se trata con hidruro de sodio en DMF, terc-butóxido de potasio, o bis(trimetilsililamido) de potasio, en THF o DMSO seguido de tratamiento con compuestos de fórmula 11, en donde X es cloro, bromo, flúor o yodo y A se define como para los compuestos de fórmula (I), y más concretamente para Ar₁ de los compuestos de fórmula (II) o de manera similar Ar₂ de los compuestos de fórmula (III), proporcionarán compuestos de fórmula 12. Los compuestos de fórmula 12 cuando se tratan con ácido clorhídrico acuoso en acetona o con paladio sobre carbono en metanol proporcionarán compuestos de fórmula 13 que son representativas de los compuestos de la invención.

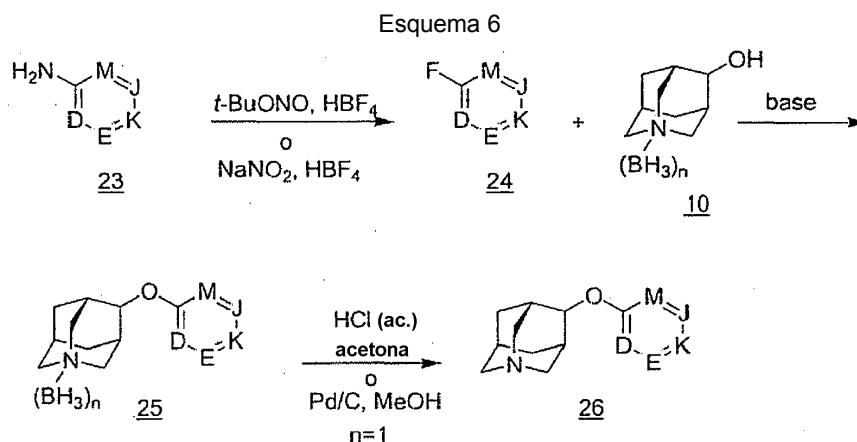


5 Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de fórmula 15 y 16 representan cada uno compuestos de fórmula A-X, en donde A es Ar_1 y se define en la fórmula (I) y X es cloro o bromo. Los compuestos de fórmula 15 y de fórmula 16 se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula H_2N-Ar_1 como se indica. Los compuestos de fórmula H_2N-Ar_1 (fórmula 14) en donde D_1 , E_1 , F_1 , J_1 y K_1 son cada uno independientemente $-CR_{1a}$ o N, G es $-O-$, $-NR_{1a}$ o $-S-$, R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, nitro o $-NR_bR_c$, R_{1a} es hidrógeno o alquilo, R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo o alquilcarbonilo, y n es 0, 1, 2 o 3 para los grupos que se muestran en el Esquema 4, cuando se tratan con bromuro cuproso y nitrito de terc-butilo en acetonitrilo proporcionarán los compuestos de fórmula 15. Alternativamente, los compuestos de fórmula 14, en donde Ar_1 se define como antes en el Esquema 4 cuando se tratan con polvo de cobre, ácido clorhídrico acuoso, nitrito de sodio en una solución de ácido acético acuoso proporcionarán los compuestos de fórmula 16. Por otra parte, cuando cualquiera de los compuestos de fórmula 15 o compuestos de fórmula 16 se someten a las condiciones establecidas en el Esquema 3 se proporcionarán los compuestos de fórmula 17 que son representativos de los compuestos de la invención que contienen un grupo A que se define como Ar_1 o Ar_2 en la fórmula (I).



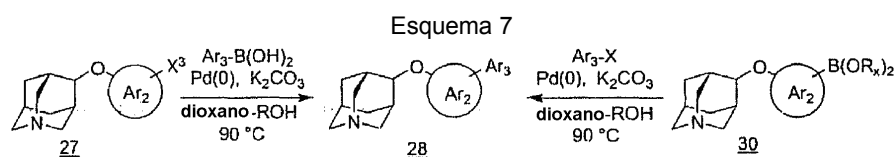
20 Como se indica en el Esquema 5, los compuestos de fórmula 18, en donde G es $-O-$, NR_{1a} , o $-S-$, y R_{1a} es hidrógeno o alquilo, cuando se tratan con compuestos de fórmula 19, en donde Ar_3 se define como para los compuestos de fórmula (I), en presencia de carbonato de cesio y un disolvente tal como, pero no limitado a, THF proporcionarán los compuestos de fórmula 20, que son representativos de los compuestos de fórmula A-X, (compuestos de fórmula 11), descritos en el Esquema 3, en donde A es $-Ar_2-L_2-Ar_3$ como se define en la fórmula (I). Cuando los compuestos de fórmula 20 y los compuestos de fórmula 10 son tratados de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 3, se obtienen los compuestos de fórmula 21 obtienen. Cuando los compuestos de fórmula 21 se tratan con ácido clorhídrico acuoso en acetona o con paladio sobre carbono en metanol, se obtienen los compuestos de fórmula 22

que son representativos de los compuestos de la invención que contienen un grupo A que se define como $-\text{Ar}_2\text{-L}_2\text{-Ar}_3$ en la fórmula (I).



Como se indica en el Esquema 6, los compuestos de fórmula 23, en donde D, E, J, K y M son cada uno independientemente $-\text{CR}_{2a}$, $-\text{CX}^2$, o $-\text{N}$, X^2 es halo, haloalquilo, ciano, nitro o, cuando se tratan con cualquiera de nitrito de terc-butilo y ácido tetrafluorobórico, o nitrito de sodio y ácido tetrafluorobórico, proporcionarán los compuestos de fórmula 24. Los compuestos de fórmula 24 cuando se tratan con los compuestos de fórmula 10 en presencia de una base tal como, pero no limitada a, cualquiera de hidruro de sodio en DMF, terc-butóxido de potasio en THF o bis(hexametildisililamina) de potasio en THF proporcionarán los compuestos de fórmula 25. Los compuestos de fórmula 25 cuando se tratan con ácido clorhídrico acuoso en acetona o con paladio sobre carbono en metanol proporcionarán los compuestos de fórmula 26, que son representativos de los compuestos de la invención.

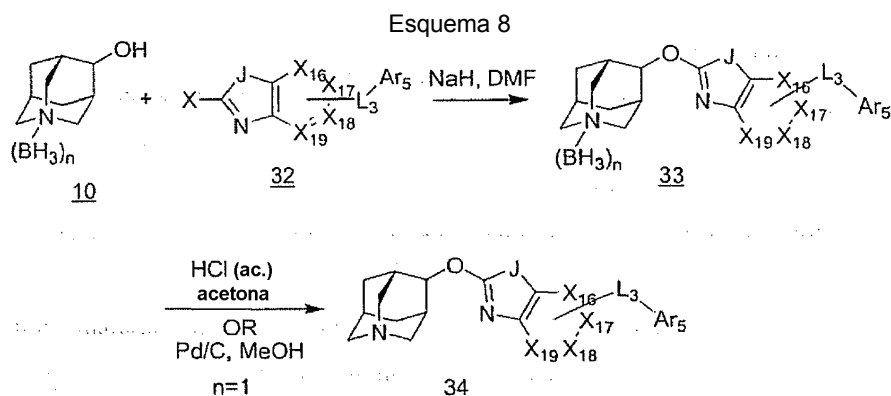
15



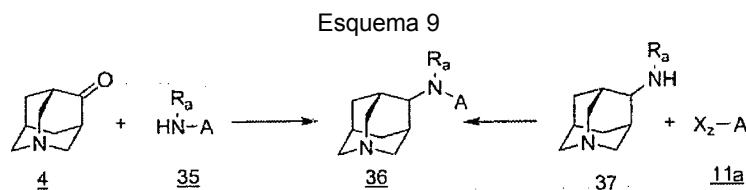
Como se indica en el Esquema 7, los compuestos de fórmula 27, en donde Ar_2 se define en la fórmula (I) y X^3 es halo o $-\text{O}$ -trifluorometanosulfonilo, que se pueden obtener de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 3, 4, o 6, cuando se calientan en la presencia de $\text{Ar}_3\text{-B(OH)}_2$, un catalizador de paladio, como es conocido para un experto en la técnica, y carbonato de potasio en un disolvente tal como, pero no limitado a, una mezcla de dioxano y agua o un disolvente alcohólico tal como etanol bajo condiciones de calentamiento, proporcionarán los compuestos de fórmula 28 que son representativos de los compuestos de la invención, en donde A es $-\text{Ar}_2\text{-L}_2\text{-Ar}_3$, y L_2 es un enlace. Alternativamente, los compuestos de fórmula 30, que contienen un ácido borónico o un éster de ácido borónico, en donde R_x es hidrógeno o alquilo, que pueden ser obtenidos de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria, cuando se tratan con $\text{Ar}_3\text{-X}$, en donde Ar_3 se define en la fórmula (I) y X es cloro, bromo o $-\text{O}$ -trifluorometanosulfonilo en presencia de un catalizador de paladio como es conocido por un experto en la técnica y carbonato de potasio en una mezcla de disolventes tales como, pero no limitados a, una mezcla de dioxano y un disolvente alcohólico, por ejemplo etanol, bajo condiciones de calentamiento también proporcionarán los compuestos de fórmula 28.

25

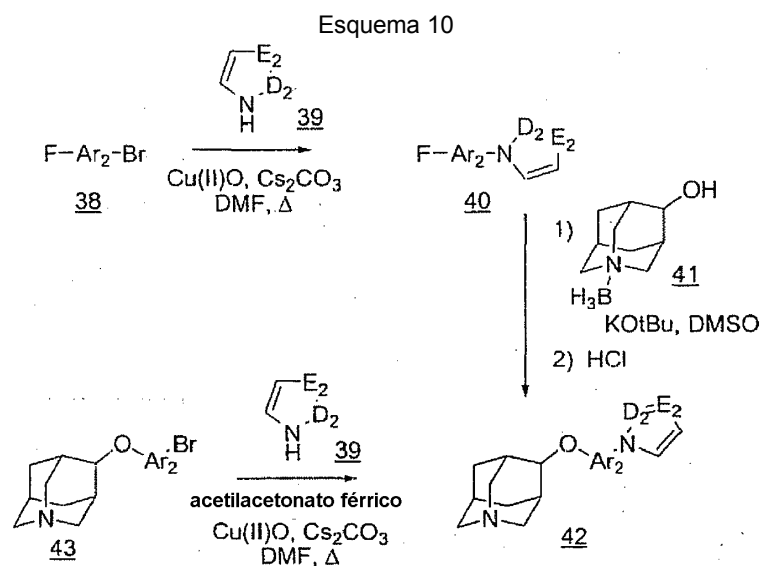
30



Como se indica en el Esquema 8, los compuestos de fórmula 10 cuando se tratan con los compuestos de fórmula 32, en donde X es cloro, bromo, o yodo, J es -O- o -S-, y X₁₆-X₁₉, L₃ y Ar₅ se definen como para los compuestos de fórmula (IV) en presencia de hidruro de sodio en DMF proporcionarán los compuestos de fórmula 33. Los compuestos de fórmula 33 cuando se tratan con ácido clorhídrico acuoso en acetona o con paladio sobre carbono en metanol proporcionarán los compuestos de fórmula 34 que son representativos de los compuestos de la invención en donde A es -Ar₄-L₃-Ar₅.

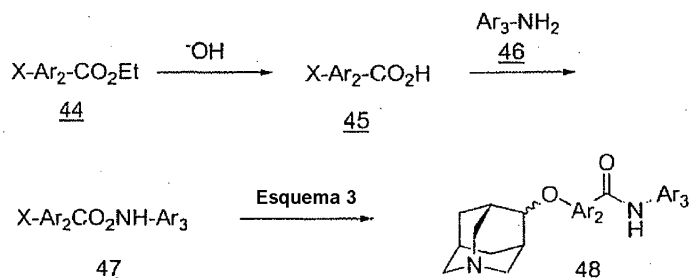


Como se indica en el Esquema 9, los compuestos de fórmula 4 cuando se tratan con los compuestos de fórmula 35 y un agente reductor tal como, pero no limitado a, triacetoxiborohidruro de sodio proporcionarán los compuestos de fórmula 36. Las condiciones típicas para esta transformación incluyen la agitación del compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 35 en un disolvente tal como THF en presencia de ácido acético glacial y/o sulfato de magnesio seguido de la adición del agente reductor. Alternativamente, los compuestos de fórmula 36, que pueden ser obtenidos a partir de la aminación reductora de compuestos de fórmula 4 con la amina de fórmula R_a-NH₂, se pueden tratar adicionalmente con los compuestos de fórmula A-X_z (compuesto 11a) en donde A se define como en la fórmula (I) y X_z es halo o -OTf en presencia de un catalizador de paladio tal como pero no limitado a, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como, pero no limitada a, carbonato de sodio también proporcionarán compuestos de fórmula 36 que son representativos de los compuestos de la invención, en donde L₁ es -NR_a- en los compuestos de fórmula (I).



Como se indica en el Esquema 10, los compuestos de fórmula 38, en donde Ar_2 , E_2 , y D_2 se definen como para los compuestos de fórmula (III), cuando se tratan con los compuestos de fórmula 39, óxido de cobre(II), y una base como carbonato de cesio calentado en un disolvente tal como DMF suministran los compuestos de fórmula 40. El tratamiento de los compuestos de fórmula 41 con una base tal como t-butóxido potásico en un disolvente como dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano, a continuación reacción con los compuestos de fórmula 40, y posterior tratamiento con un ácido clorhídrico en acetona proporcionan los compuestos de fórmula 42. Alternativamente, los compuestos de fórmula 42 se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula 43 mediante tratamiento con compuestos de fórmula 39 en presencia de acetilacetato férrico, óxido de cobre (II), una base como carbonato de cesio y calentamiento en un disolvente como DMF.

Esquema 11



Como se indica en el Esquema 11, los ésteres de fórmula 44, en donde Ar_2 se define para los compuestos de fórmula (III) y X es halógeno, cuando se tratan con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio en un disolvente tal como una mezcla de agua y etanol a una temperatura en el intervalo de 25 a 40°C durante 30 minutos a 2 horas proporcionan los compuestos de fórmula 45. Los compuestos de fórmula 45 se pueden acoplar a los compuestos de fórmula 46 bajo condiciones de formación de enlace de amida conocidas por un experto en la técnica para proporcionar los compuestos de fórmula 47. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 45 se pueden combinar con los compuestos de fórmula 46, hidroxibenzotiazol, dimetilaminopiridina, y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en un disolvente, tal como piridina, para proporcionar los compuestos de fórmula 47. Alternativamente, los compuestos de fórmula 45 se pueden convertir en el correspondiente cloruro de ácido por medio de reacción en cloruro de tionilo puro. Los cloruros de ácido se puede hacer reaccionar con los compuestos de fórmula 46 en presencia de una base, tal como trietilamina, en diclorometano a o cerca de la temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de fórmula 47. Los compuestos de fórmula 47 se pueden convertir en los compuestos de fórmula 48 utilizando las condiciones descritas en el Esquema 3,

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (VII) en donde el azaadamantano existe como un N-óxido por medio de tratamiento con un agente oxidante. Los ejemplos del agente oxidante incluyen, pero no se limitan a, peróxido de hidrógeno acuoso y ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetonitrilo, agua, diclorometano, acetona o una mezcla de los mismos, preferiblemente una mezcla de acetonitrilo y agua, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 días.

Los compuestos e intermedios de la invención pueden ser aislados y purificados mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de los métodos convencionales para el aislamiento y la purificación de los compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizada con grupos alquilsilano, mediante recristalización a temperatura alta o baja con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía en capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación al vacío y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", quinta edición (1989), por Furniss, Hannaford, Smit y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la invención tienen al menos un nitrógeno alcalino mediante el cual el compuesto se puede tratar con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto se puede hacer reaccionar con un ácido para proporcionar la sal deseada. La sal se puede recoger mediante cualquier medio adecuado. Los ejemplos de los ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero no se limitan a ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, o hidroxibutírico, canforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y similares. Las sales preferidas pueden incluir, pero no se limitan a, p-toluenosulfonato, L-bitartrato, dihidrogenofosfato, bisuccinato, hidrocloreuro, dihidrogenocitrato, y monohidrogenocitrato. Las sales citrato son más preferidas.

Los compuestos de la invención y los procedimientos para la preparación de compuestos para el método de la invención se comprenderán mejor mediante la referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que sean una

ilustración y no una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

5 Método A: Eterificación

Una solución de complejo de 1-azaadamantan-4-ol *N*-borano (1 eq.) y un haluro de heteroarilo (1,1 eq.) en DMF anhidra (0,5-1 M) se enfrió a entre -20 y 0°C y se trató con hidruro de sodio (1,5 equiv; 95%, Aldrich). Después de 15 minutos, se retiró el baño refrigerante y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente. Cuando se consumió el complejo de 1-azaadamantan-4-ol *N*-borano según se determinó mediante análisis por TLC (generalmente 1-2 horas), la mezcla se diluyó con agua y se agitó durante 1 hora. El producto sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

15 Método B: Eterificación

Una solución de 1-azaadamantan-4-ol (o complejo de 1-azaadamantan-4-ol *N*-borano, 1 eq.) y un haluro de heteroarilo (1,1 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (~ 0,5 M) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con *tert*-butóxido de potasio en THF (1,0 M; 1 eq.; Aldrich), gota a gota. El baño de hielo se retiró, y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente durante la noche. Después de diluir con agua, la mezcla se extrajo con cloroformo (3 x) y los extractos combinados se purificaron mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH-CHCl₃ al 5-10% que contenía NH₄OH al 1%) para proporcionar el producto deseado.

25 Método C: Desboronación ácida

Una suspensión del complejo de 1-azaadamantano *N*-borano (1 eq.) en acetona (~ 0,5 M) se enfrió a 0°C y se trató con HCl 3 N (4 eq.). Después de 15 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó hasta que se consumió el complejo de borano según se verificó mediante TLC (los complejos de borano pueden ser visualizados con tinción de KMnO₄ alcalina). El pH de la solución se ajustó con NaOH 5 N a - pH 10, se extrajo con cloroformo (3 x) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía instantánea [cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados Análogix, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo] o mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5µ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente al 5-95% a lo largo de 22 minutos de acetonitrilo en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para proporcionar el producto deseado en forma de su base libre. (Stotter, P. L.; Friedman, M. D.; Dorsey, G. O.; Shield, R. W.; Williams, R. F.; Minter, D., E. Heterociclos 1987, 25, 251)

Método D: Desboronación catalizada por Pd/C

40 Una solución del complejo de 1-azaadamantano *N*-borano en metanol se trató con paladio sobre carbono al 10% (~10% en peso; Aldrich) hasta que se consumió el material de partida como se indica mediante TLC o HPLC (generalmente durante la noche) En algunos casos, la solución se calentó brevemente a 50°C para acelerar la reacción. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto se purificó mediante cromatografía instantánea [cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados Análogix, gradiente 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo] o mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5µ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente al 5-95% durante 22 minutos de acetonitrilo en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para proporcionar el producto deseado.

50 Método E. Acoplamiento de Suzuki

Un matraz con un tapón con septum se cargó con el haluro de heteroarilo que contenía azaadamantano (1 eq.), un ácido heteroaril-borónico o éster heteroaril-boronato (2 eq.), carbonato de potasio (4 eq.), y tetrakis(trifenilfosfina) - paladio(0) (0,04 eq.; Strem). El matraz se tapó, se evacuó, se purgó con nitrógeno, y se cargó con la mezcla disolvente de 1,4-dioxano-agua (3:1; - 0,1 M del haluro), añadido a través del septum. Después, la mezcla se calentó a 90°C durante 3-8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5 µ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentraron a vacío, se diluyeron con metanol o acetato de etilo, y se filtraron para proporcionar el producto deseado.

Método F. Acoplamiento de Suzuki anhidro

Un matraz con un tapón con septum, se cargó con el haluro de heteroarilo (1 eq.), un ácido heteroaril-borónico o

éster heteroarilo-boronato- (2 eq.), carbonato de potasio (3 eq.), [complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con CH_2Cl_2 (0,2 eq.; Aldrich) y 1,4-dioxano anhidro-etanol (1:1; 0,1 M del haluro). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en columna [Waters® XTerra RP18, 5 μ , 30 \times 100 mm, velocidad de 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M de flujo, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentraron a vacío, se diluyeron con metanol o acetato de etilo, y se filtraron para proporcionar el producto deseado en forma de una base libre.

10 Método G. Acoplamiento de Suzuki asistido por Microondas

En un tubo de reacción de microondas se combinaron el haluro de heteroarilo (~ 0,1 mmoles), el ácido heteroarilo-borónico o éster heteroaril-boronato (3 eq.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq.; Aldrich), y bifenil-2-ildiciclohexilfosfano (0,03 eq.; Stem), seguido de los disolventes 1,4-dioxano (1,0 mL), etanol (1,0 mL), y carbonato de sodio acuoso (1,0 M; 1,0 mL). El tubo se cerró herméticamente, y la reacción se calentó a 150°C a 300 W durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con Na_2CO_3 al 5% y se extrajo con CHCl_3 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el material resultante se purificó mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5 μ , 30 \times 100 mm, velocidad de 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para proporcionar el producto en forma de su base libre. Alternativamente, el producto se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones ácidas [columna XTerra RP18 Waters®, 5 μ , 30 \times 100 mm, velocidad de 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-50% en TFA ac. al 0,1%] para proporcionar la sal trifluoroacetato.

25 Método H. Formación de Sal

Una solución en agitación rápida de la base libre en acetato de etilo-etanol, etanol, o dioxano se trató con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1 eq.; Aldrich; añadido en forma de una solución en acetato de etilo) o ácido fumárico (1 eq. Aldrich; añadido como una solución en metanol) o HCl-dioxano (1-2 eq.; 4 M; Aldrich) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2-16 horas, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para proporcionar el compuesto del título.

Método I: Eterificación

Una solución de 1-azaadamantan-4-ol (o complejo de 1-azaadamantan-4-ol *N*-borano, 1 eq.) y *tert*-butóxido de potasio (1,1 eq.) en dimetilsulfóxido anhidro (~ 0,5 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un haluro de heteroarilo (2,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en una columna de cartucho 60Å Prep-Pak® de 6 micras Waters Nova-Pak® HR C18 (40 \times 100 mm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100% en acetato de amonio acuoso 10 mM lo largo de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para proporcionar el compuesto deseado.

Método J: Desboronación ácida y aislamiento de la sal hidrocioruro

Una suspensión del complejo de 1-azaadamantano *N*-borano (1 eq.) en acetona (~ 0,5 M) se enfrió a 0°C y se trató con HCl 3 N (5-10 eq.). Después de 15 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó hasta que se consumió el complejo de borano según se verificó mediante TLC (los complejos de borano pueden ser visualizados con tinción de KMnO_4 alcalina). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material resultante se disolvió en MeOH (~ 0,1 M) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de MeOH, a continuación, se trituró mediante la adición lenta de éter dietílico/MeOH 9:1 para proporcionar el producto deseado en forma de polvo. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con éter dietílico adicional y se secó en un horno de vacío durante la noche.

55 Método K. Acoplamiento de Suzuki

Un matraz con un tapón con septum, se cargó con el haluro de heteroarilo que contenía azaadamantano (1 eq.), un ácido heteroaril-borónico o éster heteroaril-boronato (1,2 a 2,0 eq.), carbonato de cesio (2,5 eq.), y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,05 eq.). El matraz se tapó, se evacuó, se purgó con nitrógeno, y se cargó con DMF (~ 0,1 M del haluro), añadido a través del septum. Después, la mezcla se calentó a 65°C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa en una columna con cartucho 60Å Prep-Pak® de 6 μm Waters Nova-Pak® HR C18 (40 \times 100 mm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100% en acetato de amonio acuoso 10 mM a lo largo de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para proporcionar el compuesto deseado.

Método L: Eliminación de grupos protectores de ácido lábiles

Una mezcla del compuesto con un grupo protector ácido lábil (por ejemplo tritilo) (1 eq.) en acetona (~ 0,5 M) se enfrió a 0°C y se trató con HCl 3 N (4 eq.). Después de 15 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó hasta que el grupo protector se hubo escindido según se verificó mediante TLC. El pH de la solución se ajustó con NaOH 5 N a ~ pH 10, se extrajo con cloroformo (3 ×), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía instantánea [cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados Análogix, gradiente al 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en cloroformo] o mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Water®, 5µ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/min, gradiente al 5-95% durante 22 minutos de acetonitrilo en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para proporcionar el producto deseado en forma de su base libre.

Ejemplo 1

15 *p*-Toluensulfonato de (4*s*)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 1A

20 4-(6-Cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir de 1-azaadamantan-4-ol (mezcla de diastereómeros 3:2; 150 mg, 0,979 mmoles; véase el documento WO 9215579) y 3,6-dicloropiridazina (182 mg, 1,22 mmoles); Aldrich) de acuerdo con el Método B para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros: EM (DCI/NH₃) m/z = 266 (M + H)⁺,

25 Ejemplo 1B

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

30 Una porción de la mezcla del Ejemplo 1A (100 mg, 0,38 mmoles) se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea (25 g de gel de sílice, gradiente al 2-12% de NH₄OH-MeOH (1:10) en CHCl₃) para proporcionar el compuesto del título en forma de un único estereoisómero: TLC R_f = 0,33 [gel de sílice, NH₄OH-MeOH-CHCl₃(1:12:87)].

35 Ejemplo 1C

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

40 Una porción de la mezcla del Ejemplo 1A (100 mg, 0,38 mmoles) se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea (25 g de gel de sílice, gradiente al 2-12% de NH₄OH-MeOH (1:10) en CHCl₃) para proporcionar el compuesto del título en forma de un único estereoisómero: TLC R_f = 0,28 [gel de sílice, NH₄OH-MeOH-CHCl₃(1:12:87)].

Ejemplo 1D

45 *p*-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 1B (28 mg, 0,075 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,016 g, 0,083 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,65 (s, 1 H), 1,82 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 2,17 (s, 2 H), 2,26 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 3,17 (d, *J* = 12,5 Hz, 4 H), 3,31 (d, *J* = 13,9 Hz, 2 H), 5,55 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H) EM (DCI/NH₃) m/z = 226 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₁₃H₁₆ClN₃O · C₇H₈O₃S · 0,3H₂O: C, 54,18; H, 5,59; N, 9,84; Encontrado: C, 54,16; H, 5,55; N, 9,22,

50

Ejemplo 2

55 *p*-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azabiciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 1C (12 mg, 0,045 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (9,5 mg, 0,049 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,74 (s, 1 H), 2,00 - 2,23 (m, 6 H), 3,02 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 3,51 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,57 (s, 1 H), 7,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 226 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₁₃H₁₆ClN₃O · C₇H₈O₃S: C, 54,85; H, 5,52; N, 9,59; Encontrado: C, 54,46; H, 5,42; N, 9,37.

60

Ejemplo 3

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 1B (31 mg, 0,11 mmoles) y ácido fenilborónico (41 mg, 0,34 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método G, con purificación mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5µ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-50% en TFA ac. al 0,1%] para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,97 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,41 (d, J= 13,2 Hz, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 5,68 (s, 1 H), 7,37 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 3 H), 7,94-8,01 (m, 2 H), 8,12 (d, J= 9,2 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 308 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₁₉H₂₁N₃O · C₂HF₃O₂ · 0,5 H₂O: C, 58,60; H, 5,39; N, 9,76; Encontrado: C, 58,32; H, 4,98; N, 9,62,

Ejemplo 4

Hidrocloreto de (4r)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 1C (50 mg, 0,19 mmoles) y ácido fenilborónico (46 mg, 0,37 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método G, seguido de la conversión en la sal HCl de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,10 - 2,22 (m, 2 H), 2,22 - 2,33 (m, 3 H), 2,66 (s, 2 H), 3,51 (d, J= 12 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,87 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 5,60 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, J= 9,5 Hz, 1 H), 7,47 - 7,60 (m, 3 H), 7,92 - 8,03 (m, 0,2 H), 8,13 (d, J= 9,5 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 308 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₁₉H₂₁N₃O · HCl · 0,3H₂O: C, 65,34; H, 6,52; N, 12,03; Encontrado: C, 65,33; H, 6,47; N, 12,01,

Ejemplo 5

Dihidrocloreto de (4s)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 1B (46 mg, 0,17 mmoles) y ácido 5-indolilborónico (84 mg, 0,52 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método G, seguido de la conversión en la sal dihidrocloreto de acuerdo con Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,01 (d, J= 13,4 Hz, 2 H), 2,25 (s, 1 H), 2,41 (d, J= 13,4 Hz, 2 H), 2,71 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,75 (s, 4 H), 5,63 (s, 1 H), 6,68 (d, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,44 (d, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,90 (d, J= 9,5 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,62 (d, J= 9,5 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 374 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₁H₂₂N₄O · 2HCl · 1,4H₂O: C, 56,74; H, 6,08; N, 12,60; Encontrado: C, 56,74; H, 6,05; N, 12,44,

Ejemplo 6

Dihidrocloreto de (4r)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 1C (31 mg, 0,11 mmoles) y se acopló con ácido 5-indolilborónico (55 mg, 0,34 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método G. Este material se convirtió en la sal dihidrocloreto de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,15 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 2,25 - 2,39 (m, 3 H), 2,69 (s, 2 H), 3,55 (d, J= 11,9 Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,89 (d, J= 12,9 Hz, 2 H), 5,52 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,46 (d, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,78 (m, 2 H), 7,99 (d, J= 9,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 8,72 (d, J= 9,5 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 347 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₁H₂₂N₄O · 2 HCl · H₂O: C, 57,67; H, 5,99; N, 12,81; Encontrado: C, 57,49; H, 5,94; N, 12,56,

Ejemplo 7

Bis(trifluoroacetato) de (4s)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir de la mezcla del producto del Ejemplo 1A (125 mg, 0,470 mmoles) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (171 mg, 0,658 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método G. El estereoisómero deseado se separó mediante HPLC preparativa [Waters® columna XTerra RP18, 5µ, 30x100 mm, velocidad de flujo de 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-50% en TFA ac. al 0,1%] para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,98 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,42 (d, J= 13,6 Hz, 2 H), 2,69 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,73 (s, 4 H), 5,70 (s, 1 H), 7,39 (d, J= 9,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J= 5,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J= 5,4 Hz, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 1 H), 8,03-8,11 (m, 1 H), 8,21 (d, J= 9,5 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 364 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₁H₂₁N₃OS · 1,4C₂HF₃O₂: C, 54,65; H, 4,32; N, 8,03 Encontrado: C, 54,61; H, 4,09; N, 8,04,

Ejemplo 8

Bis(trifluoroacetato) (4r)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La separación de los estereoisómeros en el Ejemplo 7 mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,12 - 2,34 (m, 5 H), 2,67 (s, 2 H), 3,51 (d, J= 12,2 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,88 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 5,61 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=

5,4 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,04-8,09 (m, 1 H), 8,21 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 364$ (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₁H₂₁N₃OS · 1,1C₂HF₃O₂ · 0,25H₂O: C, 56,47; H, 4,62; N, 8,52; Encontrado: C, 56,56; H, 4,33; N, 8,54,

5 Ejemplo 9

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

10 Ejemplo 9A

Complejo de 1-Azaadamantan-4-ol N-borano.

15 Una solución de 1-azaadamantan-4-ona (29 g, 190 mmoles; véase Becker, D. P.; Flynn, D. L. Síntesis 1992, 1080) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató con complejo de borano-THF (1:0 M en THF; 200 mL, 200 mmoles; Aldrich), gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con metanol (1000 mL) y se trató cuidadosamente con borohidruro de sodio (8,8 g, 230 mmoles; Aldrich), manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 5-7°C. La mezcla se agitó durante 2 horas, y a continuación se retiró el baño de hielo y se continuó agitando durante 4 horas. Los componentes volátiles se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en cloroformo (~ 500 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (Analogix 400 g 65 × columna de gel de sílice 220 mm, gradiente de acetato de etilo al 5-95% en hexanos a lo largo de 50 minutos) para proporcionar una mezcla de isómeros 3,7:1,0 inseparable [de acuerdo con la integración de las señales de RMN H¹ (cloroformo-D) a δ 3,96 (t, mayoritario) y δ 3,82 (t, minoritario)] (33 g, 200 mmoles, 100% de rendimiento). La aplicación del producto se puede visualizar en la placa de TLC (gel de sílice) utilizando tinción con KMnO₄.

Ejemplo 9B

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

Ejemplo 9C

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

35 Una solución del producto del Ejemplo 9A (28 g, 170 mmoles; mezcla de diastereómeros 3,2:1,0), 4-clorobenzoico (28,0 g, 179 mmoles; Aldrich), y 4-dimetilaminopiridina (4,2 g, 34 mmoles; Aldrich) en diclorometano (700 mL) se enfrió a 0°C y se trató con N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC; 42,0 g, 219 mmoles; Aldrich). Después de 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó rápidamente con HCl 1 M (200 mL) seguido de bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El material resultante se purificó en lotes de ~ 5 g mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix 400 g de 65 × 220 mm, gradiente de acetato de etilo al 5-55% en hexanos durante 45 minutos).

45 Ejemplo 9B *estereoisómero* (4*s*): TLC R_f = 0,49 (gel de sílice, hexanos-EtOAc 3:1). RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,76 (d, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,16-2,33 (m, 4 H), 3,12 - 3,32 (m, 6 H), 5,26 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,45 (dt, $J = 8,7, 2,4, 2,1$ Hz, 2 H), 8,00 (dt, $J = 8,7, 2,4, 2,1$ Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 321/323$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₆H₂₁BClNO₂: C, 62,88; H, 6,93; N, 4,58, Encontrado: C, 63,00; H, 6,80; N, 4,50.

50 Ejemplo 9C *estereoisómero* (4*r*): TLC R_f = 0,34 (gel de sílice, hexanos-EtOAc 3:1). RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,84-2,11 (m, 5 H), 2,24 (s, 2 H), 3,03 (d, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 5,16 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 321/323$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₆H₂₁BClNO₂: C, 62,88; H, 6,93; N, 4,58; Encontrado: C, 62,83; H, 6,95; N, 4,53,

Ejemplo 9D

55 Complejo de (4*r*)-4-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ol) N-borano

60 Una suspensión del producto del Ejemplo 9C (10,0 g, 32,7 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con hidróxido de sodio 5 M (20 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con agua, y la fase acuosa se volvió a extraer con cloroformo adicional. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix 80 g de 40 × 170 mm, gradiente de acetato de etilo al 10-95% en hexanos) para proporcionar el producto: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 0,82 - 2,02 (br m, 3 H), 1,76 (d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 1,83 - 1,99 (m, 6 H), 2,81 (d, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 3,37 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 3,82 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 183$ (M + H)⁺.

Ejemplo 9E

Complejo de (4*r*)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (500 mg, 2,99 mmoles) y 2-cloro-5-bromopiridina (1,15 g, 5,99 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método B para proporcionar el material, que se utilizó sin purificación adicional: EM (DCI/NH₃) m/z = 309/311 (M-BH₃+H)⁺.

Ejemplo 9F

- 10 (4*r*)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9E (732 mg, 2,11 mmoles) de acuerdo con el Método C para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,73 (s, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 4 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 2,96 (d, J= 12,9 Hz, 2 H), 3 13 (s, 2 H), 3,45 (d, J= 12,9 Hz, 2 H), 5,28 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J= 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, J= 2,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 309/311 (M + H)⁺.

Ejemplo 9G

- 20 *p*-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9F (70 mg, 0,23 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,16 - 2,26 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2 49 (s, 2 H), 3,44 (d, J= 11,9 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,79 (d, J= 12,2 Hz, 2 H), 5,31 (t, J= 3,6 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J= 8,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,70 (ddd, J= 8,3, 1,9, 1,7 Hz, 2 H), 7,84 (dd, J= 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J= 2,7, 0,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 309/311 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇BRN₂O · C₇H₈O₃S: C 52,39, H 5,23, N 5,82; Encontrado: C 52,29, H 5,17, N 5,73,

Ejemplo 10

- 30 *p*-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 10A

- 35 Complejo de (4*s*)-4-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ol) N-borano

Una suspensión del producto del Ejemplo 9B (25,0 g, 81,8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) se trató con hidróxido de sodio 5 M (50 mL). Después de 1 hora, la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix de 220 g de 65 × 120 mm, gradiente de acetato de etilo al 5-95% en hexanos) para proporcionar el producto: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 0,87 - 2,09 (br m, 3 H; BH₃), 1,59 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 2 H), 2,22 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 2,97 - 3,18 (m, 6 H), 3,96 (t, J= 3,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 183 (M + H)⁺.

- 45 Ejemplo 10B

(4*s*)-4-(1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ol)

Una solución del producto del Ejemplo 10A (1,00 g, 6,00 mmoles) en acetona (30 mL) se enfrió a 0°C y se trató con HCl 3 N (10 mL). Después de 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución se concentró hasta sequedad en el evaporador rotatorio y se destiló azeotrópicamente con metanol (3 ×). El sólido de color blanco resultante se suspendió en EtOAc (25 mL), se enfrió a 0°C, y se hizo burbujear amoníaco anhidro en la mezcla durante aproximadamente 1 minuto. Después de agitar durante 15 minutos adicionales, la mezcla se filtró, se enjuagó con EtOAc, y se concentró para proporcionar el producto: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,51 - 1,84 (m, 5 H), 2,26 (d, J= 119, Hz, 2 H), 2,36 (s, 1 H), 2,99 (d, J= 12,9 Hz, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 3,25 (d, J= 13,6 Hz, 2 H), 4,00 (s, 1 H). EM (ESI) m/z=154 (M + H)⁺.

Ejemplo 10C

- 60 (4*s*)-4-(5-Bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir de la sal hidrocloreto del producto del Ejemplo 10B (220 mg, 1,16 mmoles) y 2,5-dibromopiridina (550 mg, 2,30 mmoles; Aldrich), utilizando *tert*-butóxido de potasio en exceso en THF (2,4 mL, 2,4 mmoles; 1,0 M; Aldrich) de acuerdo con el Método B: EM (DCI/NH₃) m/z = 309/311 (M + H)⁺.

Ejemplo 10D

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10C (45 mg, 0,14 mmoles) y ácido fenilborónico (25 mg, 0,20 mmoles) de acuerdo con el Método F, y se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,94 (d, *J*= 132 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,36 (s, 5 H), 2,41 (s, 1 H), 2,57 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,70 (s, 4 H), 5,47 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*= 8,5 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,56 - 7,63 (m, 2 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H), 8,07 (dd, *J*= 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H), EM (DCI/NH₃) *m/z* = 0,307 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₀H₂₂N₂O·1,3C₇H₈O₃S 0,5 H₂O: C, 64,81; H, 6,24; N, 5,19 Encontrado: C, 64,77; H, 6,30; N, 5,15,
- 10

Ejemplo 11

- 15 *p*-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 11A

(4*r*)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9F (496 mg, 1,60 mmoles) y ácido fenilborónico (480 mg, 3,1 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,75 (s, 1 H), 2,00 - 2,25 (m, 6 H), 2,98 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,51 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 5,33 (s, 1 H), 6,90 - 6,96 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,94 (dd, *J*= 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*=307 (M + H)⁺.
- 25

Ejemplo 11B

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 11A (277 mg, 0,904 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 3 H), 2,36 (s, 5 H), 2,56 (s, 2 H), 3,49 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,85 (d, *J*= 12,2 Hz, 2 H), 5,38 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*= 8,5 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*= 8,1 Hz, 3 H), 7,34-7,42 (m, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 7,66 - 7,74 (m, 3 H), 8,14 (dd, *J*= 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 307 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₀H₂₂N₂O · C₇H₈O₃S: C, 67,76; H, 6,32; N, 5,85; Encontrado: C, 67,70; H, 6,39; N, 5,74,
- 35

Ejemplo 12

- 40 (4*s*)-4-[5-(1*H*Indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10C(45 mg, 0,14 mmoles) y ácido 5-indolilborónico (33 mg, 0,204 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método G: EM (DCI/NH₃) *m/z* = 346 (M + H)⁺.

- 45 Ejemplo 13

(4*r*)-4-[5-(1*H*Indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9F (45 mg, 0,14 mmoles) y ácido 5-indolilborónico (33 mg, 0,204 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, CHCl₃) δ ppm 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,26 (s, 2 H), 2,39 (d, *J*= 11,5 Hz, 2 H), 3,26 - 3,44 (m, 5 H), 5,37 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 6,61 (t, *J*= 2,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J*= 8,5 Hz, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,48 (d, *J*= 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,86 (dd, *J*= 8,5, 2,7 Hz, 1 H) EM (DCI/NH₃) *m/z* = 346 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₂H₂₂N₃O·1,6H₂O: C, 70,79; H, 6,80; N, 11,26; Encontrado: C, 70,78; H, 6,44; N, 10,91,
- 55

Ejemplo 14

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-[5-(benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 14A

(4*r*)-4-[5-(Benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9F (45 mg, 0,14 mmoles) y 2-benzo[b]tiofen-5-il-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (53 mg, 0,204 mmoles; Maybridge), de acuerdo con el Método E: EM (DCI/NH₃) m/z = 363 (M + H)⁺.

Ejemplo 14B

10

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-[5-(1-benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 15 Preparado a partir del producto del Ejemplo 14A (50 mg, 0,14 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,94 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,34-2,46 (m, 5 H), 2,58 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,69 (s, 4 H), 5,48 (t, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,44 (dd, *J* = 5,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 8,44 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 363 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₂H₂₂N₂OS·C₇H₈O₃S: C, 65,14; H, 5,66; N, 5,24; Encontrado: C, 64,78; H, 5,26; N, 5,18,

20 Ejemplo 15

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 15A

25

Complejo de (4*s*)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 30 Una mezcla del producto del Ejemplo 10A (1,00 g, 5,99 mmoles), 2-cloro-5-yodopiridina (1,44 g, 6,01 mmoles; Aldrich), yoduro de cobre(I) (110 mg, 0,60 mmoles; Aldrich), o-fenantrolina (220 mg, 1,2 mmoles; Aldrich), y carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmoles; Aldrich) en tolueno (6 mL) se calentó a 110°C con agitación vigorosa durante 3 días. La mezcla de color negro se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se filtró a través de tierra de diatomeas. El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Análogix de 34 g, gradiente de acetato de etilo al 5-60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,96 (s, 1 H), 2,16 - 2,27 (m, 4 H), 3,14 (s, 2 H), 3,16 - 3,27 (m, 4 H), 4,76 (t, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 3,1, 0,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 279/281 (M + H)⁺.

Ejemplo 15B

40 (4*s*)-4-(6-Cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 15A (210 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,67 (s, 1 H), 1,83 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 2,31 (d, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 4 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 4,75 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 265/267 (M + H)⁺.

Ejemplo 15C

50 *p*-Toluenosulfonato (4*s*)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 55 Preparado a partir del producto del Ejemplo 15B (40 mg, 0,15 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 5 H), 2,46 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,57 - 3,74 (m, 4 H), 4,88 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,70 (dt, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 2 H), 8,17 (dd, *J* = 3,1, 0,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 265/267 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O·C₇H₈O₃S · 0,05H₂O: C, 57,61, H, 5,78; N, 6,40; Encontrado: C, 57,23; H, 5,71; N, 6,34,

Ejemplo 16

60 Hidrocloruro de (4*s*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 16A

Complejo de (4*s*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (419 g, 2,51 mmoles) y 5-fluoro-2-nitropiridina (420 mg, 2,9 mmoles; véase la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 20040209886) de acuerdo con el Método A: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 2,07 (s, 1 H), 2,20 - 2,35 (m, 4 H), 3,19 - 3,34 (m, 6 H), 4,74 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 8,26 - 8,31 (m, 2 H). EM (DCI/ NH_3) m/z = 290 (M + H) $^+$.

5

Ejemplo 16B

Hidrocloreto de (4*s*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano

10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 16A (599 mg, 2,07 mmoles) de acuerdo con el método C. El producto se precipitó de la mezcla de reacción, por lo que se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D $_4$) δ ppm 1,95 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,38 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,53 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,61 - 3,79 (m, 4 H), 5,11 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1 H), 8,31 - 8,38 (m, 2 H). EM (ESI +) m/z = 276 (M + H) $^+$.

15

Ejemplo 17

Dihidrocloreto de (4*s*)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano

20 Ejemplo 17A

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

25 Una solución del producto del Ejemplo 16B (380 mg, 1,2 mmoles) en THF-MeOH (10 mL, 1: 1) se trató con níquel Raney (401 mg, 6,83 mmoles) bajo una atmósfera de hidrógeno (4,08 atm), y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el producto se purificó mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5 μ , 30 \times 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se reunieron, se concentraron a vacío, se diluyeron con metanol, y se filtraron para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D $_4$) δ ppm 1,66 (s, 1 H), 1,80 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 1,99 (s, 2 H), 2,28 - 2,39 (m; 2 H), 3,01 - 3,12 (m, 4 H), 3,24 (ddd, J = 14,1, 2,4, 2,2 Hz, 2 H), 4,45 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 9,2, 0,7 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 3,1, 0,7 Hz, 1 H). EM(ESI +) m/z = 246 (M + H) $^+$.

35

Ejemplo 17B

Dihidrocloreto de (4*s*)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano

40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 17A (81 mg, 0,33 mmoles) y HCl-dioxano (160 μ l, 0,66 mmoles; Aldrich, 4,0 M) de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D $_4$) δ ppm 1,92 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,34 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,46 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,74 (m, 4 H), 4,77 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 9,5, 0,7 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 3,1, 0,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1 H). EM (ESI +) m/z = 246 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 51,38; H, 6,78; N, 12,84; Encontrado: C, 51,06; H, 6,47; N, 12,68,

45

Ejemplo 18

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano

Ejemplo 18A

50

Complejo de (4*r*)-4-(6-Nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano N-borano

55 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (500 g, 2,99 mmoles) y 5-fluoro-2-nitropiridina (500 mg, 3,5 mmoles; véase la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 20040209886) de acuerdo con el Método A: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,84-1,95 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 3 H), 2,30 (s, 2 H), 3,00 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,48 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 4,60 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,24-8,30 (m, 2 H). EM (DCI/ NH_3) m/z = 290 (M + H) $^+$.

60

Ejemplo 18B

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 18A (599 mg, 2,07 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D $_4$): δ 1,76 ppm (s, 1 H), 2,00 - 2,13 (m, 4 H), 2,16 - 2,28 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2

H), 3,48 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 4,96 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=9,0, 2,9$ Hz, 1 H), 8,25 - 8,36 (m, 2 H). EM(ESI +) $m/z=276$ (M + H)⁺.

Ejemplo 18C

5

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 18B (25 mg, 0,091 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (17 mg, 0,091 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,07 - 2,30 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,51 (s, 2 H), 3,47 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,83 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 5,01 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,79 (dd, $J=9,0, 2,9$ Hz, 1 H), 8,31 - 8,37 (m, 2 H), EM (ESI +) $m/z=276$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇N₃O₃·C₇H₈O₃S·0,9H₂O: C, 54,39; H, 5,83; N, 9,06; Encontrado: C, 54,32; H, 5,87; N, 8,97,

Ejemplo 19

Dihidrocloruro de (4*r*)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 19A

20

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

Una solución del producto del Ejemplo 18B (322 mg, 1,17 mmoles) en THF-MeOH (10 mL, 1:1) se trató con níquel Raney (400 mg, 6,82 mmoles) bajo una atmósfera de hidrógeno (4,08 atm), y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el producto se purificó mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5 μ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio), con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se reunieron, se concentraron a vacío, se diluyeron con metanol, y se filtraron para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,71 (s, 1 H), 1,89 - 2,01 (m, 4 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 2,93 (dd, $J=12,5, 1,0$ Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 3,49 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 4,45 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J=8,8, 0,7$ Hz, 1 H), 7,26 (dd, $J=9,0, 2,9$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J=3,1, 0,7$ Hz, 1 H). EM(ESI +) $m/z=246$ (M + H)⁺.

Ejemplo 19B

35

Dihidrocloruro de (4*r*)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 19A (50 mg, 0,20 mmoles) y HCl-dioxano (100 μl, 0,41 mmoles; Aldrich, 4,0 M) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 2,16 - 2,29 (m, 3 H), 2,46 (s, 2 H), 3,45 (d, $J=12,2$ Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,81 (d, $J=12,2$ Hz, 2 H), 4,64 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,03 (dd, $J=9,5, 0,7$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,89 (dd, $J=9,7, 2,9$ Hz, 1 H). EM (ESI +) $m/z=246$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₉N₃O · 2HCl · 1,1H₂O: C, 49,74; H, 6,92; N, 12,43; Encontrado: C, 49,57; H, 6,75; N, 12,37,

Ejemplo 20

45

p-Toluenosulfonato (4*s*)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 20A

50

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (1,67 g, 10,0 mmoles) y 2,5-dibromotiazol (2,90 g, 11,9 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,69 (d, $J=12,2$ Hz, 2 H), 2,01 (s, 1 H), 2,19 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 2,39 (s, 2 H), 3,13 - 3,25 (m, 6 H), 5,19 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 329/331$ (M + H)⁺.

Ejemplo 20B

60

(4*s*)-4-(5-Bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 20A (3,1 g, 9,4 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,87 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H), 2,10 - 2,31 (m, 4 H), 3,04-3,17 (m, 6 H), 5,22 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H).

Ejemplo 20C

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (80 mg, 0,25 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,94 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 2 H), 2,28 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,57 - 3,74 (m, 4 H), 5,37 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,23 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H). Análisis Calculado para C₁₂H₁₅BRN₂OS · C₇H₈O₃S · 0,5 H₂O: C, 45,97; H, 4,87; N, 5,64; Encontrado: C, 45,64; H, 4,63; N, 5,57,

10

Ejemplo 21

p-Toluenosulfonato 4-(tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

15 Ejemplo 21 A

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

- 20 Una solución del producto del Ejemplo 20B (93 mg, 0,30 mmoles) en etanol (3 mL) se trató con Pd/C al 10% (10 mg; Aldrich) bajo un balón de hidrógeno con agitación vigorosa durante 7 horas. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador, aclarando con metanol. El compuesto se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 μm, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con amonio hidróxido) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,87 (d, *J*=11,9 Hz, 2 H), 2,18 (s, 2 H), 2,27 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 3,04-3,17 (m, 6 H), 5,16 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J*= 3,7 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*= 3,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 237 (M + H)⁺.

25

Ejemplo 21B

30

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 21A (30 mg, 0,13 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,94 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,31 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,74 (m, 4 H), 5,33 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J*= 3,7 Hz, 2 H), 7,15 (d, *J*= 4,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J*= 8,5 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 237 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₁₂H₁₆N₇OS · C₇H₈O₃S: C, 55,86; H, 5,92; N, 6,86; Encontrado: C, 55,48; H, 5,95; N, 6,84

40

Ejemplo 22

40

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 22A

45 (4*s*)-4-(5-Feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmoles) y ácido fenilborónico (80 mg, 0,66 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,89 (d, *J*= 11,9 Hz, 2 H), 2,18 - 2,35 (m, 4 H), 3,09 - 3,19 (m, 4 H), 5,22 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,34-7,42 (m, 3 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 313 (M + H)⁺.

50

Ejemplo 22B

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

55

- 60 Preparado a partir del producto del Ejemplo 22A (85 mg, 0,27 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 5,38 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 313 (M + H)⁺, Análisis Calculado para C₁₈H₂₀N₂OS · C₇H₈O₃S: C, 61,96; H, 5,82; N, 5,78; Encontrado: C, 61,71; H, 5,74; N, 5,71,

60

Ejemplo 23

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Ejemplo 23A

(4*s*)-4-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmoles) y ácido 4-metoxifenilborónico (100 mg, 0,66 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,69 (s, 1 H), 1,89 (d, *J*= 11,9 Hz, 2 H), 2,21 (s, 2 H), 2,29 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 3,08 - 3,17 (m, 4 H), 3,26 - 3,29 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 5,18 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,42 (ddd, *J*= 9,3, 2,7, 2,5 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 34,3 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 23B

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 23A (87 mg, 0,25 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,95 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,59 - 3,76 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 5,34 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 6,90 - 6,99 (m, 2 H), 7,23 (d, *J*= 8,5 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,71 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H). EM (ESI) *m/z*=343 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₂S·C₇H₈O₃S: C, 60,68; H, 5,88; N, 5,44; Encontrado: C, 60,57; H, 5,87; N, 5,37,

25 Ejemplo 24

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(3-clorofenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 24A

30 (5*s*)-4-[5-(3-clorofenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmoles) y ácido 3-clorofenilborónico (100 mg, 0,66 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,69 (s, 1 H), 1,89 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 2,18 - 2,35 (m, 4 H), 3,08 - 3,18 (m, 4 H), 3,26 - 3,29 (m, 2 H), 5,24 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,29 (dt, *J*= 8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J*= 7,8 Hz, 1 H), 7,43 (ddd, *J*= 7,6, 1,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,54 (t, *J*= 1,7 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*=347/349 (M + H)⁺.

Ejemplo 24B

40 *p*-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(3-clorofenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 24A (96 mg, 0,28 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 4 H), 5,40 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*= 8,5 Hz, 2 H), 7,31 (dt, *J*= 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J*= 7,5 Hz, 1 H), 7,44 (dt, *J*= 7,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,55 (t, *J*= 1,9 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H). EM (ESI) *m/z*=347/349 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₈H₁₉ClN₂OS · C₇H₈O₃S · 0,2H₂O: C, 57,45; H, 5,28; N, 5,36; Encontrado: C, 57,13; H, 5,31; N, 5,10.

50 Ejemplo 25

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 25A

55 (4*s*)-4-[5-(3-Cloro-4-metoxifenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

60 Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmoles) y ácido 3-cloro-4-metoxifenil-borónico (120 mg, 0,63 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,89 (d, *J*= 11,9 Hz, 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 4 H), 3,09 - 3,18 (m, 4 H), 3,26 - 3,30 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 5,21 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*= 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J*= 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*=377/379 (M + H)⁺.

Ejemplo 25B

p-Toluenosulfonato (4*s*)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)tiazol-2-iloxi-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]]decano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 25A (105 mg, 0,278 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,32 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,65 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 5,37 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*= 8,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,41 (dd, *J*= 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H). EM (ESI) *m/z*=377/379 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₁ClN₂O₂S · C₇H₈O₃S · 0,2H₂O: C, 56,50; H, 5,36; N, 5,07; Encontrado: C, 56,15; H, 5,40; N, 5,02,

Ejemplo 26

Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-4-fluorobenil-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]]decano

- 15 La base libre se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (75 mg, 0,24 mmoles) y ácido 4-fluorofenil-borónico (73 mg, 0,46 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y a continuación se convirtió en la sal por medio del procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, *J*= 13,5 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6H) 5,38 (s, 1 H), 7,14 (d, *J*= 24,1 Hz, 2 H), 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,70 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 331, Análisis Calculado para C₁₈H₁₉FN₂OS · C₇H₈O₃S: C, 59,74; H, 5,41; N, 5,57; Encontrado: C, 53,36; H, 5,13; N, 5,50.

Ejemplo 27

- 25 *p*-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]]decano

La base libre se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (75 mg, 0,24 mmoles) y se acopló con 3,5-difluorofenil-borónico (75 mg, 0,46 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el método E y, a continuación se convirtió en la sal por medio del procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, *J*= 15,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,3,2 (d, *J*= 14,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,63 (s, 2 H), 3,49 - 3,76 (m, 6 H), 5,41 (s, 1 H), 6,79 - 6,97 (m, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 - 7,24 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,71 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 349 Análisis Calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂OS · C₇H₈SO₃: C, 57,68; H, 5,03; N, 5,38; Encontrado: C, 55,49; H, 5,17; N, 5,14

- 35 Ejemplo 28

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]]decano

Ejemplo 28A

- 40 (4*s*)-4-[5-(1*H*-Indol-5-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmoles) y ácido 5-indolilborónico (140 mg, 0,72 mmoles; Frontier) de acuerdo con el método E: EM (DCI/NH₃) *m/z* = 352

- 45 Ejemplo 28B

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-5-(1*H*-indol-5-il)tiazol-2-iloxi-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]]decano

- 50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 28A (72 mg, 0,20 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,29 - 2,38 (m, 5 H), 2,65 (s, 2 H), 3,59 - 3,75 (m, 6 H), 5,34 (t, *J*=3,2 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 5 H), 7,40 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 3 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 352 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₀H₂₁N₃OS · C₇H₈O₃S · 0,25H₂O: C, 61,40; H, 5,63; N, 7,96 Encontrado: C, 61,36; H, 5,64; N, 7,86,

- 55 Ejemplo 29

1-Oxido de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]]decano

- 60 Una solución del producto del Ejemplo 28A (105 mg, 0,30 mmoles) en metanol (4 mL) se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA; 70-75%; 71,0 mg, 0,30 mmoles; Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5 μ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio] para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,70 - 2,02 (m, 2 H), 2,10 - 2,29 (m, 1 H), 2,29 - 2,47 (m, 1 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 3,57-3,67 (m,

5 H), 5,32 (t, $J= 3,3$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J= 3,0$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J= 3,3$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,66 (d, $J= 1,3$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 368$ (M + H)⁺.

Ejemplo 30

5

(4s)-5-4-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona

Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (200 mg, 0,63 mmoles) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-indolin-2-ona (260 mg, 10 mmoles, véase la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 20050245531) de acuerdo con el método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,52 - 1,79 (m, 1 H), 1,80 - 2,00 (m, 2 H), 2,07 - 2,43 (m, 4 H), 3,00 - 3,20 (m, 5 H), 3,35 (s, 2 H), 5,20 (t, $J= 3,2$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J= 8,1$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,35 (dd, $J= 8,1, 2,0$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J= 1,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 368$ (M + H)⁺.

10

Ejemplo 31

15

(4s)-5-4-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-óxido-4-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona

Una solución del producto del Ejemplo 30 (100 mg, 0,27 mmoles) en metanol (4 mL) se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA; 70-75%; 71,0 mg, 0,30 mmoles; Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa [columna XTerra RP18 Waters®, 5 μ , 30 \times 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio)] para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,71 - 1,94 (m, 2 H), 2,07 - 2,26 (m, 2 H), 2,29 - 2,45 (m, 1 H), 2,58 - 2,80 (m, 2 H), 3,44-3,75 (m, 8 H), 5,34 (t, $J= 3,2$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J= 8,1$ Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,35 (dd, $J= 8,1, 1,7$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J= 1,3$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 384$ (M + H)⁺,

20

25

Ejemplo 32

30

p-Toluenosulfonato de (4s)-4-[5-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,30 mmoles) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol (197 mg, 0,64 mmoles; Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 2005043347) de acuerdo con el Método E, y a continuación se convirtió en la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, $J= 12,2$ Hz, 2 H), 2,13 (s, 1H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,60 (s, 2 H), 3,48 - 3,71 (m, 6 H), 5,35 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,22 (d, $J= 7,8$ Hz, 2 H), 7,34-7,39 (m, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,71 (d, $J= 8,1$ Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 420$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₁H₂₀F₃N₃OS · C₇H₈O₃S: C, 56,84; H, 4,77; N, 7,10; Encontrado: C, 55,39; H, 4,57; N, 7,02

35

Ejemplo 33

40

p-Toluenosulfonato (4s)-4-[5-(1H-indol-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmoles) y ácido indol-4-borónico (120 mg, 0,72 mmoles; Frontier) de acuerdo con el Método E, y a continuación se convirtió en la sal de acuerdo para el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,97 (d, $J= 12,2$ Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,28 - 2,44 (m, 5 H), 2,68 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,62 - 3,77 (m, 4 H), 5,39 (s, 1 H), 6,71 (dd, $J= 3,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,23 (d, $J= 7,8$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J= 3,1$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (d, $J= 8,1$ Hz, 2 H), EM (DCI/NH₃) $m/z = 352$ (M + H)⁺; Análisis calculado para C₂₀H₂₁N₃OS · C₇H₈O₃S · 0,2H₂O: C, 61,50; H, 5,62; N, 7,97 Encontrado: C, 61,48; H, 5,59; N, 7,91,

45

50

Ejemplo 34

55

p-Toluenosulfonato de (4s)-4-[5-(1H-indol-6-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmoles) y ácido indol-6-borónico (120 mg, 0,72 mmoles; Frontier) de acuerdo con el Método E, y a continuación se convirtió en la sal de acuerdo para el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, $J= 14,2$ Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,28 - 2,46 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,77 (m, 4 H), 5,35 (t, $J= 3,2$ Hz, 1 H), 6,45 (dd, $J= 3,1, 1,0$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,25 (m, 3 H), 7,27 (d, $J= 3,1$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,55 (d, $J= 8,1$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J= 8,1$ Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 352$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₀H₂₁N₃OS · C₇H₈O₃S · 0,2H₂O: C, 61,50; H, 5,62; N, 7,97; Encontrado: C, 61,48; H, 5,59; N, 7,91,

60

Ejemplo 35

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-3-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Ejemplo 35A

(4*s*)-4-[5-(1-Bencenosulfonil-1*H*-indol-3-il)]-tiazol-2-iloxi-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,349 mmoles) y ácido 1-fenilsulfonil-1*H*-indol-3-ilborónico (220 mg, 0,72 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: EM (DCI/NH₃) *m/z* = 492 (M + H)⁺.

Ejemplo 35B

15 *p*-Toluenosulfonato (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-3-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Una solución del producto del Ejemplo 35A (150 mg, 0,31 mmoles) y carbonato de potasio (100 mg, 0,76 mmoles) en metanol (3 mL) se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar, se eliminó el disolvente, el residuo se disolvió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar la base libre del compuesto del título. Este material se convirtió en la sal de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,30 - 2,40 (m, 5 H), 2,66 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,62 - 3,79 (m, 4 H), 5,35 (t, *J*= 3,6 Hz, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 3 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 352 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₂₀H₂₁N₃OS · C₇H₈O₃S: C, 61,93; H, 5,58; N, 8,02; Encontrado: C, 61,56; H, 5,20; N, 7,77,

25 Ejemplo 36

Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(piridin-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

30 Ejemplo 36A

(4*s*)-4-[5-(Piridin-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,317 mmoles) y ácido 4-piridilborónico (100 mg, 0,814 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,90 (d, *J*= 11,9 Hz, 2 H), 2,19 - 2,34 (m, 4 H), 3,09 - 3,19 (m, 4 H), 5,31 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,46 - 8,52 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 314 (M + H)⁺.

Ejemplo 36B

40 Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(piridin-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 36A (77 mg, 0,24 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,98 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,26 - 2,39 (m, 8 H), 2,69 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,63 - 3,78 (m, 4 H), 5,57 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*= 8,5 Hz, 4 H), 7,67 - 7,74 (m, 4 H), 8,12 - 8,17 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H). EM (ESI) *m/z*=314 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₉N₃OS·2C₇H₈O₃S·0,2H₂O: C, 56,29; H, 5,39; N, 6,35; Encontrado: C, 56,03; H, 5,29; N, 6,12,

50 Ejemplo 37

Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(furan-2-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (101 mg, 0,32 mmoles) y ácido 2-furilborónico (53 mg, 0,48 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y a continuación se convirtió en la sal de acuerdo con la procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 6,52 (d, *J*= 21,0 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,51 (d, *J*= 1,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 304 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₆H₁₇N₂O₂S · C₇H₈O₃S: C, 58,21; H, 5,52; N, 5,90; Encontrado: C, 55,59; H, 5,18; N, 5,55,

Ejemplo 38

Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(furan-3-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (101 mg, 0,32 mmoles) y ácido 3-furilborónico (106 mg, 0,99 mmoles); Aldrich) de acuerdo con el método E y, a continuación se convirtió en la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,96 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, $J=13,6$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 3 H), 7,67 - 7,74 (m, 4 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 304$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₆H₁₇N₂O₂S C₇H₈O₃S: C, 58,21; H, 5,52; N, 5,90; Encontrado: C, 55,77; H, 4,99; N, 5,57

Ejemplo 39

10 Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(tien-3-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 20B (110 mg, 0,35 mmoles) y ácido 3-tiofenoborónico (77 mg, 0,60 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E, y a continuación se convirtió en la sal de acuerdo con el procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,96 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, $J=13,9$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,51 - 3,78 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,30 (dd, $J=5,1, 1,4$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 2 H), 7,70 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 320$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₆H₁₇N₂OS₂ · C₇H₈SO₃: C, 53,74; H, 5,13; N, 8,55; Encontrado: C, 53,51; H, 5,37; N, 10,89,

20 Ejemplo 40

Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(pirazol-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 20B (111 mg, 0,315 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazol (272 mg, 0,624 mmoles; documento JP 2005232071) de acuerdo con el Método E, seguido de desprotección utilizando el procedimiento o Método L, y formación de la sal de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,96 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 (d, $J=13,9$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,51 - 3,78 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,13 - 7,31 (m, 3 H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,80 (s, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 304$ (M + H)⁺.

30 Ejemplo 41

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 Ejemplo 41A

Complejo de (4*s*)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (1,3 g, 8,0 mmoles) y 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (2,1 g, 8,8 mmoles; preparado como describen Yasuda, T.; Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. Macromolecules 2005, 38, 1500) de acuerdo con el Método A: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,72 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H), 2,03 (s, 1 H), 2,17 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 2,48 (s, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 6 H), 5,34 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H).

45 Ejemplo 41B

(4*s*)-4-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 41 A (1,35 g, 4,09 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,84-1,95 (m, 2 H), 2,24 (s, 4 H), 3,07 - 3,17 (m, 4 H), 3,25 - 3,29 (m, 2 H), 5,34 (t, $J=3,1$ Hz, 1 H). EM (ESI) $m/z=316/318$ (M + H)⁺.

Ejemplo 41C

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 41 B (80 mg, 0,25 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,96 (d, $J=14,2$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 1H), 2,30 (d, $J=13,9$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,59 - 3,76 (m, 4 H), 5,47 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,66 - 7,74 (m, 2 H). EM (ESI) $m/z=316/318$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₁H₁₄BrN₃OS · C₇H₈O₃S: C, 44,26; H, 4,54; N, 8,60; Encontrado: C, 44,35; H, 4,58; N, 8,61,

Ejemplo 42

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 42A

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

5 Una solución del producto del Ejemplo 41B (100 mg, 0,32 mmoles) en etanol (3 mL) se trató con Pd/C al 10% (10 mg; Aldrich) bajo un balón de hidrógeno con agitación vigorosa durante 3 días. Puesto que la reacción no se llevó a la terminación, se filtró para eliminar el catalizador, se enjuagó con etanol y se volvió a someter a las condiciones de reacción con Pd/C de nueva aportación. Después de 6 horas, la mezcla se filtró y el compuesto se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 µm, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, se ajustó a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,69 (s, 1 H), 1,90 (d, J= 13,6 Hz, 2 H), 2,20 - 2,33 (m, 4 H), 3,07 - 3,20 (m, 4 H), 5,30 (t, J= 2,9 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 238 (M + H)⁺.

Ejemplo 42B

p-Toluenosulfonato de (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 42A (38 mg, 0,16 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 2,20 (s, 1 H), 2,31 (d, J= 13,2 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,70 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,77 (m, 4 H), 5,46 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,2,3 (d, J= 8,5 Hz, 2 H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 2 H), 8,94 (s, 1H). EM (DCI/NH₃) m/z = 238 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₁H₁₅N₃OS · C₇H₈O₃S · 0,3H₂O: C, 52,10; H, 5,73; N, 10,13; Encontrado: C, 51,94; H, 5,69; N, 9,76,

Ejemplo 43

(4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 43A

Complejo de 1-Azaadamantan-4-ol N-borano.

35 Una solución de azaadamantan-4-ona (29 g, 190 mmoles, véase Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis, 1992, 1080) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató con complejo de borano-THF (1,0 M en THF; 200 mL, 200 mmoles); Aldrich), añadido gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (1000 mL) y se trató cuidadosamente con borohidruro de sodio (8,8 g, 230 mmoles; Aldrich), manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 5-7°C. La reacción se agitó durante 2 horas, y a continuación se retiró el baño de hielo y se continuó agitando durante 4 horas. Los componentes volátiles se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en cloroformo (~ 500 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio. El material resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix de 400 g de 65 × 220 mm, gradiente de acetato de etilo al 5-95% en hexanos a l largo de 50 minutos) para proporcionar una mezcla de isómeros 3,7:1,0 inseparable [de acuerdo con la integración de señales de RMN H¹ (CDCl₃) a δ 3,96 (t, mayoritario) y δ 3,82 (t, minoritario)]. La aplicación del producto se puede visualizar en la placa de TLC (gel de sílice) utilizando tinción con KMnO₄.

Ejemplo 43B

50 Complejo de éster (4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico N-borano

y

Ejemplo 43C

55 Complejo de éster (4r)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico N-borano.

60 Una solución de complejo de 1-azaadamantan-4-ol N-borano (28 g, 170 mmoles; mezcla 3,2:1,0 de diastereómeros), ácido 4-clorobenzoico (28,0 g, 179 mmoles; Aldrich), y 4-dimetilaminopiridina (4,2 g, 34 mmoles; Aldrich) en diclorometano (700 mL) se enfrió a 0°C y se trató con N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (42,0 g, 219 mmoles; Aldrich). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó rápidamente con HCl 1 M (200 mL) seguido de bicarbonato de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio. El material resultante se purificó en lotes de 5 g mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix de 400 g de 65x220 mm, gradiente de acetato de etilo al 5-55% en hexanos a lo

largo de 45 minutos). Ejemplo 43B: *Isómero mayoritario (4s)*: TLC R_f = 0,49 (gel de sílice, hexanos-EtOAc 3:1). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,76 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,16 - 2,33 (m, 4 H), 3,12 - 3,32 (m, 6 H), 5,26 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,45 (dt, J = 8,7, 2,4, 2,1 Hz, 2 H), 8,00 (dt, J = 8,7, 2,4, 2,1 Hz, 2 H). EM (DCI/ NH_3) m/e 321/323 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{16}H_{21}BCiNO_2$: C 62,88, H 6,93, N 4,58; Encontrado C 63,00, H 6,80, N 4,50.

Ejemplo 43C: *Isómero minoritario (41')*. TLC R_f = 0,34 (gel de sílice, hexanos-EtOAc 3:1). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,84-2 11 (m, 5 H), 2,24 (s, 2 H), 3,03 (d, J = 12 5 Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 5,16 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H). EM (DCI/ NH_3) m/e 321/323 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{16}H_{21}BCiNO_2$: C 62,88, H 6,93, N 4,58; Encontrado: C 62,83, H 6,95, N 4,53,

Ejemplo 43D

Complejo de (4s)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decan-4-ol N-borano.

Una suspensión de complejo de éster (4s)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-4-ilílico de ácido 4-clorobenzoico N-borano (Ejemplo 43B, 25,0 g, 81,8 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (50 mL) con hidróxido de sodio 5 M (50 mL). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Análogix de 220 g de 65x120 mm, gradiente de acetato de etilo al 5-95% en hexanos) para proporcionar el producto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol- D_4) δ ppm 0,87 - 2,09 (br m, 3 H; BH_3), 1,59 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 2 H), 2,22 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,97 - 3,18 (m, 6 H), 3,96 (t, J = 3,4 Hz, 1 H) EM (DCI/ NH_3) m/e 18,3 (M + H) $^+$.

Ejemplo 43E

2-Cloro-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol

Una suspensión agitada de 2-amino-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol (6,45 g, 36,4 mmoles; Aldrich) y cobre (230 mg, 3,6 mmoles; Aldrich) en ácido clorhídrico (36 mL, 12 M) y ácido acético glacial (180 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución de nitrito de sodio (2,64 g, 38,2 mmoles; Aldrich) en agua (12 mL), añadida gota a gota a lo largo de 40 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se vertió en agua con hielo. La solución acuosa se extrajo con cloroformo (3x), y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con bicarbonato sódico al 5% y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto bruto se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice con cloroformo para proporcionar el producto del título: RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 - 7,55 (m, 3 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H). EM (DCI/ NH_3) m/e 197/199 (M + H) $^+$.

Ejemplo 43F

Complejo de (4s)-4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano N-borano

Una solución de complejo de (4s)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decan-4-ol N-borano (Ejemplo 43D, 2,31 g, 13,8 mmoles) y 2-cloro-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 43E, 2,78 g, 14,1 mmoles) en DMF anhidra (20 mL) se enfrió a 0°C y se trató con hidruro de sodio (500 mg, 20,8 mmoles; Aldrich, 95%). Se observó un burbujeo vigoroso, y la solución se volvió de color naranja. Después de 15 minutos, se retiró el baño refrigerante y la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar el producto del título: RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,73 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 2,22 (d, J = 1,3,2 Hz, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 6 H), 5 38 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,42-7 51 (m, 3 H), 7,77 - 7,87 (m, 2 H). EM(ESI +) m/e 328 (M + H) $^+$.

Ejemplo 43G

(4s)-4-(5-Fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano (A-913958,0)

Una suspensión de complejo de (4s)-4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano N-borano (Ejemplo 43F, 580 mg, 1,77 mmoles) en acetona (18 mL) se enfrió a 0°C y se trató con HCl 3 N (6 mL). La suspensión se aclaró lentamente, y a continuación comenzó a formarse un precipitado. Después de 20 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación, la solución se alcalinizó con NaOH 5 N a pH 10, se extrajo con cloroformo (3x), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material resultante se purificó mediante cromatografía instantánea [columna de gel de sílice de 34 g de 25 mm Análogix, gradiente al 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en $CHCl_3$]. Se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en columna [Waters XTerra RP18 de 5 μ , de 30 x 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/min, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado (centro del pico solo) se agruparon y se concentraron para proporcionar el producto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol- d_4) \times ppm 1,71 (s, 1 H), 1,92 (d,

$J= 12,5$ Hz, 2 H), 2,29 (s, 4 H), 3,10 - 3,21 (m, 4 H), 3,30 - 3,38 (m, 2 H), 5,35 (t, $J= 3,1$ Hz, 1 H), 7,46-7 54 (m, 3 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H). EM(ESI +) m/e 0.314 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₉NO₃S: C 65,15, H 6,11, N 13,41; Encontrado C 64,94, H 6,10, N 13,41,

5 Ejemplo 44

(4s)-4-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-óxido

10 Una solución del producto del Ejemplo 4,3B (50 mg, 0,16 mmoles) en metanol (3 mL) se enfrió a 0°C y se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (70-75%; 39 mg, 0,16 mmoles; Aldrich). Después de 30 minutos se retiró el baño de hielo y se continuó agitando durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 15 g Análogix, gradiente al 5-50% de hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:20:78) en CHCl₃) para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,85 (d, $J= 13,2$ Hz, 2 H), 2,20 (d, $J= 12,9$ Hz, 2 H), 2,37 (s, 1 H), 2,77 (s, 2 H), 3,50 - 3,59 (m, 4 H), 3,63 - 3,72 (m, 2 H), 5,49 (t, $J= 3,6$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 3 H), 7,82 - 7,88 (m, 2 H). EM(ESI +) $m/z=330$ (M + H)⁺.

Ejemplo 45

20 Fumarato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 45A

Complejo de (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (500 mg, 2,99 mmoles) y 2-cloro-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (600 mg, 3,05 mmoles; documento WO 2003094831) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,87 - 2,08 (m, 5 H), 2,51 (s, 2 H), 3,00 (dd, $J= 13,4, 1,2$ Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, $J= 13,6$ Hz, 2 H), 5,31 (t, $J= 3,4$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 3 H), 7,80 - 7,85 (m, 2 H) EM (ESI +) $m/z=328$ (M + H)⁺.

30 Ejemplo 45B

(4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 45A (960 mg, 2,90 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,76 (s, 1 H), 2,06 (d, $J= 11,9$ Hz, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 4 H), 3,04 (d, $J= 12,9$ Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,45 (d, $J= 13,6$ Hz, 2 H), 5,37 (s, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 314$ (M + H)⁺.

Ejemplo 45C

40 Fumarato de (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 45B (860 mg, 2,74 mmoles) y ácido fumárico (318 mg, 2,74 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,06 - 2,32 (m, 5 H), 2,70 (s, 2 H), 3,49 (d, $J= 12,5$ Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,80 (d, $J= 12,2$ Hz, 2 H), 5,42 (t, $J= 3,4$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 3 H), 7,82 - 7,88 (m, 2 H). EM(ESI +) $m/z=314$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₉NO₃S · C₄H₄O₄: C, 58,73; H, 5,40; N, 9,78; Encontrado: C, 58,79; H, 5,52; N, 9,70.

Ejemplo 46

50 *p*-Toluenosulfonato de (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 46A

55 Complejo de (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

60 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (254 mg, 1,5 mmoles) y 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol (402 mg, 1,5 mmoles; documento WO 2003044020) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,26 (s, 1 H), 1,74 (d, $J= 12,2$ Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,22 (d, $J= 13,2$ Hz, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,33 (m, 6 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H), 7,08 - 7,24 (m, 2 H), 7,76 - 7 96 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 346$ (M + H)⁺.

Ejemplo 46B

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 El producto del Ejemplo 46A (204 mg, 0,59 mmoles) se desprotegió de acuerdo con el Método C y se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato por medio del procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,99 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 4 H), 7,71 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H), 7,85 - 7,95 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 332 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS · C₇H₈O₃S: C, 57,24; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 56,08; H, 5,16; N, 8,31,

10

Ejemplo 47

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

15 Ejemplo 47A

Complejo de (4*r*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo [3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (203 mg, 1,22 mmoles) y 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol (316 mg, 1,22 mmoles; véase el documento WO 2003044020) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, *J*=12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, *J*=13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H). EM(DCI/NH₃) *m/z*=346 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 47B

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 30 El producto del Ejemplo 47A (204 mg, 0,59 mmoles) se desprotegió de acuerdo con el Método C y se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato por medio del procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,05 - 2,32 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,71 (s, 2 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,81 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 4 H), 7,70 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H), 7,90 (dd, *J*= 8,9, 5,2 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 332 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS · C₇H₈O₃S: C, 57,21; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 55,19; H, 5,40; N, 8,02,

35 Ejemplo 48

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 48A

40 2-Bromo-5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol

- 45 Una suspensión agitada vigorosamente de bromuro de cobre (II) (1,37 g, 0,615 mmoles; Acros) y nitrito de amilo (1,20 g, 10,2 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se trató con 5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamina (1,00 g, 0,12 mmoles; Aldrich), añadida en porciones. La mezcla se agitó durante una noche, se inactivó con cloruro de amonio saturado, y se extrajo con éter (2 ×). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix de 12 g, gradiente al 5-85% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,57 (td, *J*= 8,1, 5,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2 H). EM(ESI +) *m/z*=259/261 (M + H)⁺.

50

Ejemplo 48B

Complejo de (4*s*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 55 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (257 mg, 1,5 mmoles) y el producto del Ejemplo 48A (398 mg, 1,5 mmoles) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,26 (s, 1 H), 1,74 (d, *J*= 12,2 Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,22 (d, *J*= 13,2 Hz, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,33 (m, 6 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H), 7,10 - 7,25 (m, 1 H), 7,37 - 7,53 (m, 1 H), 7,54-7,70 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 346 (M + H)⁺.

60 Ejemplo 48C

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

El producto del Ejemplo 48B (245 mg, 0,71 mmoles) se desprotegió de acuerdo con el Método C y se convirtió en la

sal *p*-toluenosulfonato por medio del procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,99 (d, $J=13,6$ Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 4 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 332$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS · C₇H₈O₃S: C, 57,24; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 56,97; H, 4,90; N, 8,22,

5

Ejemplo 49

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

10 Ejemplo 49A

Complejo de (4*r*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (203 mg, 1,38 mmoles) y el producto del Ejemplo 48A (398 mg, 1,5 mmoles) de acuerdo con el Método A: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, $J=13,2$ Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 346$ (M + H)⁺.

20 Ejemplo 49B

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

El producto del Ejemplo 49A (245 mg, 0,71 mmoles) se desprotegió de acuerdo con el Método C y se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato por medio del procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,05 - 2,32 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,71 (s, 2 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,81 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 4 H), 7,70 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,90 (dd, $J=8,9, 5,3$ Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 332$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₈FN₃OS · C₇H₈O₃S: C, 57,21; H, 5,20; N, 8,34; Encontrado: C, 55,19; H, 5,40; N, 8,02,

30 Ejemplo 50

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 50A

35 Complejo de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (131 mg, 0,785 mmoles) y 2-bromo-5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol (200 mg, 0,714 mmoles; véase documento WO 2003044020) de acuerdo con el Método B, con purificación mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix de 80 g de 40 × 120 mm, gradiente al 5-95% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,73 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,24 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 3,18 - 3,27 (m, 6 H), 5,36 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H), 6,64 (ddd, $J=3,4, 2,0, 1,0$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J=3,2, 2,5$ Hz, 1 H), 7,46 (ddd, $J=88,6, 0,8, 0,7$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,5, 1,7$ Hz, 1 H), 8,04-8,07 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H) EM (ESI +) $m/z=35,3$ (M + H)⁺.

45 Ejemplo 50B

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 50A (140 mg, 0,38 mmoles) de acuerdo con el Método D, y a continuación se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,99 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,29 - 2,40 (m, 5 H), 2,73 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,63 - 3,79 (m, 4 H), 5,47 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J=3,2, 0,8$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,34 (d, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,49 (ddd, $J=8,6, 0,8, 0,7$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J=8,5, 1,7$ Hz, 1 H), 7,71 (ddd, $J=8,3, 2,0, 1,9$ Hz, 2 H), 8,04 (dd, $J=1,7, 0,7$ Hz, 1 H). EM (ESI +) $m/z=353$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₀N₄OS · C₇H₈S · 0,2H₂O: C, 59,12; H, 5,42; N, 10,61; Encontrado: C, 58,77; H, 5,11; N, 10,35,

Ejemplo 51

p-Toluenosulfonato (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

60

Ejemplo 51A

(4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 41B (100 mg, 0,316 mmoles) y ácido indol-6-borónico (102 mg, 0,632

mnoles; Frontier) de acuerdo con el Método F: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,71 (s, 1 H), 1,92 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,26 - 2,37 (m, 5 H), 3,12 - 3,22 (m, 5 H), 5,33 (t, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H). EM(ESI +) m/z =353 (M + H) $^+$.

5 Ejemplo 51B

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 51 A (18 mg, 0,052 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,99 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 5 H), 2,73 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,64-3,78 (m, 4 H), 5,49 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J = 8,3, 2,0, 1,9 Hz, 2 H), 7,89 - 7,92 (m, 1 H). EM(ESI +) m/z =353 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 1,5H_2O$: C, 56,61; H, 5,66; N, 10,16; Encontrado: C, 56,65; H, 5,49; N, 9,89,

15 Ejemplo 52

p-Toluenosulfonato (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (190 mg, 0,60 mmoles) y ácido indol-4-borónico (192 mg, 1,19 mmoles; Frontier) de acuerdo con el método F, y se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,96 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, J = 13,5 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 3 H), 7,43 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2 H). EM (DCI/NH $_3$) m/z = 354 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 59,92; H, 5,38; N, 10,68; Encontrado: C, 56,90; H, 5,11; N, 10,13,

Ejemplo 53

30 *p*-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-[5-(benzotien-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 41B (193 mg, 0,60 mmoles) y 2-(benzo[*b*]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (317 mg, 0,74 mmoles; Maybridge) de acuerdo con el Método F, y se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,96 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,33 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 6 H), 5,36 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 3 H), 7,85 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH $_3$) m/z = 370 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{19}H_{19}N_3OS_2C_7H_8O_3S$: C, 57,65; H, 5,02; N, 7,76; Encontrado: C, 56,45; H, 4,59; N, 7,45,

40 Ejemplo 54

Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Ejemplo 54A

45 (4*s*)-4-[5-(1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 41B (120 mg, 0,38 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1*H*-pirazol (335 mg, 0,77 mmoles); documento JP 2005232071) de acuerdo con el Método F: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 6 H), 7,29 - 7,38 (m, 9 H), 7,87 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H) EM (DCI/NH $_3$) m/z = 546 (M + H) $^+$.

Ejemplo 54B

55 Bis(*p*-toluenosulfonato) de (4*s*)-4-[5-(pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 54A (100 mg, 0,18 mmoles) de acuerdo con el Método L, y a continuación se convirtió en la sal *p*-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,99 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 8,09 (s, 2 H). EM (DCI/NH $_3$) m/z = 304 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{14}H_{17}N_5OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 53,03; H, 5,30; N, 14,73; Encontrado: C, 52,48; H, 5,03; N, 14,46,

Ejemplo 55

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Ejemplo 55A

2-Bromo-5-fenoxi-1,3,4-tiadiazol

10 Una solución de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (1,00 g, 4,10 mmoles; preparada como describen Yasuda, T.; Imase, T.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. *Macromolecules* 2005, 38, 1500) y fenol (188 mg, 2,00 mmoles; Aldrich) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) se trató con carbonato de cesio (2,0 g, 6,0 mmoles) y se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo, se filtró a través de Celite, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice Analogix de 40x120 mm de 80 g, cloroformo) para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 7,28 - 7,35 (m, 3 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H). EM(ESI +) m/z=257/259 (M + H)⁺.

Ejemplo 55B

(4*s*)-4-(5-Fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20 El acoplamiento del producto del Ejemplo 10A (100 mg, 0,599 mmoles) y el producto del Ejemplo 55A (180 mg, 0,700 mmoles) se realizó de acuerdo con el Método A, y el producto resultante se convirtió en el compuesto del título utilizando los procedimientos del Método C seguido de la utilización del procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,95 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 1 H), 2,29 (d, *J*= 13,9 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,66 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,74 (m, 4 H), 5,41 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 3 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H). EM(ESI +) m/z=330 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₉N₃O₂S · C₇H₈O₃S · 0,5 H₂O: C, 56,45; H, 5,53; N, 8,23; Encontrado: C, 56,11; H, 5,38; N, 8,02,

Ejemplo 56

30 *p*-Toluenosulfonato (4*s*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 56A

35 Complejo de (4*s*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (515 mg, 3,1 mmoles) y 2-bromo-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol (682 mg, 3,1 mmoles; véase el documento JP 58140084) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,26 (s, 1 H), 1,42 (s, 9H), 1,74 (d, *J*= 12,2 Hz, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,22 (d, *J*= 13,2 Hz, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 3,17 - 3,33 (m, 6 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 308 (M + H)⁺.

Ejemplo 56B

45 *p*-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 56A (929 mg, 3,02 mmoles) de acuerdo con el Método C, y a continuación se convirtió a la sal *p*-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,42 (s, 9H), 1,99 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,32 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,52 - 3,81 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,23 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 294 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₂₃N₃OS · C₇H₈O₃S: C, 56,75; H, 6,71; N, 9,02; Encontrado: C, 56,62; H, 6,81; N, 8,98,

Ejemplo 57

55 *p*-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azabiciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 57A

60 Complejo de (4*r*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (200 mg, 1,2 mmoles) y 2-bromo-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol (270 mg, 1,2 mmoles; véase documento JP 58140084) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,42 (s, 9H), 1,70 (s, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 3,01 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,49 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 308 (M + H)⁺.

Ejemplo 57B

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 57A (106 mg, 0,34 mmoles) de acuerdo con el Método C, y a continuación se convirtió a la sal *p*-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,42 (s, 9H), 2,05 - 2,32 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,71 (s, 2 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,81 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 7,23 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J*= 8,1 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 294 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₂₃N₃OS · C₇H₈O₃S: C, 56,75; H, 6,71; N, 9,02; Encontrado: C, 54,04; H, 6,43; N, 8,41,

Ejemplo 58

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 15 Ejemplo 58A

Complejo de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (100 mg, 0,599 mmoles) y 2-bromo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (148 mg, 0,658 mmoles); Vachl, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157) de acuerdo con el Método A, seguido de la conversión a la amina libre utilizando el procedimiento del Método C: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,71 (s, 1 H), 1,94 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,25 - 2,37 (m, 4 H), 3,09 - 3,21 (m, 4 H), 5,25 (t, *J*= 3,2 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H). EM(ESI +) *m/z*=298 (M + H)⁺.

- 25 Ejemplo 58B

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 58A (77 mg, 1,77 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,00 (d, *J*= 13,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 5 H), 2,73 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,63 - 3,80 (m, 4 H), 5,36 (t, *J*= 3,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H), 7,51 - 7,63 (m, 3 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H), 7,92 - 7,99 (m, 2 H). EM(ESI +) *m/z*=298 (M + H)⁺.

- 35 Ejemplo 59

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 40 Ejemplo 59A

Complejo de (4*r*)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (100 mg, 0,599 mmoles) y 2-bromo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (148 mg, 0,658 mmoles); Vachl, P.; Toth, L. M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157) de acuerdo con el Método A, seguido por la conversión a la amina libre utilizando el procedimiento del Método C: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,76 (s, 1 H), 2,05 (d, *J*= 11,9 Hz, 2 H), 2,19 - 2,30 (m, 4 H), 3,05 (d, *J*= 12,9 Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,46 (d, *J*= 13,2 Hz, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 7,91 - 7,97 (m, 2 H). EM(ESI +) *m/z*=298 (M + H)⁺.

- 50 Ejemplo 59B

p-Toluenosulfonato de (4*r*)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 55 Preparado a partir del producto del Ejemplo 59A (45 mg, 0,15 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,05 - 2,17 (m, 2 H), 2,21 - 2,34 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 3,53 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,82 (d, *J*= 12,5 Hz, 2 H), 5,27 (t, *J*= 3,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H), 7,50 - 7,63 (m, 3 H), 7,70 (d, *J*= 8,5 Hz, 2 H), 7,90 - 7,98 (m, 2 H). EM(ESI +) *m/z*=298 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₁₉N₃O₂: C, 61,39; H, 5,80; N, 8,95; Encontrado: C, 61,11; H, 5,83; N, 8,91,

- 60 Ejemplo 60

p-Toluenosulfonato de (4*s*)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 60A

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (100 mg, 0,599 mmoles) y 2-clorobenzotiazol (102 mg, 0,599 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,71 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 2,00 - 2,07 (m, 1 H), 2,25 (d, $J=13,2$ Hz, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 3,18 - 3,35 (m, 6 H), 5,43 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,34-7,41 (m, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H). EM(ESI +) $m/z=301$ (M + H) $^+$.

- 5 Ejemplo 60B
(4s)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 60A (180 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 - 2,35 (m, 4 H), 3,13 - 3,22 (m, 4 H), 5,43 (t, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,25 (ddd, $J=8,3, 7,0, 1,0$ Hz, 1 H), 7,37 (td, $J=7,7, 1,2$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H). EM (ESI +) $m/z=287$ (M + H) $^+$.

- 15 Ejemplo 60C
p-Toluenosulfonato de (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 60B (131 mg, 0,457 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,97 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 5 H), 2,71 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,64-3,78 (m, 4 H), 5,57 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,28 (td, $J=7,6, 1,4$ Hz, 1 H), 7,40 (td, $J=7,6, 1,4$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,71 (dt, $J=8,4, 1,9$ Hz, 2 H), 7,74-7,78 (m, 1 H). EM(ESI +) $m/z=287$ (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{16}H_{18}N_2OS \cdot C_7H_8S \cdot 3S \cdot 0,2H_2O$: C, 59,77; H, 5,76; N, 6,06; Encontrado: C, 59,63; H, 5,81; N, 5,76,

- 25 Ejemplo 61
p-Toluenosulfonato de (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 30 Ejemplo 61A
Complejo de (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano
- 35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (100 mg, 0,599 mmoles) y 2-clorobenzotiazol (102 mg, 0,599 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,90 - 2,09 (m, 5 H), 2,46 (s, 2 H), 2,99 (d, $J=12,9$ Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,48 (d, $J=13,2$ Hz, 2 H), 5,33 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,24 (ddd, $J=8,3, 7,0, 1,0$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H). EM(ESI +) $m/z=287$ (M + H) $^+$.

- 40 Ejemplo 61B
(4r)-4-(Benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 611A (180 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,72 - 1,80 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 4 H), 3,03 (dd, $J=13,1, 1,2$ Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,46 (d, $J=13,2$ Hz, 2 H), 5,41 - 5,48 (m, 1 H), 7,25 (td, $J=7,7, 1,2$ Hz, 1 H), 7,37 (td, $J=7,8, 1,4$ Hz, 1 H), 7,62 (dt, $J=8,1, 0,7$ Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J=7,6, 1,2$ Hz, 1 H) EM (ESI +) $m/z=287$ (M + H) $^+$.

- Ejemplo 61C
- 50 *p*-Toluenosulfonato de (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 55 Preparado a partir del producto del Ejemplo 61B (123 mg, 0,429 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,69 (s, 2 H), 3,50 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,80 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 5,49 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,28 (td, $J=7,6, 1,0$ Hz, 1 H), 7,40 (td, $J=7,8, 1,4$ Hz, H), 7,63 - 7,79 (m, 4 H) EM (ESI +) $m/z=287$ (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{16}H_{18}N_2OS \cdot C_7H_8O_3S$: C, 60,24; H, 5,71; N, 6,11; Encontrado: C, 60,36; H, 5,73; N, 6,18,

- Ejemplo 62
- 60 *p*-Toluenosulfonato de (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- Ejemplo 62A
Complejo de (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

ES 2 551 117 T3

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (102 mg, 0,610 mmoles) y 2,6-diclorobenzotiazol (122 mg, 0,599 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,72 (d, J= 12,2 Hz, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 2,24 (d, J= 12,9 Hz, 2 H), 2,48 (s, 2 H), 3,17 - 3,34 (m, 6 H), 5,41 (t, J= 3,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J= 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=5 Hz, 1 H), 7,63 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM(ESI +) m/z=3,35/337 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 62B

(4s)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 62A (184 mg, 0,55 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65 (s, 1 H), 1,79 - 1,89 (m, 2 H), 2,19 - 2,35 (m, 4 H), 3,12 - 3,22 (m, 4 H), 3,27 - 3,36 (m, 2 H), 5,43 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J= 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J= 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 62C

15

p-Toluenosulfonato de (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 62B (138 mg, 0,430 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,97 (d, J= 12,9 Hz, 2 H), 2,21 (s, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 5 H), 2,71 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63 - 3,78 (m, 4 H), 5,58 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J= 8,5 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J= 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2 H), 7,82 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM(ESI +) m/z=321/323 (M + H)⁺ Anal. Calculado para C₁₆H₁₇ClN₂OS · C₇H₈O₃S: C, 56,03; H, 5,11; N, 5,68; Encontrado: C, 56,12; H, 5,14; N, 5,65,

Ejemplo 63

25

p-Toluenosulfonato de (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 63A

30 Complejo de (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (102 mg, 0,610 mmoles) y 2,6-diclorobenzotiazol (122 mg, 0,599 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,88 - 2,10 (m, 5 H), 2,45 (s, 2 H), 2,99 (dd, J= 13,2, 1,4 Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 3,46 (d, J= 13,2 Hz, 2 H), 5,31 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM(ESI +) m/z=321/323 (M + H-BH₃)⁺.

Ejemplo 63B

40 (4r)-4-(6-Clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 63A (190 mg, 0,57 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,98 - 2,23 (m, 5 H), 3,00 (dd, J= 13,2, 1,0 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,51 (d, J= 13,2 Hz, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,56 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J= 2,7 Hz, 1 H). EM (ESI +) m/z=321/323 (M + H)⁺.

45

Ejemplo 63C

p-Toluenosulfonato de (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 63B (152 mg, 0,474 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,68 (s, 2 H), 3,50 (d, J= 11,9 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,79 (d, J= 12,5 Hz, 2 H), 5,50 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J= 7,8 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J= 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, J= 8,3, 2,0, 1,9 Hz, 2 H), 7,81 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM(ESI +) m/z=321/323 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₆H₁₇ClN₂OS · C₇H₈O₃S · 0,4H₂O: C, 55,22; H, 5,20; N, 5,60; Encontrado: C, 55,00; H, 5,19; N, 5,64,

55

Ejemplo 64

p-Toluenosulfonato de (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

60

Ejemplo 64A

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (103 mg, 0,616 mmoles) y 2-clorobenzoxazol (100 mg, 0,86 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método A: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,74 (d, $J= 12,2$ Hz, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,27 (d, $J= 12,9$ Hz, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 3,19 - 3,34 (m, 6 H), 5,29 (t, $J= 3,4$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J= 7,5, 1,7$ Hz, 1 H).

5

Ejemplo 64B

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

10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 64A (141 mg, 0,496 mmoles) de acuerdo con el Método D: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,71 (s, 1 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 2,23 - 2,36 (m, 4 H), 3,11 - 3,22 (m, 4 H), 3,32 - 3,39 (m, 2 H), 5,32 (t, $J= 2,9$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 2 H). EM(ESI +) $m/z=271$ (M + H) $^+$.

Ejemplo 64C

15

p-Toluenosulfonato de (*4s*)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano

20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 64B (124 mg, 0,459 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (87 mg, 0,46 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,00 (d, $J= 13,2$ Hz, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,29 - 2,41 (m, 5 H), 2,72 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,63 - 3,80 (m, 4 H), 5,43 (t, $J= 3,4$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,34 (m, 4 H), 7,45 (dd, $J= 7,5, 1,4$ Hz, 2 H), 7,71 (ddd, $J= 8,3, 2,0, 1,9$ Hz, 2 H). EM(ESI +) $m/z=271$ (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$: C, 59,98; H, 6,13; N, 6,08; Encontrado: C, 59,77; H, 6,18; N, 6,33,

Ejemplo 65

Hidrocloruro de (*4s*)-4-*N*-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decan-4-amina

Ejemplo 65A

30

(4s)-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decan-4-amina

Ejemplo 65B

35 *(4s)*-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decan-4-amina

40 Una solución de 1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decan-4-ona (1,51 g, 10 mmoles; véase Becker, D. P.; Flynn, D. L. Síntesis 1992, 1080) en HOAc (50 mL) se trató con 3-amino-6-cloropiridina (1,90 g, 15 mmoles; Aldrich), Na_2SO_4 anhidro (18,5 g, 0,13 mol; Aldrich), y $NaBH(OAc)_3$ (4,22 g, 20 mmoles; Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez completada la reacción, el sólido se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró. El residuo se alcalinizó cuidadosamente con Na_2CO_3 acuoso saturado (pH 10), se extrajo con $CHCl_3$ (3 \times 100 mL), y los extractos combinados se purificaron mediante cromatografía instantánea [gel de sílice, hidróxido de amonio-metanol-cloroformo (2:10:90)] para proporcionar los compuestos del título:

45 Ejemplo 65A *estereoisómero (4s)*: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,74 1,94 (m, 4 H), 1,97 - 2,10 (m, 2 H), 2,18 - 2,43 (m, 2 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 4 H), 3,78 (s, 1 H), 6,84-7 36 (m, 2 H), 7,69 - 7,94 (m, 1 H). EM (DCI/ NH_3) $m/z = 264/266$ (M + H) $^+$.

50 Ejemplo 65B *estereoisómero (4r)*: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,71 - 1,93 (m, 4 H), 2,02 - 2,26 (m, 4 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,08 - 3,16 (m, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 3,67 (s, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,74 (d, $J= 3,05$ Hz, 1 H). EM (DCI/ NH_3) $m/z = 264$ (M + H) $^+$ 266 (M + H) $^+$.

Ejemplo 65C

Hidrocloruro de (*4s*)-4-*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$] decan-4-amina

55

Preparado a partir del producto del Ejemplo 65A (100 mg, 0,38 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,81 - 2,10 (m, 2 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 2,23 - 2,48 (m, 4 H), 3,50 - 3,60 (m, 2 H), 3,64-3,81 (m, 4 H), 3,98 (s, 1 H), 7,36 - 7,56 (m, 2 H), 7,98 (d, $J= 2,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/ NH_3) $m/z = 264/266$ (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot 1,15HCl \cdot 1,65H_2O$: C, 50,13; H, 6,75; N, 12,53; Encontrado: C, 50,01; H, 6,35; N, 12,15,

60

Ejemplo 66

Trihidrocloruro de (*4s*)-4-*N*-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decan-4-amina

Preparado a partir del producto del Ejemplo 65B (100 mg, 0,38 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,08 - 2,52 (m, 7 H), 3,40 - 3,61 (m, 4 H), 3,75 - 3,90 (m, 3 H), 7,54-7,68 (m, 2 H), 8,03 (d, J= 3,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 264/266 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₈ClN₃ · 3,15HCl · 1,2H₂O: C, 42,01; H, 5,93; N, 10,50; Encontrado: C, 42,29; H, 5,56; N, 10,10.

5 Ejemplo 67

Dihidrocloruro (4s)-4-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

10 Ejemplo 67A

(4s)-4-N-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

15 Preparado a partir del producto del Ejemplo 65A (200 mg, 0,76 mmoles) y ácido fenilborónico (121 mg, 1,0 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,58 - 1,77 (m, 1 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 2,16 - 2,42 (m, 3 H), 3,06 - 3,41 (m, 7 H), 3,75 (s, 1 H), 7,17 (dd, J= 8,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 3 H), 7,73 - 7,83 (m, 2 H), 8,09 (d, J= 2,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 306 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 67B

Dihidrocloruro de (4s)-4-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 67A (150 mg, 0,49 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,93 - 2,08 (m, 2 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,26 - 2,51 (m, 4 H), 3,55 3,63 (m, 2 H), 3,66 - 3,82 (m, 4 H), 4,12 - 4,19 (m, 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 3 H), 7,76 - 7,85 (m, 2 H), 7,99 (dd, J= 9,2, 2,7 Hz, 1 H), 8,08 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 8,20 (d, J= 2,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 0,306 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₀H₂₃N₃ · 2HCl · 0,9H₂O: C, 60,25; H, 7,08; N, 9,58; Encontrado: C, 60,24; H, 6,92; N, 9,47.

30 Ejemplo 68

Dihidrocloruro (4s)-4-N-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Ejemplo 68A

35 (4s)-4-N-(6-Cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 65A (200 mg, 0,76 mmoles) y ácido 5-indolilborónico (160 mg, 1,0 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 2,21 - 2,39 (m, 2 H), 3,13 - 3,17 (m, 2 H), 3,18 - 3,30 (m, 4 H), 3,77 - 3,86 (m, 1 H), 6,49 (d, J= 4,0 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J= 8,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,06 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 345 (M + H)⁺.

Ejemplo 68B

45 Dihidrocloruro de (4s)-4-N-[6-(indol-5-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}] decan-4-amina

50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 68A (110 mg, 0,32 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,88 - 2,07 (m, 2 H), 2,13 - 2,28 (m, 1 H), 2,28 - 2,51 (m, 4 H), 3,55 - 3,63 (m, 2 H), 3,68 - 3,83 (m, 4 H), 4,09 - 4,14 (m, 1 H), 6,62 (d, J= 3,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J= 3,0 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J= 8,8, 2,1 Hz 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,97 (dd, J= 9,2, 2,7 Hz 1 H), 8,03 - 8,16 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 345 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₀H₂₃N₃ · 2HCl · 2,5H₂O: C, 57,14; H, 6,76; N, 12,12; Encontrado: C, 57,22; H, 6,63; N, 11,77.

Ejemplo 69

55 Dihidrocloruro de (4s)-4-N-(5-bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Ejemplo 69A

60 (4s)-4-N-(5-Bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina
Preparado a partir de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (1,51 g, 10 mmoles; véase Becker, DP; Flynn, DL Síntesis 1992, 1,080) y 3-amino-5-bromopiridina (2,06 g, 12 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65A: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,81 - 1,99 (m, 2 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,17 - 2,40 (m, 4 H), 3,44-3,51 (m, 2 H), 3,53 - 3,66 (m, 4 H), 3,91 (s, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 1 H), 7,84 (d, J= 1,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, J= 2,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 308/310 (M + H)⁺.

Ejemplo 69B

Dihidrocloruro de (4s)-4-N-(6-bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}] decan-4-amina

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 69A (50 mg, 0,16 mmoles) de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,89 - 2,04 (m, 2 H), 2,15 - 2,49 (m, 5 H), 3,53 - 3,61 (m, 2 H), 3,64-3,81 (m, 4 H), 4,08 [s (br.), 1 H], 8,03 (dd, J= 2,37, 1,70 Hz, 1 H), 8,20 (d, J= 1,36 Hz, 1 H), 8,28 (d, J= 2,37 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 308/310 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₈BRN₃ · 2HCl · 1,1H₂O: C, 41,94; H, 5,58; N, 10,48; Encontrado: C, 42,13; H, 5,26; N, 10,13.

10

Ejemplo 70

(4s)-4-N-[5-(Indol-5-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

- 15 Preparado a partir del producto del Ejemplo 69A (150 mg, 0,50 mmoles) y ácido 5-indolilborónico (160 mg, 1,0 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,59 - 1,77 (m, 1 H), 1,79 - 1,93 (m, 2 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 2,28 - 2,32 (m, 2 H), 3,10 - 3,32 (m, 6 H), 3,88 (s, 1 H), 6,51 (dd, J= 3,0, 0,7 Hz, 1 H), 7,27 (d, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,36 (d, J= 1,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J= 1,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,03 (d, J= 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 345 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 71

(4s)-4-N-[5-(Indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina · bis (trifluoroacetato)

- 25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmoles) y ácido 6-indolilborónico (130 mg, 0,807 mmoles; Frontier) de acuerdo con el método F, con la purificación mediante HPLC utilizando las condiciones ácidas para proporcionar la sal trifluoroacetato: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,95-2,04 (m, 2 H), 2,18 - 2,45 (m, 5 H), 3,59 (m, 2 H), 3,72 (m, 4 H), 4,15 (s, 1 H), 6,53 (dd, J= 3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,68 - 7,77 (m, 2 H), 8,03 - 8,07 (m, 1 H), 8,10 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,32 (d, J= 1,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 0,345 (M + H)⁺.
- 30 Análisis Calculado para C₂₂H₂₄N₄ · 2,3C₂HF₃O₂ · H₂O: C, 51,22; H, 4,41; N, 8,98; Encontrado: C, 51,17; H, 4,75; N, 8,98.

Ejemplo 72

- 35 Fumarato de (4s)-4-N-[5-(indol-4-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}] decan-4-amina

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmoles) y ácido 4-indolilborónico (1,30 mg, 0,807 mmoles; Frontier) de acuerdo con el Método F, seguido de la conversión en la sal fumarato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,90-1,95 (m, 2 H), 2,15 - 2,19 (m, 1 H), 2,32-2,45 (m, 4 H), 3,50-3,58 (m, 2 H), 3,62-3,73 (m, 4 H), 4,04 (s, 1 H), 6,56 (dd, J= 3,2, 0,8 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 7,09 (dd, J= 7,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,32 (d, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 2 H), 8,04 (d, J= 2,7 Hz, 1 H), 8,12 (d, J= 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 345 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₂H₂₄N₄ · 1,5C₄H₄O₄ · 0,7H₂O: C, 63,31; H, 5,96; N, 10,55; Encontrado: C, 63,05; H, 5,95; N, 10,74.

- 45 Ejemplo 73

Fumarato de (4s)-4-N-[5-(3-metilfenil)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmoles) y ácido *m*-tolilborónico (110 mg, 0,808 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método F, seguido de la conversión en la sal de fumarato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 2,08 - 2,26 (m, 1 H), 2,27 - 2,40 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 3,60 - 3,80 (m, 4 H), 3,97 - 4,08 (m, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 7,17 - 7,59 (m, 5 H), 7,93 - 8,18 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 320 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₁H₂₅N₃ · 2C₄H₄O₄ · 1,6H₂O: C, 60,01; H, 6,29; N, 7,24; Encontrado: C, 59,88; H, 6,55; N, 7,54.

55

Ejemplo 74

Bis(trifluoroacetato) de (4s)-4-N-[5-(3-clorofenil)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

- 60 Preparado a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmoles) y *m*-ácido clorofenilborónico (101 mg, 0,650 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el procedimiento del Método F: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,86 - 2,06 (m, 2H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,26 - 2,54 (m, 4 H), 3,53 - 3,65 (m, 2 H), 3,64-3,83 (m, 4 H), 4,14 (s, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 7,74-7,80 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,10 - 8,24 (m, 2H). EM (DCI/NH₃) m/z = 340/342 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₀H₂₂N₃Cl · 2,5C₂F₃O₂H · 1,2H₂O: C, 46,44; H, 4,19; N, 6,50;

Encontrado: C, 46,23; H, 4,17; N, 6,67.

Ejemplo 75

5 Bis(trifluoroacetato) de (4s)-4-N-[5-(3-clorofenilfen-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Preparado a partir del producto del Ejemplo 69A (100 mg, 0,325 mmoles) y ácido *m*-clorofenilborónico (101 mg, 0,650 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el procedimiento del Método F: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,88 - 2,11 (m, 2 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 2,27 - 2,49 (m, 4 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 3,65 - 3,87 (m, 4 H), 4,7 - 4,28 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H), 7,78 (dt, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (t, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 416/418 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₆H₂₆N₃Cl · 2,2C₂HF₃O₂: C, 54,76; H, 4,26; N, 6,30; Encontrado: C, 54,75; H, 4,15; N, 6,12.

Ejemplo 76

15 Hidrocloruro de (4s)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 76A

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (84,2 mg, 0,51 mmoles) y 3-fluoropiridina (66 l, 0,77 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65-1,69 (m, 2 H), 2,03 (br s, 1 H), 2,26 - 2,31 (m, 4 H), 3,19 - 3,27 (m, 6 H), 4,58 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,23 a 7,24 (m, 2 H), 8,25 - 8,27 (m, 1 H), 8,34-8,36 (m, 1 H) EM (DCI/NH₃) *m/z* = 245 (M + H)⁺.

Ejemplo 76B

30 hidrocloruro de (4s)-4-(Piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 76A (69,8 mg, 0,27 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,94-1,99 (m, 2 H), 2,22 (br s, 1 H), 2,35-2,38 (m, 2 H), 2,55 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,64-3,77 (m, 4 H), 5,15 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 9,0, 5,6 Hz, 1 H), 8,34-8,38 (m, 1 H), 8,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 231 (M + H)⁺, Análisis Calculado para C₁₄H₁₈N₂O · HCl 2,05: C, 55,12; H, 6,62; N, 9,18; Cl, 23,82, Encontrado: C, 54,91; H, 6,79; N, 9,04; Cl, 23,59.

Ejemplo 77

40 Hidrocloruro de (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 77A

Complejo de (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (85,2 mg, 0,51 mmoles) y 3-fluoropiridina *N*-óxido (87,2 mg, 0,77 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,19-2,26 (m, 4 H), 3,15 - 3,27 (m, 6 H), 4,54 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,88 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 8,7, 6,4 Hz, 1 H), 7,91-7,93 (m, 1 H), 8,00 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H) EM (DCI/NH₃) *m/z* = 261 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 77B

Hidrocloruro de (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

55 Preparado a partir del producto del Ejemplo 77A (100,4 mg, 0,39 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,53 (br s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,64-3,76 (m, 4 H), 5,08 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 6,1 Hz, 1 H), 7,88 (ddd, *J* = 8,8, 2,4, 1,0 Hz, 1 H), 8,37 (ddd, *J* = 6,1, 1,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,66 (t ap, *J* = 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 247 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₈N₂O · 2 HCl 0,6 H₂O: C, 50,95; H, 6,47; N, 8,49; Cl, 21,48, Encontrado: C, 51,18; H, 6,39; N, 8,48; Cl, 21,27.

60 Ejemplo 78

Hidrocloruro de (4r)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 78A

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (85,0 mg, 0,1 mmoles) y 3-fluoropiridina (66 μ l, 0,77 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,83-1,87 (m, 2 H), 1,99-2,14 (m, 3 H), 2,26 (br s, 2 H), 2,29-2,96 (m, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 3,49-3,53 (m, 2 H), 4,44 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,23 - 7,24 (m, 2 H), 8,26 (t, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 8,33-8,34 (m, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 245 (M + H)⁺.

Ejemplo 78B

10 Hidrocloruro de (4*r*)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 78A (81,0 mg, 0,33 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,12 - 2,16 (m, 2 H), 2,25 - 2,29 (m, 2 H), 2,54 (br s, 2 H), 3,47-3,51 (m, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,83-3,87 (m, 2 H), 5,07 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 8,72, 5,55 Hz, 1 H), 8,37-8,41 (m, 1 H), 8,50-8,52 (m, 1 H), 8,79 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 231 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₈N₂O · 2,1 HCl: C, 54,80; H, 6,60; N, 9,13; Cl, 24,26, Encontrado: C, 54,72; H, 6,87; N, 9,06; Cl, 24,37.

Ejemplo 79

20 Hidrocloruro de (4*s*)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 79A

25 Complejo de (4*s*)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (85,1 mg, 0,51 mmoles) y 2-cloro-3-fluoropiridina (141,6 mg, 1,08 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,26 (br s, 2 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 3,16-3,28 (m, 6 H), 4,62 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,20-7,21 (m, 2 H), 8,4 - 8,6 (m, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 294 (M + NH₃-H)⁺.

30 Ejemplo 79B

Hidrocloruro de (4*s*)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 79A (110,6 mg, 0,40 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,41-2,48 (m, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 3,62 -3,74 (m, 4 H), 5,02 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 265 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O · 1,65 HCl · 0,4 H₂O: C, 50,63; H, 5,90; N, 8,43; Cl, 28,29, Encontrado: C, 50,80; H, 5,66; N, 8,43; Cl, 28,29.

40 Ejemplo 80

Hidrocloruro de (4*s*)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 Ejemplo 80A

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

50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (88,0 mg, 0,53 mmoles) y 2-bromo-3-fluoropiridina (146,3 mg, 0,83 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,27 (br s, 2 H), 2,38-2,42 (m, 2 H), 3,17-3,29 (m, 6 H), 4,64 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,13-7,16 (m, 1 H), 7,20- 7,24 (m, 1 H), 8,04 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 323 (M + H)⁺.

Ejemplo 80B

55 (4*s*)-4-[(2-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano hidrocloruro de

Preparado a partir del producto del Ejemplo 80A (92,7 mg, 0,29 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,44-2,49 (m, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63 -3,75 (m, 4 H), 5,05 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 5, 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H). EM (DCI/NH₃) *m/z* = 309 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇BRN₂O · 2 HCl: C, 44,00; H, 5,01; N, 7,33 Encontrado: C, 44,00; H, 5,16; N, 7,23.

Ejemplo 81

Hidroclicloruro de (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 81A

5 Complejo de (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (81,0 mg, 0,49 mmoles) y 4-cloro-3-fluoropiridina (131,7 mg, 1,00 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 1 H), 2,31-2,38 (m, 4 H), 3,16 - 3,28 (m, 6 H), 4,69 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,36 (d, J= 5,1 Hz, 1 H), 7,19 (d, J= 5,1 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 294 (M + NH₃-H)⁺.

Ejemplo 81B

15 Hidroclicloruro de (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 81A (88,6 mg, 0,32 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96-2,00 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,40-2,44 (m, 2 H), 2,57 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,6-3,77 (m, 4 H), 5,21 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J= 5,9 Hz, 1 H), 8,40 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 265 (M + H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O · 1,75 HCl-1,65 H₂O: C, 46,93; H, 6,20; N, 7,82; Cl, 27,21, Encontrado: C, 47,03; H, 5,90; N, 7,82; Cl, 26,92.

Ejemplo 82

25 Hidroclicloruro de (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 82A

Complejo de (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (82,7 mg, 0,50 mmoles) y 3-fluoro-4-metilpiridina (117,7 mg, 1,06 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 7 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 4,65 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, J= 4,8 Hz, 1 H), 8,13 - 8,14 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 259 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 82B

Hidroclicloruro de (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 82A (46,0 mg, 0,18 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,97-2,02 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,58-2,60 (m, 5 H), 3,60 (s, 2 H), 3,69-3,79 (m, 4 H), 5,18 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,93 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,40 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 245 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₂₀N₂O · 2 HCl 1,15 H₂O: C, 53,31; H, 7,25; N, 8,29; Cl, 20,98, Encontrado: C, 53,34; H, 7,27; N, 8,31; Cl, 20,81.

45 Ejemplo 83

Hidroclicloruro de (4s)-4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 83A

50 Complejo de (4s)-4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (86,0 mg, 0,52 mmoles) y 3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (139,1 mg, 0,84 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,04 (s ancho, 1 H), 2,26-2,35 (m, 4 H), 3,20 - 3,31 (m, 6 H), 4,82 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J= 4,8 Hz, 1 H), 8,39-8,43 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 313 (M + H)⁺.

Ejemplo 83B

60 Hidroclicloruro de (4s)-4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 83A (76,3 mg, 0,24 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,57 (br s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,65-3,71 (m, 4 H), 5,22 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J= 4,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, J= 4,8 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H). EM

(DCI/NH₃) m/z = 299 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₁₇F₃N₂O · 1,15 HCl-0,55 H₂O: C, 51,45; H, 5,54; N, 8,00; Cl, 11,64, Encontrado: C, 51,60; H, 5,72; N, 8,03; Cl, 11,59.

Ejemplo 84

5 Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 84A

10 Complejo de (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (84,2 mg, 0,50 mmoles) y 3,5-difluoropiridina (100,2 mg, 0,87 mmoles) de acuerdo con el Método 1: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,24 - 2,27 (m, 4 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 4,58 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,98 (dt, J= 10,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,18 - 8,19 (m, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 263 (M + H)⁺.

Ejemplo 84B

20 Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-Fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 84A (105,8 mg, 0,40 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,54 (br s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,65-3,76 (m, 4 H), 5,10 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 8,09 (dt, J= 10,2, 2,4 Hz, 1H), 8,48 (dd, J= 2,3, 1,4 Hz, 1 H), 8,58 (d, J= 2,3 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 249 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇FN₂O · HCl 1,85: C, 53,25; H, 6,02; N, 8,87; Cl, 20,77, Encontrado: C, 53,03; H, 5,97; N, 8,87; Cl, 20,48.

Ejemplo 85

30 Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-Cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 85A

Complejo de (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (85,9 mg, 0,51 mmoles) y 3,5-dicloropiridina (108,0 mg, 0,73 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,23 - 2,27 (m, 4 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 4,58 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,23 - 7,25 (m, 1 H), 8,23 - 8,24 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 279 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 85B

Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 85A (57,7 mg, 0,21 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,51 (br s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 5,06 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 8,09 - 8,10 (m, 1 H), 8,45 (d, J= 1,98 Hz, 1 H), 8,54 (d, J= 2,38 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 265 (M + H)⁺. Análisis Calculado, para C₁₄H₁₇ClN₂O · 2 HCl: C, 49,80; H, 5,67; N, 8,30; Cl, 31,50. Encontrado: C, 49,64; H, 5,82; N, 8,15; Cl, 31,30.

50 Ejemplo 86

Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
Ejemplo 86A

55 Complejo de (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (85,3 mg, 0,51 mmoles) y 3-bromo-5-fluoropiridina (141,8 mg, 0,81 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,23 - 2,26 (m, 4 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 4,57 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,39-7,40 (m, 1 H), 8,26 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 2,0 Hz, 1 H) EM (DCI/NH₃) m/z = 323 (M + H)⁺.

Ejemplo 86B

Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 86A (105,1 mg, 0,33 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,51 (br s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,64-3,75 (m, 4 H), 5,07 (t, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 8,26 - 8,27 (m, 1 H), 8,55-8,62 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 309$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇BRN₂O · HCl 1,85: C, 44,54; H, 5,06; N, 7,42, Encontrado: C, 44,51; H, 4,99; N, 7,36.
- Ejemplo 87
- 10 Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-yodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- Ejemplo 87A
- Complejo de (4s)-4-[(5-yodopiridin - 3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano
- 15 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (86,3 mg, 0,52 mmoles) y 3-fluoro-5-yodopiridina (186,1 mg, 0,84 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,23 - 2,26 (m, 4 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 4,56 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,57-7,57 (m, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 371$ (M + H)⁺.
- 20 Ejemplo 87B
- Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-yodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 87A (67,3 mg, 0,18 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,91-1,95 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,50 (br s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,64-3,75 (m, 4 H), 5,07 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 8,43-8,45 (m, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 357$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇EN₂O · HCl 2,25: C, 38,30; H, 4,62; N, 6,34, Encontrado: C, 38,37; H, 4,43; N, 6,39.
- 30 Ejemplo 88
- 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]nicotinamida
- Ejemplo 88A
- 35 Complejo de 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]nicotinamida N-borano
- 40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (86,0 mg, 0,52 mmoles) y 5-fluoronicotinamida (102,0 mg, 0,73 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,04 (s ancho, 1 H), 2,23 - 2,26 (m, 4 H), 3,19 - 3,23 (m, 6 H), 4,58 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,54-7,56 (m, 1 H), 8,49 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 288$ (M + H)⁺.
- Ejemplo 88B
- 45 5-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]nicotinamida
- 50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 88A (16,9 mg, 0,059 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,94-1,99 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,57 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,67-3,77 (m, 4 H), 5,19 (t, $J = 3,39$ Hz, 1 H), 8,53 (dd, $J = 2,7, 1,4$ Hz, 1 H), 8,83 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 274$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₁₉N₃O₂ · HCl 2,65: C, 48,70; H, 5,90; N, 11,36, Encontrado: C, 48,45; H, 6,17; N, 11,44.
- Ejemplo 89
- 55 Hidrocloruro de (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- Ejemplo 89A
- Complejo de (4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano
- 60 Preparado a partir del producto del Ejemplo 86A (83,6 mg, 0,26 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (155,3 mg, 0,36 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,76-1,81 (m, 2 H), 1,90 (s ancho, 1 H), 2,23 , 2,26 (m, 4 H), 3,22 - 3,26 (m, 4 H), 3,34-3,39 (m, 2 H), 4,65 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 6 H), 7,32-7,37 (m, 9 H), 7,66 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 539$ (M-BH₃+ H)⁺.

Ejemplo 89B

Hidrocloreto de (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 89A (47,0 mg, 0,085 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,23 (br s, 1 H), 2,39-2,43 (m, 2 H), 2,57 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,68-3,78 (m, 4 H), 5,24 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 8,34 (s, 2 H), 8,47-8,48 (m, 1 H), 8,55 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,77 (d, J= 1,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 297 (M + H)⁺. Anal. Calculado para C₁₇H₂₀N₄O · 2 HCl-2 H₂O: C, 50,38; H, 6,47; N, 13,82, Encontrado: C, 50,51; H, 6,57; N, 13,76.

10

Ejemplo 90

Hidrocloreto de (4s)-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

15 Ejemplo 90A

Complejo de (4s)-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 86A (102,7 mg, 0,32 mmoles) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (94,7 mg, 0,46 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,04 (br s, 1 H), 2,28-2,32 (m, 4 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 3,97 (s, 3 H), 4,63 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,26 - 7,28 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,18 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 325 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 90B

Hidrocloreto de (4s)-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 90A (92,2 mg, 0,28 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,95 - 1,99 (m, 2 H), 2,23 (br s, 1 H), 2,38-2,42 (m, 2 H), 2,57 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,79 (m, 4 H), 3,98 (s, 3 H), 5,26 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,46-8,47 (m, 1 H), 8,57 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,73 (d, J= 1,6 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 311 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₈H₂₂N₄O · 2 HCl 55 H₂O: C, 52,57; H, 6,67; N, 13,62; Cl, 17,24, Encontrado: C, 52,79; H, 6,62; N, 13,44; Cl, 17,03.

35 Ejemplo 91

(4s)-4-[[5-(1H-Pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

40 Ejemplo 91 A

3-fluoro-5-(1H-Pirazol-1-il)piridina

- 45 Se suspendieron 3-bromo-5-fluoropiridina (300 mg, 1,705 mmoles), 1H-pirazol (180 mg, 2,64 mmoles), acetilacetato férrico (181 mg, 0,511 mmoles), óxido de cobre(II) (13,6 mg, 0,170 mmoles) y carbonato de cesio (1,11 g, 3,41 mmoles) en DMF (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 60 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (3 × 30 mL) y agua (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL) y (sulfato de sodio), se secaron y a continuación se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 6,55 - 6,65 (m, 1 H), 7,80 (d, J= 1,2 Hz, 1 H), 8,10 (dt, J= 9,9, 2,3 Hz, 1 H), 8,38 (d, J= 2,5 Hz, 1 H), 8,42 (d, J= 1,5 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H). EM (ESI) m/z=163 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₈H₆FN₃ · 0,15CH₃OH: C, 61,99; H, 4,48; N, 32,42; Encontrado: C, 62,30; H, 4,12; N, 32,21.

55 Ejemplo 91B

Bishidrocloreto de (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 60 El producto del Ejemplo 10A (23,7 mg, 0,142 mmoles) y *terc*-butóxido de potasio (18,2 mg, 0,162 mmoles) se disolvieron en dimetilsulfóxido (0,3 mL) y se agitaron a 25°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución del producto del Ejemplo 91A (22 mg, 0,135 mmoles) en DMSO (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 micras, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, se ajustó a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentraron a

vacío y a continuación se procesaron como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,98 (m, 2 H), 2,24 (br s, 1 H), 2,41 (m, 2 H), 2,60 (br s, 2 H), 3,61 (br s, 2 H), 3,70 - 3,80 (m, 4 H), 5,33 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,65 - 6,71 (m, 1 H), 7,88 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,56 - 8,77 (m, 3 H), 9,04 (s, 1 H). EM (ESI) $m/z=297$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₂₀N₄O · 2 HCl · 1,6 H₂O: C, 51,29; H, 6,38; N, 14,07; Cl, 17,81; Encontrado: C, 51,21; H, 6,18; N, 13,87; Cl, 17,96.

Ejemplo 92

10 Hidrocloruro de (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 92A

15 Complejo de (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 86A (82,6 mg, 0,26 mmoles) y 4-clorofenilborónico ácido (66,3 mg, 0,42 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,28-2,32 (m, 4 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 4,66 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,35-7,37 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 4 H), 8,32 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 8,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) EM (DCI/NH₃) $m/z = 355$ (M + H)⁺.

20 Ejemplo 92B

Hidrocloruro de (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 92A (52,4 mg, 0,15 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,40-2,44 (m, 2 H), 2,59 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,68-3,78 (m, 4 H), 5,26 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,58-7,62 (m, 2 H), 7,81-7,85 (m, 2 H), 8,51 (dd, $J=2,7, 1,4$ Hz, 1 H), 8,74 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,79 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 341$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₀H₂₁ClN₂O · 2 · HCl 1,5 H₂O: C, 54,50; H, 5,95; N, 6,36; Cl, 24,13, Encontrado: C, 54,80; H, 5,86; N, 6,31; Cl, 23,79.

Ejemplo 93

35 Hidrocloruro de (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 93A

5-Fluoro-3,4'-bipiridina

40 Preparado a partir de 3-bromo-5-fluoropiridina (439,0 mg, 2,50 mmoles) y ácido piridin-4-ilborónico (509,9 mg, 3,73 mmoles) de acuerdo con el Método K, excepto que el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo, $R_f=0,21$) en lugar de HPLC preparativa: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 7,50-7,51 (m, 2 H), 7,65 (dt, $J=9,1, 2,4$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 8,73-8,76 (m, 3 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 175$ (M + H)⁺.

45 Ejemplo 93B

Complejo de (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (84,0 mg, 0,50 mmoles) y el producto del Ejemplo 93A (111,3 mg, 0,64 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,68-1,72 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 1 H), 2,30-2,32 (m, 4 H), 3,20 - 3,30 (m, 6 H), 4,68 (t, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,43-7,44 (m, 1 H), 7,48-7,50 (m, 2 H), 8,40 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 8,72-8,74 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 322$ (M + H)⁺.

Ejemplo 93C

55 Hidrocloruro de (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

60 Preparado a partir del producto del Ejemplo 93B (141,8 mg, 0,44 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,41-2,45 (m, 2 H), 2,59 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,78 (m, 4 H), 5,31 (t, $J=3,39$ Hz, 1 H), 8,52-8,54 (m, 1 H), 8,57-8,60 (m, 2 H), 8,82 (d, $J=2,71$ Hz, 1 H), 8,95 (d, $J=1,36$ Hz, 1 H), 9,00-9,02 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 308$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₁N₃O · 3 HCl · 2 H₂O: C, 50,40; H, 6,23; N, 9,28, Encontrado: C, 50,70; H, 6,23; N, 9,23.

Ejemplo 94

Hidrocloreuro de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 94A

5 Complejo de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 86A (101,0 mg, 0,31 mmoles) y ácido 5-pirimidin-ilborónico (53,1 mg, 0,43 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,68-1,73 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,30-2,32 (m, 4 H), 3,20 - 3,30 (m, 6 H), 4,70 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,40-7,41 (m, 1 H), 8,44 (d, J= 2,7 Hz, 1 H), 8,49 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 8,98 (s, 2 H), 9,29 (s, 1 H) EM (DCI/NH₃) m/z = 323 (M + H)⁺.

10

Ejemplo 94B

15 Hidrocloreuro de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 94A (24,0 mg, 0,074 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s ancho, 1 H), 2,41-2,45 (m, 2 H), 2,59 (br s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,78 (m, 4 H), 5,31 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 8,66-8,68 (m, 1 H), 8,88 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,94 (d, J= 1,6 Hz, 1 H), 9,26 (s, 2 H), 9,32 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 309 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 95

Hidrocloreuro de (4r)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

25 Ejemplos 95A1, 95A2, 95A3 y 95A4,

Complejo de (4s)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A1),

Complejo de (4s)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A2),

30

Complejo de (4s)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A3), y

Complejo de (4s)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A4)

35 Una solución del producto del Ejemplo 9A (mezcla de diastereómeros 2:4:1; 3,34 g, 20 mmoles) en THF seco (40 mL) se trató con bis(trimetilsilil) amida (4,0 g, 20 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 2-cloro-5-fluoropiridina (26 g, 20 mmoles), y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea [200 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (100% a 60% de gradiente durante 72 minutos a una velocidad de flujo de 40 ml/minuto)]. Se recogieron cuatro productos:

40 Complejo de (4s)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A1); complejo de (4r)-4-(6-cloro-3-piridin-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A2); complejo de (4s)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A3); y complejo de (4r)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano (95A4).

45 Ejemplo 95B

(4r)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 95A2 (750 mg, 2,69 mmoles) de acuerdo con el Método C para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,75 (s, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 4 H), 2,14-2,25 (m, 2 H), 2,95 (s, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 3,14 (s, 2 H), 3,45 (s, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 8,09 (d, J= 3,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/e=265/267 (M + H)⁺.

50

Ejemplo 95C

55 Hidrocloreuro de (4r)-4-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,5}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 95B (120 mg, 0,453 mmoles) de acuerdo con el Método H para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,04-2,29 (m, 5 H), 2,47 (s, 2 H), 3,43 (s, 1 H), 3,46 (s, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 3,80 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,81 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J= 8,8, 3,4 Hz, 1 H), 8,18 (d, J= 3,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/e=265, 267 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇N₂ClO · 1,5HCl: C, 52,64; H, 5,84; N, 8,77; Encontrado C, 52,44; H, 5,86; N, 8,68.

60

Ejemplo 96

Hidrocloreuro de (4s)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 96A

5 Complejo de (4s)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (81,6 mg, 0,49 mmoles) y 2-bromo-5-fluoropiridina (160,8 mg, 0,91 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65-1,69 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,20 - 2,26 (m, 4 H), 3,15 - 3,27 (m, 6 H), 4,54 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J= 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J= 3,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 323 (M + H)⁺.

Ejemplo 96B

15 Hidrocloreuro de (4s)-4-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 96A (111,3 mg, 0,35 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,89-1,93 (m, 2 H), 2,19 (s ancho, 1 H), 2,34-2,38 (m, 2 H), 2,47 (br s, 2 H), 3,56-3,72 (m, 6 H), 4,90 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J= 8,7, 3,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J= 9,1 Hz, 1 H), 8,18 (d, J= 3,2 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 309 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇BRN₂O · 1,2 HCl: C, 47,62; H, 5,17; N, 7,94. Encontrado: C, 47,62; H, 5,17; N, 7,90.

Ejemplo 97

25 Hidrocloreuro de 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo

Ejemplo 97A

Complejo de 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo N-borano

30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (88,1 mg, 0,53 mmoles) y 5-fluoropicolinonitrilo (61,5 mg, 0,50 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,69-1,73 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 1 H), 2,22 - 2,27 (m, 4 H), 3,21 - 3,30 (m, 6 H), 4,68 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 1 H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 8,41 (d, J= 3,6 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 287 (M + NH₄)⁺.

35 Ejemplo 97B

Hidrocloreuro de 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo

40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 97A (54,8 mg, 0,20 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,91-1,95 (m, 2 H), 2,20 (s ancho, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,50 (br s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,61-3,74 (m, 4 H), 5,04 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J= 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 8,49 (d, J= 3,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 256 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₁₇N₃O · HCl H₂O: C, 61,75; H, 6,22; N, 14,40; Cl, 12,15. Encontrado: C, 61,64; H, 6,41; N, 14,36; Cl, 12,24.

45 Ejemplo 98

(4s)-4-[(5-Tien-2-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

50 La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10C (50 mg, 0,16 mmoles) y ácido 2-tiofenoborónico (29 mg, 0,23 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método G, y se convirtió en la sal p-toluenosulfonato utilizando el procedimiento del Método H: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,92 (d, J= 13,6 Hz, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,32 2,46 (m, 6 H), 2,55 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,68 (s, 4 H), 5,46 (s, 1 H), 6,93 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J= 5,1, 3,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J= 8,5 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J= 15,3,4,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2 H), 7,97 (dd, J= 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,38 (d, J= 2,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 313 (M + H)⁺.

55 Ejemplo 99

Dihidrocloreuro de (4s)-4-[6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

60 Preparado a partir del producto del Ejemplo 15B (165 mg, 0,623 mmoles) y ácido 1H-indol-5-ilborónico utilizando el Método G de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas y el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,96 (s, 1 H), 2,00 (s, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 2,40 (s, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,74 (s, 4 H), 5,19 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J= 3,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,64-7,68 (m, 1 H), 8,16 (dd, J= 1,9, 0,8 Hz, 1 H), 8,31 - 8,35 (m, 1 H), 8,36 - 8,41 (m, 1 H), 8,61 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/KH₃) m/e=346 (M + H)⁺. Análisis Calculado para

$C_{22}H_{23}N_3O \cdot 2 HCl \cdot H_2O$: C, 60,55; H, 6,24; N, 9,63; Encontrado C, 60,71; H, 6,38; N, 9,39.

Ejemplo 100

5 Trifluoroacetato de (4*r*)-4-[6-(1H-Indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 95B (135 mg, 0,510 mmoles) y ácido 1H-indol-5-ilborónico utilizando el Método G de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas y el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,06 - 2,30 (m, 5 H), 2,52 (s, 2 H), 3,44 (s, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,86 (s, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 4,84-4,86 (m, 1 H), 6,52 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,30 (m, 1 H), 7,46 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,83 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,37 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=346$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 1,17C_2HF_3O_2$: C, 61,05; H, 5,09; N, 8,78; Encontrado C, 60,98; H, 4,98; N, 8,75.

15 Ejemplo 101

Trihidrocloruro de (4*s*)-4-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 15B (115 mg, 0,434 mmoles) y ácido 1H-indol-6-ilborónico utilizando el Método G de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas y el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,24 (s, 1 H), 2,40 (s, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 4 H), 5,19 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,82 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,31 - 8,36 (m, 1 H), 8,36 - 8,42 (m, 1 H), 8,62 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=346$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 3HCl \cdot 0,3H_2O$: C, 57,42; H, 5,83; N, 9,13; Encontrado C, 57,46; H, 5,98; N, 9,01.

Ejemplo 102

Dihidrocloruro de (4*r*)-4-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 95B (125 mg, 0,472 mmoles) y ácido indol-1H-6-ilborónico utilizando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas del Método G y el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,11 - 2,34 (m, 5 H), 2,58 (s, 2 H), 3,49 (s, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 5,09 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J=3,2, 0,8$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 7,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,32 - 8,38 (m, 1 H), 8,38 - 8,43 (m, 1 H), 8,61 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=346$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2,2H_2O$: C, 57,69; H, 6,47; N, 9,17; Encontrado C, 57,35; H, 6,26; N, 8,95.

Ejemplo 103

5-{5 [(4*s*)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-il}-1,30-dihidro-2H-indol-2-ona

Preparado a partir del producto del Ejemplo 15B (185 mg, 0,699 mmoles) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona utilizando el Método G de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas y la formación de sal Método H para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,93 - 2,00 (m, 2 H), 2,23 (s, 1 H), 2,39 (s, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 2,56 (s, 2 H), 3,58 - 3,78 (m, 8 H), 5,09 - 5,16 (m, 1 H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 8,10 - 8,23 (m, 2 H), 8,57 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=362$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 58,64; H, 6,02; N, 9,29; Encontrado C, 58,64; H, 5,99; N, 9,11.

50 Ejemplo 104

Trifluoroacetato de (4*r*)-4-[6-(benzofuran-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 95B (165 mg, 0,623 mmoles) y 2-(benzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizando el Método G de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas y el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,07 - 2,30 (m, 5 H), 2,52 (s, 2 H), 3,45 (s, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,86 (s, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 4,87 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J=8,8, 3,1$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 3 H), 8,13 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=347$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot 1,15C_2HF_3O_2$: C, 61,12; H, 4,89; N, 5,87; Encontrado C, 60,98; H, 4,74; N, 5,87

Ejemplo 105

Hidrocloruro de (4*s*)-4-[(5,6-dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 105A

Complejo de (4s)-4-[(5,6-dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (108,6 mg, 0,65 mmoles) y 2,3-dibromo-5-fluoropiridina (24,5 mg, 0,96 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,70 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,22 - 2,24 (m, 4 H), 3,19 - 3,28 (m, 6 H), 4,55 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, J= 2,7 Hz, 1 H), 8,06 (d, J= 2,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 401 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 105B

Hidrocloreto de (4s)-4-[(5,6-dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 15 Preparado a partir del producto del Ejemplo 105A (142,3 mg, 0,35 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,89-1,93 (m, 2 H), 2,18 (s ancho, 1 H), 2,33-2,37 (m, 2 H), 2,46 (br s, 2 H), 3,56-3,71 (m, 6 H), 4,92 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J= 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, J= 2,8 Hz, 1 H) EM (DCI/NH₃) m/z = 387 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₆Br₂N₂O · 1,5 HCl: C, 37,98; H, 3,98; N, 6,33, Encontrado: C, 37,98; H, 4,07; N, 6,30.

Ejemplo 106

- 20 Hidrocloreto de (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 106A

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

- Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (101,3 mg, 0,61 mmoles) y 2-cloropiridina (120 mg, 1,06 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,63-1,67 (m, 2 H), 2,01 (s ancho, 1 H), 2,23 - 2,29 (m, 4 H), 3,17 - 3,30 (m, 6 H), 5,29 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 6,77 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 7,56-7,62 (m, 1 H), 8,11 (dd, J= 5,2, 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 260 (M + NH₃-H)⁺.
- 30

Ejemplo 106B

- 35 Hidrocloreto de (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- Preparado a partir del producto del Ejemplo 106A (53,7 mg, 0,22 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,96-2,00 (m, 2 H), 2,2,3 (br s, 1 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,58 (br s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,67-3,71 (m, 4 H), 5,44 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,42 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 8,16 - 8,22 (m, 1 H), 8,30-8,32 (m, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 231 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₈N₂O · 2 HCl: C, 55,45; H, 6,65; N, 9,24; Cl, 23,38, Encontrado: C, 55,43; H, 6,67; N, 9,10; Cl, 23,49.
- 40

Ejemplo 107

- 45 Dihidrocloreto de (4s)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- Preparado a partir del producto del Ejemplo 95A3 complejo de (4s)-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-N borano (200 mg, 0,763 mmoles) utilizando la desboronación del ácido del Método C y el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,89 (s, 1 H), 1,94 (s, 1 H), 2,18 (s, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 2,37 (s, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,61 - 3,72 (m, 4 H), 5,38 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J= 9,3, 3,9 Hz, 1 H), 7,58 (ddd, J= 9,2, 7,8, 3,1 Hz, 1 H), 8,01 (d, J= 1 Hz, 1 H), EM (DCI/NH₃) m/e=249 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇N₂FO · 2,9HCl · H₂O: C, 45,20; H, 5,93; N, 7,53; Encontrado C, 45,29; H, 6,11; N, 7,48.
- 50

Ejemplo 108

- 55 Hidrocloreto de (4s)-4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 108A

- 60 Complejo de (4s)-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,5}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (419,0 mg, 2,51 mmoles) y 5-bromo-2-cloropiridina (592,4 mg, 3,08 mmoles) de acuerdo con el Método I, excepto que el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2,5% acetato de etilo en diclorometano, R_f = 0,39) en lugar de HPLC preparativa: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,63-1,67 (m, 2 H), 1,99 (s ancho, 1 H), 2,23 - 2,29 (m, 4 H), 3,17 - 3,28 (m, 6 H), 5,22 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 6,69

(d, $J= 8,8$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J= 8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J= 2,0$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 338$ (M + NH₃-H)⁺.

Ejemplo 108B

5 Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 108A (151,9 mg, 0,47 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,90-1,94 (m, 2 H), 2,18 (br s, 1 H), 2,33-2,37 (m, 2 H), 2,52 (br s, 2 H), 3,54-3,71 (m, 6 H), 5,41 (t, $J= 3,2$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J= 8,8$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J= 8,8, 2,7$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J= 2,7$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 309$ (M + H)⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₇BRN₂O · HCl 1,15: C, 47,89; H, 5,21; N, 7,98, Encontrado: C, 47,91; H, 5,14; N, 7,84.

10

Ejemplo 109

15 Hidrocloruro de (4s)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 109A

20 Complejo de (4s)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (86,7 mg, 0,51 mmoles) y 4-bromo-2-fluoropiridina (166,3 mg, 0,95 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,63-1,67 (m, 2 H), 2,00 (s ancho, 1 H), 2,20 - 2,28 (m, 4 H), 3,17 - 3,28 (m, 6 H), 5,27 (t, $J= 3,4$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J= 1,6$ Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J= 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J= 4,8$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 338$ (M + NH₃-H)⁺.

25

Ejemplo 109B

Hidrocloruro de (4s)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 109A (41,8 mg, 0,13 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,90-1,94 (m, 2 H), 2,19 (s ancho, 1 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,53 (br s, 2 H), 3,57 (br s, 2 H), 3,62-3,72 (m, 4 H), 5,44 (t, $J= 3,4$ Hz, 1 H), 7,17 - 07/21 (m, 2 H), 8,01 (d, $J= 5,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 309$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇BRN₂O · HCl 1,15: C, 47,89; H, 5,21; N, 7,98, Encontrado: C, 47,99; H, 5,06; N, 7,82.

35

Ejemplo 110

Hidrocloruro de (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

40 Ejemplo 110A

Complejo de (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 108A (118,8 mg, 0,37 mmoles) y ácido piridin-3-ilborónico (69,3 mg, 0,56 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,26-2,34 (m, 4 H), 3,19-3,32 (m, 6 H), 5,35 (t, $J= 3,2$ Hz, 1 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 7,38 (dd, $J= 7,9, 4,8$ Hz, 1 H), 7,80-7,83 (m, 2 H), 8,34 (d, $J= 2,0$ Hz, 1 H), 8,61 (dd, $J= 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 8,79 (d, $J= 2,0$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 322$ (M + H)⁺.

45

50 Ejemplo 110B

Hidrocloruro de (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

Preparado a partir del producto del Ejemplo 110A (58,5 mg, 0,18 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,94-1,98 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,59 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,66-3,75 (m, 4 H), 5,56 (t, $J= 3,4$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J= 8,7$ Hz, 1 H), 8,14 - 8,22 (m, 2 H), 8,61 (d, $J= 2,8$ Hz, 1 H), 8,83 (d, $J= 6,0$ Hz, 1 H), 8,88-8,92 (m, 1 H), 9,19 (d, $J= 2,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 308$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₁N₃O · 2 HCl · H₂O: C, 57,29; H, 6,33; N, 10,55; Cl, 17,80 Encontrado: C, 57,21; H, 6,42; N, 10,46; Cl, 17,63.

55

60

Ejemplo 111

Hidrocloruro de (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 111A

6-Fluoro-3,4'-bipiridina

- 5 Preparado a partir de 5-bromo-2-fluoropiridina (881 mg, 5,00 mmoles) y ácido piridin-4-ilborónico (979 mg, 7,96 mmoles) de acuerdo con el Método K, excepto que el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (etanol al 10% en acetato de etilo, $R_F = 0,32$) en lugar de HPLC preparativa: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 7,08 (dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1 H), 7,48-7,50 (m, 2 H), 8,1 - 8,7 (m, 1 H), 8,51 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,72-8,74 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 175$ (M + H)⁺.

10

Ejemplo 111B

Complejo de (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 15 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (101,1 mg, 0,62 mmoles) y el producto del Ejemplo 111A (107,3 mg, 0,62 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,25-2,34 (m, 4 H), 3,19-3,32 (m, 6 H), 5,35 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,47-7,49 (m, 2 H), 7,88 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1 H), 8,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,67-8,68 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 322$ (M + H)⁺.

Ejemplo 111C

Hidrocloreto de (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 111B (134,6 mg, 0,42 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H); 2,22 (s ancho, 1 H); 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,60 (br s, 2 H); 3,36 (br s, 2 H); 3,71 (s ancho, 4 H); 5,61 (t, $J = 3,2$ Hz, 1 H); 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 8,36-8,42 (m, 3 H); 8,83-8,87 (m, 3 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 308$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₁N₃O · 1,8 HCl · 1,45 H₂O: C, 57,17; H, 6,49; N, 10,53; Cl, 15,99 Encontrado: C, 57,43; H, 6,85; N, 10,17; Cl, 16,12.

Ejemplo 112

Hidrocloreto de (4e)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 112A

35

Complejo de (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

- 40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (100,1 mg, 0,60 mmoles) y el producto del Ejemplo 111A (109,6 mg, 0,63 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,97-2,03 (m, 5 H), 2,31 (br s, 2 H), 2,94-2,99 (m, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 3,49 -3,53 (m, 2 H), 5,24 (t, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,46-7,48 (m, 2 H), 7,88 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,67-8,68 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 322$ (M + H)⁺.

Ejemplo 112B

- 45 Hidrocloreto de (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 50 Preparado a partir del producto del Ejemplo 112A (123,8 mg, 0,39 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 2,11 - 2,17 (m, 2 H), 2,24 - 2,28 (m, 3 H), 2,57 (br s, 2 H), 3,46-3,52 (m, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,83-3,87 (m, 2 H), 5,52 (t, $J = 2,8$ Hz, 1 H); 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 8,35-8,42 (m, 3 H); 8,85-8,86 (m, 3 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 308$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₁N₃O · 2,4 HCl · 2,25 H₂O: C, 52,41; H, 6,46; N, 9,65; Cl, 19,54, Encontrado: C, 52,28; H, 6,33; N, 9,54; Cl, 19,69.

Ejemplo 113

- 55 Hidrocloreto de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 113A

- 60 Complejo de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 108A (102,3 mg, 0,32 mmoles) y ácido piridin-3-ilborónico (61,1 mg, 0,49 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,25-2,34 (m, 4 H), 3,19-3,32 (m, 6 H), 5,36 (t, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,91 (s, 2 H), 9,22 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 323$ (M + H)⁺.

Ejemplo 113B

Hidroclicloruro de (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 113A (58,5 mg, 0,18 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,94-1,98 (m, 2 H), 2,22 (s ancho, 1 H), 2,37-2,41 (m, 2 H), 2,59 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,66-3,75 (m, 4 H), 5,56 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,07 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 8,12 - 8,17 (m, 2 H), 8,56 (d, J= 2,8 Hz, 1 H), 9,06 (s, 2 H), 9,15 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 309 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 114

Hidroclicloruro de (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 114A

- 15 Complejo (4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 108A (48,5 mg, 0,15 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (109,9 mg, 0,25 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,76-1,81 (m, 2 H), 1,99 (s ancho, 1 H), 2,25 - 2,30 (m, 4 H), 3,16 - 3,25 (m, 6 H), 5,27 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,77 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,21 (m, 6 H), 7,32-7,37 (m, 9 H), 7,56 (s, 1 H), 7,67 (dd, J= 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1 H), 8,19 (d, J= 2,0 Hz, 1 H) EM (DCI/NH₃) m/z = 568 (M + NH₃-H)⁺.

Ejemplo 114B

- 25 Hidroclicloruro de (4s)-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
- 30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 114A (44,4 mg, 0,080 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,57 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,66-3,75 (m, 4 H), 5,45 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,12 (d, J= 9,1 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J= 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 8,47 (d, J= 1,7 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 297 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₂₀N₄O · 2 · HCH 1,15 H₂O: C, 52,11; H, 6,30; N, 14,30. Encontrado: C, 52,14; H, 6,33; N, 14,24.

Ejemplo 115

- 35 6-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida
- Ejemplo 115A
- 40 6-cloro-N-(piridin-4-il)picolinamida
- 45 Se disolvió ácido 6-cloropicolínico (0,50 g, 3,17 mmoles) en cloruro de tionilo (5,0 mL) y se agitó a 25°C durante 1 hora. El cloruro de tionilo se evaporó, y se añadieron 4-aminopiridina (0,28 g, 2,98 mmoles), trietilamina (0,415 mL, 2,98 mmoles) y diclorometano (50 mL). La solución se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (50 mL) y solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 7,71 (dd, J= 7,9, 0,9 Hz, 1 H), 7,91=7,95 (m, 2 H), 8,05 (t, J= 7,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J= 7,6, 0,6 Hz, 1 H), 8,43 - 8,52 (m, 2 H). EM (ESI) m/z=335 (M + H)⁺

Ejemplo 115B

Fumarato de 6-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida

- 55 Preparado a partir del producto del Ejemplo 115A (134 mg, 0,574 mmoles) y el producto del Ejemplo 10B (80 mg, 0,522 mmoles) de acuerdo con el Método B para proporcionar la base libre. A continuación, se hizo reaccionar con ácido fumárico de acuerdo con el Método H para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,20 (br s, 1H), 2,37 - 2,46 (m, 2 H), 2,58 (br s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 4 H), 5,80 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H, C₄H₄O₄), 7,18 (dd, J= 8,2, 0,6 Hz, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, 3 H), 7,97 (dd, J= 8,2, 7,3 Hz, 1 H), 8,48 (d, J= 6,1 Hz, 2 H) EM (ESI) m/z=351 (M + H)⁺. Análisis calculado para C₂₀H₂₂N₄O₂ · 1,05C₄H₄O₄: C, 61,54; H, 5,59; N, 11,86; Encontrado: C, 61,40; H, 5,76; N, 11,78.

Ejemplo 116

Hidroclicloruro de (4s)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 116A

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (82,8 mg, 0,50 mmoles) y 4-bromo-2-cloropiridina (85 µl, 0,77 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,67-1,71 (m, 2 H), 2,03 (s ancho, 1 H), 2,19 - 2,27 (m, 4 H), 3,19 - 3,25 (m, 6 H), 4,64 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J= 5,8, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 5,8 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 279 (M + H)⁺.

Ejemplo 116B

15 Hidroclicloruro de (4s)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 116A (86 mg 6, 0,31 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93-1,97 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,31-2,35 (m, 2 H), 2,52 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,66-3,76 (m, 4 H), 5,17 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J= 6,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,38 (d, J= 6,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 265 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₄H₁₇ClN₂O · 2 HCl · 0,3 H₂O: C, 49,01; H, 5,76; N, 8,17, Encontrado: C, 49,18; H, 5,85; N, 7,92.

Ejemplo 117

25 Hidroclicloruro de (4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 117A

Complejo de (4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (83,7 mg, 0,50 mmoles) y 3-cloro-6-metilpiridazina (100,6 mg, 0,78 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65-1,69 (m, 2 H), 2,00 (br s, 1 H), 2,20 - 2,24 (m, 2 H), 2,42 (br s, 2 H), 3,18 - 3,30 (m, 6 H), 5,50 (t, J= 3,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,8 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 260 (M + H)⁺

35 Ejemplo 117B

Hidroclicloruro de (4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

40 Preparado a partir del producto del Ejemplo 117A (28 mg 2, 0,11 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,97-2,01 (m, 2 H), 2,23 (s ancho, 1 H), 2,35-2,39 (m, 2 H), 2,64 (br s, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 3,60 (br s, 2 H), 3,68-3,78 (m, 4 H), 5,58 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J= 9,1 Hz, 1 H), 8,22 (d, J= 9,1 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 246 (M + H)⁺ Anal. Calculado para C₁₄H₁₉N₃O · HCl 2,25: C, 51,37; H, 6,54; N, 12,84, Encontrado: C, 51,37; H, 6,70; N, 12,90.

45 Ejemplo 118

Hidroclicloruro de (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 118A

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (86,3 mg, 0,52 mmoles) y 2-cloropirimidina (99,2 mg, 0,87 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,30-2,40 (m, 4 H), 3,19 - 3,29 (m, 6 H), 5,27 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 6,96 (t, J= 4,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 4,8 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 246 (M + H)⁺.

Ejemplo 118B

60 Hidroclicloruro de (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 118A (61,6 mg, 0,25 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92-1,97 (m, 2 H); 2,21 (s ancho, 1 H); 2,38-2,41 (m, 2 H), 2,57 (br s, 2 H); 3,58 (br s, 2 H); 3,64-3,74 (m, 4 H); 5,48 (t, J= 3,2 Hz, 1 H); 7,15 (t, J= 4,9 Hz, 1 H); 8,60 (d, J= 4,8 Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z =

232 (M + H)⁺ Análisis calculado para C₁₃H₁₇N₃O · HCl · 01 H₂O: C, 57,93; H, 6,81; N, 15,59; Cl, 13,15, Encontrado: C, 57,74; H, 6,60; N, 15,55; Cl, 13,38.

Ejemplo 119

5 Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 119A

10 Complejo de (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (81,5 mg, 0,49 mmoles) y 5-bromo-2-cloropirimidina (135,6 mg, 0,70 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66-1,70 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 1 H), 2,29-2,33 (m, 4 H), 3,19 - 3,29 (m, 6 H), 5,21 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 8,53 (s, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 339 (M + NH₃-H)⁺.

Ejemplo 119B

20 Hidrocloruro de (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 119A (20,4 mL, 0,063 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,20 (br s, 1 H), 2,36-2,40 (m, 2 H), 2,56 (br s, 2 H), 3,58-3,73 (m, 6 H), 5,42 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 8,68 (s, 2 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 310 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₃H₁₆BRN₃O·HCl: C, 45,04; H, 4,94; N, 12,12, Encontrado: C, 45,22; H, 5,24; N, 11,90.

Ejemplo 120

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

30 Ejemplo 120A

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

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (88,4 mg, 0,53 mmoles) y 5-fluoropirimidina (92,0 mg, 0,94 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,68-1,73 (m, 2 H), 2,05 (s ancho, 1 H), 2,24 - 2,29 (m, 4 H), 3,18 - 3,29 (m, 6 H), 4,65 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 8,46 (s, 2 H), 8,89 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 261 (M + NH₃-H)⁺.

Ejemplo 120B

40 Hidrocloruro de (4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 1,20A (91,5 mg, 0,37 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,53 (br s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 5,08 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 8,79 (s, 2 H), 8,93 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 232 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₃H₁₇N₃O · 2 HCl: C, 51,33; H, 6,30; N, 13,81, Encontrado: C, 51,59; H, 6,70; N, 13,80.

Ejemplo 121

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

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10B (89 mg, 0,581 mmoles) e hidrocloreuro de 4-cloropirimidina (98 mg, 0,651 mmoles) de acuerdo con el Método B para proporcionar la base libre. A continuación, se hizo reaccionar con ácido fumárico de acuerdo con el Método H para proporcionar el compuesto del título en forma de un fumarato: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,90 - 1,99 (m, 2 H), 2,19 (br s, 1 H), 2,30 - 2,38 (m, 2 H), 2,55 (br s, 2 H), 3,56 (br s, 2 H), 3,61 - 3,72 (m, 4 H), 5,59 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H, C₄H₄O₄), 7,01 (dd, J= 6,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,51 (d, J= 5,8 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H). EM (ESI) m/z=232 (M + H)⁺.

Ejemplo 122

60 (4s)-4-[(6-Cloropirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

El producto del Ejemplo 10B (73 mg, 0,437 mmoles) y *terc*-butóxido de potasio (51 mg, 0,454 mmoles) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2 5 mL) y se agitaron a 25°C durante 1 hora. Se añadió 4,6-dicloropirimidina (111 mg, 0,743

mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla se disolvió en DMF (2 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5µ, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/min, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 min, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron, se concentraron a vacío y a continuación se procesaron como se describe en el Método C para proporcionar la base libre. A continuación, se hizo reaccionar con ácido fumárico acuerdo con el Método H para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,89 - 2,01 (m, 2 H), 2,18 (br s, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 2 H), 2,53 (br s, 2 H), 3,55 (br s, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 4 H), 5,58 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 6,68 (s, 2 H, C₄H₄O₄), 7,10 (d, J= 0,9 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H). EM (ESI) m/z=266 (M + H)⁺.

Ejemplo 123

(4s)-4-[[6-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 123A

4-Cloro-6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidina

En un tubo de reacción de microondas se combinaron 4,6-dicloropirimidina (480 mg, 3,22 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (1,28 g, 2,93 mmoles; documento JP 2005232071), bis (trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (82 mg, 0,117 mmoles), carbonato de sodio (776 mg, 7,32 mmoles), seguido de los disolventes 2-propanol (9,0 mL) y agua (3,0 mL). El tubo se cerró herméticamente, y la reacción se calentó a 108°C durante 30 minutos en el reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (2 x 100 mL) y agua (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, (sulfato de sodio), se secaron y se concentraron a presión reducida, y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 7,11 - 7,22 (m, 6 H), 7,28 - 7,41 (m, 9 H), 7,81 - 7,83 (m, 1 H), 8,23 - 8,26 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,75 - 8,78 (m, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 423 (M + H)⁺.

Ejemplo 123B

(4S)-4-[[6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10B (80 mg, 0,522 mmoles) y el producto del Ejemplo 123A (243 mg, 0,574 mmoles) de acuerdo con el Método B: RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,63 (br s, 1 H), 1,76 - 1,85 (m, 2 H), 2,05 (br s, 2 H), 2,23 - 2,32 (m, 2 H), 3,11 - 3,21 (m, 4 H), 3,24-3,34 (m, 2 H), 5,41 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 6,81 (d, J= 0,9 Hz, 1 H), 7,14-7,21 (m, 6 H), 7,29 - 7,36 (m, 9 H), 8,05 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,62 (d, J= 0,9 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z=540 (M + H)⁺.

Ejemplo 124

(4s)-4-[[6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Una suspensión del producto del Ejemplo 123 (76 mg, 0,141 mmoles) en THF (10 mL) se trató con HCl 3 N (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 100 mL) y cloroformo-isopropanol (4: 1, 200 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, (sulfato de sodio), se secó y se concentró a presión reducida, y el material resultante se purificó mediante HPLC preparativa en una columna con cartucho de Prep-Pak 60Å Waters Nova-Pak HR C18 de 6 µm (40 x 100 mm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100% en acetato de amonio acuoso 10 mM durante 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,70 (br s, 1 H), 1,88 (m, 2 H), 2,12 (br s, 2 H), 2,29 - 2,36 (m, 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 4 H), 3,27 - 3,35 (m, 2 H), 5,47 (t, J=3,1 Hz, 1 H), 7,17 (d, J= 0,9 Hz, 1 H), 8,26 (s, 2 H), 8,62 (d, J= 0,9 Hz, 1 H). EM(APCI) m/z=298 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₆H₁₉N₅O · 0,5 H₂O: C, 62,73; H, 6,58; N, 22,86; Encontrado: C, 62,66; H, 6,53; N, 22,76.

Ejemplo 125

(4s)-4-[[6-Piridin-4-ilpirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 125A

4-cloro-6-(piridin-4-il)pirimidina

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 4,6-dicloropirimidina (252 mg, 1,690 mmoles), trimetil(fenil)estannano (345 mg, 1,432 mmoles), tolueno (10 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (66,2 mg, 0,057 mmoles). La mezcla de

reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó a 120°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió carbón activado y la mezcla de reacción se filtró a través de una frita y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 8,16 - 8,21 (m, 2 H), 8,27 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,71 - 8,79 (m, 2 H), 9,11 (d, J = 0,9 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z =192 (M + H) $^+$.

Ejemplo 125B

(4s)-4-[(6-piridin-4-ilpirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

El Complejo de borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (48 mg, 0,287 mmoles) y el producto del Ejemplo 125A (55 mg, 0,287 mmoles) de acuerdo con el Método B. A continuación, se procesó como se describe en el Método C para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (400 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,74 (br s, 1 H), 1,85 - 1,96 (m, 2 H), 2,18 (br s, 2 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 3,15 - 3,24 (m, 4 H), 3,32 - 3,37 (m, 2 H), 5,55 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,09 - 8,13 (m, 2 H), 8,68 - 8,72 (m, 2 H), 8,83 (d, J = 0,9 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z =309 (M + H) $^+$.

Ejemplo 126

Hidrocloreto de (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Ejemplo 126A

Complejo de (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (82,5 mg, 0,49 mmoles) y 2-cloropirazina (80 l, 0,91 mmoles) de acuerdo con el Método I: EM (DCI/NH $_3$) m/z = 261 (M + NH $_3$ -H) $^+$.

Ejemplo 126B

Hidrocloreto de (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 126A (18,2 mg, 0,074 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,92-1,96 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,36-2,40 (m, 2 H), 2,56 (br s, 2 H), 3,58 (bar s, 2 H), 3,64-3,74 (m, 4 H), 5,49 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 8,15 - 8,18 (m, 2 H); 8,32 (d, J = 1,4 Hz, H). EM (DCI/NH $_3$) m/z = 232 (M + H) $^+$. Análisis calculado para C $_{13}$ H $_{17}$ N $_3$ O · HCl 1,32: C, 55,88; H, 6,61; N, 15,04, Encontrado: C, 56,22; H, 6,43; N, 14,68.

Ejemplo 127

Hidrocloreto de 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Complejo de 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 9A (101,4 mg, 0,61 mmoles) y 2-cloro-6-metilpirazina (100,7 mg, 0,78 mmoles) de acuerdo con el Método I: EM (DCI/NH $_3$) m/z = 275 (M + NH $_3$ -H) $^+$.

Ejemplo 127B

Hidrocloreto de 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 127A (18,2 mg, 0,074 mmoles) de acuerdo con el Método J: mezcla de isómeros 3,1:1,0 [de acuerdo con la integración de RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 5,53 (t, J = 3,22, mayoritario) y 5,42 (t, J = 3,39, minoritario)]. EM (DCI/NH $_3$) m/z = 246 (M + H) $^+$. Análisis Calculado para C $_{14}$ H $_{18}$ N $_2$ O · 1,5HCl · 0,65 H $_2$ O: C, 53,94; H, 7,05; N, 13,48; Cl, 17,06, Encontrado: C, 54,17; H, 7,26; N, 13,52; Cl, 16,80.

Ejemplo 128

(4r)-4-[(6-Fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Ejemplo 128A

2-Cloro-6-fenilpirazina

Preparado a partir de 2,6-dicloropirazina (1,01 g, 6,78 mmoles) y ácido fenilborónico (946,7 mg, 7,76 mmoles) de acuerdo con el Método K, excepto que el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM, R_f = 0.37) en lugar de HPLC preparativa: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 7,46-7,53 (m, 3 H), 7,94-7,98 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/z = 191 ($M + H$) $^+$.

5 Ejemplo 128B

Complejo de (4*r*)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano N-borano

10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (163,6 mg, 0,98 mmoles) y el producto del Ejemplo 128A (99,0 mg, 0,52 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,89-2,06 (m, 5 H), 2,37 (br s, 1 H), 2,97-3,01 (m, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,51-3,55 (m, 2 H), 5,33 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 3 H), 8,00-8,05 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/z = 322 ($M + H$) $^+$.

15 Ejemplo 128C

Hidrocloreto de (4*r*)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 128B (45,1 mg, 0,14 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,20 - 2,31 (m, 5 H), 2,62 (br s, 2 H), 3,34-3,54 (m, 2 H), 2,59 (br s, 2 H), 3,86-3,91 (m, 4 H), 5,56 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,47-4,55 (m, 3H); 8,4 - 8,8 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/z = 308 ($M + H$) $^+$. Análisis Calculado para $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1,25HCl \cdot H_2O$: C, 61,51; H, 6,59; N, 11,33; Cl, 11,95 Encontrado: C, 61,36; H, 6,49; N, 11,30; Cl, 11,93

25 Ejemplo 129

Hidrocloreto de (4*r*)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Ejemplo 129A

30 Complejo de (4*r*)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano N-borano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 9D (168,7 mg, 1,01 mmoles) y 2-clorotiazol (162,5 mg, 1,36 mmoles) de acuerdo con el Método I: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,87-2,01 (m, 5 H), 2,39 (br s, 1 H), 2,94-2,98 (m, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 3,43-3,48 (m, 2 H), 5,12 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 4,0 Hz, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/z = 251 ($M + H$) $^+$

Ejemplo 129B

40 Hidrocloreto de (4*r*)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 129A (125,7 mg, 0,50 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,07 - 2,11 (m, 2 H), 2,22 - 2,28 (m, 3 H), 2,62 (br s, 1 H), 3,46-3,57 (m, 4 H), 3,75-3,79 (m, 4 H), 5,25 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 3,73 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 3,73 Hz, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/z = 2,37 ($M + H$) $^+$. Análisis Calculado para $C_{12}H_{16}N_2OS \cdot 1,91 HCl$: C, 47,11; H, 5,90; N, 9,16, Encontrado: C, 47,47; H, 5,51; N, 9,10.

Ejemplo 130

50 Tosilato de (4*r*)-4-(5-bromo-tiazol-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Ejemplos 130A1 y 130A2

55 (4*r*)-4-(5-Bromo-tiazol-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1 3,7]decano (130A1) y

(4*s*)-4-(5-Bromo-tiazol-2-iloxi)-1-aza-triciclo[3,3,1,1 3,7]decano (130A2)

60 Una solución del producto del Ejemplo 9A (mezcla de diastereómeros 2,4:1; 334 mg, 2,0 mmoles) y 2,5-dibromotiazol siguiendo el método B de eterificación para proporcionar una mezcla de diastereómeros complejos N-borano. Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo para proporcionar el isómero 4*r* como producto minoritario y el isómero 4*s* como producto mayoritario. A continuación, cada isómero se sometió a desboronación ácida del Método C para proporcionar los compuestos del título 130A1 y 130A2, Producto minoritario 130A1: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,70 - 1,75 (m, 1 H), 1,95 - 2,13 (m, 4 H), 2,17 (d, $J_2=7$ Hz, 1 H), 2,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 2,97 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 3,01 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 3,13

(s, 2 H), 3,37 (s, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 5,23 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=315, 317$ (M + H)⁺. Producto mayoritario 130A2: Producto mayoritario 130A2: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,67 (s, 1 H), 1,85 (s, 1 H), 1,89 (s, 1 H), 2,13 - 2,30 (m, 4 H), 3,05=3,16 (m, 4 H), 3,26 (s, 1 H), 5,22 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=315, 317$ (M + H)⁺.

5 Ejemplo 130B
Tosilato de (4*r*)-4-(5-Bromo-tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 130A1 (32 mg, 0,101 mmoles) siguiendo el método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,00 2,28 (m, 5 H), 2,37 (s, 3 H), 2,59 (s, 2 H), 3,46 (d, $J=12,2$ Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,73 (s, 1 H), 3,77 (s, 1 H), 5,28 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/e=315, 317$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₂H₁₅N₂BrOS · C₇H₈O₃S: C, 46,82; H, 4,76; N, 5,75; Encontrado C, 46,72; H, 4,42; N, 5,68.

15 Ejemplo 131

Hidroclicuro de (4*s*)-4-({5-[4-(trifluorometoxi) fenil]-1,3-tiazol-2-il} oxo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20 Ejemplo 131A

Complejo de (4*s*)-4-({5-[4-(trifluorometoxi) fenil]-1,3-tiazol-2-il} oxo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

25 Preparado a partir del producto del Ejemplo 20A (65,0 mg, 0,20 mmoles) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (74,8 mg, 0,36 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H¹ (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,69 - 1,73 (m, 2 H), 2,03 (br s, 1 H), 2,22 - 2,26 (m, 2 H), 2,43 (s, 2 H), 3,19 - 3,24 (m, 6 H), 5,42 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,81-6,84 (m, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,43-7,47 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 411$ (M + H)⁺.

30 Ejemplo 131B

Hidroclicuro de (4*s*)-4-({5-[4-(trifluorometoxi) fenil] 1,3-tiazol-2-il} oxo)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 Preparado a partir del producto del Ejemplo 131A (45,7 mg, 0,11 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H¹ (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,95-1,99 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,31-2,35 (m, 2 H), 2,66 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,63-3,73 (m, 4 H), 5,41 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,30-7,32 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,59-7,64 (m, 2 H). EM (DCI/NH₃) $m/z = 397$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₁₉F₃N₂O₂S · 1,15 HCl · 0,35 HCl: C, 51,32; H, 4,73; N, 6,30; Cl, 9,17; Encontrado: C, 51,42; H, 4,77; N, 6,29; Cl, 9,05.

40 Ejemplo 132

(4*s*)-4-{{5-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]oxo}-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 El producto del Ejemplo 20A (50 mg, 0,152 mmoles) y ácido 4-clorofenilborónico (30,9 mg, 0,198 mmoles) se procesaron como se describe en el Ejemplo 123A para proporcionar el complejo de N-borano del compuesto del título. Después se procesaron como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró hasta sequedad y se agitó en de éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal hidroclicuro: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 2 H), 2,66 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 4 H), 5,40 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H). EM (ESI) $m/z=347$ (M + H)⁺.

50 Ejemplo 133

4-{{2-[(4*s*)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il}anilina

55 En un tubo cerrado herméticamente se combinaron el producto del Ejemplo 20A (50 mg, 0,152 mmoles), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (46,8 mg, 0,198 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (II) (4,3 mg, 6,08 mol), y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,38 mL), seguido de 2-propanol (1,2 mL). El tubo se calentó a 93°C durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (2 × 50 mL) y agua (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa en una columna de cartucho Prep-Pak 60Å Waters Nova-Pak HR C18 de 6 micras (40 mm × 100 mm) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100% en acetato de amonio acuoso 10 mM durante 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se procesó a continuación como se describe en el Método C para proporcionar la base libre. Ésta se hizo reaccionar a continuación con HCl-dioxano acuerdo con el

Método H para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,91 - 2,04 (m, 2 H), 2,21 (br s, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 2,66 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 4 H), 5,40 (t, $J=3,3$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H). EM (ESI) $m/z=328$ (M + H) $^+$.

5 Ejemplo 134

Tosilato de (4s)-4-(5-(piridin-3il)tiazol-2iloxi) 1-aza-triciclo[3,3,1,1 3,7]decano

10 Preparado a partir del producto mayoritario del Ejemplo 130A2 (31 mg, 0,098 mmoles) y ácido 3-piridin-ilborónico utilizando el Método G de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas y a continuación el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,95 (s, 1 H), 1,99 (s, 1 H), 2,20 (s, 1 H), 2,31 (s, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,66 (s, 2 H), 3,55 - 3,75 (m, 6 H), 5,43 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,47 (dd, $J=5,5,4$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 8,45 - 8,49 (m, 1 H), 8,72 (d, $J=0$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH $_3$) $m/e=314$ (M + H) $^+$.

15 Ejemplo 135

Tosilato de (4r)-4-(5-(piridin-3il)tiazol-2iloxi)1-aza-triciclo[3,3,1,1 3,7]decano

20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 1,30A1 menor (40 mg, 0,127 mmoles) y ácido 3-piridin-ilborónico utilizando el Método G de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas y a continuación el Método H de formación de la sal para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,04-2,30 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,65 (s, 2 H), 3,43 - 3,84 (m, 6 H), 5,35 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,47 (dd, $J=8,1,4,7$ Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,99 (dt, $J=8,1,1,9$ Hz, 1 H), 8,47 (dd, $J=5,1,1,4$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH $_3$) $m/e=314$ (M + H) $^+$. Análisis calculado para C $_{17}$ H $_{19}$ N $_3$ OS · 1,05C $_7$ H $_8$ O $_3$ S: C, 59,18; H, 5,59; N, 8,50; Encontrado C, 59,02; H, 5,43; N, 8,55

Ejemplo 136

30 Hidrocloruro de (4s)-4-[[5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

Ejemplo 136A

35 Complejo de (4s)-4-[[5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 20A (95,2 mg, 0,29 mmoles) y ácido 5-pirimidin-ilborónico (59,2 mg, 0,48 mmoles) de acuerdo con el Método K: RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,70-1,74 (m, 2 H), 2,05 (br s, 1 H), 2,21 - 2,25 (m, 2 H), 2,45 (s, 2 H), 3,20 - 3,25 (m, 6 H), 5,29 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 8,81 (s, 2 H), 9,13 (s, 1 H). EM (DCI/NH $_3$) $m/z = 329$ (M + H) $^+$.

40 Ejemplo 136B

Hidrocloruro de (4s)-4-[[5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 136A (17,3 mg, 0,053 mmoles) de acuerdo con el Método J: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,95-2,00 (m, 2 H), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,31-2,36 (m, 2 H), 2,68 (br s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 5,47 (t, $J=3,6$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,98 (s, 2 H), 9,07 (s, 1 H). EM (DCI/NH $_3$) $m/z = 315$ (M + H) $^+$. Análisis Calculado para C $_{16}$ H $_{18}$ N $_4$ OS · 2 HCl: C, 49,62; H, 5,20; N, 14,46, Encontrado: C, 49,86; H, 5,23; N, 14,26.

50 Ejemplo 137

(4s)-4-[[5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1 3,7]decano

55 A una solución del producto del Ejemplo 20A (80 mg, 0,243 mmoles) en DMF (2,5 mL) se le añadió ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (70,4 mg, 0,457 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (8,5 mg, 0,012 mmoles) y carbonato de cesio (206 mg, 0,632 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se repartió entre acetato de etilo (2 × 30 mL) y agua (30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar el complejo de N-borano, que a continuación se procesó como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró hasta sequedad y se agitó en dimetil-éter/MeOH 10:1. El producto precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sal hidrocloruro: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,94-2,02 (m, 2 H), 2,22 (br s, 1 H), 2,28 -

60

2,38 (m, 2 H), 2,62 2,71 (m, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,62 - 3,79 (m, 4 H), 4,04 (s, 3 H), 5,43 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,71 - 8,75 (m, 2 H). EM (ESI) $m/z=345$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₂₀N₄O₂S · 1,3 HCl: C, 52,11; H, 5,48; N, 14,30; Encontrado: C, 52,08; H, 5,52; N, 14,33.

5 Ejemplo 138

(4s)-4-[[5-(2-Pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

10 A una solución del producto del Ejemplo 20A (62 mg, 0,188 mmoles) en DMF (2,0 mL) se añadió 2-(pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (78 mg, 0,283 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (6,6 mg, 9,42 mmoles) y carbonato de cesio (153 mg, 0,471 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (4,0 mL), se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 µm, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el complejo de N-borano deseado se reunieron, se concentraron a vacío y se procesaron como se describe en el Método C. La base libre resultante se convirtió en la sal tosilato por medio del procedimiento del Método H: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,11 - 2,17 (m, 4 H), 2,18 - 2,23 (m, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,36 (s, 12 H), 2,65 (br s, 2 H), 3,56 - 3,60 (m, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 8 H), 5,43 (t, $J=3,5$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 8 H), 7,55 (s, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 8 H), 8,72 (s, 2 H). EM(APCI) $m/z=384$ (M + H)⁺.

Ejemplo 139

(4s)-4-[[5-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

25 A una solución del producto del Ejemplo 20A (75 mg, 0,228 mmoles) en DMF (2,0 mL) se le añadieron 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (99 mg, 0,342 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (8,0 mg, 0,011 mmoles) y carbonato de cesio (186 mg, 0,570 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (2,0 mL), se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa en columna [Waters® XTerra RP18 5 m, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían la base libre se reunieron, se concentraron a vacío y a continuación se procesaron como se describe en el Método H para proporcionar la sal tosilato: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92 - 2,00 (m, 2 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,36 (s, 9 H), 2,65 (br s, 2 H), 3,39 - 3,45 (m, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 4 H), 3,91 - 3,97 (m, 4 H), 5,41 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 6 H), 7,26 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 6 H), 8,04 (dd, $J=9,2, 2,5$ Hz, 1 H), 8,18 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H). EM (ESI) $m/z=398$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₂₁H₂₇N₅OS · 2,75TsOH: C, 55,50; H, 5,67; N, 8,04; Encontrado: C, 55,31; H, 5,88; N, 7,93.

40 Ejemplo 140

(4s)-4-[[5-(1H-Pirazol-1-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 El producto del Ejemplo 20B (100 mg, 0,304 mmoles), 1H-pirazol (32,1 mg, 0,471 mmoles), acetilacetato férrico (32,2 mg, 0,091 mmoles), óxido de cobre(II) (2 4 mg, 0,030 mmoles) y carbonato de cesio (198 mg, 0,608 mmoles) se suspendieron en DMF (0,5 mL) y se agitaron a 90°C durante 60 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (3,0 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 µm, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían la base libre se combinaron a vacío y después se trataron con metanol (0,3 mL) y éter dietílico-HCl (0,5 M, 3 mL). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidrocloreto: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 2,21 (br s, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 2 H), 2,66 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 4 H), 5,42 (t, $J=3,3$ Hz, 1 H), 6,50 (t, $J=2,1$ Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,68 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=24$ Hz, 1 H) EM (ESI) $m/z=303$ (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₁₈N₄OS 1,2HCl: C, 52,05; H, 5,59; N, 16,19; Encontrado: C, 52,14; H, 5,79; N, 15,83.

Ejemplo 141

60 (4s)-4-[[5-(1-Tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 141A

Complejo de (4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

A una solución del producto del Ejemplo 20B (1,06 g, 3,23 mmoles) en DMF (32 mL) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (1,83 g, 4,20 mmoles; documento JP 2005232071), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (II) (113 mg, 0,161 mmoles) y carbonato de cesio (2,57 g, 7,87 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (250 mL) y acetato de etilo (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, (sulfato de sodio), se secaron y se concentraron a presión reducida, y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 1,96 - 2,03 (m, 1 H), 2,16 - 2,24 (m, 2 H), 2,39 (br s, 2 H), 3,11 - 3,24 (m, 6 H), 5,17 (t, J= 2,9 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 6 H), 7,29 - 7,36 (m, 9 H), 7,43 (d, J= 0,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J= 0,6 Hz, 1 H). EM(APCI) m/z=545 (M-BH₃+ H)³.

Ejemplo 141B

(4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Una suspensión del producto del Ejemplo 141A (60 mg, 0,107 mmoles) en acetona (3,0 mL), se trató con HCl (3 N, 1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió hidróxido de sodio (2,5 M, 2,0 mL) y la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 mL) y cloroformo (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida, y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,79 - 1,88 (m, 2 H), 2,21 (br s, 1 H), 2,32 - 2,39 (m, 2 H), 2,65 (br s, 2 H), 3,43 - 3,59 (m, 6 H), 5,25 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 6 H), 7,29 - 7,36 (m, 9 H), 7,45 (s, 1 H): EM (APCI) m/z=545 (M + H)⁺.

Ejemplo 142

(4s)-4-[[5-(1-Propil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Una solución del producto del Ejemplo 20A (120 mg, 0,365 mmoles) en 2-propanol (25 mL) se combinó con 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (103 mg, 0,438 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (12,8 mg, 0,018 mmoles) y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,91 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó con agitación a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una frita de microfibra de vidrio, se concentró, se disolvió en DMF (2 mL), y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 µm, 30x100 mm, velocidad de flujo 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían tanto la base libre deseada como el complejo de N-borano se combinaron y se concentraron a vacío. A continuación se procesaron como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico 10:1/MeOH. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal trihidrocloruro: RMN ¹H (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 0,93 (t, J= 7,5 Hz, 3 H), 1,91 (hex, 7,4 Hz, 2 H), 1,96 - 2,02 (m, 2 H), 2,22 (br s, 1 H), 2,27 - 2,37 (m, 2 H), 2,66 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 4 H), 4,19 (t, J= 7,1 Hz, 2 H), 5,38 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H) EM (ESI) m/z=345 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₈H₂₄N₄OS · 2,75HCl · 0,7H₂O: C, 47,27; H, 6,20; N, 12,25; Cl, 21,32; Encontrado: C, 46,98; H, 6,21; N, 12,60; Cl, 21,18.

Ejemplo 143

(4s)-4-[[5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

A una solución del producto del Ejemplo 20A (95 mg, 0,289 mmoles) en DMF (2,5 mL) se le añadieron 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (87 mg, 0,346 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (10,1 mg, 0,014 mmoles) y carbonato de cesio (235 mg, 0,722 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se a continuación se calentó con agitación a 65°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol (2,0 mL) y la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una frita de microfibra de vidrio y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP 18 de 5 µm, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían el complejo de N-borano se combinaron y se concentraron a vacío. A continuación se procesaron como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidroccloruro: RMN ¹H (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 0,91 (d, J= 6,8 Hz, 6 H), 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 2,10 - 2,24 (m, 2 H), 2,28 - 2,36 (m, 2 H), 2,64 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 4 H), 3,95 (d, J= 7,4 Hz, 2 H), 5,34 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,65 (d, J= 0,9 Hz, 1 H), 7,85 (d, J= 0,9 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z=359 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₉H₂₆N₄OS · 1HCl · 0,25H₂O: C, 57,13; H, 6,94; N, 14,03; Cl, 8,88; Encontrado: C, 57,08; H, 7,07; N, 14,13; Cl, 8,92.

Ejemplo 144

(4s)-4-[[4-il-1-Acetil-1H-pirazol)-1,3-tiazol-2-iloxi 5-]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

5 Ejemplo 144A

Bishidrocloruro (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

10 El producto del Ejemplo 141A (128 mg, 0,229 mmoles) se procesó de acuerdo con el Método L. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal bishidrocloruro: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 2,27 - 2,37 (m, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 4 H), 5,40 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 8,22 (s, 2 H). EM(APCI) m/z=303 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₁₈N₄O₂S · 2HCl: C, 48,00; H, 5,37; N, 14,93; Cl, 18,89; Encontrado: C, 47,86; H, 5,64; N, 14,57; Cl, 18,58.

15 Ejemplo 144B

(4s)-4-[[5-(1-Acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-triazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

20 Una suspensión del producto del Ejemplo 144A (80 mg, 0,213 mmoles) en ácido acético (1,0 mL) se trató con anhídrido acético (1,00 g, 9,80 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se añadió metanol (1,0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, el precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal hidrocioruro: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,21 (br s, 1 H), 2,27 - 2,35 (m, 2 H), 2,65 (br s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 4 H), 5,39 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), EM (APCI) m/z=345 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₇H₂₀N₄O₂S · 1 5HCl: C, 51,16; H, 5,43; N, 14,04; Encontrado: C, 51,42; H, 5,19; N, 13,81.

30 Ejemplo 145

(4s)-4-[[5-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 A una solución del producto del Ejemplo 20A (139 mg, 0,422 mmoles) en 2-propanol (2,7 mL) se le añadieron 5-metil-1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,352 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (12,4 mg, 0,018 mmoles) y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,88 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una frita de microfibra de vidrio, se concentró, se disolvió en MeOH (2,0 mL), y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 µm, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían tanto la base libre deseada como el complejo de N-borano se agruparon, se concentraron a vacío, y se procesaron como se describe en el Método C. La mezcla resultante en HCl 3 N se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidrocioruro: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 2,21 (br s, 1 H), 2,27 - 2,36 (m, 2 H), 2,37 - 2,43 (m, 3 H), 2,66 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 5,38 (s ancho, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 3 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H). EM (ESI) m/z=393 (M + H)⁺.

Ejemplo 146

50 (4s)-4-[[5-Isoxazol-4-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

55 A una solución del producto del Ejemplo 20A (100 mg, 0,304 mmoles) en 2-propanol (2,0 mL) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (71,1 mg, 0,365 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (10,7 mg, 0,015 mmoles) y carbonato sódico acuoso (10 M, 0,76 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó con agitación a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una frita de microfibra de vidrio, se concentró, se disolvió en MeOH (2,0 mL), y se purificó mediante HPLC preparativa [columna Waters® XTerra RP18 de 5 µm, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo al 5-95% en tampón (bicarbonato de amonio acuoso 0,1 M, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio) durante 22 minutos, con detección UV a 254 nm]. Las fracciones que contenían tanto la base libre deseada como el complejo de N-borano se agruparon, se concentraron a vacío, y se procesaron como se describe en el Método C. El material resultante se recogió en HCl 3 N, se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trihidrocioruro: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 2,20 (br s, 1 H), 2,25 - 2,39 (m, 2 H), 2,64 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,60 - 3,75 (m, 4 H), 5,36 (t, J= 3,3 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H). EM

(ESI) $m/z=304$ ($M + H$)⁺. Análisis Calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_2S \cdot 2,95HCl \cdot 0,45NH_4Cl$: C, 41,42; H, 5,04; N, 11,11; Encontrado: C, 41,35; H, 4,99; N, 11,05.

Ejemplo 147

5 (4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 147A

10 Complejo de (4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (600 mg, 3,59 mmoles) y 2,4-dibromotiazol (1,047 mg, 4,31 mmoles) de acuerdo con el Método B: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,70 - 1,78 (m, 2 H), 1,96 (br s, 1 H), 2,11 - 2,19 (m, 2 H), 2,36 (br s, 2 H), 3,14 (br s, 2 H), 3,15 - 3,24 (m, 4 H), 5,21 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H). EM(APCI) $m/z=329$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 147B

20 (4s)-4-[4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 147A (455 mg, 1,38 mmoles) de acuerdo con el Método C: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,68 (br s, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 2 H), 2,19 (br s, 2 H), 2,21 - 2,30 (m, 2 H), 3,10 - 3,16 (m, 4 H), 3,25 - 3,29 (m, 2 H), 5,22 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H). EM (ESI) $m/z=315/317$ ($M + H$)⁺. Análisis Calculado para $C_{12}H_{15}BRN_2OS \cdot 0,3H_2O$: C, 44,95; H, 4,90; N, 8,74; Encontrado: C, 44,78; H, 4,62; N, 8,60.

25 Ejemplo 148

(4s)-4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

30 El Complejo de N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 9D (117 mg, 0,700 mmoles) y 2,4-dibromotiazol (191 mg, 0,784 mmoles) de acuerdo con el Método B. Se procesó como se describe en el Método C para proporcionar la base libre, que después se convirtió en el fumarato por medio del procedimiento del Método H: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 2,05 - 2,12 (m, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 3 H), 2,60 (br s, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,54 (br s, 2 H), 3,70 - 3,80 (m, 2 H), 5,28 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H; $C_4H_4O_4$), 6,93 (s, 1 H). EM (ESI) $m/z=315/317$ ($M + H$)⁺. Análisis Calculado para $C_{12}H_{15}BRN_2OS \cdot 1,15C_4H_4O_4$: C, 44,43; H, 4,40; N, 6,24; Encontrado: C, 44,62; H, 4,36; N, 6,12.

Ejemplo 149

40 (4s)-4-[(4-Cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 149A

Complejo de (4s)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

45 Preparado a partir del producto del Ejemplo 10A (66 mg, 0,395 mmoles) y 2,4-diclorotiazol (66,9 mg, 0,435 mmoles) de acuerdo con el Método B: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,64-1,86 (m, 2 H), 1,96 (br s, 1 H), 2,06 - 2,22 (m, 2 H), 2,36 (br s, 2 H), 3,10 - 3,25 (m, 6 H), 5,20 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H). EM (DCI/ NH_3) $m/z = 300$ ($M + NH_2$)⁺.

50 Ejemplo 149B

(4s)-4-[(4-Cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

55 La base libre se preparó a partir del producto del Ejemplo 149A (80 mg, 0,281 mmoles) de acuerdo con el Método C. La materia resultante se recogió en HCl 3 N, se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal hidrocioruro: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,20 (br s, 1 H), 2,24-2,33 (m, 2 H), 2,63 (br s, 2 H), 3,57 (br s, 2 H), 3,61 - 3,81 (m, 4 H), 5,37 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H). EM (ESI) $m/z=271$ ($M + H$)⁺. Análisis Calculado para $C_{12}H_{15}ClN_2OS \cdot 1,0HCl$: C, 46,91; H, 5,25; N, 9,12; Cl, 23,08; Encontrado: C, 46,64; H, 5,01; N, 8,92; Cl, 23,06.

60 Ejemplo 150

(4s)-4-[[4-(1H-Pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

En un tubo cerrado herméticamente se combinaron el producto del Ejemplo 147A (50 mg, 0,152 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (86 mg, 0,198 mmoles; documento JP 2005232071), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (5,3 mg, 7,60 mmoles), carbonato de cesio (121 mg, 0,371 mmoles), y DMF (1,5 mL). El tubo se calentó a 65°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (3 × 10 mL) y agua (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar el complejo de N-borano protegido con tritilo en forma de un sólido de color blanco. El sólido se procesó como se describe en el Método L para proporcionar la base libre. Se hizo reaccionar con monohidrato de ácido p-toluenosulfónico acuerdo con el Método H para proporcionar el compuesto del título en forma de un bistosilato a continuación: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,20 (br s, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,36 (s, 6 H; TsOH), 2,68 (br s, 2 H), 3,58 (br s, 2 H), 3,63 - 3,77 (m, 4 H), 5,46 (t, J= 3,4 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,22 (d, J= 8,0 Hz, 4 H; TsOH), 7,70 (d, J= 8,3 Hz, 4 H; TsOH), 8,35 (s, 2 H). EM (ESI) m/z=303 (M + H)⁺. Análisis Calculado para C₁₅H₁₈N₄OS · 2,2TsOH · 0,7H₂O: C, 52,63; H, 5,37; N, 8,07; Encontrado: C, 52,46; H, 5,19; N, 8,21.

Ejemplo 151

(4s)-4-[(4-Fenil-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

A una solución del producto del Ejemplo 147A (71 mg, 0,216 mmoles) en 2-propanol (3,0 mL) y agua (1,0 mL) se le añadieron ácido fenilborónico (34,2 mg, 0,280 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (II) (6,1 mg, 8,6 mmoles) y carbonato de sodio acuoso (2,5 M, 0,54 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó con agitación a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5,0 mL), se hizo pasar a través de una frita de vidrio de microfibras, se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar el complejo de N-borano. Después se procesó como se describe en el Método C. El material resultante se recogió en HCl 3 N, se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidrocioruro: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93 - 2,03 (m, 2 H), 2,22 (br s, 1 H), 2,31 - 2,41 (m, 2 H), 2,73 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,67 - 3,77 (m, 4 H), 5,51 (t, J= 3,2 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 2 H), 7,77 - 7,90 (m, 2 H). EM (ESI) m/z=313 (M-H)⁺.

Ejemplo 152

(4s)-4-[(4-Piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

El producto del Ejemplo 147A (65 mg, 0,198 mmoles) se disolvió en 2-propanol (1,5 mL). Se añadieron ácido piridin-4-borónico (31,6 mg, 0,257 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (5,6 mg, 7,90 mmoles) y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,49 mL), y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó con agitación a 90°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5,0 mL), se hizo pasar a través de una frita de fibra de vidrio, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar el complejo de N-borano. Después se procesó como se describe en el Método C. El material resultante se recogió en HCl 3 N, se concentró hasta sequedad y se agitó en éter dietílico/MeOH 10:1. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidrocioruro: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92 - 2,08 (m, 2 H), 2,23 (br s, 1 H), 2,28 - 2,40 (m, 2 H), 2,75 (br s, 2 H), 3,61 (br s, 2 H), 3,75 (s ancho, 4 H), 5,62 (t, J= 3,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,50 (d, J= 6,4 Hz, 2 H), 8,80 (d, J= 6,4 Hz, 2 H). EM(APCI) m/z=314 (M + H)⁺, Análisis Calculado para C₁₇H₁₉N₃OS · 2,15HCl · 2,35H₂O: C, 47,03; H, 6,00; N, 9,68; Cl, 17,56; Encontrado: C, 47,20; H, 6,25; N, 9,62; Cl, 17,56.

Ejemplo 153

(4s)-4-[(4-Piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

En un tubo de reacción de microondas se combinaron el producto del Ejemplo 147A (70 mg, 0,213 mmoles), ácido piridin-3-ilborónico (26,1 mg, 0,213 mmoles), bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (5,2 mg, 7,45 mol) y carbonato de sodio (56,4 mg, 0,532 mmoles) seguido de los disolventes 2-propanol (2,5 mL) y agua (0,83 mL). El tubo se cerró herméticamente, y la reacción se calentó a 105°C durante 10 minutos en el reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2-propanol (5,0 mL), se hizo pasar a través de una frita de fibra de vidrio, se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar el complejo de N-borano. Después se procesaron como se describe en el Método C para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,71 (br s, 1 H), 1,86 - 1,93 (m, 2 H), 2,24-2,34 (m, 4 H), 3,14-3,22 (m, 4 H), 3,31 - 3,35 (m, 2 H), 5,37 (t, J= 2,9 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,46 (ddd, J= 8,1, 4,9, 0,8 Hz, 1 H), 8,25 (ddd, J= 8,2, 2,1, 1,5 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J= 4,9, 1,5 Hz, 1 H), 9,00 (dd, J= 2,3, 0,8 Hz, 1 H). EM(APCI) m/z=314 (M + H)⁺.

Ejemplo 154

2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida

5 Ejemplo 154A

2-Bromo-N-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida

10 Se disolvió 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (97 mg, 0,409 mmoles) en una mezcla disolvente de etanol (15 mL) y agua (7,5 mL) y se trató con hidróxido de sodio acuoso (2,50 M, 254 mL). La mezcla se agitó a 35°C durante 30 minutos, y después se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y HCl (1,0 M, 100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar el ácido carboxílico en forma de un sólido de color blanco. A una solución de este material en piridina (5 mL) se le añadieron 4-aminopiridina (46,1 mg, 0,490 mmoles), HOBT (78 mg, 0,511 mmoles), DMAP (10,0 mg, 0,082 mmoles) y EDAC(117 mg, 0,613 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se filtró a través de una frit. El producto filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa [columna con cartucho Prep-Pak de 60Å Waters Nova-Pak HR C18 de 6 µm (40 × 100 mm), gradiente de acetonitrilo al 10% -100% en acetato de amonio acuosa 10 mM a lo largo de más de 12 minutos a una velocidad de flujo de 70 mL/minuto] para proporcionar el compuesto del título: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 7,83 - 7,90 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,43 - 8,46 (m, 2 H). EM (ESI) m/z=284/286 (M + H)⁺.

Ejemplo 154B

25 2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida

30 El Complejo de N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (32,3 mg, 0,194 mmoles) y el producto del Ejemplo 154A (50 mg, 0,176 mmoles) de acuerdo con el Método B. A continuación se procesó como se describe en el Método C para proporcionar la base libre que se convirtió en el fumarato por medio del procedimiento del Método H: RMN H¹ (500 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,21 (br s, 1 H), 2,29 - 2,38 (m, 2 H), 2,70 (br s, 2 H), 3,59 (br s, 2 H), 3,64-3,82 (m, 4 H), 5,62 (t, J= 3,1 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H; C₄H₄O₄), 7,85 - 7,87 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,46 (d, J= 4,6 Hz, 2 H). EM (ESI) m/z=357 (M + H)⁺, Análisis Calculado para C₁₈H₂₆N₄O₂S · 1,55C₄H₄O₄ · 1,65H₂O: C, 51,35; H, 5,25; N, 9,90; Encontrado: C, 51,52; H, 5,47; N, 9,75.

Ejemplo 155

35 2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida

Ejemplo 155A

40 2-cloro-N-(4-clorofenil) oxazol-4-carboxamida

45 Preparada a partir de 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (83,5 mg, 0,475 mmoles) y 4-cloroanilina (60,5 mg, 0,475 mmoles) como se describe en el Ejemplo 154A: RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,81 - 7,89 (m, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 274 (M + NH₄)⁺.

Ejemplo 155B

50 2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida

55 El Complejo de N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (38,9 mg, 0,233 mmoles) y el producto del Ejemplo 155A (57 mg, 0,222 mmoles) utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 122. A continuación, se convirtió en primer lugar en la base libre como se describe en el Método C, y a continuación en la sal de fumarato de acuerdo con el Método H: RMN H¹ (400 MHz, metanol-D₄) δ ppm 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,20 (br s, 1 H), 2,26 - 2,36 (m, 2 H), 2,70 (br s, 2 H), 3,57 (br s, 2 H), 3,59 - 3,77 (m, 4 H), 5,36 (br s, 1 H), 6,66 - 6,75 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (s, 2 H; C₄H₄O₄), 7,64-7,72 (m, 2 H), 8,05 - 8,15 (s, 1 H). EM(APCI) m/z=374 (M + H)⁺.

Ejemplo 156

60 2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida

Ejemplo 156A

2-Cloro-N-feniloxazol-4-carboxamida

Preparada a partir de 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (45,4 mg, 0,258 mmoles) y anilina (24 mg, 0,258 mmoles) como se describe en el Ejemplo 154A: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H). EM(APCI) $m/z=223$ (M + H) $^+$.

5 Ejemplo 156B

2-[(4s)-1-Azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida

10 El Complejo de N-borano del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 10A (33 mg, 0,198 mmoles) y el producto del Ejemplo 156A (42 mg, 0,189 mmoles) utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 122. A continuación se procesó como se describe en el Método C para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (500 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,70 (br s, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 - 2,32 (m, 4 H), 3,13 - 3,19 (m, 4 H), 3,32 - 3,36 (m, 2 H), 5,30 (t, J= 2,9 Hz, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H) EM (ESI) $m/z=340$ (M + H) $^+$. Análisis Calculado para $C_{19}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.05H_2O$: C, 67,06; H, 6,25; N, 12,35; Encontrado: C, 66,77; H, 6,04; N, 12,73.

Ejemplo 157

20 (4s)-4-[[5-(3-Bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Preparado a partir del producto del Ejemplo 10B y 2-(3-bromofenil)-5-cloro-1,3,4-tiadiazol (Zubets, I. V.; Boikov, Yu. A.; Viktorovskii, I. V.; V'yunov, K. A. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1986, 10, 1416-1419) de acuerdo con el Método B: RMN H^1 (DMSO-d6) δ 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, J=9 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9 Hz, 1H), 7,49 (t, J=9 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,2 - 3,15 (m, 3H), 3,02-3,0 (m, 5H), 2,16 - 2,13 (m, 5H), 1,84-1,79 (2H), 1,56 (m, 1). EM (ESI) $m/z=394, 392$ (M + H) $^+$ 136 (100%).

Ejemplo 158

30 4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol

Ejemplo 158A

2-(4-(benciloxi)fenil)-5-bromo-1,3,4-tiadiazol

35 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-(benciloxi)benzoilo utilizando la metodología descrita por Vachal, P.; Toth, L M. en Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7157 - 7161.

Ejemplo 158B

40 Complejo de (4s)-4-((5-[4-(benciloxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano

Ejemplo 158A se acopla al Ejemplo 10A utilizando la metodología descrita en el Método A.

Ejemplo 158C

45 (4s)-4-((5-[4-(benciloxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

Ejemplo 158B se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con el Método C.

50 Ejemplo 158D

(4s)-4-{5-[1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol

55 Ejemplo 158C se hidrogena ($\sim 1,05$ kg/cm²) en presencia de paladio sobre carbono ($\sim 10\%$ en peso) en etanol. La eliminación del disolvente mediante filtración y la concentración a vacío proporcionan el compuesto del título.

Ejemplo 159

60 Hemihidrato de bis(4-metilbencenosulfonato) de (4s)-N-piridin-3-il-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Se añadió piridin-3-amina (143 mg, 1,52 mmoles) a una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (151 mg, 1,00 mmoles) en ácido acético (5 mL). Se añadió sulfato de sodio anhidro (1,82 g, 12,8 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (412 mg, 1,94 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de

tierra de diatomeas enjuagando con una mezcla de cloroformo (5 mL). El producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice (eluyendo con cloroformo)-metanol-hidróxido de amonio concentrado, 90:10:1) para proporcionar una goma incolora. Esto se combinó con monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (29 mg) en una mezcla en ebullición del acetato de etilo (5 mL) y EtOH (0,5 mL) y se enfrió a temperatura ambiente. Después de 30 horas, el producto se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (2 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ 1,91 - 2,00 (m, 3 H), 2,14-2,33 (m, 5 H), 2,36 (s, 6 H), 3,57 (s, 2 H), 3,69 (s, 4 H), 4,03 (s, 1 H), 72,3 (d, $J=7,9$ Hz, 4 H), 7,70 (d, $J=8,3$ Hz, 4 H), 7,72-7,77 (m, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 1 H), 8,01 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 8,18 ppm (d, $J=2,8$ Hz, 1 H); EM (DCI/NH₃) M/z 230 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₁₄H₁₉N₃ · 2C₇H₈O₃S · 0.5 H₂O: C, 57,71; H, 6,23; N, 7,21, Encontrado: C, 57,78; H, 6,03; N, 7,19.

Ejemplo 160

4-Metilbencenosulfonato de (4S)-N-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

El sulfato de magnesio (1,80 g, 15 mmoles) y 5-bromo-6-cloropiridin-3-amina (310 mg, 1,49 mmoles) se añadieron a una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (151 mg, 1,00 mmoles) en ácido acético (5 mL). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (412 mg, 1,94 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, después se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo sólido blanco se suspendió en acetato de etilo (3 mL), se aplicó a la parte superior de una columna de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol-hidróxido de amonio concentrado (90:10:1) para proporcionar un sólido de color rosa. Este material se calentó con acetato de etilo (3 mL) y se añadió una solución de 4- monohidrato de ácido metilbencenosulfónico (40 mg, 1 eq.) en acetato de etilo caliente (1 mL). Se añadieron acetato de etilo adicional (3 mL) y EtOH (3 mL) con calefacción para llevar la mezcla hasta la homogeneidad. Después de enfriar a temperatura ambiente y finalmente a -10°C, la mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con acetato de etilo (3 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ 1,91 (br d, $J=13,1$ Hz, 2 H), 2,11 - 2,21 (m, 1 H), 2,22 - 2,32 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,54 (s, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 4 H), 3,91 (s, 1 H), 7,23 (d, $J=7,9$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,85 ppm (d, $J=2,8$ Hz, 1 H); EM DCI/NH₃ m/z 342/344/346 (M + H)⁺; Análisis Calculado para C₁₄H₁₇N₃ClBr · C₇H₈O₃S: C, 48,99; H, 4,89; N, 8,16, Encontrado: C, 48,95; H, 4,66; N, 8,02.

Ejemplo 161

(4s)-N-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

La base libre del compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 65A (150 mg, 0,57 mmoles) y ácido indol-6-borónico (190 mg, 1,2 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,70 (s, 1 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 1,97 (s, 2 H), 2,28 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H), 3,13 - 3,29 (m, 4 H), 3,31 - 3,44 (m, 4 H), 3,84 (s, 1 H), 7,18 (dd, $J=8,6, 2,9$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,54-7,68 (m, 1 H), 7,97 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 8,03 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 8,13 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 345 (M + H)⁺

Ejemplo 162

(4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Ejemplo 162A

(4s)-N-[6-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Preparada a partir del producto del Ejemplo 65A (150 mg, 0,569 mmoles) y ácido 1-fenilsulfonil-1H-indol-3-ilborónico (350 mg, 1,2 mmoles; Aldrich) de acuerdo con el Método E: EM (DCI/NH₃) M/z 485 (M + H)⁺.

Ejemplo 162B

(4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina

Una solución del producto del Ejemplo 162A (50 mg, 0,103 mmoles) y carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmoles) en metanol (3 mL) se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar, se eliminó el disolvente, el residuo se disolvió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 ×). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar la base libre del compuesto del título: RMN H^1 (300 MHz, metanol-D4) δ ppm 1,68 (s, 1 H), 1,86 (d, $J=14,9$ Hz, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 2,29 (d, $J=12,2$ Hz, 2 H), 3,09 - 3,29 (m, 8 H), 3,81 (s, 1 H), 7,01 - 7,24 (m, 3 H), 7,40 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,50-7,61 (m, 2 H), 7,98 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z = 345 (M + H)⁺.

Composiciones de la invención

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

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

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal o en forma de una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a modos de administración, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, inyección e infusión intraarticular.

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

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco puede depender de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, una forma de fármaco administrada parenteralmente se puede administrar disolviendo o suspendiendo el fármaco en un portador oleoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención pueden ser incorporados a sistemas de liberación lenta o de reparto dirigido, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la

naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

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

10 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los portadores y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean aceites fijados estériles convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijado suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

20 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, uno o más compuestos de la invención se mezclan con al menos un portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos 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 de retención de humedad tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como arcilla de caolín y bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponadores.

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

35 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de los materiales útiles para retrasar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

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

50 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, de ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

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

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

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

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

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

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

20 Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Las composiciones líquidas acuosas de la invención también son particularmente útiles.

25 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar una funcionalidad de base libre con un ácido orgánico adecuado.

35 Las sales de adición de ácido representativas se pueden preparar utilizando diversos ácidos adecuado, por ejemplo, incluyendo, pero no limitados a, ácidos acético, adípico, algínico, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, butírico, canfórico, canforsulfónico, carbónico, diglucónico, glicerofosfórico, heptanoico, hexanoico, hexanoico, fumarico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, 2-hidroxietanosulfónico (isetiónico), láctico, maleico, metanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, tiocianico, fosfórico, glutámico, p-toluenosulfónico, y undecanoico.

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

45 Las sales de adición alcalinas se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de esta invención haciendo reaccionar un radical que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y sales de aluminio, y similares, y cationes amoniaco cuaternario y amina no tóxicos incluyendo 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.

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

60 El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", según se utiliza en la presente memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la invención que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación,

respuesta alérgica, y similares excesiva, conmensurados con una razón beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido. Los profármacos de la invención pueden ser transformados rápidamente in vivo en un compuesto parental de fórmula (I), por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Una discusión detallada la proporcionan T. Higuchi y V. Stella, en *Pro-Drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 de la AEC Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987).

La invención también contempla compuestos farmacéuticamente aceptables que cuando se administran a un paciente que lo necesite puede ser convertido a través de biotransformación in vivo en compuestos de fórmula (I).

Determinación de la Actividad Biológica

Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos para los nAChR $\alpha 7$, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [3 H]-metilcaconitina (MLA), o el ensayo de unión a [3 H]-DPPB. Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos para los nAChR $\alpha 4\beta 2$, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [3 H]-citisina, que se realizó como se describe a continuación.

Ensayo de unión a [3 H]-Citisina

La unión al subtipo de nAChR $\alpha 4\beta 2$ se determinó de acuerdo a las condiciones que se modificaron a partir de los procedimientos descritos por Pabreza LA, Dhawan, S, Kellar KJ, [3 H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, *Mol. Harm.* 39: 9-12, 1991. Las fracciones enriquecidas en membrana de cerebro menos cerebelo de rata (ABS Inc., Wilmington, DE) se descongelaron lentamente a 4°C, se lavaron y se resuspendieron en 30 volúmenes de tampón Tris-BSS (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl 2 mM/MgCl 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Las muestras que contenían de 100-200 μ g de proteína y [3 H]-citisina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) se incubaron en un volumen final de 500 μ L durante 75 minutos a 4°C. Se sometieron a ensayo siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de (-)-nicotina 10 mM. La radioactividad unida a la se aisló mediante filtración a vacío sobre placas de filtro de fibra de vidrio prehumedecidas (Millipore, Bedford, MA) utilizando un aparato de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y a continuación se enjuagaron rápidamente con 2 mL de tampón BSS enfriado con hielo (120 ml NaCl/KCl 5 mM/CaCl 2 mM/MgCl 2 mM). Se añadió a cada pocillo cóctel de centelleo Packard MicroScint-20[®] (40 μ l) y se determinó la radioactividad utilizando un aparato Packard TopCount[®]. Los valores de CI_{50} se determinaron mediante regresión no lineal en un soporte lógico Microsoft Excel[®]. Los valores de K_i se calcularon a partir de las CI_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, en donde $K_i = CI_{50}/(1 + [Ligando]/K_D)$.

Unión a [3 H]-metilcaconitina (MLA)

La unión al subtipo nAChR $\alpha 7$ se determinó de acuerdo con condiciones que eran similares a las utilizadas para el ensayo de unión a [3 H]-citisina. Las fracciones enriquecidas en membrana de cerebro menos cerebelo de rata (ABS Inc., Wilmington, DE) se descongelaron lentamente a 4°C, se lavaron y se resuspendieron en 30 volúmenes de tampón Tris-BSS (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl 2 mM/MgCl 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 22°C). Las muestras que contenían de 100-200 μ g de proteína, [3 H]-MLA 5 nM (25 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, Boston, MA) y albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA, Millipore, Bedford, MA) se incubaron en un volumen final de 500 μ l durante 60 minutos a 22°C. Se sometieron a ensayo por duplicado siete concentraciones de diluciones logarítmicas de cada compuesto. La unión no específica se determinó en presencia de MLA 10 mM. La radioactividad unida se aisló mediante filtración al vacío sobre placas de filtro de fibra de vidrio prehumedecidas con BSA al 2% utilizando un aparato de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y después se aclararon rápidamente con 2 mL de BSS enfriado con hielo. Se añadió cóctel de centelleo (40 μ l) Packard MicroScint-20[®] a cada pocillo y se determinó la radioactividad utilizando un aparato Packard TopCount[®]. Se determinaron los valores de CI_{50} mediante regresión no lineal en un soporte lógico Microsoft Excel[®]. Los valores de K_i se calcularon a partir de las CI_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = CI_{50}/(1 + [Ligando]/K_D)$.

Unión a [3 H]-DPPB

La unión de yoduro de [3 H]-DPPB, [3 H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano, al subtipo de nAChR $\alpha 7$ se determinó utilizando fracciones enriquecidas de membrana de cerebro de rata menos cerebelo o córtex humano (ABS Inc., Wilmington, DE). Los sedimentos se descongelaron a 4°C, se lavaron y se resuspendieron con un Polytron a un ajuste de 7 en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron siete concentraciones de diluciones logarítmicas de los compuestos de ensayo que contenían de 100 a 200 μ g de proteína y [3 H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) en un volumen final de 500 μ l durante 75 minutos a 4°C por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de metilcaconitina 10 mM. La radioactividad unida se recogió en placas de

5 cosecha FB Millipore MultiScreen® enjuagadas previamente con PEI al 0,3% utilizando un recolector de células Packard, se lavó con tampón enfriado con hielo 2,5 mL, y la radiactividad se determinó utilizando un contador beta Packard TopCount Microplate. Los valores de Cl_{50} fueron determinados mediante regresión no lineal en Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de las Cl_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = Cl_{50}/(1 + [Ligando]/K_D)$. [3H]-DPPB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos más abajo.

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

10 El [metil- 3H] 2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano; yoduro utilizado en la ensayo de unión a [3H]-DPPB anteriormente se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente

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

15 Se añadió trietilamina (20 mL) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 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 en nitrógeno a 100°C durante 7 días. La mezcla de color oscuro se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno (15 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,00 g). El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar el producto adicional (0,41 g, rendimiento total 3,41 g, 56%). EM (DCI/NH₃) m/z 353 (M + H)⁺.

20

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

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

30

Etapa 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)

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

40

Etapa 4: Purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Se evaporaron hasta sequedad 7 mCi de [3H]-DPPB y el residuo se disolvió el alrededor de 4,5 ml de acetonitrilo:agua:TFA (15:85:0,1) en total. Se prepararon aproximadamente 0,9 ml por inyección en una (2) columna Phenomenex Luna C18 (5 micras, 250 mm x 4,6 mm de DI) utilizando un sistema de HPLC Agilent. Se eluyó [3H]-DPPB mediante una fase móvil en gradiente de B al 10% a B al 20% en 20 min donde la Fase Móvil A = ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y la Fase Móvil B = ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo a una velocidad de flujo de aproximadamente 1 mL/min. Detección de los picos y los cromatogramas se obtuvieron con un detector UV de longitud de onda variable Agilent ajustado a 275 nm. Las fracciones que contenían [3H]-DPPB se recogieron en aproximadamente 14 minutos utilizando un colector de fracciones Agilent. Las fracciones se combinaron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en etanol de prueba 200 (2 mL) para proporcionar 0,7 mCi.

45

50

Etapa 5: Determinación de la pureza y la actividad específica

55 Se sometió a ensayo [3H]-DPPB utilizando un sistema de HPLC Agilent de la serie 1100 que consistía en una bomba cuaternaria, un muestreador automático, y un detector UV de matriz de fotodiodos. Se conectó detector de radiactividad Packard Radiomatic A 500 al sistema de HPLC. Para la radiodetección, se utilizaron una celda de flujo de 500 µl y 3: Se utilizaron relación de Ultima-Flo M cóctel de centelleo 1 a HPLC de fase móvil. Los análisis se realizaron utilizando un Phenomenex Luna C18 (2) columna (5 micras, 250 mm x 4,6 mm ID). La fase móvil consistió en un gradiente empezando con B al 10% y aumentando gradualmente a B al 20% en 20 minutos, seguido de aumento gradual a B al 90% en 1 minuto y mantenimiento a B al 90% durante 9 minutos, donde la Fase Móvil A = ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y la Fase Móvil B = ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. La velocidad de flujo se ajustó a aproximadamente 1 ml/min y la detección UV se ajustó a 275 nm.

60

Los compuestos preferidos de la invención tenían valores de K_i de aproximadamente 0,1 nanomolar a aproximadamente 10 micromolar cuando se sometieron a ensayo mediante el ensayo $[^3\text{H}]\text{-MLA}$, muchos tuvieron una K_i de menos de 1 micromolar. Otros compuestos preferidos demostraron valores de unión a $[^3\text{H}]\text{-Citisina}$ de los compuestos de la invención que variaban de aproximadamente 0,1 nanomolar a al menos 10 micromolar. Algunos compuestos preferidos exhibieron una mayor potencia en los receptores $\alpha 7$ en comparación con los receptores $\alpha 4\beta 2$. La determinación de tales compuestos preferidos consideró típicamente el valor de K_i medido por medio del ensayo de MLA en vista del valor de K_i medido mediante la unión a $[^3\text{H}]\text{-citisina}$, de tal manera que en la fórmula $D=K_i^{3\text{-H-citisina}}/K_i^{\text{MLA}}$, D es mayor de aproximadamente 50. Alternativamente, el valor de K_i medido mediante el ensayo $[^3\text{H}]\text{-DPPB}$ se puede utilizar en lugar de la K_i^{MLA} de tal manera que en la fórmula $D'=K_i^{3\text{-H-citisina}}/K_i^{[3\text{H}]\text{-DPPB}}$, D' es mayor de aproximadamente 50.

Los compuestos de la invención son ligandos de nAChR $\alpha 7$ y/o ligandos de $\alpha 4\beta 2$ que modulan la función de los ligandos de nAChR $\alpha 7$ y/o $\alpha 4\beta 2$ mediante la alteración de la actividad del receptor o de la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas que activan los receptores. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor nAChR $\alpha 7$ o agonistas que activan el receptor. La unión al receptor nicotínico $\alpha 7$ también desencadena procedimientos de señalización clave que implican diversas quinasas y fosfatasa e interacciones proteína-proteína que son importantes para los efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción de genes y la modificación de la enfermedad.

Métodos de la invención

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para modular los efectos de los nAChR, y más concretamente los nAChR $\alpha 7$. En particular, los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y la prevención de trastornos modulados por los nAChR $\alpha 7$. Típicamente, dichos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente los nAChR $\alpha 7$ en un mamífero, preferiblemente mediante la administración de un compuesto o composición de la invención, ya sea solo o combinado con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico. Además, algunos compuestos de la invención poseen afinidad por los nAChR $\alpha 4\beta 2$ además de los nAChR $\alpha 7$, y se espera que los compuestos con afinidades selectivas dobles en ambos subtipos de receptores también tengan efectos beneficiosos.

Los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitado a los especificados en los ejemplos, poseen una afinidad por los nAChR y más concretamente por los nAChR $\alpha 7$. Como ligandos de nAChRs $\alpha 7$, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de una serie de enfermedades o afecciones mediadas por nAChR $\alpha 7$.

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

Además, se ha demostrado que los nAChR que contiene $\alpha 7$ están implicados en los efectos neuroprotectores de la nicotina tanto in vitro (Jonhalla, R. B. y Buccafusco, J. J., J. Neurosci. Res. 66: 565-572, 2001) como in vivo (Shimohama, S. et al., Brain Res. 779: 359-363, 1998). Más concretamente, la neurodegeneración subyace a varios trastornos del SNC progresivos, incluyendo, pero no limitados a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como la disminución de la función del SNC resultante de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, el deterioro de la función de los nAChR $\alpha 7$, por los péptidos beta amiloides ligados a la enfermedad de Alzheimer ha sido implicado como un 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 $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). Como tales, los ligandos selectivos que mejoran la actividad de $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por alteraciones en la percepción, la cognición y las emociones. La evidencia significativa implica la participación de los nAChR $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Leonard, S Eur. J. Pharmacol 393: 237-242, 2000). Las deficiencias en el procesamiento sensorial (filtrado) son una de las señas de identidad de la esquizofrenia. Estos déficits pueden normalizarse mediante ligandos nicotínicos que operan en el nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K E et al, Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Por lo tanto, los ligandos de $\alpha 7$ demuestran potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

La angiogénesis, un procedimiento implicado en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, es importante en funciones sistémicas beneficiosas, tales como la cicatrización de heridas, la vascularización de injertos de piel, y la mejora de la circulación, por ejemplo, aumento de la circulación alrededor de una oclusión vascular. Se ha demostrado que agonistas de nAChR no selectivos como la nicotina estimulan la angiogénesis (Heeschen, C. et al, Nature Medicine 7: 833-839, 2001). Se ha demostrado que la mejora de la angiogénesis implica la activación de los nAChR $\alpha 7$ (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 potencial de mejora para la estimulación de la angiogénesis con un mejor perfil de efectos secundarios.

Una población de nAChR $\alpha 7$ en la médula espinal modula la transmisión serotoninérgica que se han asociado con los efectos para aliviar el dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J. P. PNAS 98: 2803-2807, 2001). Los ligandos de nAChR $\alpha 7$ demuestran potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como estados de dolor crónico incluyendo dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Por otra parte, los nAChR $\alpha 7$ son expresados en la superficie de macrófagos primarios que están implicados en la respuesta inflamatoria, y esa activación del receptor $\alpha 7$ inhibe la liberación de TNF y otras citoquinas que desencadenan la respuesta de inflamación (Wang, H. y otros, Nature 421: 384- 388, 2003). Por lo tanto, los ligandos de $\alpha 7$ selectivos demuestran potencial para el tratamiento de afecciones que implican enfermedades mediadas por TNF, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, enfermedad inmunitaria crónica asociada con el trasplante de órganos, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, depresión y espondilitis reumatoide.

La reacción del acrosoma de los espermatozoides de los mamíferos es un procedimiento de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el espermatozoide. La activación de un nAChR $\alpha 7$ en la célula espermática ha demostrado ser esencial para la reacción acrosómica (Son, J. H. y Meizel, S. Biol. Reproduction. 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes selectivos de $\alpha 7$ demuestran utilidad para el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una afección o trastorno que afecta la cognición, la neurodegeneración, y la esquizofrenia.

El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia a menudo limita la capacidad de los pacientes para funcionar normalmente, un síntoma no tratado adecuadamente por medio de los tratamientos comúnmente disponibles, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico (Rowley, M. et al, J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Tal déficit cognitivo se ha vinculado a la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular, con la disminución de la actividad en los receptores $\alpha 7$, (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry, 51: 349-357, 2002). Por lo tanto, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proporcionar un tratamiento útil para mejorar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que están siendo tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, la combinación de un ligando de nAChR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico ofrecería una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de los 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 ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del compuesto o compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y la afección e historial médico previa del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, está dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores u otros, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, cuando existan tales formas, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida o profármaco. Alternativamente, el compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se vaya a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico

empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra bien dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

5 La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior oscila de 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 aproximadamente 0,010 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede ser dividida en múltiples dosis con fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria

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

15 Además, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero proporciona un método para tratar o prevenir una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Alzheimer enfermedad (AD), deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, cese del hábito de fumar, síndrome de abstinencia nicotínica, disminución de la función del SNC asociada con lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, infertilidad, necesidad de un nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la cicatrización de heridas, necesidad de un nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, y la falta de circulación, más concretamente circulación alrededor de una oclusión vascular, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, enfermedad inmunitaria crónica asociada con trasplante de órganos, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, depresión y espondilitis reumatoide. Más preferiblemente, 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 pueden administrarse combinados con un antipsicótico atípico.

40 Preparación de Sales

Ejemplo A

45 Anhidrato de L-bitartrato de 4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (21,5 mg, 0,07 mmoles) se disolvió en 1,0 ml de etanol de prueba 200. Mientras tanto, se disolvieron 11,75 mg de ácido L-tartárico (0,08 mmoles) en 250 μ l de etanol de prueba 200. La solución ácido L-tartárico se añadió gota a gota a la solución de base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano mientras se agitaba. El vial se retiró de la placa de agitación después de la adición. El anhidrato de L-bitartrato cristalizó tras dejarlo reposar.

Ejemplo B

55 Hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

El anhidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sólido (60 mg) se suspendió en agua (500 μ l) a temperatura ambiente. El hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalizó a lo largo del tiempo.

60 Ejemplo C

Anhidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{1,7}]decano

La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (20 mg, 0,064 mmoles) se disolvió en 1,0 ml de metanol. Mientras tanto, se diluyeron 5 µl de ácido fosfórico al 85% (0,073 mmoles) con 245 µl de metanol. A continuación, la solución de ácido fosfórico se añadió gota a gota a la solución de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano mientras se agitaba. El vial se retiró de la placa de agitación después de la adición. El anhidrato de dihidrogenofosfato cristalizó tras dejarlo reposar.

Ejemplo D

Hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano,

El dihidrogenofosfato (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano anhidro sólido se expuso a alta humedad. El hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalizó a lo largo del tiempo.

Ejemplo E

Anhidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (20 mg, 0,064 mmoles) se disolvió en 1,0 ml de 2-propanol (o tetrahidrofurano). Mientras tanto, se disolvió ácido succínico (8,25 mg, 0,07 mmoles) en 500 µl de 2-propanol (o tetrahidrofurano). Ambas soluciones se calentaron a 50°C. Después, la solución de ácido succínico se añadió gota a gota a la solución de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano mientras se agitaba a 50°C. El vial se retiró de la placa de calentamiento/agitación después de eso. El anhidrato bisuccinato cristalizó tras dejarlo reposar y enfriar naturalmente a temperaturas ambiente.

Ejemplo F

Hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

El anhidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sólido (25 mg) se suspendió en 100 µl de agua a temperatura ambiente. El hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalizó a lo largo del tiempo.

Ejemplo G

Un cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (1 sal:0,25 agua)

La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (40 mg, 0,13 mmoles) se disolvió en 2,0 ml de etanol de prueba 200. Se diluyó una solución de HCl concentrado (5N, 30 µl, 0,15 mmoles) con 220 µl de etanol de prueba 200. La solución de HCl diluido se añadió a la solución de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano mientras se agitaba. El vial se retiró de la placa de agitación, y se dejó que se evaporara el disolvente. El cuarto de hidrato del hidrocloreto cristalizó a lo largo del tiempo

Para preparar un cristal individual de un cuarto del hidrato del hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, se utilizó el sobrenadante obtenido del experimento anterior para este experimento. Se dejó que el disolvente se evaporara lentamente. Se formaron cristales individuales del cuarto de hidrato del hidrocloreto a lo largo del tiempo.

Ejemplo H

Sesquihidrato de hidrocloreto (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (1 sal: 1,5 agua)

El cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sólido, 50 mg, se suspendió en 200 µl de agua. El sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalizó a lo largo del tiempo.

Ejemplo I

Dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (63 mg, 0,2 mmoles) se disolvió en 1,0 ml de metanol. Se disolvió ácido cítrico (41 mg, 0,21 mmoles) en 0,5 ml de metanol. La solución de ácido cítrico

se añadió a la solución de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano mientras se agitaba. El vial se retiró de la placa de agitación después de la adición, y se dejó que el disolvente se evaporara lentamente. El dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalizó a lo largo del tiempo.

5 Para preparar un cristal individual de dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, el dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (20 mg) se disolvió en 0,8 mL de agua/2-propanol (1: 6, V/V) a 50°C. La solución se sembró con dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano sólido y se dejó
10 enfriar a temperatura ambiente en un vial sellado. Los cristales individuales se formaron a lo largo del tiempo.

Ejemplo J

Monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

15 La base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (62 mg, 0,2 mmoles) se disolvió en 1,5 ml de metanol. Se disolvió ácido cítrico (19 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de metanol. La solución de ácido cítrico se añadió a la solución de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano mientras se agitaba. El monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano
20 cristalizó con el tiempo mientras se agitaba.

Ejemplo K

Base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

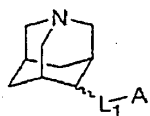
25 Para preparar un cristal individual de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (13 mg) se disolvió en 10 ml de 2-propanol. Se dejó que el disolvente se evaporara lentamente. Los cristales individuales de la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano se formaron a lo largo del
30 tiempo.

También se contempla un procedimiento para preparar una sal de ácido cítrico de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano mediante recristalización de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano en ácido cítrico y metanol.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I);

5 o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde

L₁ es -O- o NR_a-;

A es -Ar₁, -Ar₂-L₂-Ar₃ o Ar₄-L₃-Ar₅;

Ar₁ es arilo o heteroarilo;

Ar₂ es arilo o heteroarilo monocíclico;

10 Ar₃ es arilo o heteroarilo;

Ar₄ es un heteroarilo bicíclico;

Ar₅ es arilo o heteroarilo;

L₂ es un enlace, -O-, -NR_a-, -CH₂-, o -C(O)NR_a-;

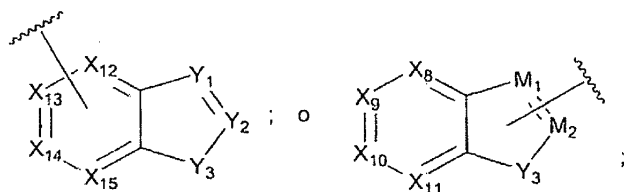
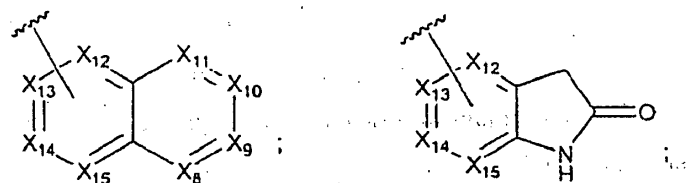
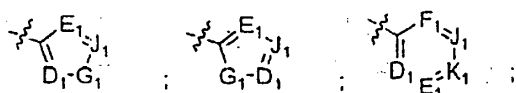
L₃ es un enlace, -O-, -NR_a- o -CH₂-; y

15 R_a es hidrógeno o alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es Ar₁.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Ar₁ se selecciona entre



25

en donde D₁, E₁, F₁, J₁, K₁, X₈, X₉, X₁₀ y X₁₁ son cada uno independientemente -CR₁ o N;

X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₅, M₁, y M₂ son cada uno independientemente -CR₁, N o C;

30

G₁ es O, -NR_{1a} o S;

Y₁ es -CR₁ o N;

Y₂ es -CR₁ o N;

Y₃ es NH, O, o S

R₁ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, nitro, -NR_bR_c, haloalquilo, o -C(O)NR_bR_c;

R_{1a} es hidrógeno o alquilo;

35

R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilo, o alquilcarbonilo;

uno de X₁₂-X₁₅ es C; y

M₁ o M₂ es C.

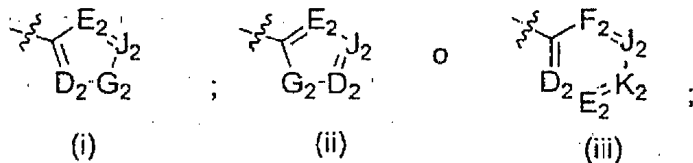
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde L₁ se selecciona del grupo que consiste en -O- y

40 -NR_a-.

5. el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es $-Ar_2-L_2-Ar_3$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Ar_2 es un grupo seleccionado entre

5



D_2, E_2, F_2, J_2 y K_2 son cada uno independientemente $-CR_2$ o N;

G_2 es O, $-NR_{2a}$, o S;

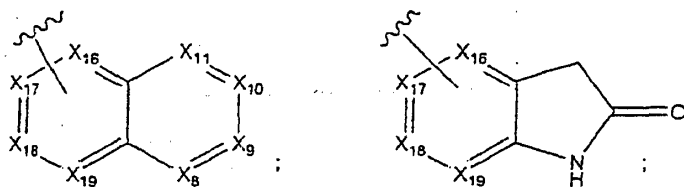
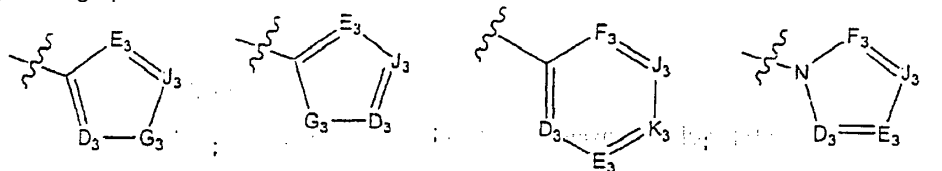
10 en cada grupo de (i), (ii) y (iii), un sustituyente representado por T_2 , o R_{2a} en donde R_{2a} es T_2 , es $-L_2-Ar_3$ y los otros sustituyentes representados por T_2 son hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcocarbonilo, ciano, halo, nitro, o $-NR_bR_c$;

R_{2a} es hidrógeno, alquilo, o T_2 ; y

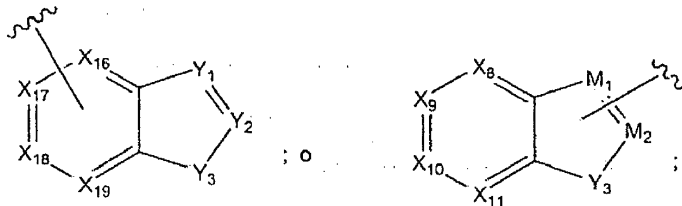
R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcocarbonilo o alquilcarbonilo.

15

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Ar_3 es un grupo seleccionado entre



20



25 en donde $D_3, E_3, F_3, J_3, K_3, X_8, X_9, X_{10}$ y X_{11} son cada uno independientemente $-CR_3$ o N;

$X_{16}, X_{17}, X_{18}, X_{19}, M_1$, y M_2 son cada uno independientemente $-CR_3, N$, o C;

25

G_3 es O, $-NR_{3a}$, o S;

Y_1 es $-CR_3$ o N;

Y_2 es $-CR_3$ o N;

Y_3 es NH, O, o S;

30

R_3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, R_cR_fN , o arilo, en donde arilo es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano;

R_{3a} es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, tritilarilo, en donde el arilo es preferiblemente fenilo;

R_e y R_f son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcocarbonilo, o alquilcarbonilo, o R_e y R_f tomados cada uno junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde el anillo heterocíclico es preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

35

uno de X_{16}, X_{17}, X_{18} y X_{19} , es C; y

M_1 o M_2 es C;

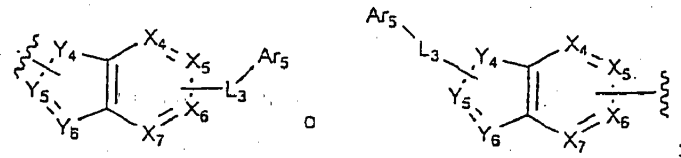
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde L₁ se selecciona del grupo que consiste en -NR_a- y -O-; y L₂ es un enlace.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

5 A es -Ar₄-L₃-Ar₅.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

Ar₄-L₃-Ar₅ es



10 Y₄ es -NR_{4a}, O o S;

Y₅ es N, C o -CR₄;

Y₆ es N, C o -CR₄;

con la condición de que uno de Y₅ e Y₆ es C;

15 R₄ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, oxo, o R_eR_fN-;

R_{4a} es hidrógeno o alquilo;

R_e y R_f son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcóxicarbonilo o alquilcarbonilo, o R_e y R_f tomados cada uno junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde el anillo heterocíclico es preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

20 X₄ es N, C, o -CR_{X4};

X₅ es N, C, o -CR_{X5};

X₆ es N, C, o -CR_{X6};

X₇ es N, C, o -CR_{X7};

25 con la condición de que solamente uno de X₄, X₅, X₆ o X₇ puede ser N, solo uno es C, y el resto debe ser distinto de N; y

R_{X4}, R_{X5}, R_{X6} y R_{X7} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es

- 30 (4s)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-fenilpiridazin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[6-(1H-indol-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 35 (4s)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[6-(1-benzotien-5-il)piridazin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-fenilpiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 40 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(benzotien-5-il)piridin-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 45 (4s)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-aminopiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 50 (4s)-4-(5-feniltiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-clorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 55 (4s)-4-[5-(3,5-difluorofenil)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-oxide;
 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-(4s)-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona;
 5-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-oxide-(4s)-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona;

- (4s)-4-[5-(2-trifluorometil-1*H*-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5 (4s)-4-[5-(piridin-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(furan-2-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(furan-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(tien-3-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 10 (4s)-4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-oxido;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 15 (4s)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 20 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(1*H*-indol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(benzotien-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[5-(pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenoxi-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 25 (4s)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 30 (4r)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-*N*-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 35 (4r)-*N*-(6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-*N*-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-*N*-[6-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-*N*-(5-bromopiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-*N*-[5-(indol-5-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 40 (4s)-*N*-[5-(indol-6-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-*N*-[5-(indol-4-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-*N*-[5-(3-metilfenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-*N*-[5-(3-clorofenil)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-4 *N*-[5-(3-clorofenilfen-3-il)-piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 45 (4s)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(piridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,13,3,1,1^{3,7}]decano;
 50 (4s)-4-[(4-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-metilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 55 (4s)-4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-yodopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5-[4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]nicotinamida;
 (4s)-4-[[5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 60 (4s)-4-[[5-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;

- (4s)-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-carbonitrilo;
 (4s)-4-[(5-tien-2-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5 (4r)-4-[[6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 5-{5-(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]piridin-2-il}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
 (4r)-4-[[6-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 10 (4s)-4-[(5,6-dibromopiridin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(piridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 15 (4s)-4-[(4-bromopiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,3'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-(3,4'-bipiridin-6-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 20 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 6-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-ilpiridin-2-carboxamida;
 (4s)-4-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 25 (4s)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-5-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirimidin-4-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 30 (4s)-4-[[6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(6-piridin-4-ilpirimidin-4-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-(pirazin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 4-[(6-metilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(6-fenilpirazin-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 35 (4r)-4-(1,3-tiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-[4-clorofenil]-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 4-[[2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3-tiazol-5-il]aniline];
 (4s)-4-[(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 40 (4r)-4-[(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(2-pirolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 45 (4s)-4-[[5-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 50 (4s)-4-[[5-(1-acetil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-(5-isoxazol-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[(4-cloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 55 (4s)-4-[[4-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[4-fenil-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 60 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 2-[(4s)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-N-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 (4s)-4-[[5-(3-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]oxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4s)-4-[[5-[1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iloxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenol];
 (4s)-N-piridin-3-il-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;

(4s)-N-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-N-[6-(1H-indol-3-il)piridin-3-il]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-amina;
 (4s)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(1H-indol-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano;
 (4r)-4-[5-(1H-indol-6-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano; o
 (4r)-4-[5-(1-benzofuran-5-il)piridin-3-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano,

5
 10 12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de
 afecciones, trastornos, o déficits modulados por receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$, receptores nicotínicos de
 acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ o receptores nicotínicos de acetilcolina tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ en donde la afección, trastorno o déficit
 se selecciona del grupo que consiste en un trastorno de la memoria, trastorno cognitivo, neurodegeneración, o
 15 trastorno del desarrollo neurológico, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente adecuada de
 dicho.

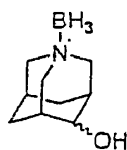
20 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la afección o trastorno se selecciona del grupo que
 consiste en el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la
 enfermedad de Alzheimer (EA), la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado a la
 edad (DMAE), la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos
 de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de
 Huntington, el cese del hábito de fumar, el síndrome de abstinencia nicotínico, el trastorno esquizoafectivo,
 25 trastornos bipolares y maníacos, la disminución de la función del SNC asociada con lesión cerebral traumática, el
 dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, y el dolor neuropático.

30 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la afección o el trastorno son los déficits cognitivos
 asociados con el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el
 deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado a la edad y los déficits cognitivos de la esquizofrenia.

35 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende adicionalmente la administración de dicho
 compuesto de fórmula (I) combinado con un antipsicótico atípico.

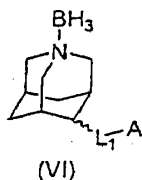
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la afección o el trastorno se selecciona del grupo
 que consiste en infertilidad en donde la afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en infertilidad, falta
 de circulación, necesidad de nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la cicatrización de heridas,
 40 necesidad de nuevo crecimiento de vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, isquemia,
 inflamación, artritis y trastornos relacionados, cicatrización de heridas, y complicaciones asociadas con la diabetes.

17. Un método de uso del compuesto de fórmula (V)



40 (V),
 para preparar compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1.

18. Un compuesto de fórmula (VI).



45 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
 L_1 es -O- o -NR_a-;
 A es -Ar₁, -Ar₂-L₂-Ar₃ o -Ar₄-L₃-Ar₅;
 Ar₁ es arilo o heteroarilo;
 Ar₂ es arilo o heteroarilo monocíclico;
 50 Ar₃ es arilo o heteroarilo;

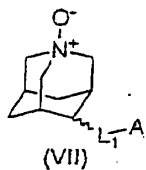
Ar₄ es heteroarilo bicíclico;
 Ar₅ es arilo o heteroarilo;
 L₂ es un enlace, -O-, -NR_a-, -CH₂-, o -C(O)NR_a-;
 L₃ es un enlace, -O-, -NR_a- o -CH₂-; y
 R₃ es hidrógeno o alquilo.

5

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde el compuesto es
 complejo de (4*r*)-4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(6-cloropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 10 complejo de (4*s*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(6-nitropiridin-3-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(5-bromotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 15 complejo de (4*r*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 20 complejo de (4*s*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*s*)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(benzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 25 complejo de (4*s*)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano;
 complejo de (4*r*)-4-(6-clorobenzotiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano; o
 complejo de (4*s*)-4-(benzoxazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano N-borano.

5

20. Un compuesto de fórmula (VII)



30 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L₁ es -O- o -NR_a-;
 A es -Ar₁, -Ar₂-L₂-Ar₃ o -Ar₄-L₃-Ar₅;
 Ar₁ es arilo o heteroarilo;
 Ar₂ es arilo o heteroarilo monocíclico;
 35 Ar₃ es arilo o heteroarilo;
 Ar₄ es heteroarilo bicíclico;
 Ar₅ es arilo o heteroarilo;
 L₂ es un enlace, -O-, -NR_a-, -CH₂-, o -C(O)NR_a-;
 L₃ es un enlace, -O-, -NR_a- o -CH₂-; y
 40 R_a es hidrógeno o alquilo.

40

21. El compuesto de la reivindicación 18 o 20, en donde el compuesto es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

- 45 22. El compuesto de la reivindicación 20, en donde el compuesto es
 (4*s*)-4-[5-(1*H*-indol-5-il)-tiazol-2-iloxi]-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-óxido;
 (4*s*)-5-4-[2-(1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-óxido-iloxi)tiazol-5-il]-indolin-2-ona; o
 (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-óxido.

- 50 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en: anhídrido de L-bitartrato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, hidrato de L-bitartrato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, anhídrido de dihidrogenofosfato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, hidrato de dihidrogenofosfato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, anhídrido de bisuccinato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, hidrato de bisuccinato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, un cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, sesquihidrato de hidrocloreto de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, dihidrogenocitrato de (4*s*)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano,

55

azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, y monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 la sal cristalina de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano identificada mediante difracción de rayos X de polvo en donde la sal es:
- anhidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 4,96 ± 0,20, 9,99 ± 0,20, 11,77 ± 0,20, 14,62 ± 0,20, 14,99 ± 0,20, 18,14 ± 0,20, 18,44 ± 0,20, 19,48 ± 0,20, 20,05 ± 0,20, 21,02 ± 0,20, 21,38 ± 0,20, 22,76 ± 0,20, 24,74 ± 0,20, 26,65 ± 0,20, y 32,19 ± 0,20;
- 10 hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 4,63 ± 0,20, 9,26 ± 0,20, 13,43 ± 0,20, 13,91 ± 0,20, 15,98 ± 0,20, 17,86 ± 0,20, 21,36 ± 0,20, y 22,33 ± 0,20;
- 15 anhidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 5,14 ± 0,20, 10,31 ± 0,20, 11,20 ± 0,20, 13,17 ± 0,20, 13,47 ± 0,20, 15,61 ± 0,20, 16,69 ± 0,20, 17,27 ± 0,20, 17,50 ± 0,20, 18,56 ± 0,20, 18,90 ± 0,20, 19,41 ± 0,20, 20,93 ± 0,20, 21,80 ± 0,20, 22,53 ± 0,20, 23,96 ± 0,20, 26,01 ± 0,20, y 26,44 ± 0,20;
- 20 hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 5,28 ± 0,20, 9,82 ± 0,20, 10,61 ± 0,20, 13,79 ± 0,20, 14,24 ± 0,20, 15,13 ± 0,20, 16,65 ± 0,20, 16,95 ± 0,20, 18,35 ± 0,20, 19,52 ± 0,20, 19,84 ± 0,20, 21,55 ± 0,20, 23,85 ± 0,20, 24,26 ± 0,20, y 25,80 ± 0,20;
- 25 anhidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 12,53 ± 0,20, 13,50 ± 0,20, 14,76 ± 0,20, 16,98 ± 0,20, 18,07 ± 0,20, 18,34 ± 0,20, 18,35 ± 0,20, 18,88 ± 0,20, 19,62 ± 0,20, 19,67 ± 0,20, 20,00 ± 0,20, 20,71 ± 0,20, 23,64 ± 0,20, 23,96 ± 0,20, 25,61 ± 0,20, y 36,29 ± 0,20;
- 30 hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 8,92 ± 0,20, 10,94 ± 0,20, 11,71 ± 0,20, 13,41 ± 0,20, 14,90 ± 0,20, 17,61 ± 0,20, 17,92 ± 0,20, 18,19 ± 0,20, 19,60 ± 0,20, 22,58 ± 0,20, 26,19 ± 0,20, y 27,07 ± 0,20;
- 35 un cuarto de hidrato de hidrocloreuro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 5,19 ± 0,20, 12,96 ± 0,20, 13,00 ± 0,20, 14,88 ± 0,20, 14,98 ± 0,20, 15,61 ± 0,20, 17,79 ± 0,20, 18,26 ± 0,20, 18,93 ± 0,20, 20,02 ± 0,20, 20,67 ± 0,20, 20,86 ± 0,20, 21,72 ± 0,20, 22,38 ± 0,20, 22,55 ± 0,20, 24,09 ± 0,20, y 26,10 ± 0,20;
- 40 sesquihidrato de hidrocloreuro de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 4,94 ± 0,20, 9,93 ± 0,20, 14,09 ± 0,20, 14,90 ± 0,20, 17,85 ± 0,20, 19,92 ± 0,20, 21,72 ± 0,20, 22,43 ± 0,20, 22,63 ± 0,20, y 23,95 ± 0,20;
- 45 dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 7,98 ± 0,20, 11,98 ± 0,20, 12,45 ± 0,20, 15,76 ± 0,20, 16,00 ± 0,20, 17,76 ± 0,20, 18,79 ± 0,20, 18,82 ± 0,20, 20,59 ± 0,20, 22,25 ± 0,20, 22,6 ± 0,20, 24,16 ± 0,20, 24,79 ± 0,20, 25,06 ± 0,20, 26,21 ± 0,20, y 29,43 ± 0,20; y
- 50 monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 9,37 ± 0,20, 9,62 ± 0,20, 10,30 ± 0,20, 11,24 ± 0,20, 12,18 ± 0,20, 13,73 ± 0,20, 15,55 ± 0,20, 16,17 ± 0,20, 16,37 ± 0,20, 16,76 ± 0,20, 18,35 ± 0,20, 18,67 ± 0,20, 18,89 ± 0,20, 19,98 ± 0,20, 20,48 ± 0,20, 20,94 ± 0,20, 21,54 ± 0,20, y 22,02 ± 0,20.

55 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que demuestra al menos un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de dos theta de 7,18 ± 0,20, 10,19 ± 0,20, 13,90 ± 0,20, 14,37 ± 0,20, 14,40 ± 0,20, 14,66 ± 0,20, 15,09 ± 0,20, 15,21 ± 0,20, 18,13 ± 0,20, 18,43 ± 0,20, 19,41 ± 0,20, 19,88 ± 0,20 (dos picos), 20,09 ± 0,20, 20,46 ± 0,20, 21,66 ± 0,20, 23,08 ± 0,20, 26,84 ± 0,20, 28,71 ± 0,20, y 30,90 ± 0,20,

60 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en: anhidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, hidrato de L-bitartrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, anhidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, hidrato de dihidrogenofosfato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-

- 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, anhídrido de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, anhídrido de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, hidrato de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, un cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, sesquihidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, monohidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, y (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalinamente puros.
- 10 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:
 15 anhídrido de bisuccinato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino, que tiene los parámetros de la celda unidad en donde a es 12,958(17) Å, b es 7,561(10) Å, c es 39,66(5) Å, y β es 94,54(2)°; un cuarto de hidrato de hidrocloreto de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino
 20 que tiene los parámetros de la celda unidad en donde a es 19,440(7) Å, b es 9,969(4) Å, c es 35,322(13) Å, y β es 105,325(17)°; dihidrogenocitrato de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalino que tiene los parámetros de la celda unidad en donde a es 22,651(8) Å, b es 9,992(3) Å, c es 10,338(4) Å, y β es 101,961(5)°, y la base libre de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano cristalina que tiene los parámetros de la celda unidad en donde a es 6,4427(17) Å, b es 9,895(3) Å, c es 13,102(4) Å, y α es 70,145(4)°, β es 81,691(4)°, y γ es 73391(4)°.
- 25 28. Un procedimiento para preparar una sal de ácido cítrico de (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano que comprende recristalizar (4s)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano en ácido cítrico y metanol.

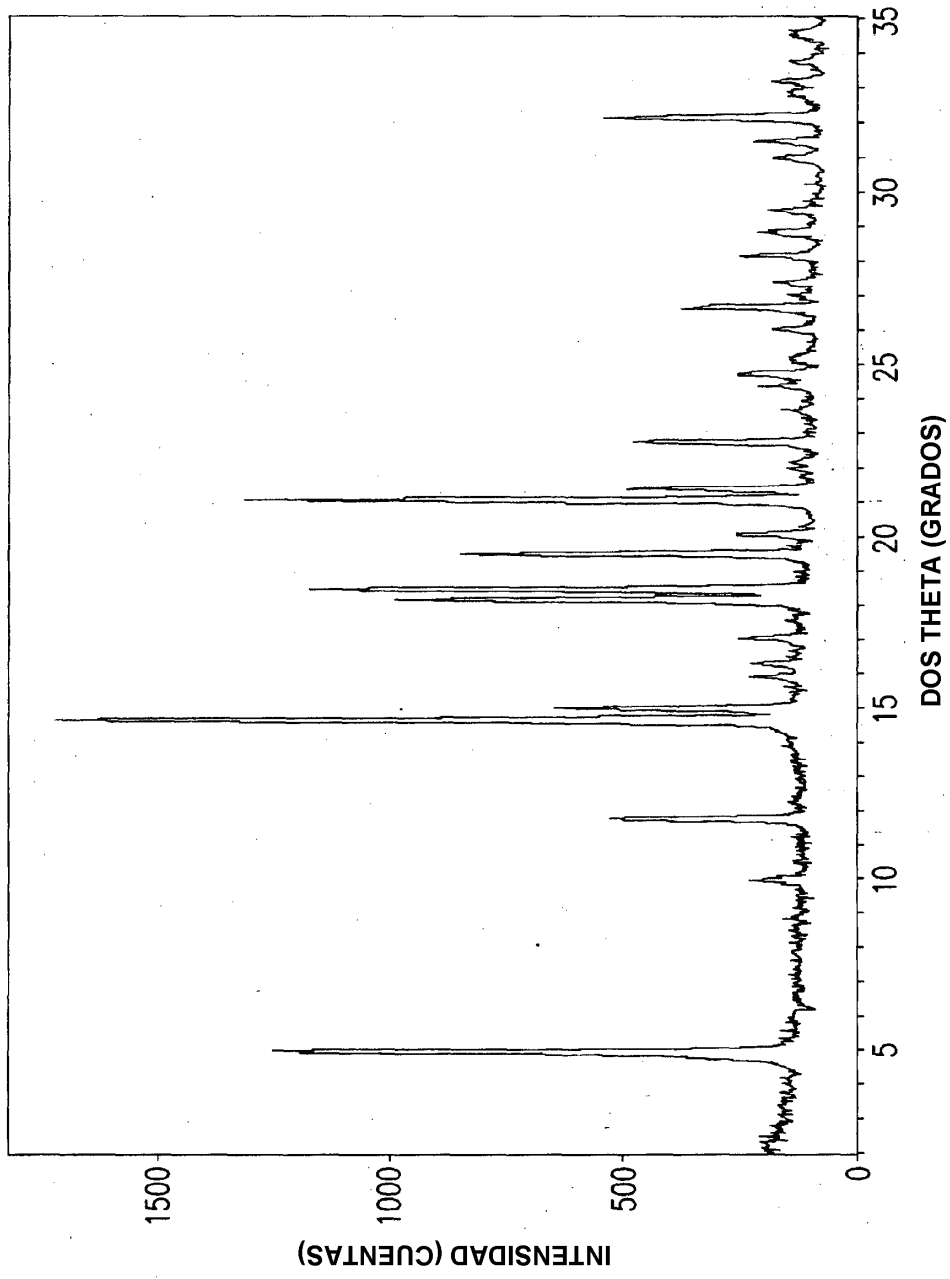


FIG.1

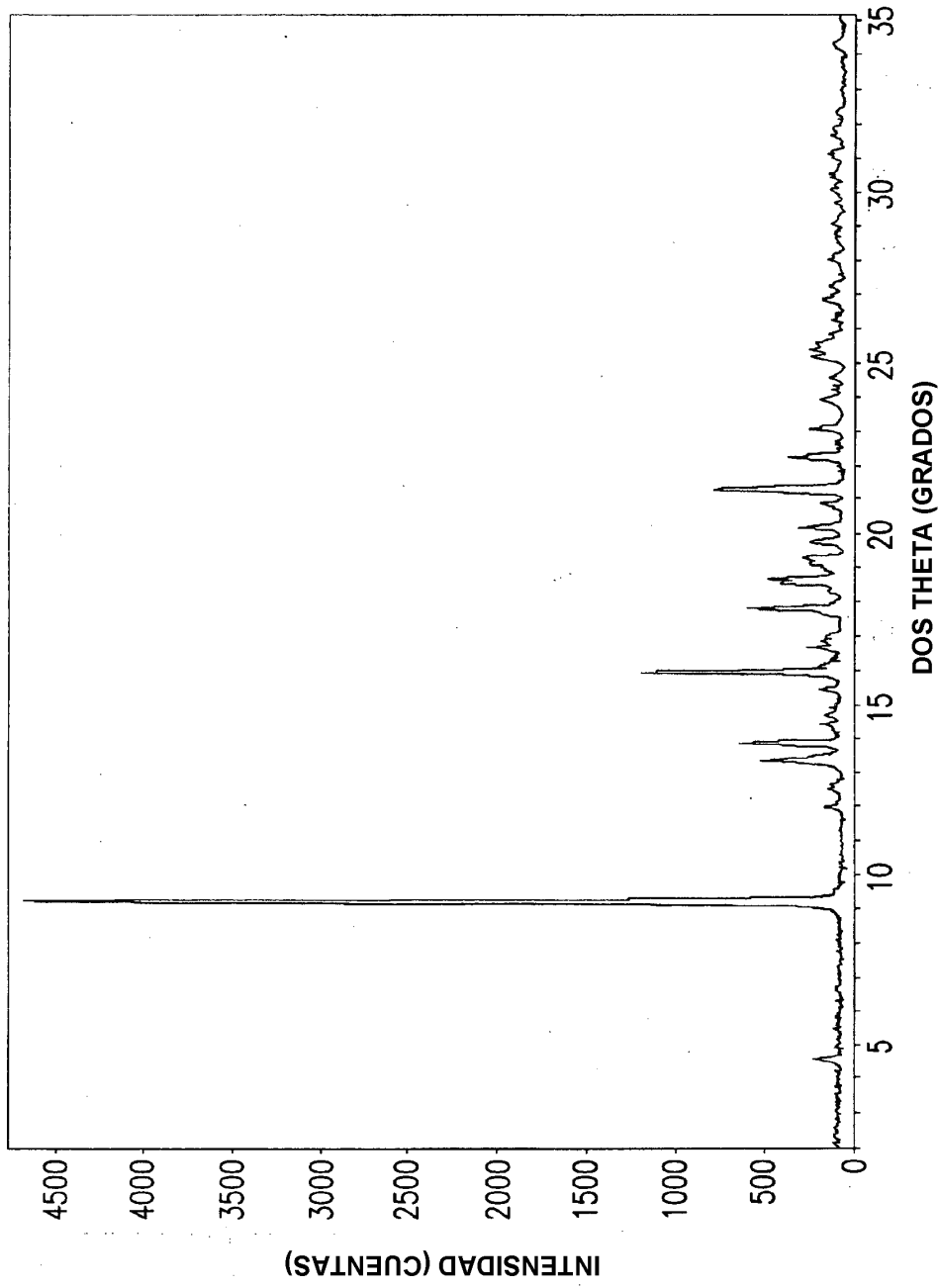


FIG.2

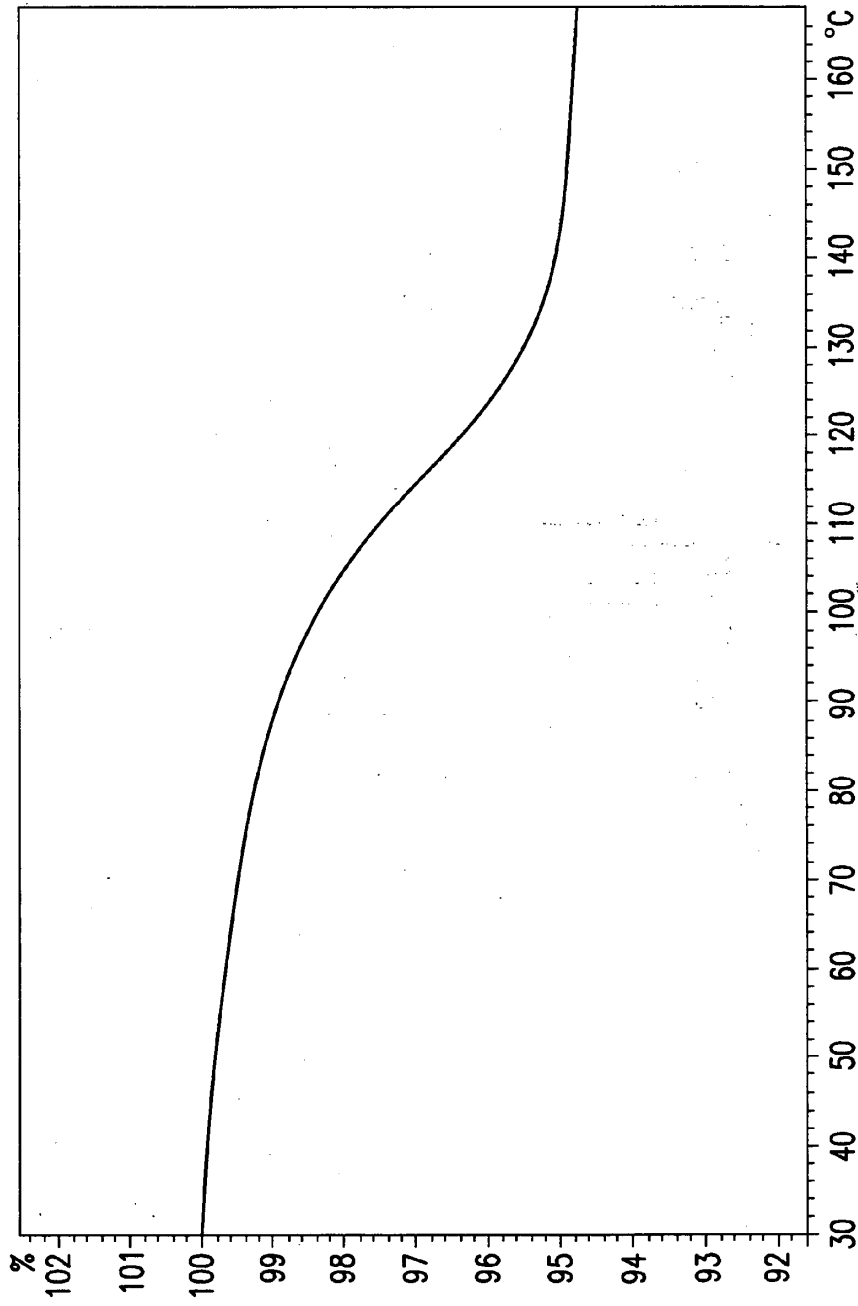
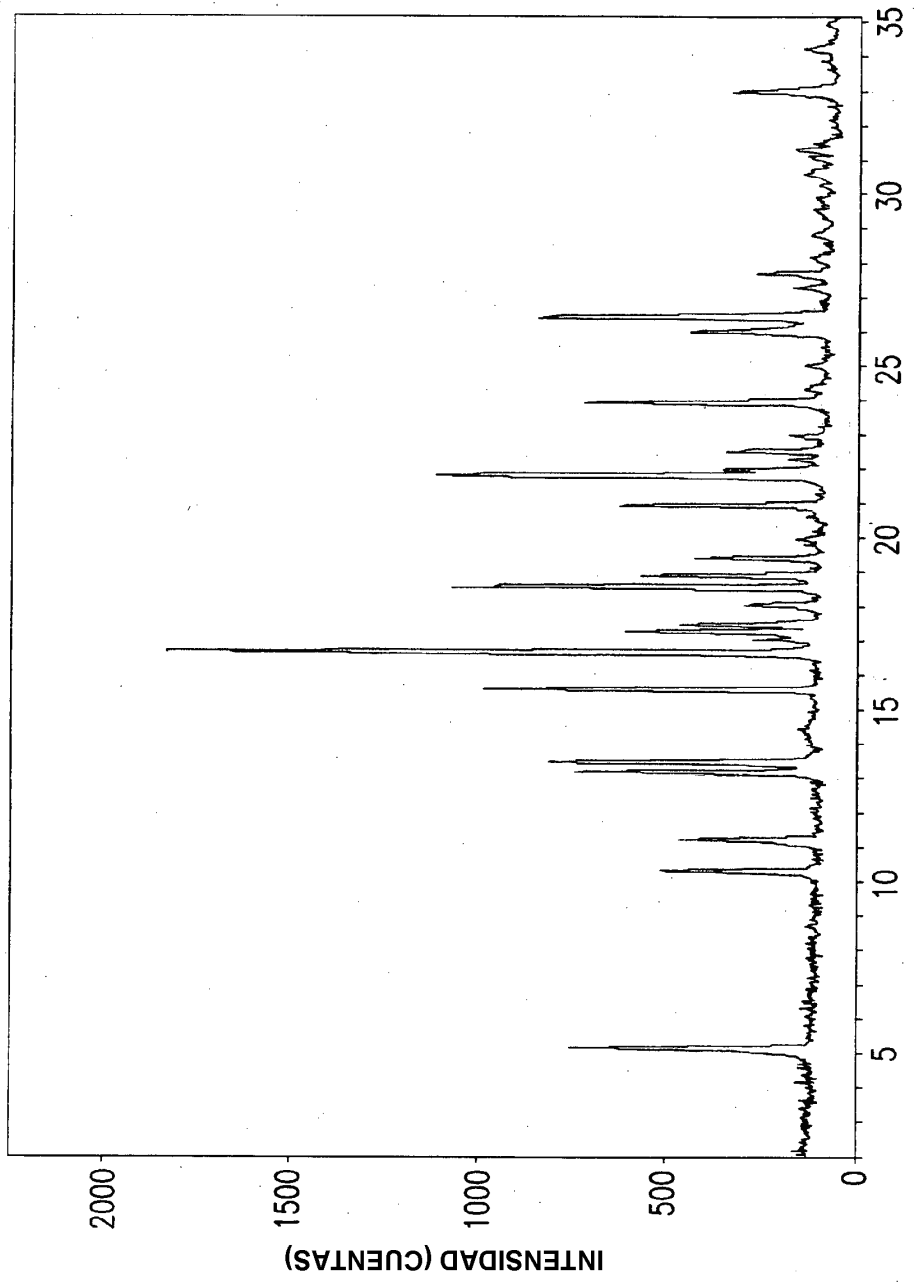


FIG. 2A



DOS THETA (GRADOS)

FIG.3

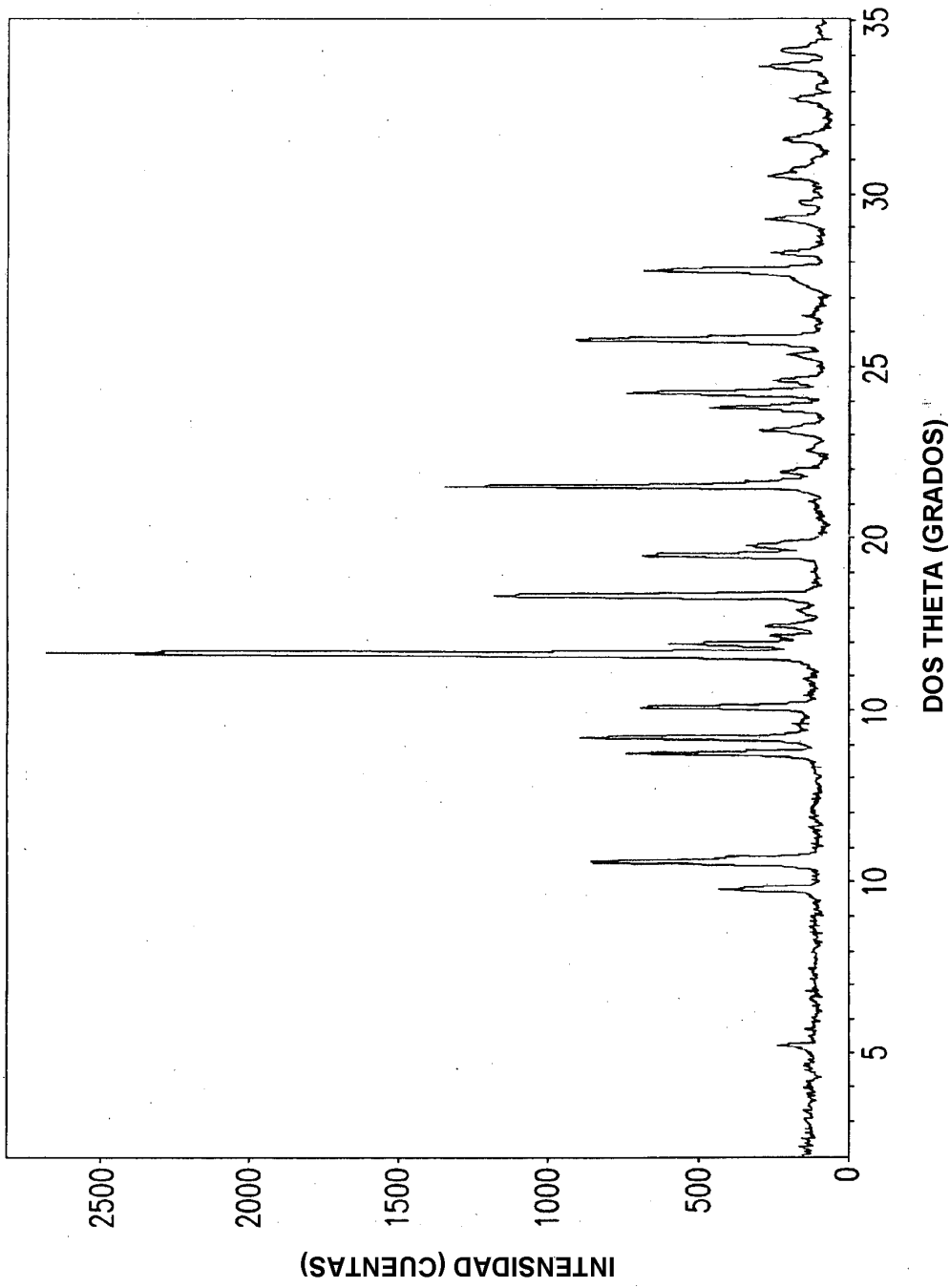


FIG.4

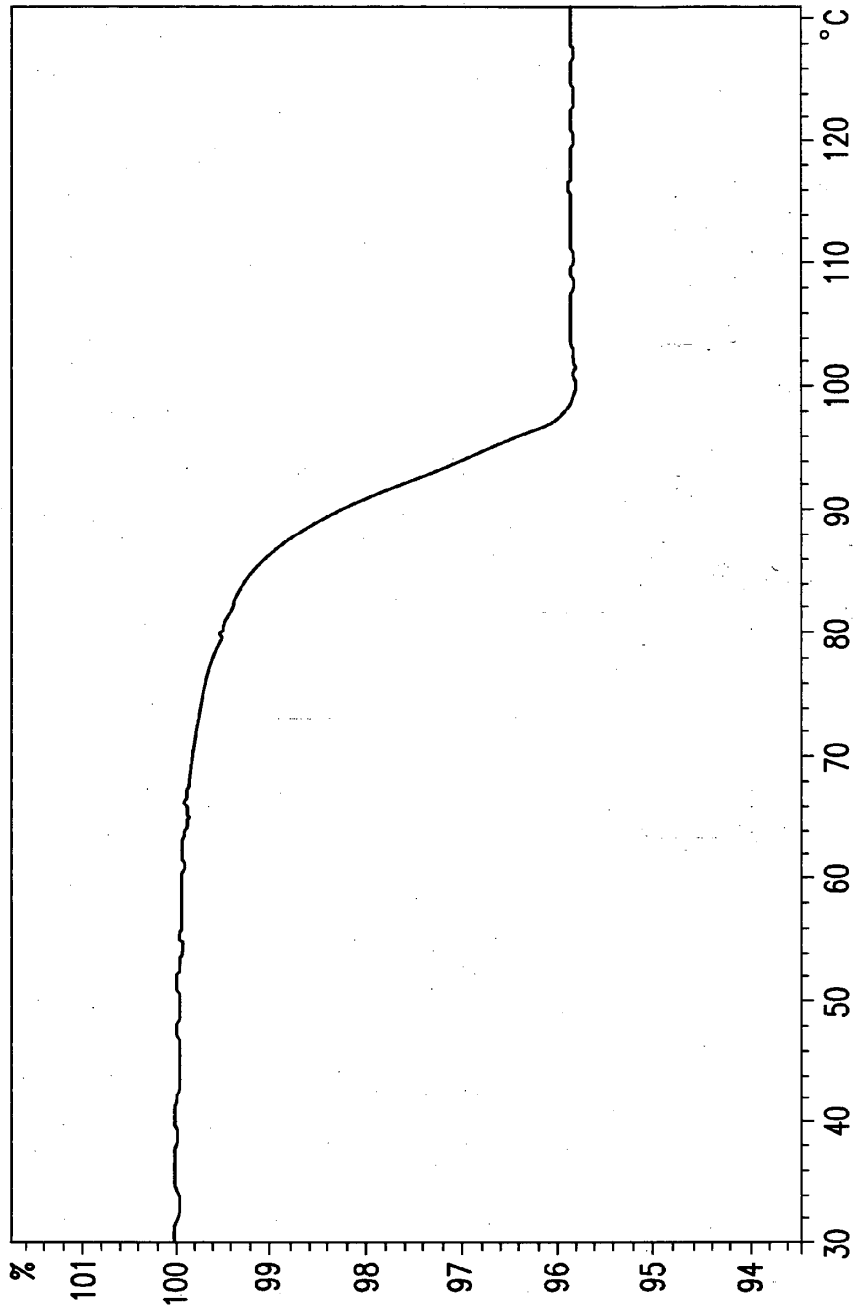


FIG.4A

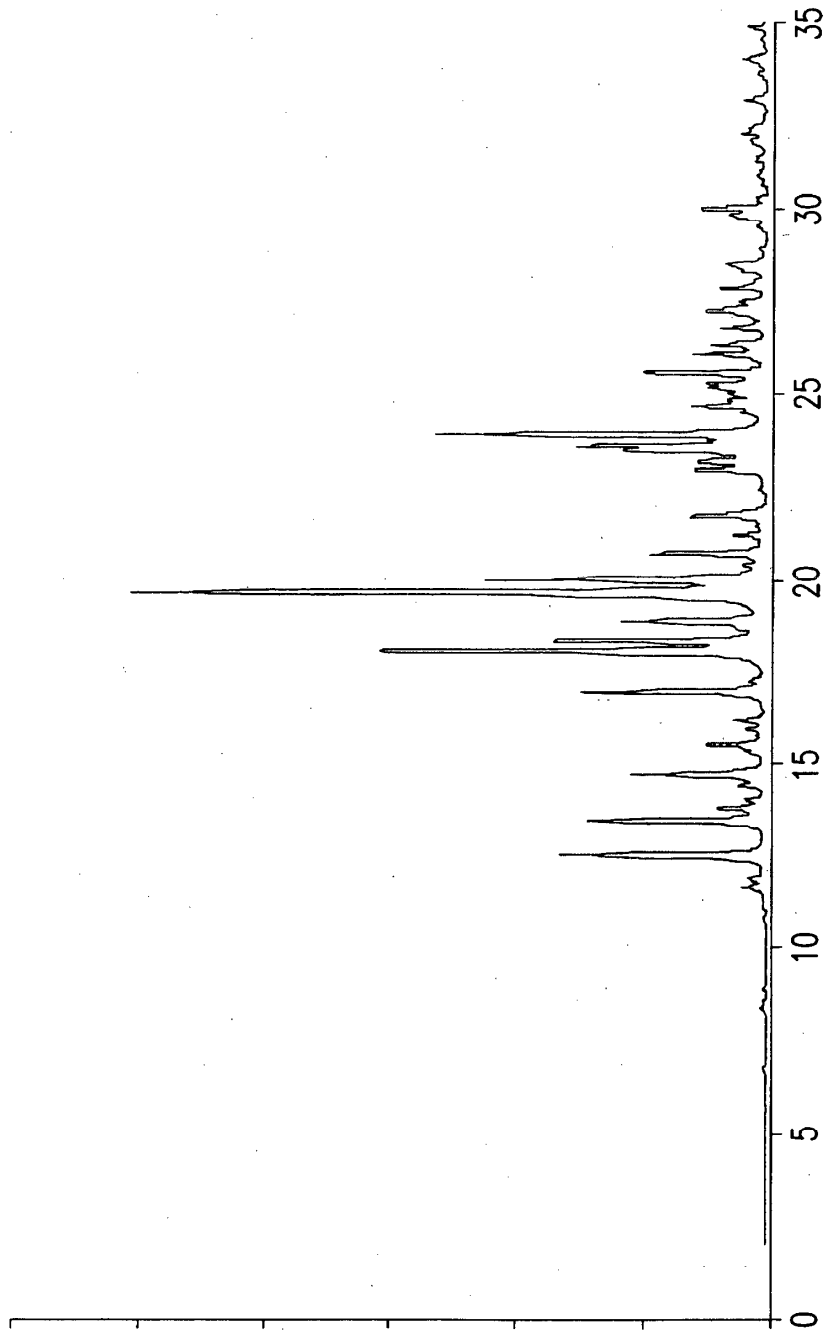


FIG.5

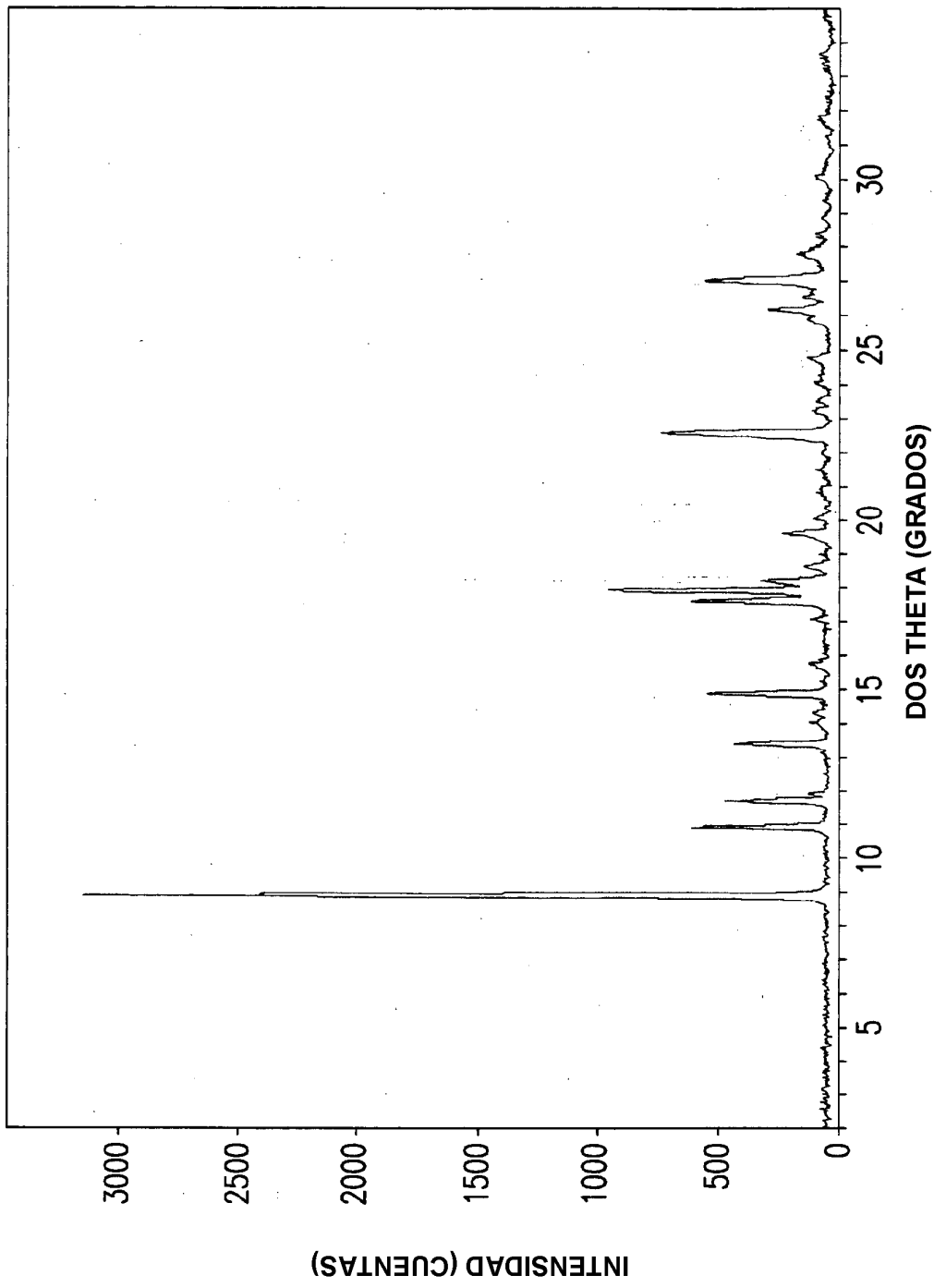


FIG.6

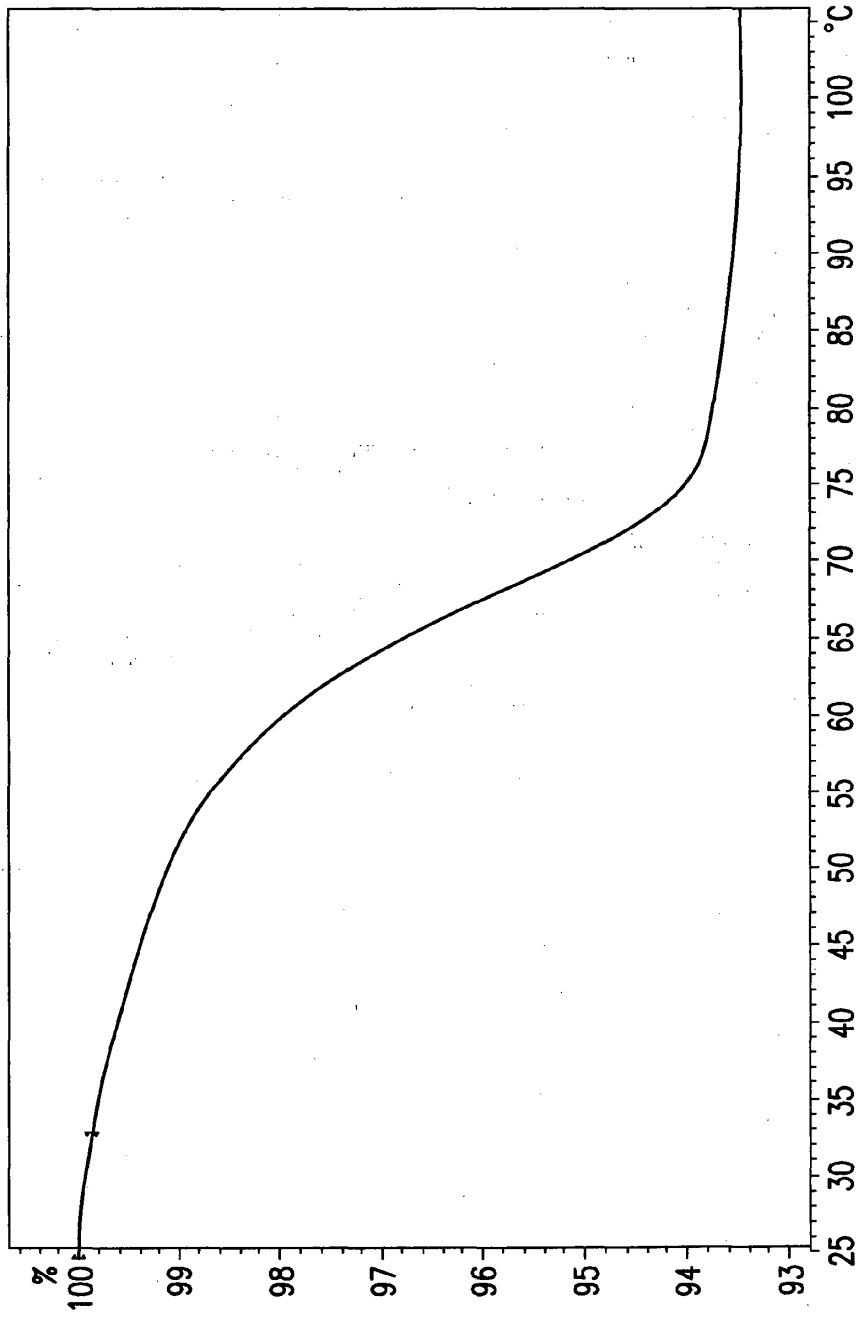


FIG.6A

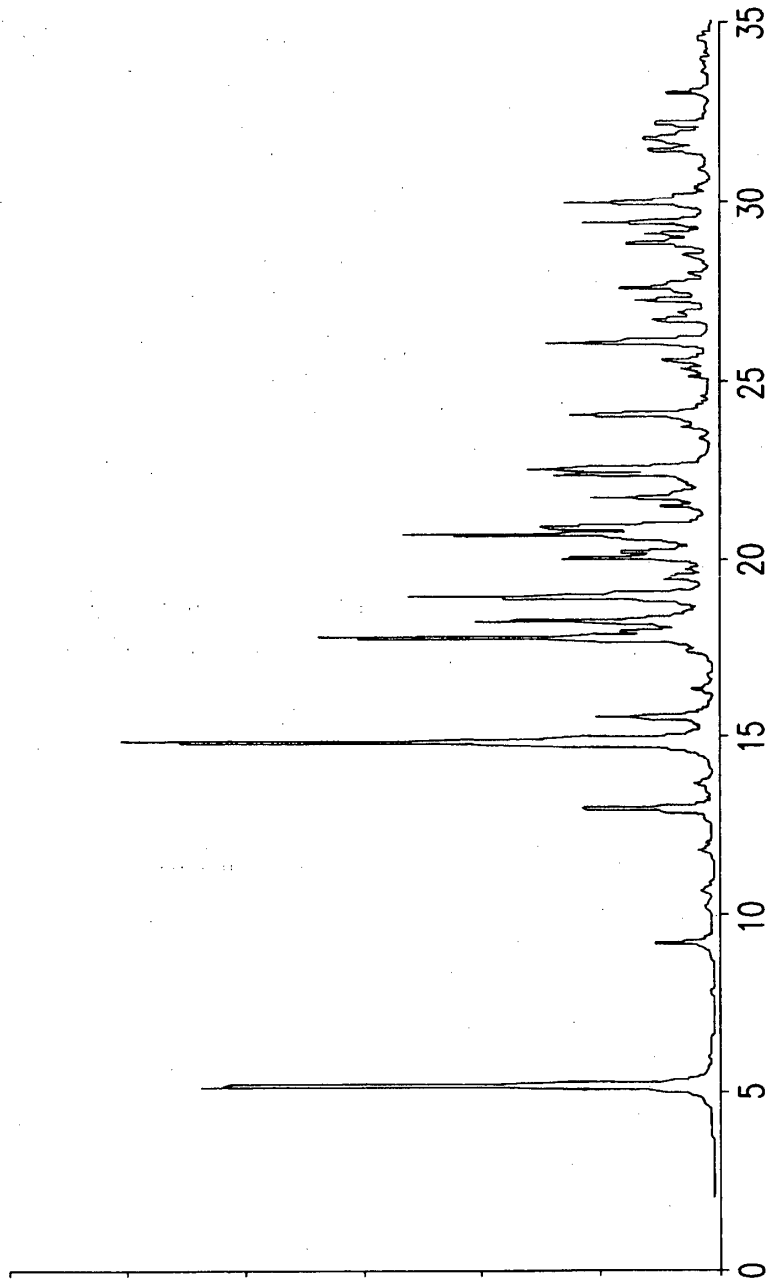


FIG.7

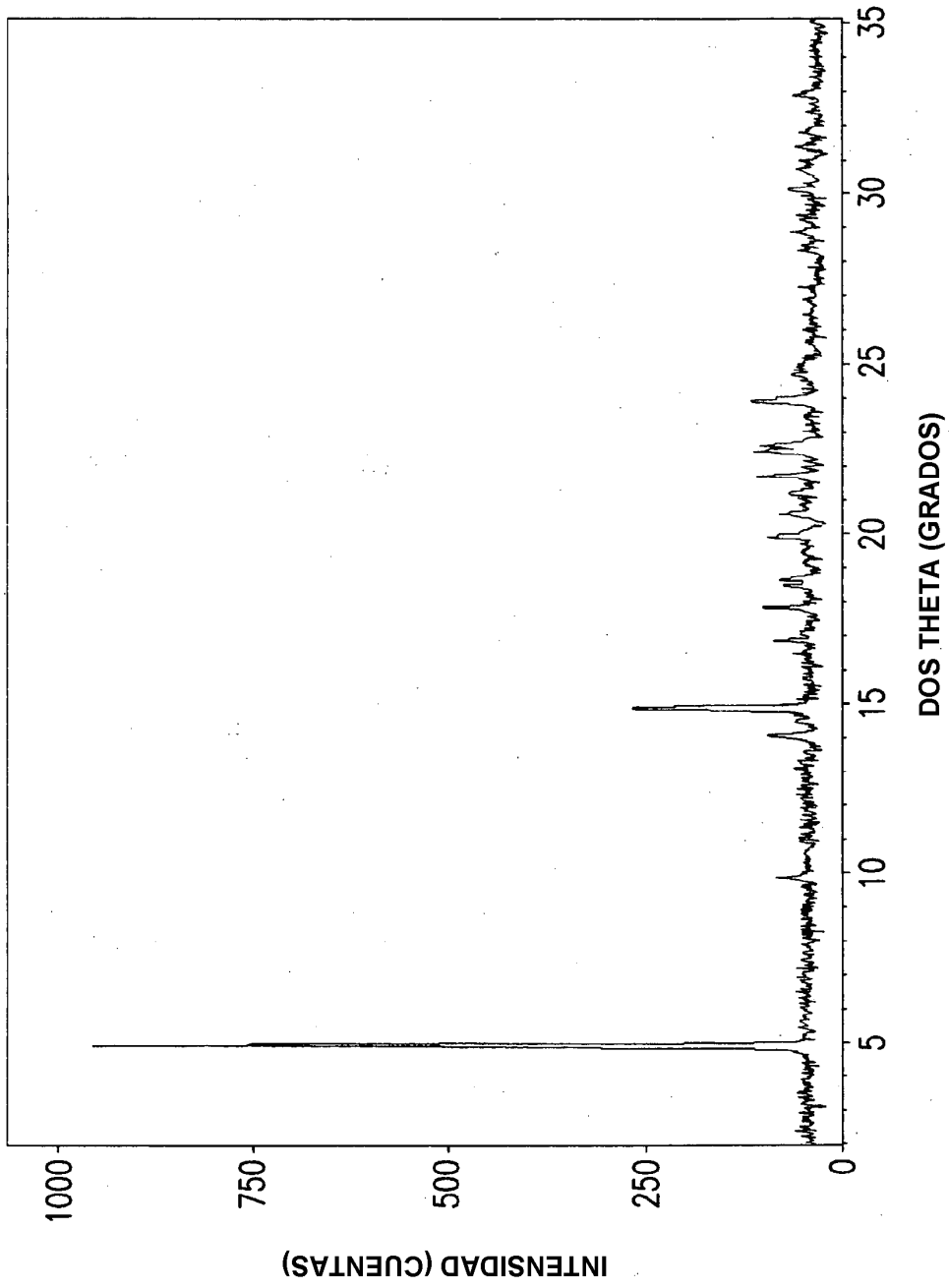


FIG.8

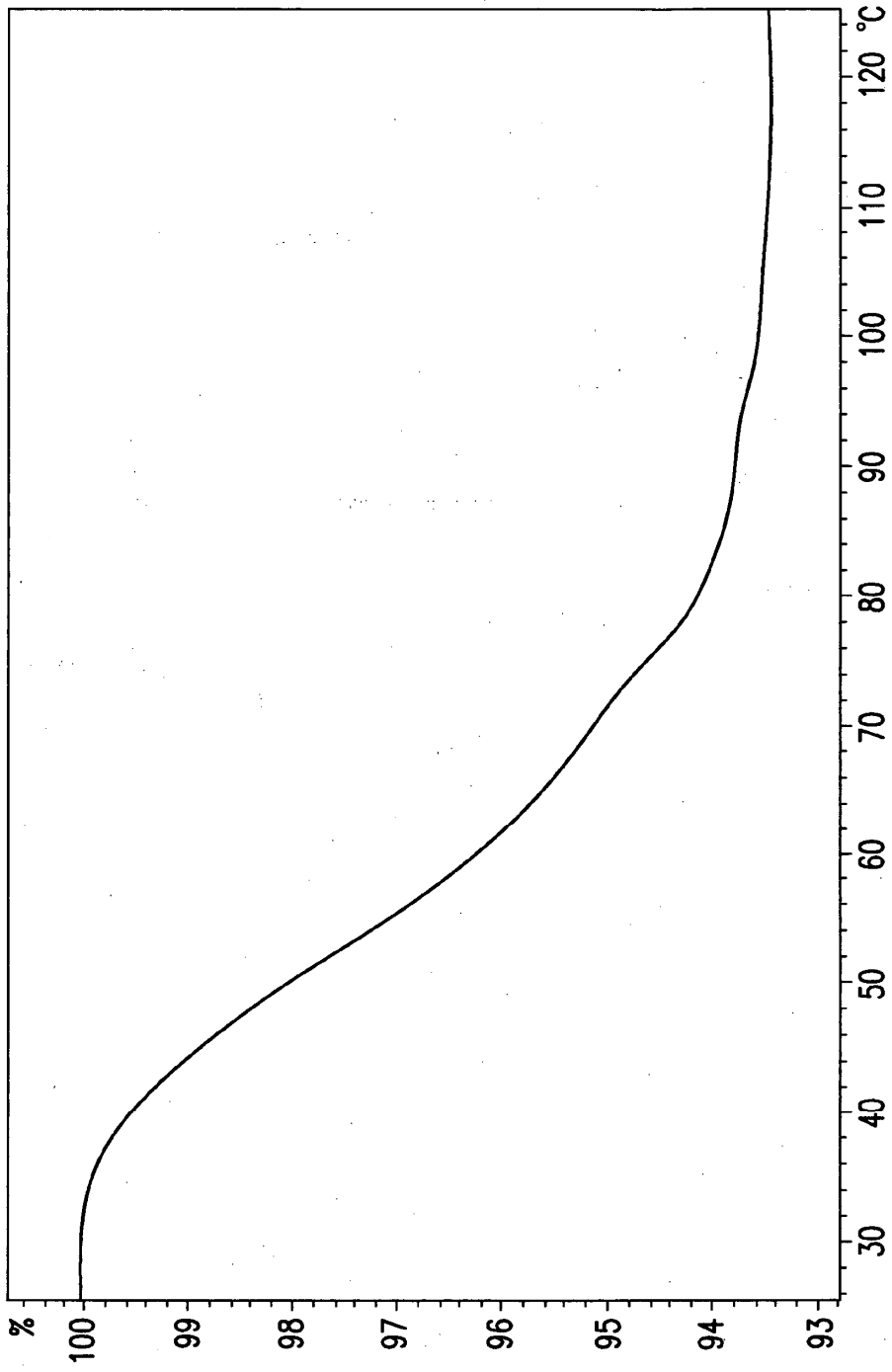


FIG.8A

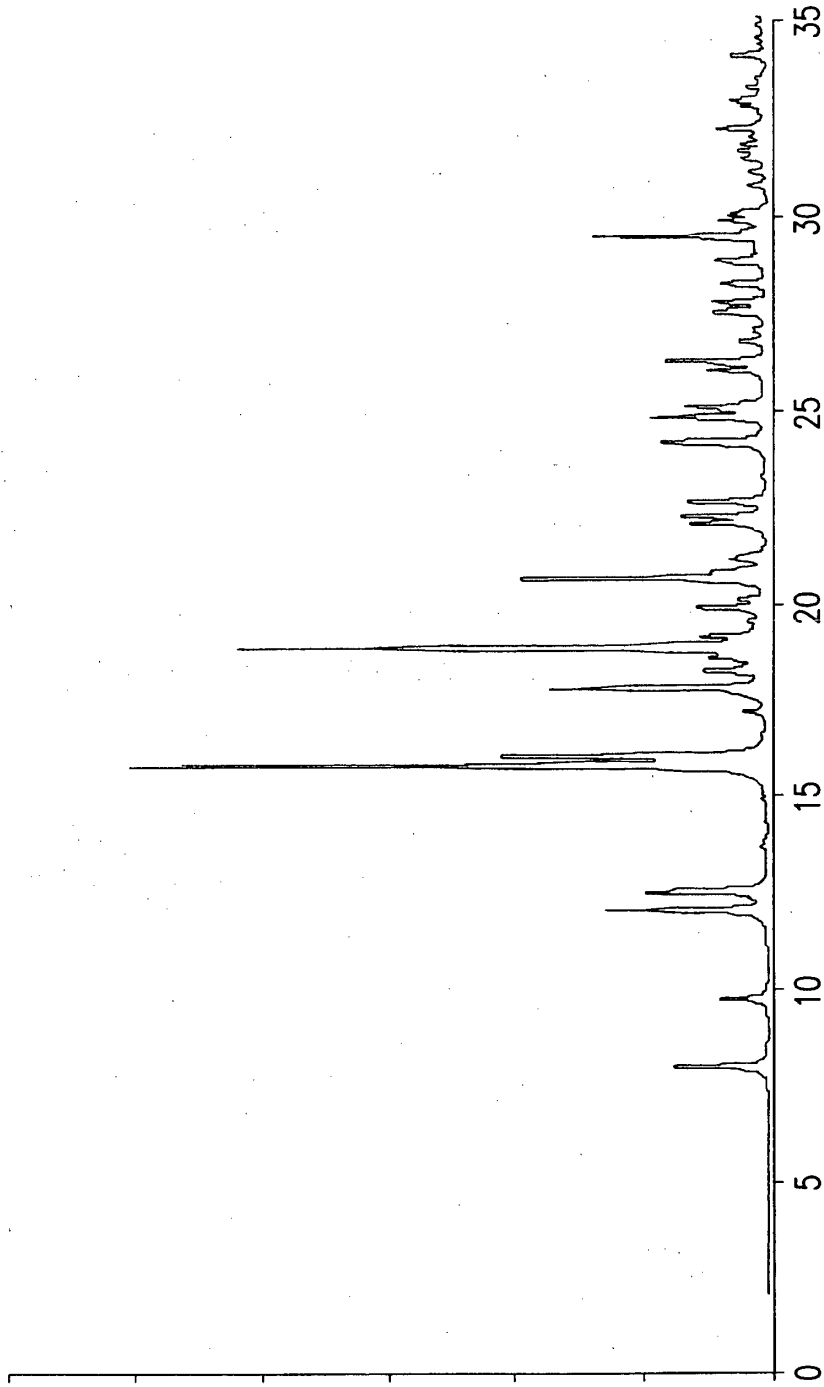


FIG.9

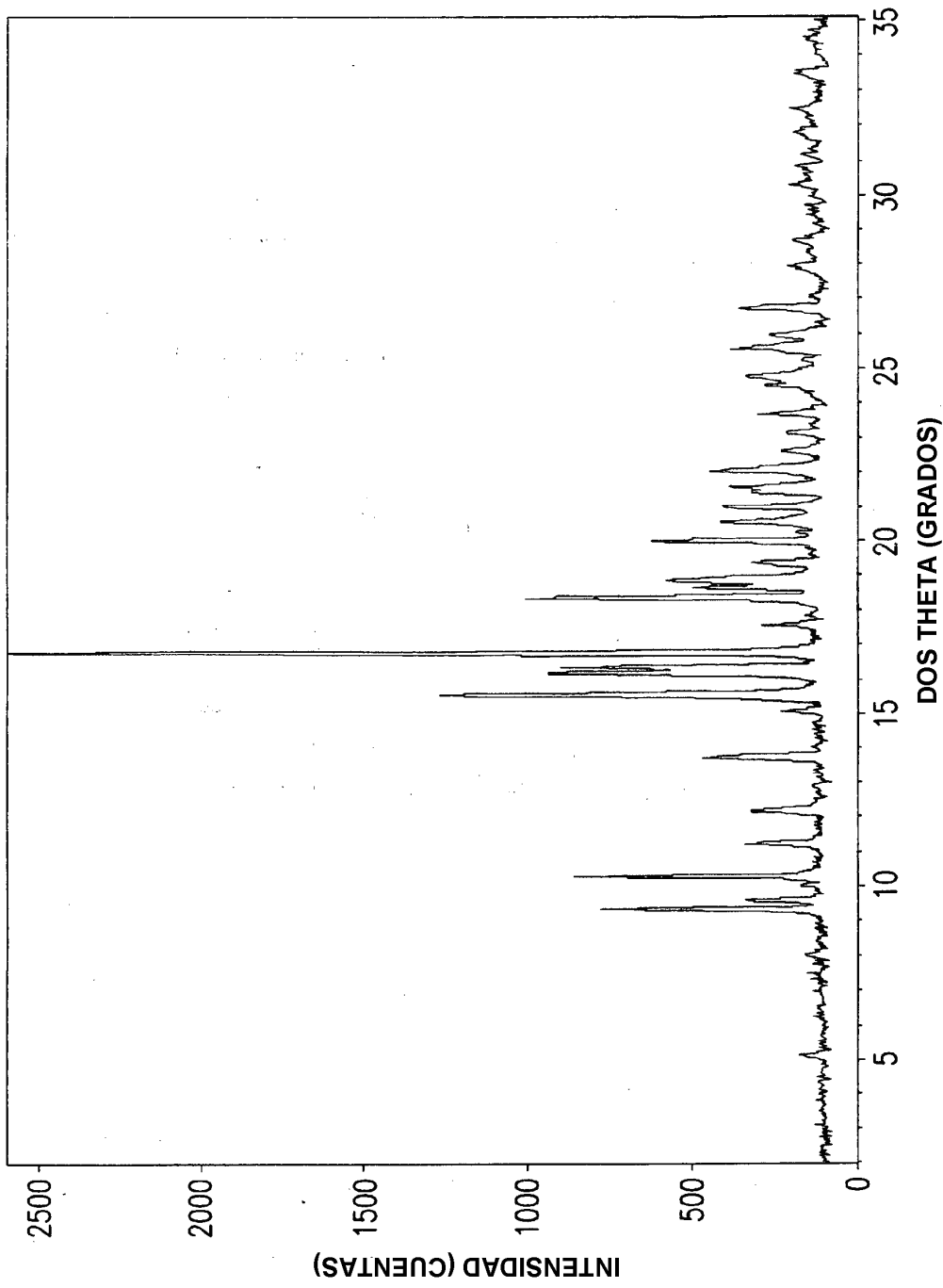


FIG.10

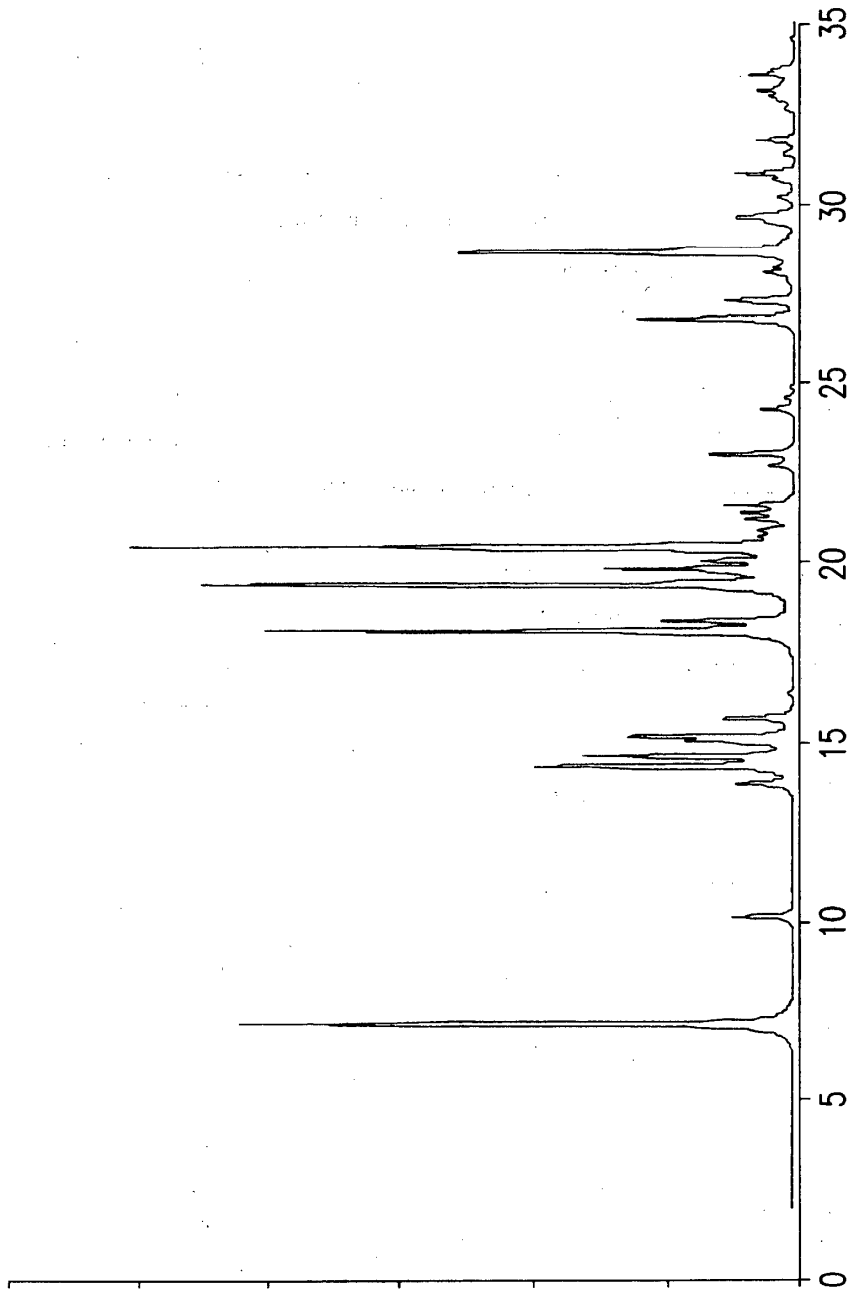


FIG.11