



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710507-0 A2**

(22) Data de Depósito: 12/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/416 2006.01
A61K 31/352 2006.01
C07D 231/56 2006.01
C07D 493/00 2006.01

(54) Título: **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR
VANILÓIDE DE SUBTIPO 1 (VR1) E USOS DESTES**

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2006 US 60/792699

(73) Titular(es): Abbott Laboratories

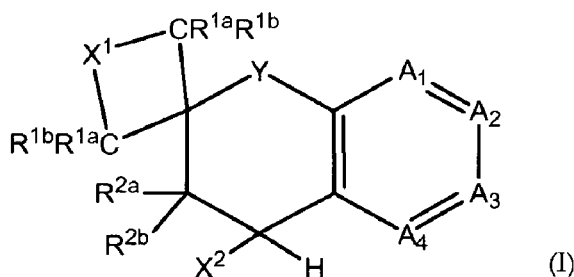
(72) Inventor(es): Arthur R. Gomtsyan, Brian S. Brown, Chih-Hung
Lee, John R. Koenig

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2007066515 de 12/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/121299 de 25/10/2007

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR VANILÓIDE DE SUBTIPO 1 (VR1) E USOS DESTES. A presente invenção é dirigida a compostos da fórmula (1) em que variáveis X^1 , X^2 , Y, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 , e A_4 são como definidas na descrição, e métodos de uso para tratar dor, dor neuropática, alodinia, dor associada com inflamação ou uma doença inflamatória, hiperalgesia inflamatória, hiperatividade da bexiga, e incontinência urinária.





PI0710507-0

"ANTAGONISTAS DO RECEPTOR VANILÓIDE DE SUBTIPO 1 (VR1) E USOS DESTES"

PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório U.S. Série Nº 60/792.699, depositado em 18 de Abril de 2006.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção diz respeito a compostos spirocromano da fórmula (I), que são úteis para tratar distúrbios causados ou exacerbados pela atividade do receptor vanilóide do tipo 1 (VR1). A presente invenção também inclui composições farmacêuticas contendo compostos da fórmula (I) e métodos para tratar vários tipos de dor, hiperatividade da bexiga, e incontinência urinária usando os ditos compostos e as ditas composições farmacêuticas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

15 Nociceptores são neurônios aferentes sensoriais primários (fibras C e Aδ) que são ativados por uma ampla variedade de estímulos nocivos incluindo modalidades químicas, mecânicas, térmicas, e próton ($\text{pH} < 6$). O vanilóide lipofílico, capsaicina, ativa fibras sensoriais primárias por intermédio de um receptor de capsaicina de superfície celular específica, clonado como VR1. A administração intradérmica de capsaicina é caracterizada por uma queimação inicial ou sensação de calor seguido por um período prolongado de analgesia. O componente analgésico da ativação do receptor VR1 é considerado ser
20 mediado por uma dessensibilização induzida por capsaicina do terminal aferente sensorial primário. Assim, os efeitos antinociceptivos de longa duração de capsaicina estimularam o uso clínico de análogos de capsaicina como agentes analgésicos. Além disso, capsazepina, um antagonista do receptor de capsaicina pode reduzir hiperalgesia induzida por inflamação em modelos animais. Receptores VR1 também estão localizados em aferentes sensoriais
25 que enervam-se na bexiga. Capsaicina ou resiniferatoxina foi mostrada para melhorar sintomas de incontinência por injeção na bexiga.

O receptor VR1 foi chamado um "detector polimodal" de estímulos nocivos visto que ele pode ser ativado de várias maneiras. O canal do receptor é ativado por capsaicina e outros vanilóides e assim é classificado como um canal de íon ativado pelo ligante. A
30 ativação do receptor VR1 por capsaicina pode ser bloqueada pelo antagonista do receptor VR1 competitivo, capsazepina. O canal também pode ser ativado por prótons. Sob condições moderadamente ácidas ($\text{pH} 6$ e 7), a afinidade da capsaicina para o receptor é aumentada, ao passo que no $\text{pH} < 6$, a ativação direta do canal ocorre. Além disso, quando a temperatura da membrana atinge a 43°C , o canal é aberto. Assim, o calor pode diretamente
35 ativar o canal na ausência de ligante. O análogo de capsaicina, capsazepina, que é um antagonista competitivo da capsaicina, bloqueia a ativação do canal em resposta à capsaicina, ácido, ou calor.

O canal é um condutor de cátion não específico. Tanto o sódio quanto o cálcio extracelular entra através do poro do canal, resultando em despolarização da membrana celular. Esta despolarização aumenta a excitabilidade neuronal, levando ao aquecimento potencial da ação e transmissão de um impulso nervoso nocivo à medula espinhal. Além disso, a despolarização do terminal periférico pode levar à liberação de peptídeos inflamatórios tais como, mas não limitados a, substância P e CGRP, levando à sensibilização periférica realçada do tecido.

Recentemente, dois grupos relataram a geração de um camundongo “nocaute” que carece do receptor VR1. Estudos eletrofisiológicos de neurônios sensoriais (gânglios da raiz dorsal) destes animais revelaram uma ausência marcada de respostas evocadas por estímulos nocivos incluindo capsaicina, calor, e pH reduzido. Estes animais não apresentaram quaisquer sinais evidentes de distúrbio comportamental e não mostraram diferenças nas respostas à estimulação térmica e mecânica não nociva aguda em relação a camundongos do tipo selvagem. Os camundongos VR1 (-/-) também não mostraram sensibilidade reduzida à nocicepção mecânica ou térmica induzida por lesão do nervo. Entretanto, os camundongos nocaute VR1 foram insensíveis aos efeitos nocivos de capsaicina intradérmica, exposição ao calor intenso (50 a 55 °C), e falhariam em desenvolver hiperalgesia térmica a seguir da administração intradérmica de carragenina.

Os compostos da presente invenção são antagonistas de VR1 novos e têm utilidade em tratar distúrbios causados ou exacerbados pela atividade do receptor vanilóide do tipo 1 (VR1), por exemplo dor, dor neuropática, alodinia, dor associada com inflamação ou uma doença inflamatória, hiperalgesia inflamatória, hiperatividade da bexiga, e incontinência urinária.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definição de Termos

Como usado por todo este relatório descritivo e as reivindicações anexas, os termos seguintes têm os significados a seguir:

O termo “alquenila” como usado aqui, significa um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 10 carbonos e contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono formada pela remoção de dois hidrogênios. Exemplos representativos de alquenila incluem, mas não são limitados a, etenila, 2-propenila, 2-metil-2-propenila, 3-butenila, 4-pentenila, 5-hexenila, 2-heptenila, 2-metil-1-heptenila, e 3-decenila.

O termo “alquila” como usado aqui, significa um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, 3-metilbutila, 3-metilexila, 3,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-decila.

O termo “alquinila” como usado aqui, refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 10 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos representativos de alquinila incluem, mas não são limitados, a acetilenila, 1-propinila, 2-propinila, 3-butinila, 2-pentinila, e 1-butinila.

5 O termo “alcóxi” como usado aqui, significa um grupo alquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, e hexilóxi.

O termo “arila” como usado aqui, significa um grupo fenila, um arila bicíclico ou um
10 arila tricíclico. O arila bicíclico ou o arila tricíclico é um sistema de anel fundido em hidrocarboneto contendo zero heteroátomo em que um ou mais dos anéis fundidos é um grupo fenila. Arila bicíclico é um grupo fenila fundido a um grupo cicloalquila monocíclico, como definido aqui, um grupo cicloalquenila monocíclico, como definido aqui, ou um outro grupo fenila. Arila tricíclico é um arila bicíclico fundido a um grupo cicloalquila monocíclico,
15 como definido aqui, um grupo cicloalquenila monocíclico, como definido aqui, ou um outro grupo fenila. O grupo fenila, os arilas bicíclicos e os arilas tricíclicos da presente invenção são anexados à porção precursora através de quaisquer átomos substituíveis no grupo fenila, os arilas bicíclicos e os arilas tricíclicos respectivamente. O grupo fenila, os arilas bicíclicos e os arilas tricíclicos da presente invenção podem ser não substituídos ou
20 substituídos. Exemplos representativos de arila incluem, mas não são limitados a, antracenila, fluorenila, 2,3-diidro-1H-inden-1-ila, 2,3-diidro-1H-inden-4-ila, inden-1-ila, inden-4-ila, naftila, fenila, 5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ila, 1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-ila e tetraidronaftila.

O termo “cicloalquila” ou “cicloalcano” como usado aqui, significa um cicloalquila
25 monocíclico ou um cicloalquila bicíclico. O cicloalquila monocíclico é um sistema de anel de hidrocarboneto saturado tendo três a oito átomos de carbono e zero heteroátomo. Exemplos de cicloalquila monocíclicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, e ciclooctila. O cicloalquila bicíclico é um sistema de anel fundido em que o anel cicloalquila monocíclico é fundido a um outro grupo cicloalquila monocíclico, como definido
30 aqui. Os cicloalquilas monocíclicos e os cicloalquilas bicíclicos da presente invenção podem ser não substituídos ou substituídos, e são conectados à porção da molécula precursora através de qualquer átomo de carbono substituível dos cicloalquilas monocíclicos e dos cicloalquilas bicíclicos respectivamente.

O termo “cicloalquenila” ou “cicloalceno” como usado aqui, significa um
35 cicloalquenila monocíclico ou um cicloalquenila bicíclico. O cicloalquenila monocíclico é um sistema de anel de hidrocarboneto parcialmente insaturado, não aromático, tendo 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono e zero heteroátomo. Os sistemas de anel de 4 membros têm uma

ligação dupla, os sistemas de anel de 5 ou 6 membros têm uma ou duas ligações duplas, e os sistemas de anel de 7 ou 8 membros têm uma, duas ou três ligações duplas. Exemplos representativos de grupos cicloalquenila monocíclicos incluem, mas não limitados a, ciclobutenila, ciclopentenila, e ciclohexenila. O cicloalquenila bicíclico é um sistema de anel fundido de hidrocarboneto em que o anel cicloalquenila monocíclico é fundido a um grupo cicloalquila monocíclico, como definido aqui, ou um outro grupo cicloalquenila monocíclico, como definido aqui. Exemplos representativos dos cicloalquenas bicíclicos incluem, mas não limitados a, azulenila, 4,5,6,7-tetraidro-3aH-indeno, octaidronaftalenila e 1,6-diidropentaleno. Os cicloalquenas monocíclicos e os cicloalquenas bicíclicos da presente invenção podem ser não substituídos ou substituídos, e são ligados à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono substituível dos cicloalquenas monocíclicos e dos cicloalquenas bicíclicos respectivamente.

O termo "halo" ou "halogênio" como usado aqui, significa -Cl, -Br, -I ou -F.

O termo "haloalcóxi" como usado aqui, refere-se a um grupo alcóxi, como definido aqui, em que um, dois, três, quatro, cinco ou seis átomos de hidrogênio são substituídos por halogênio. Exemplos representativos de haloalcóxi incluem, mas não são limitados a, clorometóxi, 2-fluoroetóxi, trifluorometóxi, 2-cloro-3-fluoropentilóxi, e pentafluoroetóxi.

O termo "haloalquila" como usado aqui, refere-se a um grupo alquila, como definido aqui, em que um, dois, três ou quatro, cinco, ou seis átomos de hidrogênio são substituídos por halogênio. Exemplos representativos de haloalquila incluem, mas não são limitados a, clorometila, 2-fluoroetila, trifluorometila, pentafluoroetila, e 2-cloro-3-fluoropentila.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" como usado aqui, refere-se a um heterociclo monocíclico ou um heterociclo bicíclico. O heterociclo monocíclico é um sistema de anel de hidrocarboneto saturado ou parcialmente insaturado, não aromático, contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Sistemas de anel monocíclicos são exemplificados por um anel de 4 membros contendo três átomos de carbono e um heteroátomo selecionado de oxigênio, nitrogênio e enxofre; ou um anel de 5, 6, 7, ou 8 membros contendo um, dois, três ou quatro heteroátomos em que os heteroátomos são independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e os átomos remanescentes são átomos de carbono. O anel de 5 membros tem 0 ou 1 ligação dupla. O anel de 6 membros tem 0, 1 ou 2 ligações duplas. O anel de 7 ou 8 membros tem 0, 1, 2 ou 3 ligações duplas. O heterociclo monocíclico da presente invenção pode ser não substituído ou substituído. Exemplos representativos de sistemas de anel monocíclicos não substituídos e substituídos incluem, mas não são limitados a, azetidinila, azepanila, azepinila, diazepinila, dioxolanila, dioxanila, ditianila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolinila, isotiazolidinila, isoxazolinila, isoxazolidinila, morfolinila, oxadiazolinila, oxadiazolidinila, oxazolinila, 2-oxo-oxazolinila, oxazolidinila,

piperazinila, piperidinila (piperidila), piranila, pirazolinila, pirazolidinila, pirrolinila, pirrolidinila, tetraidrofurila, tetraidropiranila, tetraidropiridila, tetraidrotienila, tiadiazolinila, tiadiazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, tiomorfolinila, 1,1-dioxidotiomorfolinila (tiomorfolina sulfona), tiopiranila, 1,4-diazepanila e tritianila. Heterociclo bicíclico é um heterociclo monocíclico fundido a um grupo fenila, um grupo cicloalquenila monocíclico, como definido aqui, um grupo cicloalquila monocíclico, como definido aqui, ou um grupo heterociclo monocíclico. Os heterociclos bicíclicos da presente invenção podem ser não substituídos ou substituídos. Exemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluem mas não são limitados a, benzodioxinila, benzopiranila, benzotiopiranila, 2,3-diidroindolila, indolizinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, 3-azabicyclo[3,2,0]heptila, 3,6-diazabicyclo[3,2,0]heptila, octaidrociclopenta[c]pirrolila, hexaidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrolila, e octaidropirrolo[3,4-*c*]pirrolila. Os heterociclos monocíclicos e os heterociclos bicíclicos da presente invenção são conectados à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono ou nitrogênio substituível nos heterociclos monocíclicos e nos heterociclos bicíclicos respectivamente. O heteroátomo nitrogênio pode ou não ser quaternizado, e o heteroátomo nitrogênio ou enxofre pode ou não ser oxidado. Além disso, o nitrogênio contendo anéis heterocíclicos pode ou não ser N-protegido.

O termo "heteroarila" como usado aqui, significa um heteroarila monocíclico ou um heteroarila bicíclico. O heteroarila monocíclico é um anel de cinco ou seis membros, aromático, onde pelo menos um átomo é selecionado do grupo que consiste de N, O, e S, e os átomos remanescentes são carbono. Os anéis de cinco membros têm duas ligações duplas, e os anéis de seis membros têm três ligações duplas. O heteroarila bicíclico é um heteroarila monocíclico fundido a um grupo fenila, um cicloalquila monocíclico, como definido aqui, um cicloalquenila monocíclico, como definido aqui, um heterociclo monocíclico, como definido aqui, ou um heteroarila monocíclico. Exemplos representativos de heteroarilas monocíclicas e bicíclicas incluem, mas não limitados a, benzotienila, benzoxazolila, benzimidazolila, benzoxadiazolila, 6,7-diidro-1,3-benzotiazolila, furanila (furila), imidazolila, imidazo[1,2-*a*]piridinila, indazolila, indolila, isoindolila, isoxazolila, isoquinolinila, isotiazolila, naftiridinila, oxadiazolila, oxazolila, piridoimidazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, pirazolila, pirrolila, quinolinila, tiazolila, tienila, triazolila, tiadiazolila, tetrazolila, 1,2,3,4-tetraidro-1,8-naftiridin-2-ila, e 5,6,7,8-tetraidroquinolin-5-ila. Os heteroarilas monocíclicas e os bicíclicas da presente invenção podem ser substituídos ou não substituídos, e são conectados à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono ou nitrogênio substituível nos heteroarilas monocíclicas e nos bicíclicas respectivamente. Além disso, o heteroátomo nitrogênio pode ou não ser quaternizado, os átomos de nitrogênio e de enxofre no grupo podem ou não ser oxidados. Também, o nitrogênio contendo anéis pode ou não ser N-protegido.

O termo "heteroátomo" como usado aqui, refere-se a átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

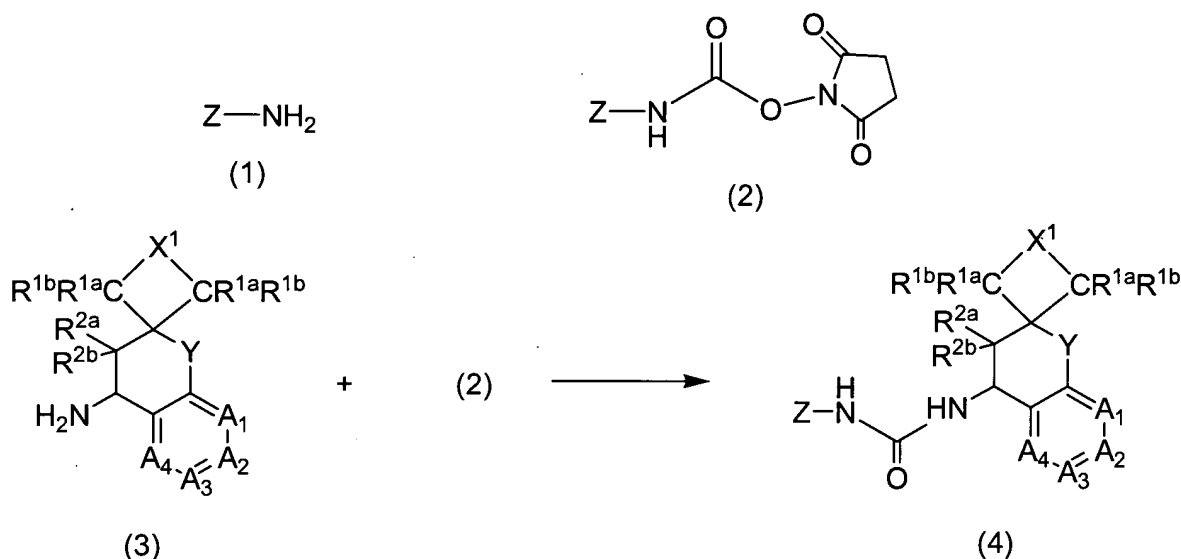
O termo "hidroxialquila" como usado aqui, significa um grupo alquila, como definido aqui, em que um ou dois átomos de hidrogênio são substituídos por -OH. Exemplos representativos de hidroxialquila incluem, mas não são limitados a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2,3-diidroxipentila e 2-etil-4-hidroxiheptila.

O termo "oxo" como usado aqui, significa um grupo =O.

Preparação dos Compostos da Presente Invenção

Os compostos desta invenção podem ser preparados por uma variedade de procedimentos sintéticos. Procedimentos representativos são mostrados em, mas não são limitados aos esquemas 1, 2 e 3.

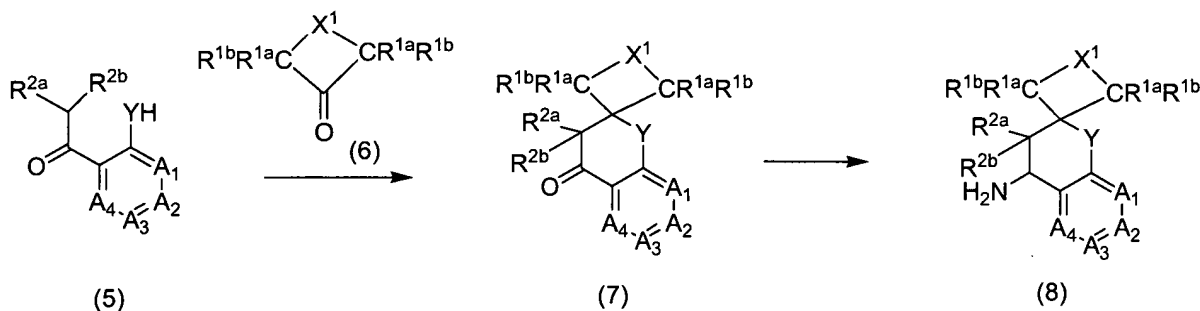
Esquema 1



Uréias da fórmula (4) em que X^1 , Y , Z , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , são como definidos na fórmula (I), podem ser preparadas como mostrado no Esquema 1. Aminas da fórmula (1) podem ser convertidas a compostos da fórmula (2) reagindo-se com dissuccinimidilcarbonato em um solvente tais como, mas não limitados a, acetonitrila, diclorometano, ou tetraidrofurano, em uma temperatura perto da temperatura ambiente a cerca de 50 °C, durante um período de cerca de 2 horas a cerca de 48 horas.

O tratamento de compostos da fórmula (2) com aminas da fórmula (3) na presença de uma base tal como, mas não limitada a, diisopropiletilamina ou trietilamina, em um solvente tal como, mas não limitado a, N,N-dimetilformamida, fornece uréias da fórmula (4). A reação pode ser realizada em uma temperatura perto da temperatura ambiente a cerca de 50 °C, durante um período de cerca de 2 horas a cerca de 24 horas.

Esquema 2



Aminas da fórmula (8) em que Y é O, S, ou N(R⁷), e X¹, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁷, A₁, A₂, A₃, A₄, são como definidos na fórmula (I) podem ser preparadas como mostrado no Esquema 2.

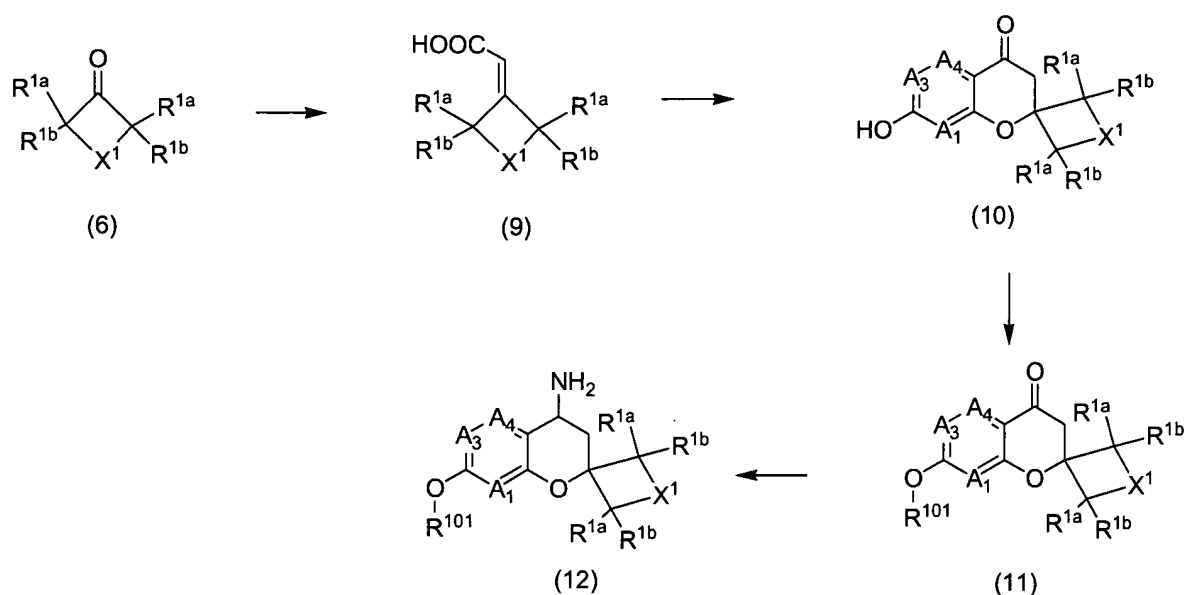
5 Compostos da fórmula (5), em tratamento com cetonas cíclicas da fórmula (6), na presença de uma base tal como, mas não limitada a, pirrolidina, fornece cetonas da fórmula (7). A reação geralmente é facilitada em um solvente tal como, mas não limitado a, tolueno, em refluxo.

10 Cetonas da fórmula (7) podem ser convertidas a aminas da fórmula (8) (a) tratando-se compostos da fórmula (7) com cloridreto de metoxilamina e uma base tal como, mas não limitada a, piridina ou trietilamina; e (b) tratando o produto da etapa (a) com um agente redutor.

15 A etapa (a) geralmente é conduzida em um solvente alcoólico tal como, mas não limitados a, metanol, perto da temperatura ambiente a cerca de 50 °C, durante um período de cerca de 1 hora a cerca de 10 horas.

Exemplos do agente redutor usado na etapa (b) incluem, mas não limitados a, hidrogênio e 10 % de paládio/carbono sob condição ácida, hidrogênio/Níquel Raney, e hidreto de lítio e alumínio.

Esquema 3



Aminas da fórmula (12) em que X¹, R^{1a}, R^{1b}, A₁, A₃, A₄, são como definidos na fórmula (I) e R¹⁰¹ é alquila ou (R^{1a}R^{1b})_q-R_E em que R_E, q, R^{1a} e R^{1b} são como definidos na fórmula (I), podem ser preparadas como mostrado no Esquema 3.

5 Cetonas cíclicas da fórmula (6) podem ser convertidas a compostos da fórmula (9) quando tratadas com ácido bromoacético e fosfato de dietila, na presença de uma base tal como, mas não limitada a, hidreto de sódio, em um solvente tal como, mas não limitado a, 1,2-dimetoxietano, perto da temperatura ambiente.

Compostos da fórmula (9), em tratamento com oxiclureto fosforoso(III) e resorcinol, na presença de cloreto de zinco, fornecem compostos da fórmula (10).

10 A alquilação de compostos da fórmula (10) pode ser obtida, por exemplo, tratando com um agente alquilante da fórmula R¹⁰¹-X em que X é um grupo de partida tais como, mas não limitados a, Cl, Br, I, triflato ou metanossulfonato, na presença de uma base tal como, mas não limitada a, carbonato de potássio ou hidreto de sódio.

15 Compostos da fórmula (11) podem ser convertidos a compostos da fórmula (12) usando as condições de reação para a conversão de (7) a (8) como descrito no Esquema 2.

É entendido que os esquemas descritos aqui são para propósitos ilustrativos e que a experimentação de rotina, incluindo manipulação apropriada da seqüência da via sintética, proteção de qualquer funcionalidade química que não são compatíveis com as condições de reação e a remoção de tais grupos de proteção são incluídas no escopo da invenção.

20 Compostos da presente invenção

Compostos da invenção podem ter a fórmula (I) como descrito aqui. Mais particularmente, compostos da fórmula (I) podem incluir, mas não são limitados a compostos em que Y é selecionado do grupo que consiste de -S-, -S(O), -S(O)₂, -O-, -N(R⁷)- ou -C(R^{1a}R^{1b})-, o mais preferivelmente -O-. A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é N;

A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-C(R^{1a}R^{1b})_m^-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z, R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z, R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})_-$; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})_-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é N; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; A_4 é CR^6 , X^1 é $-C(R^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})_-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z, R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é N; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é N; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é N; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z, R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é N; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, e n pode ser 1, 2, ou 3. A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é N; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é N; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z, R^9 e R^h são como descritos na

reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; -, e p pode ser 1 ou 2. A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p pode ser 1 ou 2, e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-, p pode ser 1 ou 2, e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R⁴, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R⁴, R⁵, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n pode ser 1, 2, ou 3; e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n pode ser 1, 2, ou 3; e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R⁴, R⁵, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p é 1 ou 2; e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é N; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p é 1 ou 2; e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R⁴, R⁵, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é N; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é N; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é N; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a},

R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é N ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é N ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é N ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é N ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é N ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é N ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; A_4 é N ,

X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é N ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é N ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é N ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^4 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é N ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é N ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é N ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^3 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é N ; e A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é N ; A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é N ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; A_4 é N , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^3 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é N ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O , A_1 é N ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O , A_1 é N ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é N ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O , A_1 é N ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$,

n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é N; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é N; A_3 é CR^5 ; A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-(CR^9R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^9 e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R³, R⁴, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n pode ser 1, 2, ou 3; e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n pode ser 1, 2, ou 3; e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R³, R⁴, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-, e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-, p é 1 ou 2; e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-, p é 1 ou 2; e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R³, R⁴, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m pode ser 1, 2, 3, ou 4, e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R³, R⁴, R⁵, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é N, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n pode ser 1, 2, ou 3; e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é

N, X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n pode ser 1, 2, ou 3; e X^2 é $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é N, X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; A_4 é N, X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; A_4 é N, X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p é 1 ou 2; e X^2 é $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, e m pode ser 1, 2, 3, ou 4. A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m é 1, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção são aqueles em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m é 1, X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$, e Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, alquila, haloalquila, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, alcóxi, haloalcóxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquil)$, $-N(alquil)_2$, $-C(O)alquila$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquila$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquil)$, $-C(O)N(alquil)_2$, $-S(alquil)$, $-S(O)alquila$, $-S(O)_2alquila$, $-S(O)_2N(H)_2$, $-S(O)_2N(H)(alquil)$, $-S(O)_2N(alquil)_2$, R_E , e $-C(R^{1a}R^{1b})_q-R_E$. Preferivelmente Z é um anel bicíclico, o mais preferivelmente heteroarila, o mais preferivelmente indazolila. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-C(R^{1a}R^{1b})_m-$, m é 1, e X^2 é $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m é 2, e X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Compostos incluídos na presente invenção são aqueles em que Y é O, A_1 é CR^3 ; A_2 é CR^4 ; A_3 é CR^5 ; e A_4 é CR^6 , X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m é 2, X^2 é $-N(H)C(O)N(H)-Z$, e Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, alquila, haloalquila, halogênio, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, alcóxi, haloalcóxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquil)$, $-N(alquil)_2$, $-C(O)alquila$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquila$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquil)$, $-C(O)N(alquil)_2$, $-S(alquil)$, $-S(O)alquila$,

-S(O)₂alquila, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(alquil), -S(O)₂N(alquil)₂, R_E, e -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E. Preferivelmente Z é um anel bicíclico, o mais preferivelmente heteroarila, o mais preferivelmente indazolila. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m⁻, m é 2, e X² é -
 5 (CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A invenção inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m⁻, m é 3, e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente
 10 invenção são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m⁻, m é 3, X² é -N(H)C(O)N(H)-Z, e Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, alquila, haloalquila, halogênio,
 15 -NO₂, -CN, -OH, alcóxi, haloalcóxi, -NH₂, -N(H)(alquil), -N(alquil)₂, -C(O)alquila, -C(O)OH, -C(O)Oalquila, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquil), -C(O)N(alquil)₂, -S(alquil), -S(O)alquila, -S(O)₂alquila, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(alquil), -S(O)₂N(alquil)₂, R_E, e -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E. Preferivelmente Z é um anel bicíclico, o mais preferivelmente heteroarila, o mais preferivelmente indazolila. Compostos da invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é
 20 CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m⁻, m é 3, e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹⁻, e n pode ser 1, 2, ou 3. A presente invenção
 25 também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹⁻, n é 2, G é O; e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹⁻, n é 2, G é N(R^x); R^x é hidrogênio, alquila, haloalquila, R^y, -C(O)Oalquila, ou -C(O)OR^y; e X² é -
 30 N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹⁻, n pode ser 1, 2, ou 3; e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

A presente invenção também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; e p pode ser 1 ou 2. A presente invenção
 35 também inclui compostos em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é N; e A₄ é CR⁶, X¹ é -

(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p é 1 ou 2; e X² é -N(H)C(O)N(H)-Z. Compostos incluídos na presente invenção também são aqueles em que Y é O, A₁ é CR³; A₂ é CR⁴; A₃ é CR⁵; e A₄ é CR⁶, X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p é 1 ou 2; e X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. É considerado que para todos os compostos precedentes R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R⁹ e R^h são como descritos na reivindicação 1.

Composições da invenção

A invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) em combinação com um carregador farmaceuticamente aceitável. As composições compreendem compostos da invenção formulados junto com um ou mais carregadores farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos. As composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração oral na forma sólida ou líquida, para injeção parenteral ou para administração retal.

O termo “carregador farmaceuticamente aceitável,” como usado aqui, significa um enchedor semi-sólido ou líquido, sólido inerte, não tóxico, diluente, material encapsulante ou auxiliar de formulação de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carregadores farmaceuticamente aceitáveis são açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis; um tal propileno glicol; ésteres tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes tamponantes tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido alginico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico, e soluções tampão de fosfato, assim como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes de coloração, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e aromatizantes, preservantes e antioxidantes também podem estar presentes na composição, de acordo com o julgamento de uma pessoa habilitada na técnica de formulações.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas a seres humanos e outros mamíferos oral, retal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por pós, ungüentos ou gotas), bucalmente ou como uma pulverização oral ou nasal. O termo “parenteralmente,” como usado aqui, refere-se a modos de administração, incluindo intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutânea, injeção intraarticular e infusão.

Composições farmacêuticas para injeção parenteral compreendem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis farmaceuticamente

aceitáveis e pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões estéreis injetáveis. Exemplos de carregadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (propileno glicol, polietileno glicol, glicerol, e semelhantes, e misturas adequadas destes), óleos vegetais (tais como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila, ou misturas adequadas destes. A fluidez adequada da composição pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

Estas composições também podem conter adjuvantes tais como agentes preservantes, agentes umectantes, agentes emulsificadores, e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser garantida por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e semelhantes. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio e semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada de pelo uso de agentes que retardam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, de modo a prolongar o efeito de um medicamento, é freqüentemente desejável diminuir a absorção do medicamento a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade de água deficiente. A taxa de absorção do medicamento pode depender de sua taxa de dissolução, que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, uma forma de medicamento parenteralmente administrada pode ser administrada por dissolução ou suspensão do medicamento em um veículo oleoso.

Suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar, tragacanto, e misturas destes.

Se desejado, e para distribuição mais eficaz, os compostos da invenção podem ser incorporados em sistemas de liberação lenta ou liberação alvejada tais como matrizes poliméricas, lipossomas, e microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, por filtração através de um filtro que retém bactérias ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis, que podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

Formas para depósito injetáveis são fabricadas formando-se matrizes microencapsuladas do medicamento em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de medicamento para polímero e a natureza do

polímero particular utilizado, a taxa de liberação de medicamento pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis para depósito também são preparadas capturando-se o medicamento em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecidos do corpo.

- 5 As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro que retém bactérias ou incorporando-se agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril exatamente antes do uso.

- 10 Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas injetáveis estéreis ou oleaginosas podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável, não tóxico tal como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão água, 15 solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos, estéreis são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo brando pode ser utilizado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico são usados na preparação de injetáveis.

- 20 Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, tabletes, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, um ou mais compostos da invenção é misturado com pelo menos um carregador farmacologicamente aceitável inerte tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) enchedores ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido salicílico; b) ligadores tais como 25 carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia; c) amaciantes tais como glicerol; d) agentes desintegrantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio; e) agentes retardadores de solução tais como parafina; f) aceleradores de absorção tais como compostos amônio quaternários; g) agentes umectantes tais como álcool cetílico e 30 monoestearato de glicerol; h) absorventes tais como argila de caulim e bentonita; e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas destes. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, a forma de dosagem também pode compreender agentes tamponantes.

- 35 Composições sólidas de um tipo similar também podem ser utilizadas como enchedores em cápsulas de gelatina com enchimento duro ou mole usando lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicóis de peso molecular alto.

As formas de dosagem sólidas de tabletes, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos

podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem conter opcionalmente agentes opacificadores e também podem ser de uma composição a qual elas liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal em uma maneira atrasada. Exemplos de materiais úteis para atrasar a liberação do agente ativo podem incluir substâncias poliméricas e ceras.

Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando-se os compostos desta invenção com carregadores não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera para supositório que são sólidos na temperatura ambiente mas líquidos na temperatura do corpo e portanto derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificadores tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona, e gergelim), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes.

Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificadores e de suspensão, agentes adoçantes, flavorizantes, e aromatizantes.

Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, pulverizações, inaladores ou emplastros. Um composto da invenção desejado é misturado sob condições estéreis com um carregador farmacêuticamente aceitável e quaisquer preservantes ou tampões necessários como pode ser requerido. Formulação oftálmica, gotas para ouvidos, ungüentos oculares, pós e soluções também são considerados como estando dentro do escopo desta invenção. Os ungüentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.

Pós e pulverizadores podem conter, além dos compostos desta invenção, lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó à base de poliamida, ou misturas destas substâncias. Pulverizadores podem conter adicionalmente propelentes habituais tais como clorofluoroidrocarbonetos.

Compostos da invenção também podem ser administrados na forma de lipossomas. Como é conhecido na técnica, lipossomas são geralmente derivados de fosfolipídeos ou outras substâncias lipídicas. Lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multi-lamelares que são dispersos em um meio aquoso. Qualquer lipídeo fisiologicamente aceitável e metabolizável, não tóxico capaz de formar lipossomas pode ser usado. As presentes composições na forma de lipossoma podem conter, além dos compostos da invenção, estabilizadores, preservantes, e semelhantes. Os lipídeos preferidos são os fosfolipídeos e fosfatidilcolinas naturais e sintéticos (lecitinas) usados separadamente ou juntos.

Métodos para formar lipossomas são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nova Iorque, N. Y., (1976), p 33 *et seq.*

Formas de dosagem para administração tópica de um composto desta invenção incluem pós, pulverizações, ungüentos e inaladores. O composto ativo é misturado sob condições estéreis com um carregador farmacologicamente aceitável e quaisquer preservantes, tampões ou propelentes necessários. Formulações oftálmicas, ungüentos oculares, pós e soluções também são considerados como estando dentro do escopo desta invenção. Composições líquidas aquosas da invenção também são particularmente úteis.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a aqueles sais que estão dentro do escopo do julgamento médico idôneo, adequados para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevidas toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, e são proporcionais em uma razão benefício/risco razoável. Sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos da invenção ou separadamente reagindo-se uma função de base livre com um ácido orgânico adequado. Sais de adição de ácido representativos incluem, mas não são limitados a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridreto, bromidreto, iodidreto, 2- hidroxietanossulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenossulfonato e undecanoato.

Também, os grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com tais agentes como haletos de alquila superior tais como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila; sulfatos de dialquila tais como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; haletos de cadeia longa tais como cloretos de decila, laurila, miristila e estearila, brometos e iodetos; haletos de arilalquila tais como brometos de benzila e fenetila e outros.

Água ou produtos solúveis ou dispersáveis em óleo são desse modo obtidos.

Exemplos de ácidos que podem ser utilizados para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem tais ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e tais ácidos orgânicos como ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, e ácido cítrico.

Sais de adição básica podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais de compostos desta invenção reagindo-se uma porção contendo ácido carboxílico com uma base adequada tais como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion metálico farmaceuticamente aceitável ou com amônia ou uma amina primária, secundária ou terciária orgânica. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, cátions com base em metais alcalinos ou metais alcalino terrosos tais como sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, e alumínio, e semelhantes, e amônia quaternária não tóxica e cátions amina incluindo amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina e os como tais. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, e piperazina.

O termo "pró medicamento farmaceuticamente aceitável" ou "pró medicamento," como usado aqui, representa aqueles pró medicamentos dos compostos da invenção que estão, dentro do escopo do julgamento médico idôneo, adequados para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevidas toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, proporcionais em uma razão benefício/risco razoável, e eficaz para seu uso intencionado. Pró medicamentos da invenção podem ser rapidamente transformados *in vivo* a um composto precursor da fórmula (I), por exemplo, por hidrólise no sangue. Um debate completo é fornecido em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 da A.C.S. Symposium Series, e em Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

A invenção contempla compostos farmaceuticamente ativos quimicamente sintetizados ou formados por biotransformação *in vivo* aos compostos da fórmula (I).

Métodos da Invenção

Compostos e composições da invenção são úteis para melhorar ou prevenir distúrbios envolvendo ativação do receptor VR1 tais como, mas não limitados a, dor, hiperalgesia térmica inflamatória, hiperatividade da bexiga, e incontinência urinária como descrito por Nolano, M. *et al.*, Pain, Vol. 81, páginas 135-145, (1999); Caterina, M.J. e Julius, D., Annu. Rev. Neurosci. Vol. 24, páginas 487-517 (2001); Caterina, M.J. *et al.*, Science Vol. 288 páginas 306-313 (2000); Caterina, M.J. *et al.*, Nature Vol. 389 páginas 816-824 (1997); Fowler, C. Urology Vol. 55 páginas 60-64 (2000); e Davis, J. *et al.*, Nature Vol. 405 páginas

183-187.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem compostos da presente invenção. As composições farmacêuticas compreendem compostos da presente invenção que podem ser formulados junto com um ou
5 mais carregadores e diluentes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos.

Exemplos

Os exemplos seguintes são intencionados como uma ilustração e não uma limitação no escopo da invenção como definido nas reivindicações anexas.

Exemplo 1

10 1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(spiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)uréia

Exemplo 1A

spiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-ona

Uma mistura de 2'-hidroxiacetofenona (Aldrich, CAS# 118-93-4, 2,72 g, 20 mmols), cicloexanona (2,7 mL, 26,1 mmols), e pirrolidina (1,66 mL, 19,9 mmols) foi agitada em 6 mL
15 de tolueno na temperatura ambiente durante 1 h e em refluxo (sifão de Dean-Stark) durante 4 h. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com éter (30 mL), lavada sequencialmente com HCl 2*N* (10 mL), NaOH 2*N* (10 mL), e H₂O (10 mL), seca em Na₂SO₄, e filtrada. A evaporação de voláteis a vácuo forneceu o composto do título bruto, que foi usado sem outra purificação.

20 Exemplo 1B

spiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-amina

A uma solução do produto do Exemplo 1A (3,022 g, 13,99 mmols) em metanol (50 mL) foi adicionado cloridreto de metoxilamina (1,17 g, 14,0 mmols) e piridina (5,7 mL, 70,5 mmols). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente e depois foi
25 evaporada a vácuo. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e H₂O, e a camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo assim obtido foi dissolvido em metanol (50 mL) e foi hidrogenado (balão) em 10 % de Pd-em-carbono na presença de 4 gotas de HCl conc. durante a noite na temperatura ambiente. Depois deste tempo, o catalisador foi separado por filtração (Celite), e o filtrado foi evaporado a vácuo. O
30 resíduo foi absorvido em éter (50 mL) e foi extraído com HCl 1*N* (3 x 20 mL). Estes extratos ácidos depois foram basificados ao pH 10 com NaOH 2*N* e foram extraídos com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram secos em Na₂SO₄, filtrados e evaporados a vácuo para produzirem o composto do título como um óleo amarelo, 880 mg (29 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,52 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,82 (td; J=7,4, 1,3 Hz; 1H), 6,69 (dd; J=8,1, 1,3 Hz; 1H), 3,83 (dd; J=11,1, 6,3 Hz; 1H), 2,08 (dd; J=13,5, 6,3 Hz; 1H),
35 1,90 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,31-1,57 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 218 (M+H).

Exemplo 1C4-(3-spiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-ilureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

O produto do Exemplo 1B (880 mg, 4,06 mmols) foi agitado com o produto do Exemplo 1H (1,34 g, 4,04 mmols) e diisopropiletil amina (1,1 mL, 6,33 mmols) em 20 mL de N,N-dimetil formamida na temperatura ambiente durante 2 h. Depois deste tempo, a maior parte de N,N-dimetil formamida foi removido a vácuo, e o resíduo foi diluído com H₂O. O precipitado assim formado foi coletado por filtração e foi seco ao ar para fornecer o composto do título como um sólido castanho, que foi usado sem outra purificação.

Exemplo 1D1-(1H-indazol-4-il)-3-(spiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)uréia

O produto do Exemplo 1C (4,06 mmols) foi colocado em suspensão em metanol (20 mL) e foi tratado com NaOH metanólico 5N (3,3 mL, 16,5 mmols). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 45 min, depois ela foi vertida em H₂O (100 mL). O precipitado que foi formado foi coletado por filtração e foi seco ao ar para fornecer o composto do título como um sólido branco amarelado, 794 mg (43 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (br, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (J=7,8 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,90 (td; J=7,5, 1,0 Hz; 1H), 6,80 (dd; J=7,9, 1,0 Hz; 1H), 6,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,33-1,82 (m, 11H). MS (ESI⁺) *m/z* 377 (M+H).

Exemplo 1E4-nitro-1H-indazol

2-Metil-3-nitroanilina (20 g) em ácido acético (~200 mL) foi tratado com NaNO₂ (20 g) em água (50 mL) a 4 °C (agitação mecânica). A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitar durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com água (700 mL) e a mistura foi filtrada. O sólido foi seco a 45 °C em um forno a vácuo durante a noite para fornecer o composto do título. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,2-8,05 (dd, 2H), 7,6 (t, 1H).

Alternativamente, a um frasco de fundo redondo 5 L revestido de 4 pescoços ajustado com um agitador mecânico e um par termoeletrônico foi carregado a nitroanilina (100 g, 1,0 equiv.) e ácido acético (2000 mL). A solução foi esfriada a 14 °C. Uma solução esfriada a cerca de 1 °C (banho de água gelada) de nitrito de sódio (100 g, 2,2 equiv.) em água (250 mL) foi adicionada rapidamente em uma porção. A temperatura interna elevou-se de 14 °C a 27,6 °C durante 5 min. e permaneceu nesta temperatura durante 5 min. antes de esfriar gradualmente a 15 °C. A mistura foi agitada durante 24 h depois que ela foi concentrada a vácuo a um volume aproximado de 500 mL. O resíduo foi re-empastado em água (1800 mL) na temperatura ambiente durante 21 horas. O sólido laranja foi filtrado,

lavado com água (3 x 250 mL), e seco em um forno a vácuo a 70 °C para fornecer 97,0 g do composto do título como um sólido laranja claro.

Exemplo 1F

4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de metila

5 NaH (0,3 g, 12,5 mmols) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi tratado com o produto do Exemplo 1E (1,33 g, 10 mmols) a 0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitar durante 1 hora. A mistura foi tratada com cloroformiato de metila (0,9 mL) e agitada na temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi tratada com água e filtrada para fornecer o composto do título como um sólido. ¹H RMN (300 MHz,
10 DMSO-d₆) δ 4,1 9 (s, 3H), 7,9 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

Alternativamente, a um frasco revestido 2 L de 3 pescoços ajustado com um agitador mecânico, um par termoelétrico, e um funil de adição foi carregado 95,2 g do produto do Exemplo 1E e N,N-dimetilformamida (650 mL). A solução escura foi esfriada a 10 °C e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (96,0 g, 1,1 equiv.) foi adicionado por intermédio de
15 funil de adição de modo que a temperatura interna não excedeu a 15 °C. Depois de esfriar a mistura novamente a 10 °C, cloroformiato de metila (108,5 g, 2,0 equiv.) foi adicionado por intermédio de funil de adição de modo que a temperatura interna não excedeu a 25 °C. Depois de 1 hora de agitação a 10 °C, 10 % de fosfato diácido de potássio aquoso em água (500 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 horas. O sólido marrom resultante
20 foi filtrado e o vaso de reação enxaguado com 10 % de fosfato diácido de potássio aquoso em água (2 x 150 mL). Os enxágües foram adicionados ao sólido no filtro. O sólido resultante foi lavado com 10 % de fosfato diácido de potássio aquoso em água (2 x 200 mL), água (2 x 200 mL), seco em um forno a vácuo a 70 °C para fornecer 122,2 g de um sólido marrom escuro. O sólido foi re-empastado em acetato de isopropila (2000 mL) durante 2
25 horas. O sólido foi filtrado, lavado com acetato de isopropila fresco (2 x 250 mL), e seco em um forno a vácuo a 70 °C para fornecer 110,2 g do composto do título como um sólido marrom claro.

Exemplo 1G

4-amino-1H-indazol-1-carboxilato de metila

30 O produto do Exemplo 1F (1,66 g, 7,5 mmols) e 10 % de Pd/C foram combinados em etanol (20 mL) e expostos a uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 20 minutos, deixada esfriar até a temperatura ambiente, e filtrada através de Celite. O filtrado foi evaporado para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,1 (s, 2H), 6,41 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).

35 Alternativamente, ao vaso de reação foi carregado o produto do Exemplo 1F, metanol (2000 mL), e 5 % de Pd/C (10,6 g). A mistura foi pressionada com H₂ (40 psi) e

agitada na temperatura ambiente. A reação foi concluída em 1,5 horas. A mistura foi filtrada para obter o produto em metanol. 37 % de HCl conc., (100 mL) foi adicionado à mistura de reação. A solução do produto foi concentrada para fornecer um sólido marrom claro. O sólido foi re-empastado em álcool isopropílico (200 mL) durante 15 minutos. O sólido foi filtrado e lavado com álcool isopropílico fresco (3 x 50 mL), e seco em um forno a vácuo para fornecer 94,9 g de éster metílico do ácido 4-aminoindazol-1-carboxílico, sal HCl como um sólido marrom claro.

Exemplo 1H

éster metílico do ácido 4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxycarbonilamino)-indazol-1-carboxílico

O produto do Exemplo 1G (1,9 g, 10 mmols) e dissuccinimidilcarbonato (2,8 g, 11 mmols) foram misturados em acetonitrila (100 mL) durante 48 horas sob atmosfera de nitrogênio. O sólido foi isolado por filtração, lavado com acetonitrila (10 mL) e seco sob vácuo na temperatura ambiente para fornecer o composto do título (2,56 g, 77 %) como sólido branco amarelado.

Exemplo 2

1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

Exemplo 2A

7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 4'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (Aldrich, CAS# 1481-27-2) para 2'-hidroxiacetofenona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,78 (dd; J=8,5, 6,8 Hz; 1H), 6,88 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,44-1,63 (m, 6H), 1,24-1,37 (m, 2H). MS (DCI⁺) *m/z* 235 (M+H), 252 (M+NH₄).

Exemplo 2B

7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 2A para o Exemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,57 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,38-1,73 (m, 10H). MS (DCI⁺) 236 (M+H).

Exemplo 2C

4-(3-(7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 2B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 2D

1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 2C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,64 (dd; J=10,3, 2,7 Hz; 1H), 4,96 (m, 1H), 2,25 (dd; J=13,5, 6,5 Hz; 1H), 1,33-1,79 (m, 11H). MS (ESI⁺) *m/z* 395 (M+H), 417 (M+Na).

Exemplo 3

1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

Exemplo 3A

7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 4'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (Aldrich, CAS# 1481-27-2) para 2'-hidroxiacetofenona e substituindo ciclobutanona para cicloexanona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 (dd; J=8,6, 6,6 Hz; 1H), 6,93 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,07-2,28 (m, 4H), 1,73-1,86 (m, 2H); MS (DCI⁺) *m/z* 207 (M+H), 224 (M+NH₄).

Exemplo 3B

7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 3A para o Exemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,52 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,52 (dd; J=9,5, 2,7 Hz; 1H), 3,80 (dd; J=10,9, 5,8 Hz; 1H), 2,25 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,57-1,71 (m, 2H). MS (DCI⁺) *m/z* 208 (M+H), 225 (M+NH₄).

Exemplo 3C

4-(3-(7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 3B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 3D

1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 3C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (br, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (dd; J=10,5, 2,7 Hz; 1H), 4,94 (m, 1H), 2,41 (dd; J=13,4, 5,5 Hz; 1H), 2,21 (m, 3H), 1,70-1,97 (m, 4H). MS (ESI⁺) *m/z* 367 (M+H).

Exemplo 41-(7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)uréia

Uma solução do Exemplo 3D (483 mg, 1,32 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi tratada com 60 % de NaH (65 mg, 1,63 mmol), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 45 min. Sulfato de dimetila (0,14 mL, 1,48 mmol) depois foi adicionado, e a reação foi deixada agitar durante 1 h. Concentração a vácuo, seguido por cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂-metanol 98:2, eluente), forneceu o composto do título como um sólido branco amarelado, 121 mg (24 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,66 (dd; J=10,5, 7,8 Hz; 1H), 4,97 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,12-2,30 (m, 4H), 1,65-1,99 (m, 3H). MS (ESI⁺) *m/z* 381 (M+H).

Exemplo 51-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréiaExemplo 5A6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 4',5'-dimetil-2'-hidroxiacetofenona (Acros, CAS# 36436-65-4) para 2'-hidroxiacetofenona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 10H). MS (DCI⁺) *m/z* 245 (M+H), 262 (M+NH₄).

Exemplo 5B6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 5A para o Exemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,23 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,24-1,53 (m, 8H). MS (DCI⁺) *m/z* 246 (M+H).

Exemplo 5C4-(3-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 5B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 5D1-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no

Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 5C para o Exemplo 1C. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,01 (br, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,66 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 2,21 (dd; $J=13,9, 6,1$ Hz; 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,62-1,77 (m, 4H), 1,44-1,61 (m, 7H). MS (ESI^+) m/z 405 (M+H).

Exemplo 6

1-(6,8-diclorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

Exemplo 6A

6,8-diclorospiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 3,5-dicloro-2-hidroxiacetofenona (Lancaster, CAS# 3321-92-4) para 2'-hidroxiacetofenona. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,92 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,47-1,68 (m, 8H). MS (DCI^+) m/z 284 (M+H).

Exemplo 6B

6,8-diclorospiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-amina

Uma mistura do Exemplo 6A (1,001 g, 3,51 mmols), cloridreto de metoxilamina (293 mg, 3,51 mmols), e piridina (1,4 mL, 17,3 mmols) em metanol (25 mL) foram agitados durante a noite na temperatura ambiente. Depois deste tempo, o solvente foi evaporado a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em éter e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada a vácuo, e o resíduo ainda azeotropicamente seco (CH_3CN). Uma solução do resíduo em tetraidrofurano (4 mL) foi esfriada a 0° e depois foi lentamente tratada com BH_3 -tetraidrofurano 1M (5 mL, 5 mmols). Depois que a adição foi concluída, a reação foi submetida ao refluxo durante 2,5 h. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e foi cuidadosamente tratada com H_2O (3 mL) e 20 % de KOH aq. (3 mL), depois foi submetida ao refluxo durante 1 h. A mistura foi esfriada e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com HCl 1N. A camada aquosa foi basificada com NaOH 2M, seguido por extração com acetato de etila e forneceu o composto do título como um óleo amarelo, 64 mg (6 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,55 (dd; $J=14,9, 2,7$ Hz; 1H), 7,36 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,20-1,82 (m, 10H). MS (DCI^+) m/z 286 (M+H).

Exemplo 6C

4-(3-(6,8-diclorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 6B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 6D1-(6,8-diclorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 6C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,00 (br, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=4,3 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 2,23 (dd; J=13,4, 6,6 Hz; 1H), 1,74-1,85 (m, 4H), 1,43-1,66 (m, 7H). MS (ESI⁺) *m/z* 445 (M+H).

Exemplo 71-(6-clorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréiaExemplo 7A6-clorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona (Aldrich, CAS# 1450-74-4) para 2'-hidroxiacetofenona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,64 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,60 (dd; J=8,6, 2,7 Hz; 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 8H). MS (DCI⁺) *m/z* 251 (M+H), 268 (M+NH₄).

Exemplo 7B6-clorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 6B, substituindo o Exemplo 7A para o Exemplo 6A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,08 (dd; J=8,8, 2,7 Hz; 1H), 6,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,05-2,11 (m, 1H), 1,15-1,74 (m, 11H). MS (DCI⁺) *m/z* 252 (M+H).

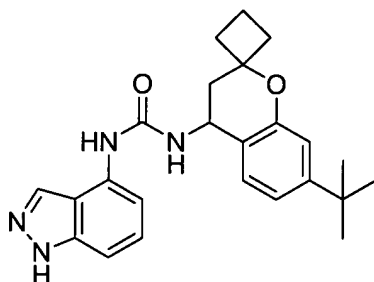
Exemplo 7C

4-(3-(6-clorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 7B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 7D1-(6-clorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 7C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,02 (br, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,35-1,76 (m, 7H). MS (ESI⁺) *m/z* 411 (M+H).



Exemplo 8

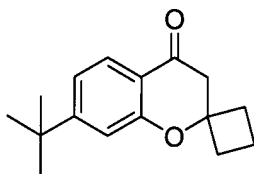
1-(7-*tert*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

Exemplo 8A

4'-*tert*-butil-2'-hidroxiacetofenona

5 Uma mistura de 3-*tert*-butilfenol (4,8 g, 32 mmols) e acetato de sódio (6,5 g) foi submetida ao refluxo em anidrido acético (27 mL) durante 3 h. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água e extraída com éter. Os extratos etéreos depois foram vigorosamente agitados com K₂CO₃ sólido durante a noite. Filtração, seguido por secagem em Na₂SO₄ e evaporação a vácuo, forneceu o acetato bruto
10 correspondente como um óleo amarelo claro, que foi usado diretamente sem outra purificação.

A este acetato bruto (5,96 g, 31,0 mmols) foi adicionado AlCl₃ (7,16 g, 53,7 mmols), e a mistura foi aquecida com agitação mecânica a 120 °C durante 2,5 h. A mistura de reação depois foi esfriada até a temperatura ambiente e foi cuidadosamente extinta com H₂O e HCl
15 6*N*. Extração com éter, seguido por cromatografia em gel de sílica (hexano-acetato de etila 95:5 para hexano-acetato de etila 9:1, eluente gradiente), forneceu o composto do título como um óleo amarelo espesso, 2,165 g (36 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,01 (br, 1H), 7,81 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,27 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 193 (M+H).



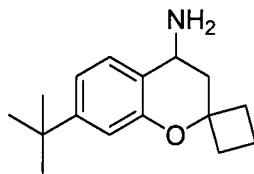
20

Exemplo 8B

7-*tert*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo o Exemplo 8A para 2'-hidroxiacetofenona e ciclobutanona para

cicloexanona. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,11 (dd; $J=8,5$, 1,7 Hz; 1H), 6,99 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,08-2,26 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). MS (DCI^+) m/z 245 ($\text{M}+\text{H}$), 262 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

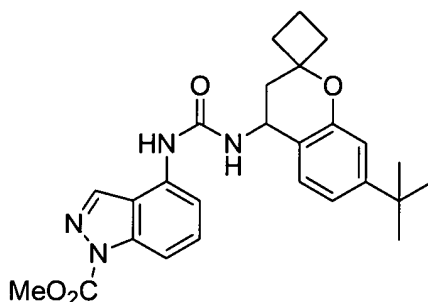


Exemplo 8C

5

7-*tert*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 8B para o Exemplo 1A. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,41 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd; $J=8,1$, 2,1 Hz; 1H), 6,82 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 1,99-2,21 (m, 3H), 1,65-1,91 (m, 5H), 1,24 (s, 9H). MS (DCI^+) m/z 246 ($\text{M}+\text{H}$).



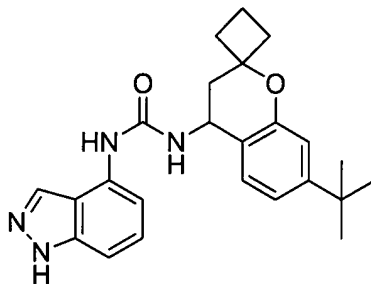
10

Exemplo 8D

4-(3-(7-*tert*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila

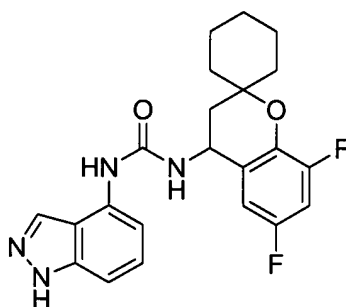
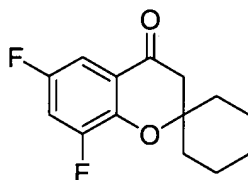
O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 8C para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

15

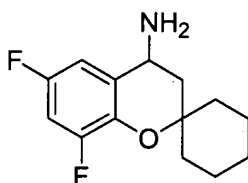


Exemplo 8E1-(7-*terc*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 8D para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (br, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd; J=7,7, 1,8 Hz; 1H), 6,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,14-2,41 (m, 3H), 1,75-1,99 (m, 5H), 1,24 (s, 9H). MS (ESI⁺) *m/z* 405 (M+H), 427 (M+Na).

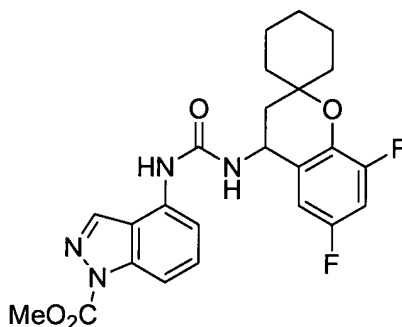
Exemplo 91-(6,8-difluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréiaExemplo 9A6,8-difluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 3,5-difluoro-2-hidroxiacetofenona (Apollo, CAS# 140675-42-9) para 2'-hidroxiacetofenona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65-7,72 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 8H). MS (DCI⁺) *m/z* 253 (M+H).

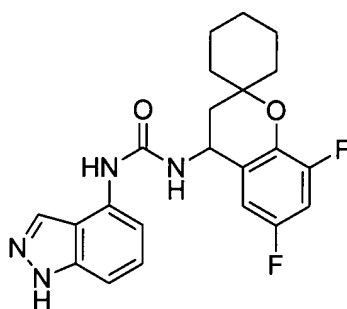


Exemplo 9B6,8-difluorospiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-amina

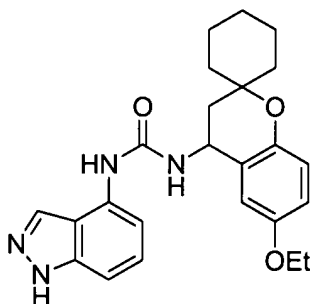
O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 6B, substituindo o Exemplo 9A para o Exemplo 6A. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,20-7,25 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,33-1,73 (m, 11H). MS (DCI^+) m/z 254 ($\text{M}+\text{H}$), 271 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

Exemplo 9C4-(3-(6,8-difluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 9B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

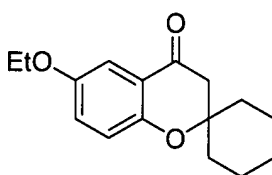
Exemplo 9D1-(6,8-difluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 9C para o Exemplo 1C. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,00 (br, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,66-1,82 (m, 5H), 1,44-1,63 (m, 6H). MS (ESI^+) m/z 413 ($\text{M}+\text{H}$), 435 ($\text{M}+\text{Na}$).



Exemplo 10

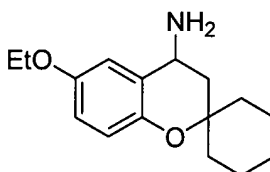
1-(6-etoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia



Exemplo 10A

6-etoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-ona

- 5 O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 5'-etóxi-2'-hidroxiacetofenona (Aldrich, CAS# 56414-14-3) para 2'-hidroxiacetofenona. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,13-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,99 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,39-1,66 (m, 8H), 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). MS (DCI^+) m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$), 278 ($\text{M}+\text{NH}_4$).



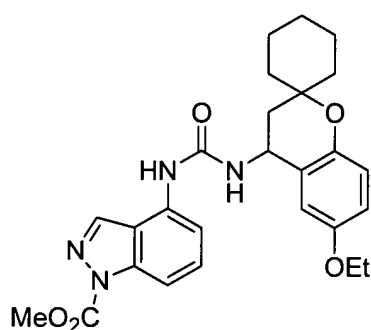
10

Exemplo 10B

6-etoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-amina

- Uma mistura do Exemplo 10A (1,182 g, 4,55 mmols), cloridreto de metoxilamina (380 mg, 4,55 mmols), e piridina (1,8 mL, 22,3 mmols) em metanol (15 mL) foram agitados durante a noite na temperatura ambiente. Depois deste tempo, o solvente foi evaporado a vácuo, depois o resíduo foi dissolvido em éter e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e foi evaporada a vácuo, e o resíduo foi ainda azeotropicamente seco (CH_3CN). Uma solução do resíduo (942 mg, 3,26 mmols) em tetraidrofurano (10 mL) foi lentamente tratada com LiAlH_4 1M em tetraidrofurano (5 mL, 5
- 15

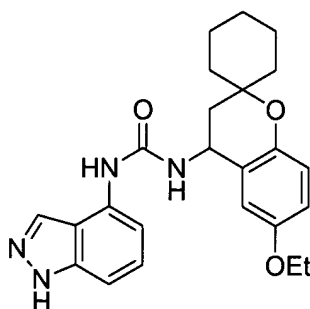
mmols). Depois que a adição foi concluída, a reação foi submetida ao refluxo durante 2,5 h. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e cuidadosamente extinta com água e depois foi filtrada. A almofada do filtro foi lavada com acetato de etila, e os filtrados combinados foram evaporados a vácuo para fornecerem um óleo dourado. Este foi absorvido em éter e extraído com HCl 1*N*, depois os extratos ácidos foram basificados com NaOH 2*N* e foram extraídos com acetato de etila. Secagem dos extratos orgânicos (Na₂SO₄), filtrados, seguido por evaporação a vácuo, forneceu o composto do título como um óleo dourado, 320 mg (38 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,10 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 6,58-6,66 (m, 2H), 3,93 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,36-1,77 (m, 11H), 1,17 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). MS (DCI⁺) *m/z* 262 (M+H).



Exemplo 10C

4-(3-(6-ethoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 10B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

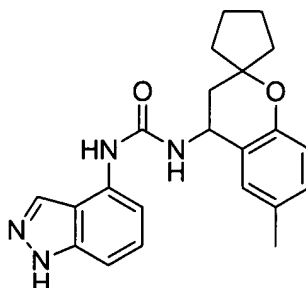


Exemplo 10D

1-(6-ethoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 10C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆)

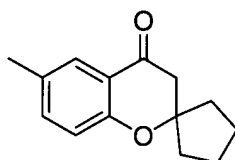
δ ppm 12,99 (br, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,68 (dd; $J=7,8, 1,5$ Hz; 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 3,92 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,42-1,59 (m, 7H), 1,26 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). MS (ESI⁺) 421 (M+H).



5

Exemplo 11

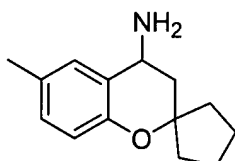
1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(6-metilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)uréia



Exemplo 11A

6-metilspiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-ona

- 10 O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 2'-hidróxi-5'-metilacetofenona (Aldrich, CAS# 1450-72-2) para 2'-hidroxiacetofenona e ciclopentanona para ciclohexanona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,89-1,95 (m, 2H), 1,59-1,79 (m, 6H). MS (DCI⁺) m/z 217 (M+H), 234 (M+NH₄).



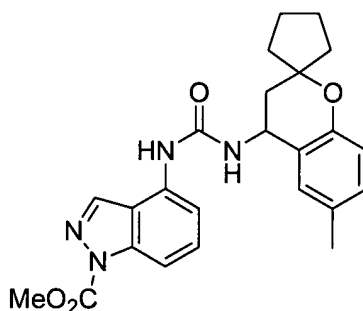
Exemplo 11B

15

6-metilspiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 10B, substituindo o Exemplo 11A para o Exemplo 10A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,84 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,43-1,86 (m,

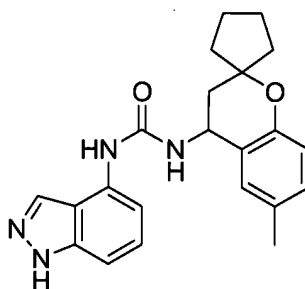
9H). MS (DCI⁺) *m/z* 218 (M+H).



Exemplo 11C

4-(3-(6-metilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

- 5 O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 11B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.



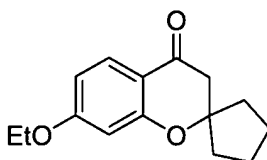
Exemplo 11D

1-(1H-indazol-4-il)-3-(6-metilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)uréia

- 10 O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 11C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,00 (br, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,75 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,39-1,83 (m, 9H). MS (ESI⁺) 377 (M+H), 399 (M+Na).

Exemplo 12

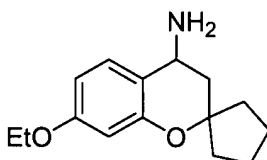
1-(7-etoxispiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia



Exemplo 12A

7-etoxispiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-ona

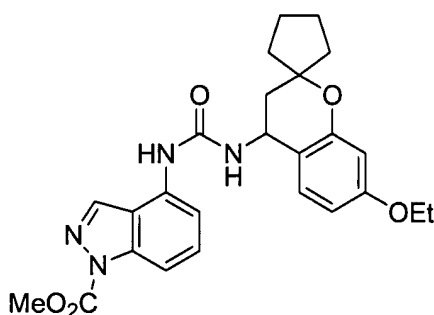
O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 4'-etóxi-2'-hidroxiacetofenona (Aldrich, CAS# 37470-42-1) para 2'-hidroxiacetofenona e ciclopentanona para ciclohexanona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,57 (dd; J=8,4, 2,3 Hz; 1H), 6,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,08 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3H). MS (DCI⁺) *m/z* 247 (M+H), 264 (M+NH₄).



Exemplo 12B

7-etoxispiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-amina

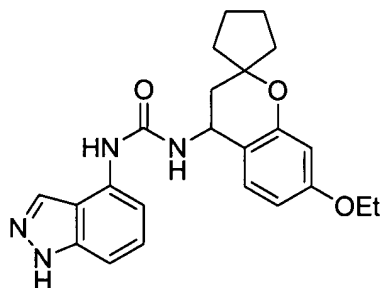
O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 10B, substituindo o Exemplo 12A para o Exemplo 10A, e foi usado sem outra purificação.



Exemplo 12C

4-(3-(7-etoxispiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

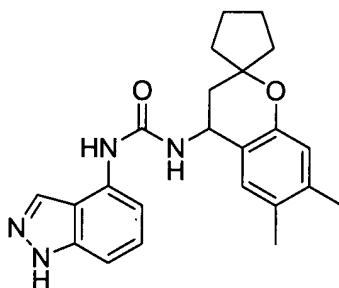
O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 12B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.



Exemplo 12D

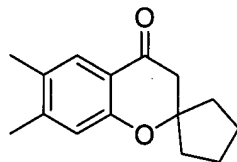
1-(7-etoxispiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 12C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,99 (br, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,50 (dd; J=8,5, 2,5 Hz; 1H), 6,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,61-1,84 (m, 8H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H). MS (ESI⁺) *m/z* 407 (M+H), 429 (M+Na).



Exemplo 13

1-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

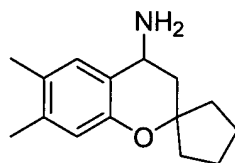


Exemplo 13A

6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 4',5'-dimetil-2'-hidroxiacetofenona (Acros, CAS# 36436-65-4) para 2'-hidroxiacetofenona e ciclopentanona para ciclohexanona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ

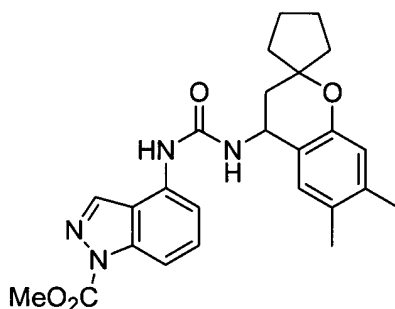
ppm 7,46 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,66 (m, 6H). MS (DCI⁺) *m/z* 231 (M+H), 248 (M+NH₄).



Exemplo 13B

6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-amina

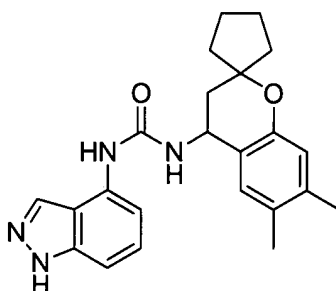
- 5 O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 10B, substituindo o Exemplo 13A para o Exemplo 10A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,69 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,41-1,86 (m, 9H).



Exemplo 13C

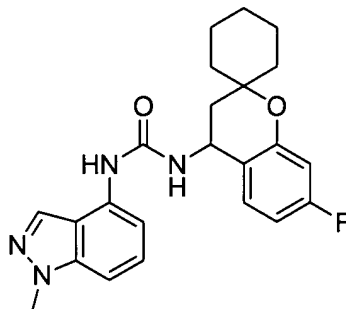
- 10 4-(3-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 13B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.



1-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia

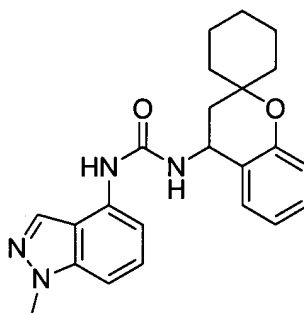
O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 13C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (br, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,55-1,84 (m, 8H). MS (ESI⁺) 391 (M+H), 413 (M+Na).



Exemplo 14

1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 4, substituindo o Exemplo 2D para o Exemplo 3D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,70 (dd; J=7,9, 1,1 Hz; 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,62-6,78 (m, 3H), 4,94 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,51-1,75 (m, 11H). MS (ESI⁺) *m/z* 409 (M+H), 431 (M+Na).

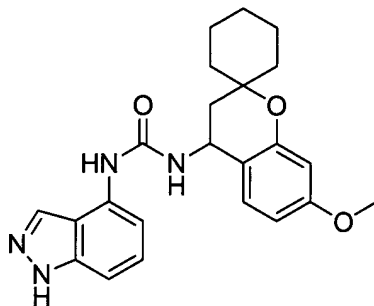


Exemplo 15

1-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(spiro[croman-2,1'-cicloexano]4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 4, substituindo o Exemplo 1D para o Exemplo 3D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,26

(m, 1H), 1,42-1,77 (m, 11H). MS (ESI⁺) m/z 391 (M+H).



Exemplo 16

1-(1H-indazol-4-yl)-3-(7-metoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-yl)uréia

Exemplo 16A

7-hidroxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-ona

5 A uma solução de fosfito de dietila (4 mL, 31,0 mmols) em 1,2-dimetoxietano (100 mL) foi adicionado 60 % de NaH (3,72 g, 93 mmols). Quando a evolução de gás cessou na maior parte (10 min), uma solução de ácido bromoacético (4,3 g, 30,9 mmols) em 1,2-dimetoxietano (30 mL) foi adicionada lentamente. Quando a evolução de gás foi novamente

10 cessada, ciclohexanona (3,2 mL, 30,9 mmols) foi adicionada às gotas. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 h, depois foi extinta com etanol (5 mL) e foi vertida em água gelada. A camada aquosa foi lavada com éter, acidificada ao pH 4 com HCl conc., e depois extraída com éter. Os extratos foram secos em Na₂SO₄, filtrados e foram evaporados a vácuo. O composto do título foi fornecido como um óleo amarelo-alaranjado,

15 que foi misturado em POCl₃ (25 mL, 268,2 mmols) com resorcinol (3,39 g, 30,8 mmols) e ZnCl₂ (5,9 g, 43,3 mmols). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 5,5 h e depois foi vertida em gelo. Extração com acetato de etila, seguido por secagem em Na₂SO₄, filtração e evaporação a vácuo, forneceu o produto bruto como um óleo laranja escuro. Cromatografia em gel de sílica (hexano-acetato de etila 7:3, eluente) produziu o composto

20 do título como um sólido branco amarelado, 3,14 g (44 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (br, 1H), 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 2H), 1,44-1,87 (m, 10 H). MS (DCI⁺) m/z 233 (M+H).

Exemplo 16B

7-hidroxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-ona O-metil oxima

25 O produto do Exemplo 16A (479 mg, 2,06 mmols), cloridreto de metoxilamina (275 mg, 3,29 mmols), e piridina (0,36 mL, 4,45 mmols) foram agitados em metanol (5 mL) na temperatura ambiente durante a noite. Depois deste tempo, o solvente foi evaporado a

vácuo, e o resíduo foi absorvido em acetato de etila e lavado com HCl 1N e salmoura. A solução orgânica foi seca em Na₂SO₄ e foi evaporada a vácuo. Cromatografia em gel de sílica (hexano-acetato de etila 4:1, eluente) forneceu o composto do título como um óleo incolor, 524 mg (97 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (br, 1H), 7,54 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,25-1,79 (m, 10H). MS (DCI⁺) *m/z* 262 (M+H).

Exemplo 16C

7-metoxispiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-amina

O produto do 16B (0,169 g, 0,647 mmol) foi agitado com MeI (0,080 mL, 1,3 mmol) e K₂CO₃ (0,267 g, 1,93 mmol) em acetona (2 mL) a 65° C durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água depois com salmoura, e depois seco (Na₂SO₄) e concentrado. O material bruto foi dissolvido em metanol (5 mL) e agitado com Níquel Raney (300 mg) sob H₂ (60 psi) durante a noite. A mistura foi filtrada e evaporada para fornecer 0,195 g da amina bruta como um sólido branco, pelucoso que foi assumido sem outra purificação.

Exemplo 16D

1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(7-metoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)uréia

O produto do Exemplo 16C (0,195 g) foi agitado com o produto do Exemplo 1H (0,215 g, 0,647 mmol) e diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) em 2 mL de N,N-dimetilformamida na temperatura ambiente durante 1 h. Depois deste tempo, a mistura foi diluída com H₂O. O precipitado assim formado foi coletado por filtração, dissolvido em metanol (2 mL) e tetraidrofurano (0,5 mL), e tratado com NaOH aq 1N (0,75 mL, 0,75 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 3 h, e precipitada com H₂O. O precipitado foi dissolvido em acetato de etila, e lavado com água, e salmoura, e seco (Na₂SO₄) e evaporado para fornecer o produto como um sólido castanho (0,219 g, 0,540 mmol, 83 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22 (dd, 1H), 1,25-1,80 (m, 12H); MS (ESI⁺) *m/z* 407,2 (M+H).

Exemplo 17

1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidino]-4-il)uréia

Exemplo 17A

1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo 1-metil-4-piperidona para cicloexanona. ¹ RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (dd; J=7,9, 1,7 Hz; 1H), 7,56 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,23-2,37 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 2H). MS (DCI⁺) *m/z* 232 (M+H).

Exemplo 17B1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidin]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 17A para o Exemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,84 (td; J=7,5, 1,1 Hz; 1H), 6,70 (dd; J=8,2, 1,0 Hz; 1H), 3,85 (m, 1H), 2,35-2,55 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 2H), 1,47-1,72 (m, 5H). MS (DCI⁺) *m/z* 233 (M+H).

Exemplo 17C4-(3-(1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidino]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de

metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 17B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 17D1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidino]-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 17C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,14-7,33 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,63-1,81 (m, 5H). MS (ESI⁺) *m/z* 392 (M+H), 414 (M+Na).

Exemplo 181-(1*H*-indazol-4-il)-3-(2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)uréiaExemplo 18A2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo tetraidro-4*H*-piran-4-ona para cicloexanona. ¹ RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (dd; J=7,8, 1,7 Hz; 1H), 7,58 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 1,70-1,87 (m, 4H). MS (DCI⁺) *m/z* 219 (M+H), 236 (M+NH₄).

Exemplo 18B2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 18A para o Exemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,85 (td; J=7,5, 1,4 Hz; 1H), 6,75 (dd; J=8,1, 1,0 Hz; 1H), 3,87 (m, 1H), 3,56-3,82 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,50-1,69 (m, 4H). MS (DCI⁺) *m/z* 220 (M+H).

Exemplo 18C

Metil-4-(3-(2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 18B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 18D

1-(1H-indazol-4-il)-3-(2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 18C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,84-6,95 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,61-3,82 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 4H). MS (ESI⁺) *m/z* 379 (M+H), 401 (M+Na).

Exemplo 19

1-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

Exemplo 19A

7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-ona

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1A, substituindo tetraidro-4H-piran-4-ona para cicloexanona e 4'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona para 2'-hidroxiacetofenona. ¹ RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 (dd, J=8,81, 6,78 Hz, 1H), 6,87-7,01 (m, 2H), 3,62-3,74 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 1,73-1,86 (m, 4H). MS (DCI⁺) *m/z* 237 (M+H), 254 (M+NH₄).

Exemplo 19B

7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-amina

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 19A para o Exemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,56 (t, J=7,80 Hz, 1H), 6,69 (td, J=8,65, 2,71 Hz, 1H), 6,58 (dd, J=10,85, 2,71 Hz, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,64-3,78 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H). MS (DCI⁺) *m/z* 238 (M+H), 255 (M+NH₄).

Exemplo 19C

4-(3-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)ureido)-1H-indazol-1-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1C, substituindo o Exemplo 19B para o Exemplo 1B. O composto bruto depois foi usado sem outra purificação.

Exemplo 19D

1-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)-3-(1H-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 1D, substituindo o Exemplo 19C para o Exemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (br, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,08 (d, *J*=8,14 Hz, 1H), 6,69-6,81 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 3,69-3,82 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 4H). MS (ESI⁺) *m/z* 397 (M+H), 419 (M+Na).

Exemplo 20

1-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi preparado usando o procedimento como descrito no Exemplo 4, substituindo o Exemplo 19D para o Exemplo 3D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,72-6,81 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,61-3,69 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 1 H), 1,69-1,84 (m, 5H).

Exemplo 21

1-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)-3-(2-metil-2H-indazol-4-il)uréia

O composto do título foi obtido como um subproduto na preparação do Exemplo 20. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,55-8,59 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 6,64-6,81 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,69-3,79 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 5H). MS (ESI⁺) *m/z* 411 (M+H), 433 (M+Na).

Atividade Biológica

Dados *In Vitro* - Determinação de Potências de Inibição

Meio Eagle modificado por Dulbecco (D-MEM) (com 4,5 mg/mL de glicose) e soro fetal bovino foram obtidos do Hyclone Laboratories, Inc. (Logan, Utah). Solução salina fosfato-tamponada Dulbecco (D-PBS) (com 1 mg/mL de glicose e 3,6 mg/l de piruvato de Na)(sem vermelho de fenol), L-glutamina, higromicina B, e Lipofectamina[®] foram obtidas da Life Technologies (Grand Island, NY). G418 sulfato foi obtido da Calbiochem-Novabiochem Corp. (San Diego, CA). Capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) foi obtida da Sigma-Aldrich, Co. (St. Louis, MO). Fluo-4 AM (N-[4-[6-[(acetilóxi)metóxi]-2,7-difluoro-3-oxo-3H-xanten-9-il]-2-[2-[2-[bis[2-[(acetilóxi)metóxi]-2-oxietil]amino]-5-metilfenóxi]etóxi]fenil]-N-[2-[(acetilóxi)metóxi]-2-oxietil]-glicina, éster (acetilóxi)metílico) foi adquirido da Molecular Probes (Eugene, OR).

Os cDNAs para o receptor VR1 humano foram isolados pela reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) a partir de poli-A+RNA do intestino delgado

humano fornecido pela Clontech (Palo Alto, CA) usando iniciadores designados em torno dos códons de iniciação e terminação idênticos às seqüências publicadas (Hayes *et al.* Pain 88: 205-215, 2000). Os produtos de cDNA PCR resultantes foram subclonados no vetor de expressão em mamíferos pCIneo (Promega) e completamente seqüenciados usando reagentes terminadores de marcação fluorescente (Prism, Perkin-Elmer Applied Biosystems Division) e um seqüenciador de DNA Modelo 373 ou analisador genético Modelo 310 Perkin-Elmer Applied Biosystems. Plasmídeos de expressão que codificam o cDNA para o hVR1 foram transfectados individualmente em células de astrocitoma humano 1321N1 usando Lipofectamina®. Quarenta e oito horas depois da transfecção, as células resistentes à neomicina foram selecionadas com meio de crescimento contendo 800 µg/mL de Geneticina (Gibco BRL). Colônias individuais sobreviventes foram isoladas e triadas para atividade do receptor VR1. Células expressando receptores VR1 homoméricos recombinantes foram mantidas a 37 °C no D-MEM contendo 4 mM de L-glutamina, 300 µg/mL de G418 (Calbiochem) e 10 % de soro fetal bovino sob uma atmosfera de CO₂ 5 % umidificada.

A atividade funcional de compostos no receptor VR1 foi determinada com um ensaio de influxo de Ca²⁺ e medição de níveis de Ca²⁺ intracelulares ([Ca²⁺]_i). Todos os compostos foram testados em uma faixa de concentração semi-logarítmica de 11 pontos. Soluções do composto foram preparadas em D-PBS (4x concentração final), e diluídas sucessivamente através de placas de cultura de tecido com 96 poços de fundo em v usando uma estação de trabalho de automação robótica Biomek 2000 (Beckman-Coulter, Inc., Fullerton, CA). Uma solução 0,2 µM da capsaicina agonista do VR1 também foi preparada em D-PBS. O fluo-4 de marcação de quelante de Ca²⁺ fluorescente foi usado como um indicador dos níveis relativos de [Ca²⁺]_i em um formato de 96 poços usando um Leitor de Placa de Imagem por Fluorescência (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Células foram cultivadas para confluência em placas de cultura de tecido com 96 poços de parede preta. Então, antes do ensaio, as células foram carregadas com 100 µL por poço de fluo-4 AM (2 µM, em D-PBS) durante 1 a 2 horas a 23 °C. A lavagem das células foi realizada para remover fluo-4 AM extracelular (2 x 1 mL de D-PBS por poço), e mais tarde, as células foram colocadas na câmara de leitura do instrumento FLIPR. 50 µL das soluções do composto foram adicionados às células na marca de tempo de 10 segundos da operação experimental. Então, depois de um prazo de tempo de 3 minutos, 50 µL da solução de capsaicina foram adicionados na marca de tempo de 190 segundos (0,05 µM de concentração final)(volume final = 200 µL) para inocular o receptor VR1. A duração do tempo da operação experimental foi de 240 segundos. Leituras de fluorescência foram feitas em intervalos de 1 a 5 segundos no curso da operação experimental. O aumento do pico nas unidades de fluorescência relativas (valor de referência negativo) foi calculado a partir

da marca de tempo de 190 segundos ao fim da operação experimental, e expressado como uma porcentagem da resposta da capsaicina 0,05 μM (controle). Ajustes da curva dos dados foram resolvidos usando uma equação de Hill de logística de quatro parâmetros em GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), e valores de IC_{50} foram calculados.

Os compostos da presente invenção foram descobertos serem antagonistas do receptor vanilóide de subtipo 1 (VR1) receptor com $\text{IC}_{50\text{s}}$ menor do que 1 μM , preferivelmente menor do que 0,5 μM , mais preferivelmente menor do que 0,1 μM , e o mais preferivelmente menor do que 0,1 μM .

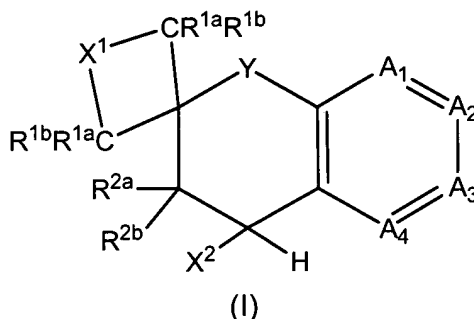
Dados *In Vivo* - Determinação do Efeito Antinociceptivo

Experimentos foram realizados em 400 camundongos 129J adultos machos (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME), pesando de 20 a 25 g. Camundongos foram deixados em um viveiro, mantidos a 22 °C, com um ciclo luz-escuridão alternado de 12 horas com ração e água disponível à vontade. Todos os experimentos foram realizados durante o ciclo de luz. Animais foram aleatoriamente divididos em grupos separados de 10 camundongos. Cada animal foi usado em um experimento apenas e foi sacrificado imediatamente a seguir da conclusão do experimento. Todo o manejo animal e procedimentos experimentais foram aprovados por um Comitê IACUC. O ensaio de Hiperalgesia Térmica induzida por Adjuvante Completo de Freund (CFA) descrito em Pircio *et al.* Eur J Pharmacol. Vol. 31(2) páginas 207-215 (1975). Hiperalgesia inflamatória crônica foi induzida em um grupo de ratos a seguir da injeção de adjuvante completo de Freund (CFA, 50 %, 150 μL) na superfície plantar da pata traseira direita 48 horas antes do teste. Limiares nociceptivos térmicos foram medidos em três grupos diferentes de ratos. As $\text{ED}_{50\text{s}}$ foram determinadas com base na administração oral. Um composto testado para atividade *in vivo* teve uma ED_{50} de menos do que 500 nmols/kg.

Os dados *in vitro* e *in vivo* demonstram que os compostos da presente invenção antagonizam o receptor VR1 e são úteis para tratar dor, hiperatividade da bexiga, e incontinência urinária.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula (I), ou um sal, pró medicamento, sal de um pró medicamento farmaceuticamente aceitáveis, ou uma combinação destes, em que



- 5 X^1 é $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, ou $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$;
 m é 1, 2, 3 ou 4;
 n é 1, 2 ou 3;
 p é 1 ou 2;
 G^1 é O, N(R^x), ou S;
- 10 R^{1a} e R^{1b} , em cada ocorrência, são independentemente hidrogênio, alquila, halogênio, ou haloalquila;
 R^{2a} e R^{2b} , em cada ocorrência, são independentemente hidrogênio, alquila, halogênio, ou haloalquila;
 R^x é hidrogênio, alquila, haloalquila, R^y , $-C(O)O$ alquila, ou $-C(O)OR^y$;
- 15 R^y em cada ocorrência é independentemente arilalquila ou heteroarilalquila; em que a porção arila do arilalquila e a porção heteroarila do heteroarilalquila são independentemente não substituídas ou substituídas com 1, 2, 3 ou 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de alquila, halogênio, alcóxi e haloalquila;
- 20 A_1 é N ou CR^3 ;
 A_2 é N ou CR^4 ;
 A_3 é N ou CR^5 ;
 A_4 é N ou CR^6 ; contanto que apenas um ou dois de A_1 , A_2 , A_3 e A_4 pode ser N;
 R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são cada um independentemente selecionados do grupo que
- 25 consiste de, hidrogênio, alquila, alquênica, alquinila, haloalquila, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, alcóxi, haloalcóxi, $-OR_E$, $-O-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$, $-N(R_A)(R_B)$, $-C(O)R_B$, $-C(O)N(R_A)(R_B)$, $-C(O)OR_B$, $-S(R_B)$, $-S(O)R_B$, $-S(O)_2R_B$, $-S(O)_2N(R_A)(R_B)$, R_E e $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$;
 q é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

R_A em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alquila ou haloalquila;

R_B em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, R_E ou $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$,

R_E em cada ocorrência é independentemente um anel monocíclico ou bicíclico,
 5 independentemente selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada R_E é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de alquila, haloalquila, halogênio, oxo, -CN, -NO₂, -OH, alcóxi, haloalcóxi, -NH₂, -N(H)(alquil), -N(alquil)₂, -N(H)C(O)alquila, -N(alquil)C(O)alquila, -N(H)C(O)Oalquila,
 10 -N(alquil)C(O)Oalquila, -C(O)H, -C(O)alquila, -C(O)OH, -C(O)Oalquila, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquil), -C(O)N(alquil)₂, -S(alquil), -S(O)alquila, -S(O)₂alquila, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(alquil) e -S(O)₂N(alquil)₂.

Y é -S-, -S(O), -S(O)₂, -O-, -N(R⁷)- ou -C(R^{1a}R^{1b})-;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, -C(O)OR_B, R_E , ou
 15 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$;

X^2 é -N(H)C(O)N(H)-Z ou $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$;

R^g e R^h são independentemente hidrogênio ou alquila; e

Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é
 20 independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, alquila, haloalquila, halogênio, -NO₂, -CN, -OH, alcóxi, haloalcóxi, hidroxialquila, -NH₂, -N(H)(alquil), -N(alquil)₂, -C(O)alquila, -C(O)OH, -C(O)Oalquila, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquil), -C(O)N(alquil)₂, -S(alquil), -S(O)alquila, -S(O)₂alquila, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(alquil), -S(O)₂N(alquil)₂, R_E , e $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$.

25 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é -O-;

A_1 é N;

A_2 é CR⁴;

A_3 é CR⁵;

30 A_4 é CR⁶; e

R^4 , R^5 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é -O-;

A_1 é CR³;

35 A_2 é N;

A_3 é CR⁵;

A_4 é CR⁶; e

R^3 , R^5 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é -O-;

A_1 é CR^3 ;

5

A_2 é CR^4 ;

A_3 é N;

A_4 é CR^6 ; e

R^3 , R^4 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

10

Y é -O-;

A_1 é CR^3 ;

A_2 é CR^4 ;

A_3 é CR^5 ;

A_4 é N; e

15

R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na reivindicação 1.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

Y é -O-;

A_1 é N;

A_2 é N;

20

A_3 é CR^5 ;

A_4 é CR^6 ; e

R^5 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

Y é -O-;

25

A_1 é N;

A_2 é CR^4 ;

A_3 é N;

A_4 é CR^6 ; e

R^4 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

30

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

Y é -O-;

A_1 é N;

A_2 é CR^4 ;

A_3 é CR^5 ;

35

A_4 é N; e

R^4 e R^5 são como definidos na reivindicação 1.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

Y é -O-;

A₁ é CR³;

A₂ é N;

A₃ é N;

5 A₄ é CR⁶; e

R³ e R⁶ são como definidos na reivindicação 1.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de
que

Y é -O-;

10 A₁ é CR³;

A₂ é N;

A₃ é CR⁵;

A₄ é N; e

R³ e R⁵ são como definidos na reivindicação 1.

15 11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de
que

Y é -O-;

A₁ é CR³;

A₂ é CR⁴;

20 A₃ é N;

A₄ é N; e

R³ e R⁴ são como definidos na reivindicação 1.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de
que

25 Y é -O-;

A₁ é CR³;

A₂ é CR⁴;

A₃ é CR⁵;

A₄ é CR⁶; e

30 R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos na reivindicação 1.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de
que

X¹ é -(CR^{1a}R^{1b})_m-;

m é 1, 2, 3 ou 4; e

35 R^{1a} e R^{1b} são como definidos na reivindicação 1.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de
que

m é 1;

X^2 é -N(H)C(O)N(H)-Z; e

Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

Z é indazolila independentemente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, alquila, haloalquila, halogênio, -NO₂, -CN, -OH, alcóxi, haloalcóxi, -NH₂, -N(H)(alquil), -N(alquil)₂, -C(O)alquila, -C(O)OH, -C(O)Oalquila, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquil), -C(O)N(alquil)₂, -S(alquil), -S(O)alquila, -S(O)₂alquila, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(alquil), -S(O)₂N(alquil)₂, R_E, e -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

4-(3-(7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;

1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;

1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)uréia;

7-*terc*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-amina; e

1-(7-*terc*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

m é 1;

X^2 é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z;

Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1;

R⁹ e R^h são independentemente hidrogênio ou alquila, e

q é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

X^1 é -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹;

n é 1, 2 ou 3;

R^{1a} e R^{1b} são como definidos na reivindicação 1; e

G¹ é O, N(R^x), ou S.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

G é O;

X^2 é -N(H)C(O)N(H)-Z; e

5 Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:

1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)uréia;

metil-4-(3-(2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato;

1-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;

15 7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-ona;

7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-amina;

4-(3-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;

1-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)-3-(1-metil-1*H*-indazol-4-

20 il)uréia; e

1-(7-fluoro-2',3',5',6'-tetraidrospiro[croman-2,4'-piran]-4-il)-3-(2-metil-2*H*-indazol-4-il)uréia.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

25 G é N(R^x);

R^x é selecionado de hidrogênio, alquila, haloalquila, R^y, -C(O)Oalquila, ou -C(O)OR^y;

X^2 é -N(H)C(O)N(H)-Z; e

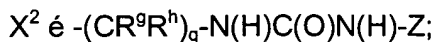
30 Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:

35 1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidino]-4-il)uréia; e

4-(3-(1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidino]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

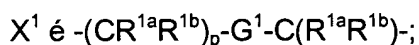


Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1;

R^g e R^h são independentemente hidrogênio ou alquila, e

q é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

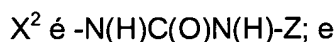
24. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que



R^{1a} e R^{1b} são como definidos na reivindicação 1; e

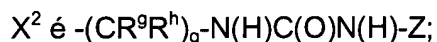
p é 1 ou 2.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que



Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que



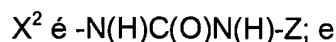
Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1;

R^g e R^h são independentemente hidrogênio ou alquila, e

q é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

m é 2;



Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo

com a reivindicação 1.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

Z é indazolila independentemente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, alquila, haloalquila, halogênio, -NO₂, -CN, -OH, alcóxi, haloalcóxi, -NH₂, -N(H)(alquil), -N(alquil)₂, -C(O)alquila, -C(O)OH, -C(O)Oalquila, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquil), -C(O)N(alquil)₂, -S(alquil), -S(O)alquila, -S(O)₂alquila, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(alquil), -S(O)₂N(alquil)₂, R_E, e -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

4-(3-(6-metilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;

1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(6-metilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)uréia;

4-(3-(7-etoxispiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;

1-(7-etoxispiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;

4-(3-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila; e

1-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-ciclopentano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

m é 2;

X² é -(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z;

Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1;

R^g e R^h são independentemente hidrogênio ou alquila, e

q é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

m é 3;

X² é -N(H)C(O)N(H)-Z; e

Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

Z é indazolila independentemente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes selecionados do grupo que consiste de oxo, alquila, haloalquila, halogênio, -NO₂, -CN, -OH, alcóxi, haloalcóxi, -NH₂, -N(H)(alquil), -N(alquil)₂, -C(O)alquila, -C(O)OH, -C(O)Oalquila, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquil), -C(O)N(alquil)₂, -S(alquil), -S(O)alquila, -S(O)₂alquila, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(alquil), -S(O)₂N(alquil)₂, R_E, e -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

- 10 4-(3-spiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-ilureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;
1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(spiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il) uréia;
4-(3-(7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;
1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;
- 15 4-(3-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;
1-(6,7-dimetilspiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;
4-(3-(6,8-diclorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;
- 20 1-(6,8-diclorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;
7-*terc*-butilspiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-amina;
4-(3-(6,8-difluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;
1-(6,8-difluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;
- 25 4-(3-(6-etoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)ureido)-1*H*-indazol-1-carboxilato de metila;
1-(6-etoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1*H*-indazol-4-il)uréia;
1-(7-fluorospiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)-3-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)uréia;
1-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(spiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)uréia;
- 30 1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(7-metoxispiro[croman-2,1'-cicloexano]-4-il)uréia; e
1-(1*H*-indazol-4-il)-3-(1'-metilspiro[croman-2,4'-piperidino]-4-il)uréia.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

m = 3;

35 X² é -(CR⁹R^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z;

Z é um anel monocíclico ou bicíclico selecionado do grupo que consiste de cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, heteroarila e arila; em que cada Z é

independentemente não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes de acordo com a reivindicação 1;

R^g e R^h são independentemente hidrogênio ou alquila, e q é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

5 35. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, éster, amida, ou pró medicamento farmaceuticamente aceitáveis deste.

10 36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADA** pelo fato de que inclui ainda um carregador e diluente farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos.

37. Método de tratar um distúrbio causado ou exacerbado pela atividade do receptor vanilóide, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

15 38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é melhorado inibindo-se a atividade do receptor vanilóide de subtipo 1 (VR1), administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

20 39. Método, de acordo com a reivindicação 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é selecionado do grupo de dor, dor neuropática, alodinia, dor associada com inflamação, hiperalgesia inflamatória, hiperatividade da bexiga, e incontinência urinária.

25 40. Método de tratar hiperatividade da bexiga em um mamífero hospedeiro em necessidade de tal tratamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

41. Método de tratar incontinência urinária em um mamífero hospedeiro em necessidade de tal tratamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

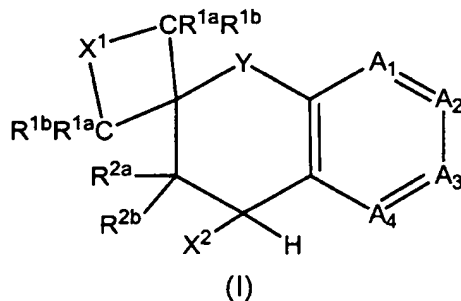
30 42. Método de tratar dor em um mamífero hospedeiro em necessidade de tal tratamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

35 43. Método de tratar hiperalgesia inflamatória em um mamífero hospedeiro em necessidade de tal tratamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

RESUMO

"ANTAGONISTAS DO RECEPTOR VANILÓIDE DE SUBTIPO 1 (VR1) E USOS DESTES"

A presente invenção é dirigida a compostos da fórmula (I)



em que variáveis X^1 , X^2 , Y , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 , e A_4 são como definidas na descrição, e métodos de uso para tratar dor, dor neuropática, alodinia, dor associada com inflamação ou uma doença inflamatória, hiperalgesia inflamatória, hiperatividade da bexiga, e incontinência urinária.