

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

(21) **PI0613309-6 A2**

(22) Data de Depósito: 01/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/12/2010
(RPI 2086)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 231/54
A61K 31/416

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA EVITAR, MELHORAR OU TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRBIO OU SÍNDROME MEDIADA POR RECEPTOR DE CANABINÓIDE, AGONISTA SELETIVO DE CB2, USO DE UM COMPOSTO E PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2005 IN 1370/MUM/2005, 09/03/2006 IN 344/MUM/2006, 01/07/2005 US 60/696,433, 31/03/2006 US 60/744,071, 02/06/2005 IN 659/MUM/2005, 03/05/2006 IN 689/MUM/2006, 10/10/2005 IN 1370/MUM/2005, 01/07/2005 US 60/696,433, 02/06/2005 IN 659/MUM/2005, 09/03/2006 IN 344/MUM/2006, 01/07/2005 US 60/696,433, 31/03/2006 US 60/744,071, 02/06/2005 IN 659/MUM/2005, 09/03/2006 IN 344/MUM/2006, 31/03/2006 US 60/744,071, 03/05/2006 IN 689/MUM/2006, 10/10/2005 IN 1370/MUM/2005, 01/07/2005 US 60/696,433, 31/03/2006 US 60/744,071

(73) Titular(es): Glenmark Pharmaceuticals S.A.

(72) Inventor(es): Gopalan Balasubramanian, Meyyappan Muthuppalaniappan, Neelima Khairatkar-Joshi, Shridhar Narayanan, Srinivas Gullapalli

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006001437 de 01/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/129178 de 07/12/2006

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA EVITAR, MELHORAR OU TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRBIO OU SÍNDROME MEDIADA POR RECEPTOR DE CANABINÓIDE, AGONISTA SELETIVO DE CB2, USO DE UM COMPOSTO E PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO. A presente invenção relaciona-se com novos moduladores de receptores de canabinóides, em particular moduladores de receptor canabinóide 1 (CE1) ou canabinóide 2 (CB2), e usos dos mesmos para tratar doenças, condições e/ou distúrbios modulados por um receptor canabinóide (tal como dor, distúrbios neurodegenerativos, desordens de alimentação, perda ou controle de peso e obesidade).

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA EVITAR, MELHORAR OU TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRPIO OU SÍNDROME MEDIADA POR RECEPTOR DE CANABINÓIDE, AGONISTA SELETIVO DE CB2, USO DE UM COMPOSTO E PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO".

Campo da invenção

A presente invenção relaciona-se com novos moduladores de receptores de canabinóides, em particular moduladores de receptor de canabinóide 1 (CB1) ou canabinóide 2 (CB2), e usos dos mesmos para tratar doenças, condições e/ou distúrbios moduladas por um receptor de canabinóide (tal como dor, distúrbios neurodegenerativos, distúrbios da alimentação, perda ou controle de peso, e obesidade).

Antecedentes

O sistema canabinóide endogenoso compreende dois receptores principais, CB1 e CB2, e um número de ligantes incluindo anandamida e virodamina que demonstram a maior atividade no receptor de canabinóide (Jonathan A W & Louis J A, *Obes. Man.*, 5-19, 20f05). Anandamida, que é produzida pós-sinapticamente, é o principal ácido graxo envolvido no sistema. Ele ganha acesso ao espaço extracelular e ativa os receptores de canabinóides CB1 localizados em terminais de nervos pré-sinápticos. Esta ativação provoca a inibição pré-sináptica de ácido γ -aminobutírico ou glutamato através da inibição de canais de cálcio, enquanto simultaneamente interferindo com a liberação da vesícula e ativando os canais de potássio.

Entretanto, a anandamida é propensa a rápida hidrólise enzimática. Isto representa uma séria desvantagem em seu uso como um fármaco porque, *inter alia*, as substâncias que são suscetíveis a clivagem hidrolítica podem sofrer mudanças no trato gastrointestinal.

Os receptores CB1 estão predominantemente localizados no cérebro e em outros neurônios, enquanto os receptores CB2 estão localizados predominantemente em células imune. A estimulação destes receptores é sabida a afetar a ação

central e periférica sobre o metabolismo de lipídeo e glicose em tecido adiposo e o mais notavelmente, ajuda a regular a admissão de alimento, equilíbrio energético e dependência de nicotina bem como a regular medo e
5 ansiedade.

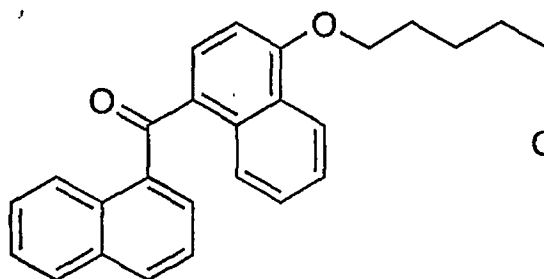
Há evidência sugerindo que agonistas ou antagonistas de CB1, respectivamente, aumentam ou diminuem a motivação de trabalhar para ingestão palatável (Gallate J E e McGregor I S, Psychopharmacology [Psicofarmacologia], 142, 302-
10 308, 1999 e Gallate J E, Saharov T, Mallet P E e McGregor I S, 1999, Eur. J. Pharmacol., 370, 233-240, 1999). Os canabinóides parecem estimular diretamente a alimentação por ações sobre processos do apetite, tornando o estímulo de alimentos mais saliente e rapidamente induzindo a se
15 alimentar mesmo em animais saciados (Williams C M e Kirkham TC, Physiol. Behav., 76, 241-250, 2002).

Os dados correntes revelam que os canabinóides mediam a supressão de inflamação *in vitro* e *in vivo* pela estimulação de receptores CB2 (Ehrhart J, e outros, J.
20 Neuroinflammation, 2, 29, 2005). Os mediadores inflamatórios tais como óxido nítrico, citocinas, e quimiocinas desempenham um papel importante em dano de células de neurônio associado com células microgliais. As células microgliais ativadas têm estado envolvidas em um
25 número de distúrbios neurodegenerativos, incluindo doença de Alzheimer, esclerose múltipla, HIV e demência.

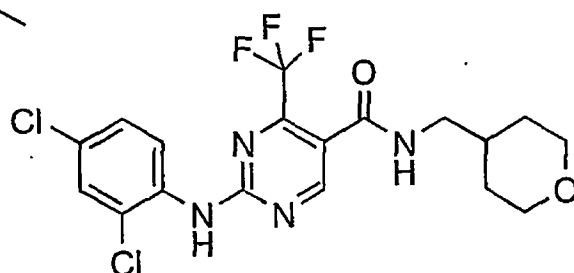
Os compostos capazes de modular a atividade de receptor de canabinóide (CB) podem ser usados no tratamento de síndromes, doenças ou distúrbios mediadas por receptor de
30 CB, que incluem apetite, metabolismo, diabetes, obesidade, pressão intra-ocular associada com glaucoma, distúrbios do humor, crises, abuso de substância, distúrbios de aprendizado, distúrbios cognitivos, distúrbios da memória, contração de órgão, espasmo muscular, distúrbios
35 respiratórios, distúrbios da atividade locomotora, distúrbios de movimento, distúrbios imune, inflamação, distúrbios de crescimento de células, doenças dos olhos,

alergias e reações alérgicas, dor, ansiedade, aflições
 psicóticas, estados patológicos do cérebro, distúrbios
 gastrointestinais, náusea, vômito, vertigem, problemas
 urinários e de fertilidade, doenças cardiovasculares,
 5 patologias neuroinflamatórias, doenças do sistema nervoso
 central, síndromes, doenças e distúrbios
 neurodegenerativos, distúrbios dermatológicos, distúrbio
 associado com ativação de leucócitos, doenças auto-
 imunes, patologias nefrológicas, hipersensibilidade
 10 retardada ou imediata, doenças infecciosas parasíticas, e
 virais e bacterianas.

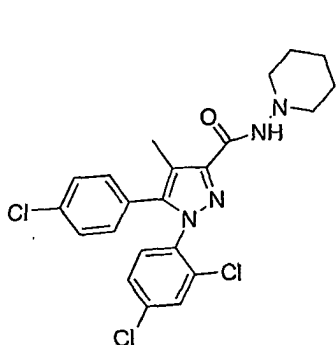
No presente, vários moduladores de CB foram
 caracterizados como agonistas, agonistas inversos ou
 antagonistas para receptores CB1 e/ou CB2. Estes
 15 moduladores incluem naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-
 1-il)metanona (acreditado a ser SAB-378), 4-(2,4-
 diclorofenilamino)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2-
 trifluorometil-benzamida (GW-842166X), N-(1-piperidinil)-
 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-2-
 20 carboxamida (SR141716A), 3-(4-clorofenil-N'-(4-
 clorofenil)sulfonil-N-metil-4-fenil-4,5-dihidro-1H-
 pirazol-1-carboxamida (SLV-319), e (R)-(+)-[2,3-dihidro-
 5-metil-3-[4-morfonilnilmetil]-pirrolo-[1,2,3-de]-1,4-
 benzoxazin-6-il](1-naftil)metanona (WIN 55212-2).



25 SAB-378 (Agonista de CB1)

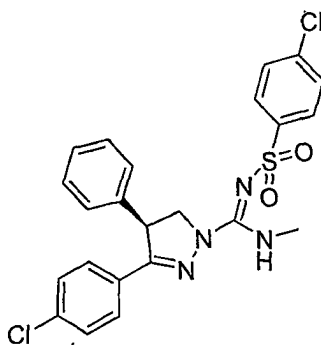


GW-842166x (Agonista de CB2)



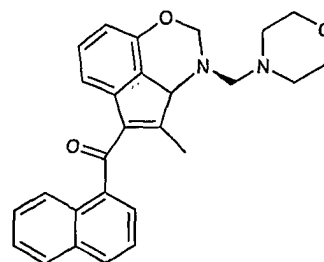
SR-141716A

(Agonista inverso
de CB1)



SLV-319

(Agonista
de CB1)



(WIN 55212-2)

Estes moduladores alcançaram vários estágios de testes
clínicos para o tratamento de dor, distúrbios
neurodegenerativos, distúrbios psicóticos, síndromes,
doenças ou distúrbios neurológicos, distúrbios de
alimentação, doença de Alzheimer, dependência de álcool,
diabetes, obesidade e/ou parar de fumar.

As patentes U.S. n^{os}. 5.624.941, 6.028.084, e 6.509.367,
as publicações PCT n^{os} WO 98/31227, WO 98/41519, WO
98/43636 e WO 98/43635, e a publicação européia n^o. EP
0 658 546 divulgam certos pirazóis substituídos tendo
atividade contra os receptores de canabinóides. As
patentes U.S. n^{os} 6.355.631 e 6.479.479 e as publicações
PCT n^{os} WO 01/64632, 01/64633, e 01/64634 divulgam certos
derivados de azetidina, os quais são antagonistas
canabinóides.

Outros compostos moduladores de receptores de
canabinóides são divulgados nas patentes U.S. n^{os}
4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, e
5.532.237, e publicações PCT n^{os} WO 97/29079, WO
98/37061, WO 99/02499, WO 00/10967, WO 00/10968, WO
01/58869, WO 01/70700, WO 02/076949, WO 03/026647, WO
03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO
03/077847, WO 03/088968, WO 04/13120, WO 04/69837, WO
04/058145, WO 04/26301, WO 04/058744, WO 04/096763 e WO
06/030124.

Existe uma necessidade não atendida para tratamento de
abuso de álcool. Os riscos de saúde associados com

alcoolismo incluem controle motor e tomada de decisão deteriorados, câncer, doença do fígado, defeitos de nascença, doença do coração, interações fármaco/fármaco, pancreatite e problemas interpessoais. Estudos têm

5 sugerido que o tom canabinóide endogenoso desempenha um papel crítico no controle da admissão de etanol. O antagonista receptor CB1 SR-141716A se mostrou a bloquear a admissão voluntária de etanol em ratos e camundongos (Veja, Arnonr, M. e outros, "Selective Inhibition of

10 Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB) Receptors" [A inibição seletiva da admissão de sucrose e etanol por SR141716, um antagonista de receptores de canabinóides centrais (CB)], Psycopharmacol., 132, 104-106 (1997)). Para um exame,

15 veja, Hungund, B. L. e B. S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence." [Estão anadamida e os receptors canabinóides envolvidos em tolerância ao etanol? Um exame da evidência], Alcohol & Alcoholism [Álcool e alcoolismo], 35(2) 126-133, 2000.

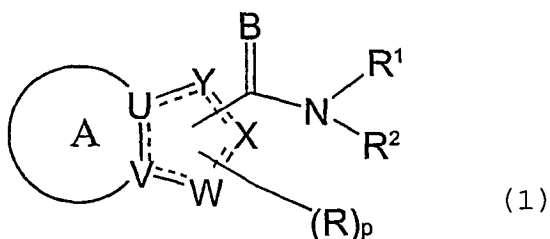
20

Os tratamentos correntes para abuso ou dependência de álcool sofrem geralmente de não conformidade ou potencial hepatotoxicidade. Existe uma necessidade não atendida de tratamentos mais efetivos de abuso/dependência de álcool.

25 Também existe uma necessidade de tratamentos terapêuticos mais seguros e mais efetivos para doenças, condições e/ou distúrbios moduladas por receptores de canabinóides (tais como dor, obesidade), incluindo aquelas moduladas por receptores CB1 ou CB2.

30 Sumário da invenção

A presente invenção relaciona-se com moduladores de receptores de canabinóides da fórmula:



e análogos dos mesmos, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, regioisômeros dos mesmos, estereoisômeros dos mesmos, enantiômeros dos mesmos, diastereômeros dos mesmos, polimorfos dos mesmos, e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde:

cada uma das linhas pontilhadas na fórmula (1) representa independentemente uma ligação dupla opcional;

U e V são independentemente C ou N;

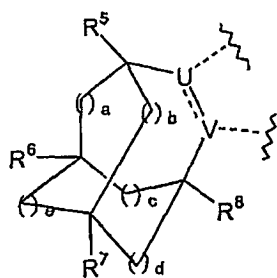
W, X e Y são independentemente C, N, O, X ou -C(O) com a ressalva que pelo menos dois de U, V, W, X ou Y sejam independentemente selecionados de N, O, -C(O)- ou S;

R, R¹ e R² podem ser iguais ou diferentes e são independentemente hidrogênio, nitro, ciano, formila, acetila, halogênio, -OR³, -SR³, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, -NR³R⁴, -C(=B)-R³, -C(O)O-R³, -C(O)NR³R⁴, -S(O)_m-NR³R⁴, ou um grupo protetor ou R¹ e R² podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR³ ou S;

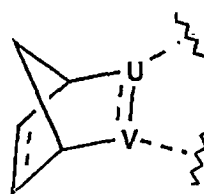
cada ocorrência de R³ e R⁴ pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, halo, ciano, -OR^a, -SR^a, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído

ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, 5 arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heeterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-C(=B)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$, $-S(O)_m-R^aR^b$, $-R^aR^b$, ou um grupo 10 protetor de R^3 e R^4 , quando ligado a um átomo comum, pode ser unido para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos dois 15 heteroâromos selecionados de O, NR^3 ou S; cada ocorrência de R^a e R^b pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, formila, acetila, oxo, tio, $-C(O)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)R^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-R^cR^d$, $-R^cR^d$, $-OR^c$, $-SR^c$, um 20 grupo protetor, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, 25 cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não substituído; 30 cada ocorrência de R^c e R^d pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, formila, acetila, oxo, tio, um grupo protetor, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, 35

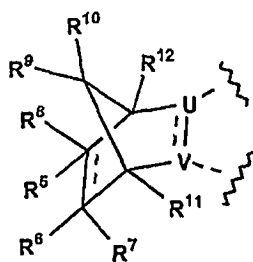
- substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não substituído;
- 10 cada ocorrência de B ser independentemente O, S ou NR^3 ;
 p e m são independentemente 0, 1 ou 2;
 A é



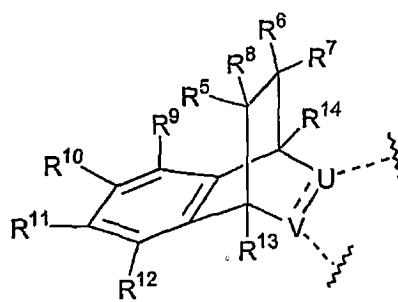
(a)



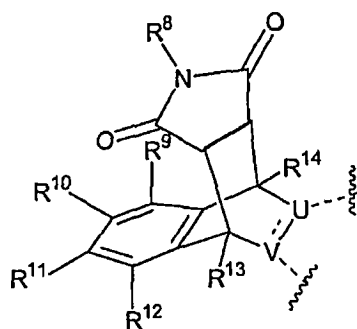
(b)



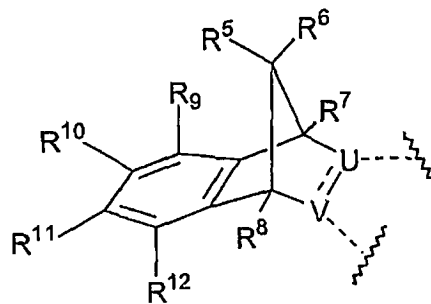
(c)



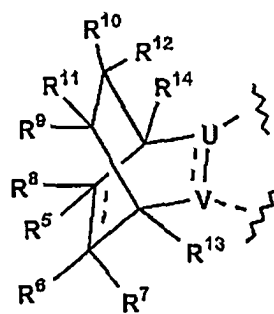
(d)



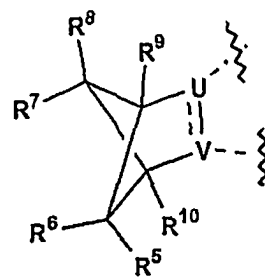
(e)



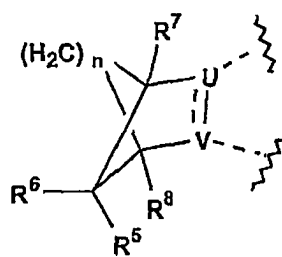
(f)



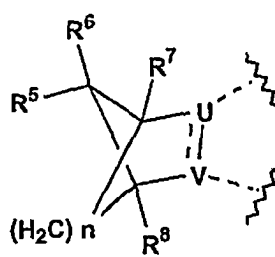
(g)



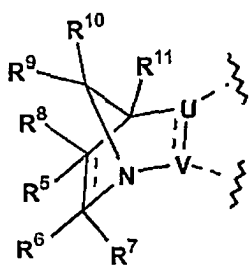
(h)



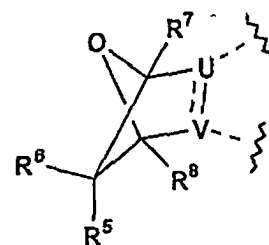
(i)



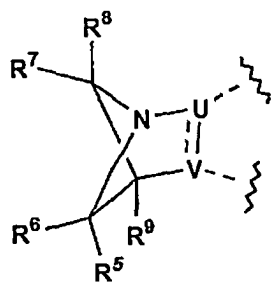
(j)



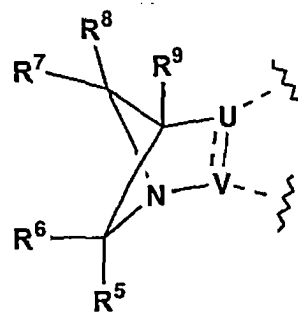
(k)



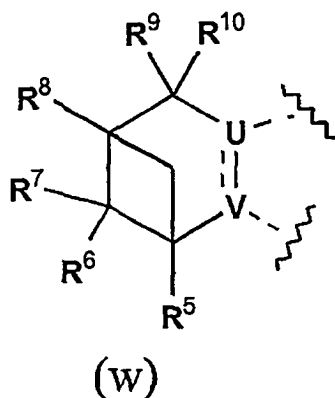
(l)



(m)



(n)



onde:

cada uma das linhas pontilhadas em A representa independentemente uma ligação dupla opcional;

- R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, e R¹⁴ são
- 5 independentemente hidrogênio, nitro, ciano, formila, acetila, halogênio, -OR¹⁵, -SR¹⁵, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído,
- 10 cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído
- 15 ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=B)-R¹⁵, -C(O)O-R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_m-R¹⁵, -S(O)_mNR¹⁵R¹⁶, ou um grupo protetor;
- 20 R⁵ e R⁶ podem ser unidos entre si para formar um anel mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 3 a 11 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos um heteroátomo selecionado de O, NR³ ou S;
- 25 R⁹ e R¹⁰ podem ser unidos entre si para formar um anel mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 3 a 11 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos um heteroátomo selecionado de O, NR³ ou S;

R^5 e R^9 podem ser unidos entre si para formar um anel mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 3 a 11 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos um heteroátomo selecionado de $)$, NR^3 ou S ;

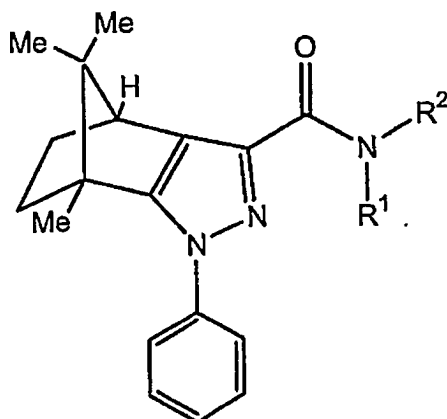
R^7 e R^{10} podem ser unidos entre si para formar um anel mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 3 a 11 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos um heteroátomo selecionado de $)$, NR^3 ou S ;

cada ocorrência de R^{15} e R^{16} pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, nitro, halo, ciano, $-OR^3$, $-SR^3$, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, hetroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-C(=B)-R^3$, $-C(O)O-R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-S(O)_m-R^3$, $-S(O)_m-NR^3R^4$ ou R^{15} e R^{16} , quando ligados a um átomo comum, podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode incluir opcionalmente pelo menos dois heteroáromos selecionados de O , NR^3 ou S sendo que R^3 e R^4 são definidos como acima;

n é 1, 2, 3, ou 4; e

a , b , c , d e e são números inteiros selecionados independentemente de 0 a 4,

com a ressalva que o composto não tenha a fórmula:



onde R^1 e R^2 são como definidos acima.

É preferido um composto de fórmula geral (1) onde U e V sejam C.

É adicionalmente preferido onde Y e X são N, e W é C.

- 5 É adicionalmente preferido onde B no grupo $-C(B)NR^1R^2$ é O.

É adicionalmente preferido onde R é hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído.

- 10 É adicionalmente preferido onde R é metila, fenila, 2-clorofenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-bromofenila, 4-bromofenila, 4-fluorofenila, 2,4-difluorofenila, 4-metilfenila, 4-metoxifenila, 2-(4-clorofenil)fenila ou 5-cloropiridin-2-ila.

- 15 É adicionalmente preferido onde R^1 é hidrogênio.

É adicionalmente preferido onde R^2 é alquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, grupo heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, ou NR^3R^4 .

- 25 É adicionalmente preferido onde R^2 é t-butila, n-pentila, ciclo pentila, cicloheila, adamantan-1-ila, 2-metiladamantan-2-ila, 3-hidroxi adamantan-1-ila, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-ila, 1-fenilciclopropila,

ciclohexilmetila, fenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-bromofenila, 2-metoxi fenila, 4-ter-butilfenila, 2,4-difluorofenil benzila, 2-clorobenzila, 4-clorobenzila, 2,4-diclorobenzila, 2-fluorobenzila, 4-fluorobenzila, 2,4-difluorobenzila, 2,6-difluorobenzila, 2-bromobenzila, 4-bromobenzila, 4-trifluorometilbenzila, 1-feniletila, 1-metil-1-feniletila, 2-feniletila, 1-(2-clorofenil)etila, 2-(4-fluorofenil)etila, 1-fenilpropila, 1-etil-1-fenilpropila, 1-(2-clorofenil)1-metiletila, feniletanoato
 10 de metila, 2-hidroxi-1-feniletila, piperidinila, morfolinila, piridinila, 1,2,4-triazol-4-ila, 2-piridilmetila, 3-piridilmetila ou 4-piridilmetila.

É adicionalmente preferido onde R^1 e R^2 são unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de
 15 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S.

É adicionalmente preferido onde R^1 e R^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam
 20 piperidin-1-ila ou morfolinila (p.ex., morfolin-1-ila).

É adicionalmente preferido onde R^2 é NR^3R^4 ; sendo que cada ocorrência de R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído ou grupo heterocíclico substituído ou não substituído ou R^3 e R^4 podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o
 25 qual pode incluir opcionalmente pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S.

É adicionalmente preferido onde R^3 é hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído ou cicloalquila substituído ou não substituído.
 35 substituído.

É adicionalmente preferido onde R^3 é metila, fenila ou ciclohexila.

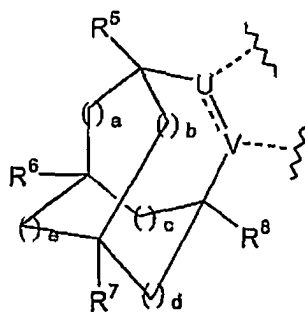
É adicionalmente preferido onde R^4 é selecionado de arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído ou cicloalquila substituído ou não substituído.

5 É adicionalmente preferido onde R^4 é fenila, 2-clorofenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 2-bromofenila, 3-cloropiridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila
10 ou ciclohexila.

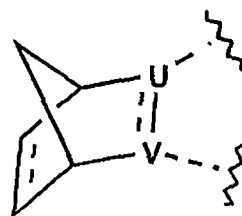
É adicionalmente preferido onde R^2 é $-NR^3R^4$, sendo que R^3 e R^4 são unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos
15 dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S.

É adicionalmente preferido onde R^3 e R^4 são unidos entre si para formar piperidin-1-ila ou morfonil-4-ila.

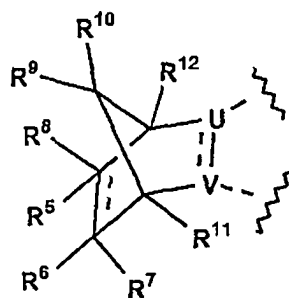
É adicionalmente preferido onde A é:



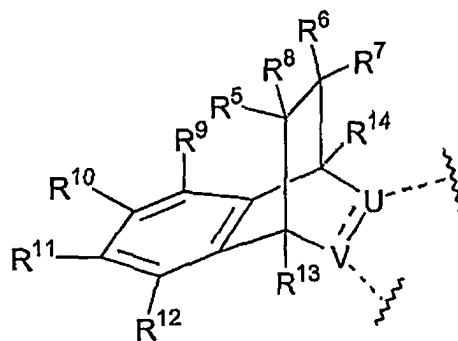
(a)



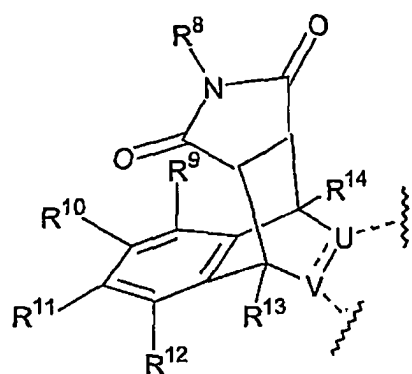
(b)



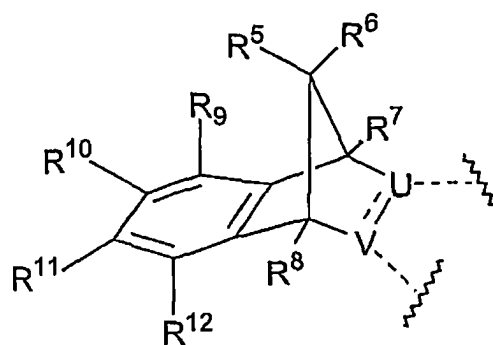
(c)



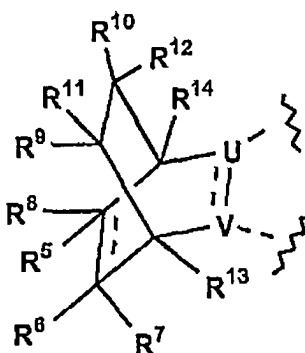
(d)



(e)



(f)



(g)

onde:

R^5 a R^{14} são independentemente hidrogênio ou metila; e R^8 é fenila substituído ou não substituído.

Adicionalmente preferido é onde R^8 é 4-clorofenila.

5 Adicionalmente preferido é onde $a = b = c = d = e = 1$.

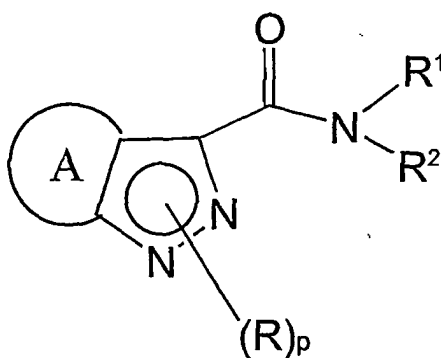
Mais preferivelmente, U e V são C, X e Y são N, W é $-C(O)NR^1R^2$.

É adicionalmente preferido $p = 1$.

De acordo com uma configuração, quando A é 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano e p é 1, então R não representa fenila não substituído.

De acordo com uma configuração preferida, Y é N, U é C, um de W, V, e X é N e os dois restantes são C, B no grupo $-C(B)NR^1R^2$ é O, e A, R, R^1 , e R^2 são como definidos acima.

15 Uma outra configuração é um modulador de receptor de canabinóide de fórmula 1A,



(1A)

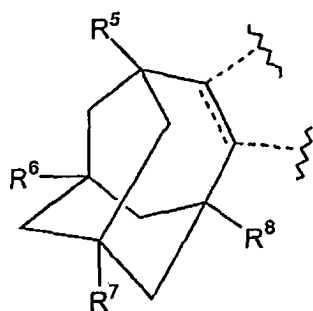
ou um análogo do mesmo, sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, tautômero do mesmo, regioisômero do mesmo, estereoisômero do mesmo, enantiômero do mesmo, diastereômero do mesmo, 5 polimorfo do mesmo, ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo,

onde

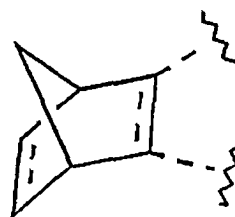
R, R¹ e R² podem ser iguais ou diferentes e são independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não 10 substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, grupo heteroarila substituído ou não 15 substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não substituído ou R¹ e R² podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode 20 opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR³ ou S ou NR³R⁴;

cada ocorrência de R³ e R⁴ pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, 25 heteroarila substituído ou não substituído ou grupo heterocíclico substituído ou não substituído ou R³ e R⁴ podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico substituído ou não substituído de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente

incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O,
 NR^3 ou S;
 p é 1; e
 A é

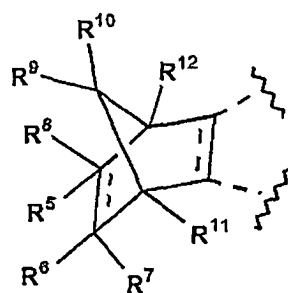


(a)

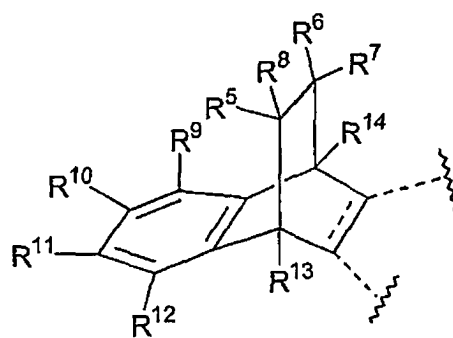


(b)

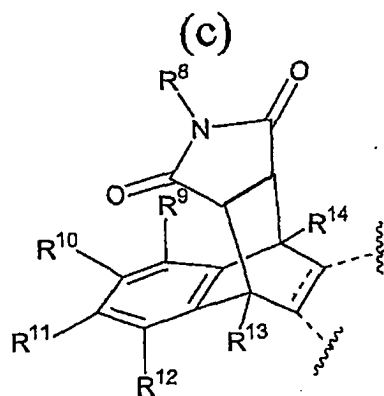
5



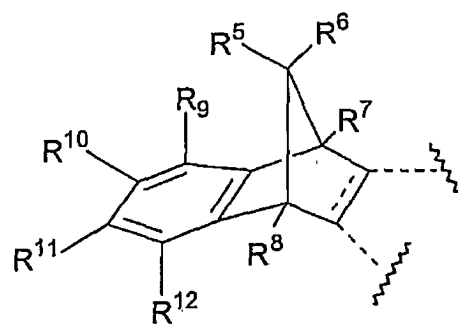
(c)



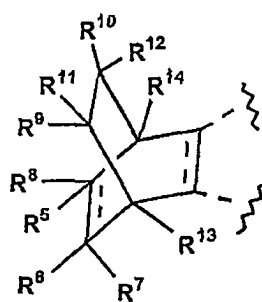
(d)



(e)



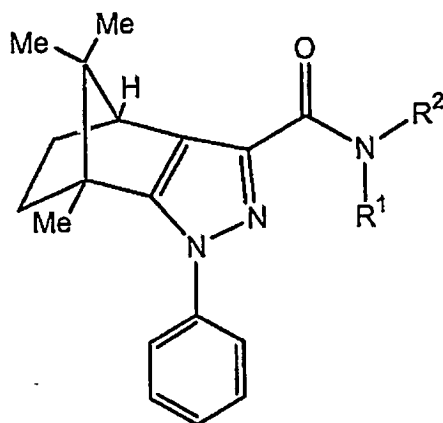
(f)



(g)

onde:

cada uma das linhas pontilhadas em A representa independentemente uma ligação dupla opcional, e cada ocorrência de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} é igual ou diferente e selecionada de hidrogênio, alquila substituído ou não substituído ou arila substituído ou não substituído; com a ressalva que o modulador não tenha a fórmula:



onde R^1 e R^2 são como definidos acima.

De acordo com uma configuração, quando A é 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano e p é 1, então R não representa fenila não substituído.

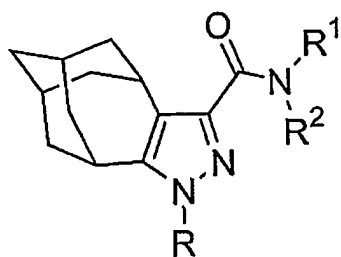
De acordo com uma configuração preferida, R é arila substituído ou não substituído.

É adicionalmente preferido onde R é arila substituído com halogênio, alquila substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído ou arila substituído ou não substituído.

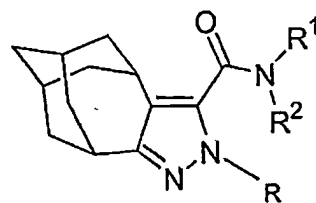
É adicionalmente preferido onde R é 2-clorofenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-bromofenila, 4-bromofenila, 4-fluorofenila, 2,4-difluorofenila, 4-metilfenila, 4-metoxifenila ou 2-(4-clorofenil)fenila.

É adicionalmente preferido onde R é 2,4-diclorofenila ou 2,4-difluorofenila.

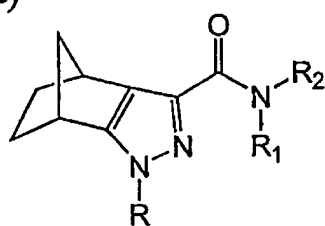
Uma outra configuração preferida é um modulador de receptor de canabinóide de Fórmula 1(a) a 1(g).



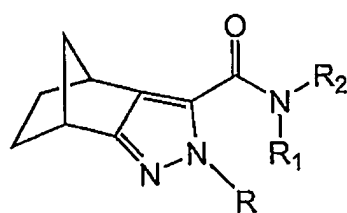
1(a)



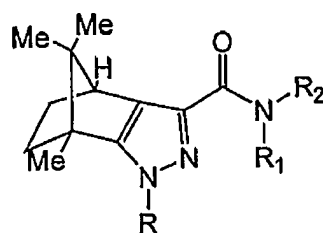
1(aa)



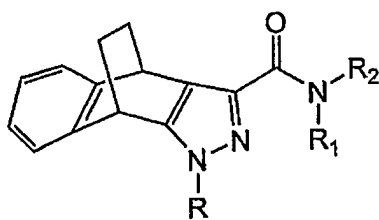
1(b)



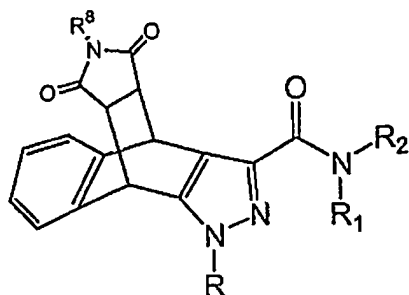
1(bb)



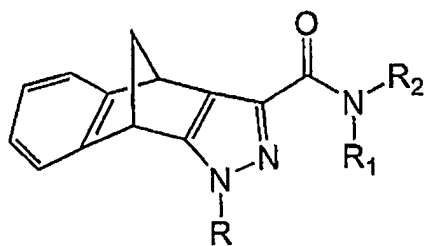
1(c)



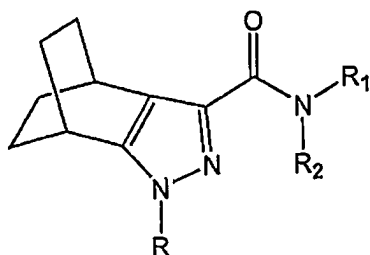
1(d)



1(e)



1(f)



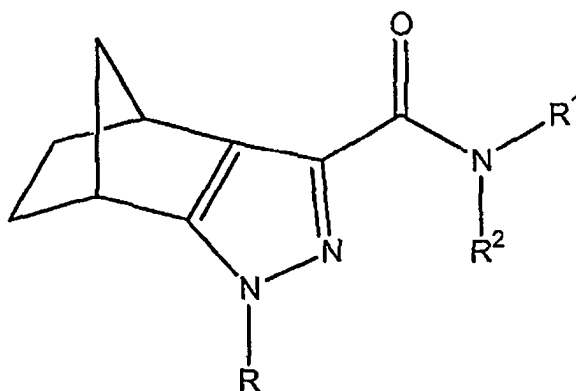
1(g)

onde R, R¹, R² e R³ são como definidos acima e R na fórmula 1(c) é fenila não substituído.

De acordo com uma configuração preferida, R é um grupo fenila substituído com pelo menos um átomo de halogênio.

5 Mais preferivelmente, R é um grupo fenila substituído com um ou dois átomos de halogênio (p.ex., 2,4-difluorofenila ou 2,4-diclorofenila).

Ainda uma outra configuração é um agonista seletivo de CB2 (isto é, um agonista de CB2 que não inibe
10 substancialmente ou ativa o receptor CB1) tendo a fórmula:



1(b)

onde R, R¹, e R² são como definidos acima. R é preferivelmente um arila substituído ou não substituído, mais preferivelmente fenila substituído ou não
15 substituído, e ainda mais preferivelmente um fenila substituído. Ainda mais desejavelmente, R é um grupo fenila substituído com um ou dois átomos de halogênio (p.ex., 2,4-difluorofenila ou 2,4-diclorofenila). Estes compostos são particularmente úteis no tratamento de

distúrbios mediados agonizando o receptor CB2, incluindo, mas não limitados a, doenças oftálmicas, distúrbios respiratórios, distúrbios imune (tais como distúrbios auto-imunes), inflamação, dor (tal como dor neuropática) e síndromes relacionadas com neurodegenerativas. Conseqüentemente, a presente invenção também inclui métodos para tratar qualquer destes distúrbios em um sujeito necessitando o mesmo administrando uma quantidade terapêuticamente efetiva de um ou mais compostos de fórmula 1(b).

Compostos representativos da presente invenção listados abaixo são de natureza ilustrativa e não limitam o escopo da invenção.

101. N(7)-Piperidino-5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
102. N(7)-Benzil-5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
103. N(7)-Morfolino-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
104. N(7)-(3-Piridilmetil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
105. N(7)-(4-Piridilmetil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
106. N(7)-Ciclohexil-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
107. N(7)-(N-ciclohexil-N-metilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
108. N(7)-Ciclohexilmetil-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,

109. N(7) - (Adamantan-1-il) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-
dieno-7-carboxamida,
110. N(7) - (1S,2endo-1,3,3-Trimetil-biciclo[2.2.1]hepta-2-
5 il) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-
dieno-7-carboxamida,
111. N(7) - (2-Clorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
10 dieno-7-carboxamida,
112. N(7) - (4-Clorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-
dieno-7-carboxamida,
113. N(7) - (4-Fluorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
15 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-
dieno-7-carboxamida,
114. N(7) - (2,4-Difluorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
dieno-7-carboxamida,
- 20 115. N(7) - (2,6-Difluorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
dieno-7-carboxamida,
116. N(7) - (4-Trifluorometilbenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
25 dieno-7-carboxamida,
117. N(7) - (1-Feniletiletil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
dieno-7-carboxamida,
118. N(7) - (R-1-Feniletiletil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
30 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
dieno-7-carboxamida,
119. N(7) - (1-Metil-1-feniletiletil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
dieno-7-carboxamida,
- 35 120. N(7) - (2-Piridilmetiletil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-
dieno-7-carboxamida,

121. N(7) - (N' -fenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 5 122. Hidrocloreto de N(7) - (N' -fenilamino) -5- (4-
clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 10 123. N(7) - (2-Clorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
124. Hidrocloreto de N(7) - (2-Clorofenilamino) -5- (4-
clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 15 125. N(7) - [(4-clorofenil) amino] -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-
7-carboxamida,
126. N(7) - (2,4-Diclorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 20 127. N(7) - [(2,4-Diclorofenil-N' -metilamino] -5- (4-
clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-
7-carboxamida,
- 25 128. Hidrocloreto de N(7) - [(2,4-Diclorofenil-N' -
metilamino] -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 30 129. N(7) - (2,4-Diclorofenil-N' -ciclohexilamino) -5- (4-
clorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-
4(8),6-dieno-7-carboxamida,
130. N(7) - (4-Fluorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 35 131. Hidrocloreto de N(7) - (4-Fluorofenilamino) -5- (4-
clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-

- dieno-7-carboxamida,
132. N(7) - (2,4-Difluorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 5 133. N(7) - (3-fluorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
134. N(7) - (3-Cloro-2-piridilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
10 dieno-7-carboxamida,
135. N(7) - (5-Cloro-2-piridilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
136. N(7) - (2-Feniletile) -5- (4-clorofenil) -5,6-
15 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-
dieno-7-carboxamida,
137. N(7) - (N',N'-Difenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
- 20 138. N7- [1- (2-Clorofenil)etil] -5- (4-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,
139. N(7) -Benzil-5- (4'-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-
25 dieno-7-carboxamida,
140. N(7) -Piperidino-5- (4'-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-
dieno-7-carboxamida,
141. 7- (4'-Clorofenil) -6,7-
30 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-5-
dien-5-il-piperidinometanona,
142. N(7) -Fenil-5- (4'-clorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-
dieno-7-carboxamida,
- 35 143. N(7) -Piperidino-5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
dieno-7-carboxamida,

144. N(7) - (Adamantan-1-il) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-dieno-7-carboxamida,
145. N(7) - (1S,2endo-1,3,3-Trimetil-biciclo[2.2.1]hepta-2-il) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-dieno-7-carboxamida,
146. N(7) - (S-1-feniletiletil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
147. N(7) - (R-1-feniletiletil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
148. N(7) - (1-Metil-1-feniletiletil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
149. N(7) - (2-Clorobenzil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
150. N(7) - (2,4-Diclorofenilamino) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
151. N(7) - [1- (2-Clorofenil) etiletil] -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
152. N(7) - [(S) -1-Fenilpropil] -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
153. N7- [1- (2-Clorofenil) -1-metiletiletil] -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-carboxamida,
154. Metil (2R) -2- [7- (2,4-difluorofenil) -6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,5-dien-5-ilcarboxamido] -2-feniletanoato,
155. Metil (2S) -2- [7- (2,4-difluorofenil) -6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,5-

- dien-5-ilcarboxamido]-2-feniletanoato,
156. N7-(3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 5 157. N(7)-(1-Metil-1-feniletil)-5-(4-fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
158. N(7)-(Adamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 10 158a. N7-(Adamantan-2-il)-5-(4-fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
159. N7-(1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il)-5-(4-fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 15 160. N(7)-Piperidino-5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 20 161. N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
162. N(7)-(2-Clorobenzil)-5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 25 163. N(7)-Piperidino-5-(4-metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 30 164. N7-(2-Clorobenzil)-5-(4-metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
165. N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(4-metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 35 166. N(7)-Piperidino-5-[(2-clorofenil)fenil]-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-

- dieno-7-carboxamida,
167. N(7) - [(2,4-Diclorofenil) amino] -5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 5 168. N(7) -Fenil-5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
169. N(7) -piperidino-5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 10 170. N(7) -Benzil-5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
171. N(7) -fenil-6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8)-5-dien-5-il-piperidinometanona,
- 15 172. N(7) - (4-Fluorobenzil) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 20 173. N(7) -Fenilamino-5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
174. N(7) - (2-Clorofenilamino) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 25 175. N(7) - (2,4-Diclorofenilamino) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
176. N(7) - (2-Bromofenilamino) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 30 177. N(7) - (N',N' -Difenilamino) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 35 178. N(7) - (2-Feniletile) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,

179. N(7)-Benzil-5-(2',4'-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
180. N(7)-piperidino-5-(2',4'-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
181. N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
182. N(7)-Benzil-5-(2'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
183. N(7)-ciclohexil-5-(2'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
184. N(7)-piperidino-5-(2'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
185. N7-(2-Clorobenzil)-5-(5-cloro-2-piridil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
186. N(7)-Benzil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
187. N(7)-piperidino-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
188. 6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-5-dien-5-il-piperidinometanona,
- 189a. N(7)-piperidino-6-metil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 189b. N(7)-piperidino-5-metil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 190a. N(7)-(1-metil-1-feniletil)-6-pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-

- 7-carboxamida,
- 190b. N(7) - (1-metil-1-feniletil) -5-pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 5 191. N(7) - [(1R)-2-Hidroxi-1-feniletil] -5-(2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 10 192. N(7) - [(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil] -5-(2,4-difluorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
201. N(3) -Piperidino-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 15 202. N(3) -Ciclohexil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
203. N(3) -Benzil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
204. N(3) -Fenilamino-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 20 205. N(3) -Piperidino-1-(2-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
206. N(3) -Ciclohexil-1-(2-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 25 207. N(3) -Benzil-1-(2-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
208. N(3) -Fenilamino-1-(2-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
209. N(3) -Piperidino-1-(4-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 30 210. 1-(4-Clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-il piperidino metanona,
211. N(3) -Ciclohexil-1-(4-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 35 212. N(3) -Ciclopentil-1-(4-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
213. N(3) - [(N-Ciclohexil-N-metil) amino] -1-(4-clorofenil) -

- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
214. N(3)-Fenil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 5 215. N(3)-(3-Clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
216. N(3)-(4-Clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
217. N(3)-(3-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 10 218. N(3)-(2-Metoxifenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
219. N(3)-(4-ter-Butilfenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 15 220. N(3)-Benzil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
221. N(3)-(2-Clorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
222. N(3)-(4-Clorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 20 223. N(3)-(2,4-Diclorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
224. N(3)-(2-Bromobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 25 225. N(3)-(4-Bromobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
226. N(3)-(4-Fluorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
227. N(3)-(4-Trifluorometilbenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 30 228. N(3)-Fenilamino-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
229. N(3)-[(4-Clorofenil) amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 35 230. N(3)-[(2,4-Diclorofenil) amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-

- carboxamida,
231. N(3) - [(3,4-Diclorofenil) amino] -1- (4-clorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
- 5 232. N(3) - [(2-Fluorofenil) amino] -1- (4-clorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
233. N(3) - [(3-Fluorofenil) amino] -1- (4-clorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
10 carboxamida,
234. N(3) - [(4-Fluorofenil) amino] -1- (4-clorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
235. N(3) - [(2,4-Difluorofenil) amino] -1- (4-clorofenil) -
15 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
236. N(3) - (N',N' -Difenilamino-1- (4-clorofenil) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
237. N(3) -Ciclohexil-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-
20 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
238. N(3) -Ciclohexilmetil-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
239. N(3) - (N,N-Diciclohexilamino) -1- (2,4-diclorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
25 carboxamida,
240. N(3) - (4H-1,2,4-triazol-4-il) -1- (2,4-diclorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
241. N(3) - (1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il) -1-
30 (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-
indazol-3-carboxamida,
242. N(3) - (Adamantan-1-il) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
243. N(3) - Fenil-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
35 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
244. N(3) - (2,4-Difluorofenil) -1- (2,4-diclorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-

- carboxamida,
245. N(3) - (2-Fluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
246. N(3) - (4-Fluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 5 247. N(3) - (2,4-Difluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
248. N(3) - (2,6-Difluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 10 249. N(3) - (2-Clorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
250. N(3) - (4-Clorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 15 251. N(3) - (2,4-Diclorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
252. N(3) - [S- (1-feniletil)] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 20 253. N(3) - [R- (1-feniletil)] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
254. N(3) - (2-feniletil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 25 255. N(3) - [2- (4-fluorofenil) etil] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
256. N(3) - Fenilamino-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 30 257. N(3) - [(2-Clorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
258. N(3) - [N- (2-Clorofenil) -N-metilamino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 35 259. N(3) - [(4-Clorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-

- carboxamida,
260. N(3) - [(2,4-Diclorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
- 5 261. N(3) - [(2,4-diclorofenil) -N-metilamino] -1- (2,4-
clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-
indazol-3-carboxamida,
262. N(3) - [(3,4-Diclorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
10 carboxamida,
263. N(3) - [(2-Bromofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
264. N(3) - [(2-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -
15 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
265. N(3) - [(2,4-Difluorofenil) amino] -1- (2,4-
diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-
indazol-3-carboxamida,
- 20 266. N(3) - [(3-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
267. N(3) - [(3-cloropiridin-2-il) amino] -1- (2,4-
diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-
25 indazol-3-carboxamida,
268. N(5) -piperidino-3- (2',4'-diclorofenil) -3,4-
diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
carboxamida;
269. N(5) -benzil-3- (2',4'-diclorofenil) -3,4-
30 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
carboxamida,
270. N(3) -Piperidino-1- (2-bromofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
271. N(3) -Ciclohexil-1- (2-bromofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
35 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
272. N(3) -Benzil-1- (2-bromofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

273. N(3)-Fenilamino-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
274. N(3)-Piperidino-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
275. N(3)-Ciclohexil-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
276. N(3)-Benzil-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 10 277. N(3)-Fenilamino-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
278. N(3)-[(2-Fluorofenil) amino]-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 15 279. N(3)-Ciclohexil-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
280. N(3)-Benzil-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
281. N5-(Adamantan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
- 20 282. N5-(1-Metil-1-feniletíl)-3-(4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
- 25 283. N5-(Adamantan-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
284. N(3)-Fenilamino-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 30 285. N(3)-Fenilamino-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
286. N(3)-[(2-Clorofenil) amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 35 287. N(3)-[(2-bromofenil) amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

288. N(3) - [(2-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-difluorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
289. N(3) -Piperidino-1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
5 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
290. N(3) -Ciclohexil-1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
291. N(3) - (Ciclohexilmetil) -1- (2,4-difluorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
10 carboxamida,
292. N(3) - [S- (1-Feniletil)] -1- (2,4-difluorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
293. N(3) - (R-1-feniletil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
15 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
294. N(3) - (1-Metil-1-feniletil) -1- (2,4-difluorofenil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
carboxamida,
295. N5- [1- (2-Clorofenil) -1-metiletil] -3- (2,4-
20 difluorofenil) -3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-
2(6),4-dieno-5-carboxamida,
296. N(3) - (1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il) -1-
(2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
metano-indazol-3-carboxamida,
- 25 297. N5- (2-Clorobenzil) -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
carboxamida,
298. N5- (4-Clorobenzil) -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
30 carboxamida,
299. N5- (1-Etil-1-fenilpropil) -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
carboxamida,
300. N5- [(1S) -1-Fenilpropil] -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
35 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
carboxamida,
301. Metil(2S) -2- [5- (2,4-difluorofenil) -4,5-

- diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]-2-feniletanoato,
302. N5-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
- 5 303. N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,,
304. (4R,7S)- ou (4S,7R) -N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 10 305. (4S,7R) ou (4R,7S) -N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
306. N5-n-Pentil-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
- 15 307. N5-(2,4-Diclorobenzil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
- 20 308. N5-(1-fenilciclopropil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
309. N5-(2-Adamantil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
- 25 310. N5-(2-Metil-2-adamantil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
311. N7-(3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 30 312. 4-[5-(2,4-Difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]morfolino,
- 35 313. N(3)-(ter-Pentil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
314. N(3)-Ciclopropanmetil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-

- tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
315. N(3)-Ciclobutil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
316. N(3)-(Tetrahidro-2H-4-piranmetil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 5 317. N(3)-Ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
318. N(3)-(4-metilpiperazino)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 10 319. Metil(2R)-2-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]-2-feniletanoato,
- 15 320. N(3)-[(1R)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
321. N(3)-(ter-Butil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 20 322. N(3)-(Tetrahidro-2-furanilmetil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
323. N(3)-(ter-Butil)-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 25 324. N(3)-(ter-Butil)-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
325. N(3)-(ter-Butil)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
326. Metil(2S)-2-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]-2-(4-fluorofenil)etanoato,
- 30 327. N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
328. N(3)-(4-Hidroxifenil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 35 329. N(3)-(ter-Butil)-1-(2-etoxi,4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

330. N(3) - (2-furilmetil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
331. N(3) - (2-tiofenometil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 5 332. N(3) - [(1S) -2-Hidroxi-1- (4-fluorofenil) etil] -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
333. Metil- (2S) -2- [5- (2,4-difluorofenil) -4,5-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}] deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido] -4-metilpentanoato,
- 10 334. N(3) - (Adamantan-1il) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 335a. N(3) - (ter-butil) -1- (4-fluorobenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 15 335b. N(3) - (ter-butil) -2- (4-fluorobenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 336a. N(3) - (ter-butil) -1- (4-metilbenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 336b. N(3) - (ter-butil) -2- (4-metilbenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 20 337. N(3) - (2-hidroxi-etil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
338. N(3) - (Tieniletil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 25 339. N(3) - (Isopropil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
340. N(3) - [(1S) -2-Metoxi-1-feniletil] -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 30 401. N(3) - Fenil-1- (2,4-diclorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
402. N(3) - [(2-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-Diclorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 35 403. N(3) - [(2,4-Difluorofenil) amino] -1- (2,4-Diclorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-

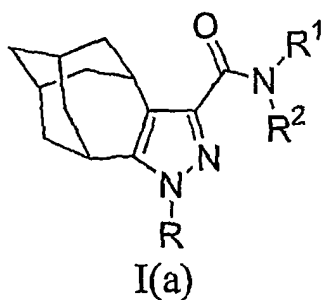
- 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
404. N(3) - [(3-cloropiridin-2-il) amino] -1- (2,4-Diclorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 5 405. N(3) - (Adamantan-1-il) -1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
406. N(3) - (1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il) -1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
- 10 407. N(3) - (1-Metil-1-feniletil) -1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
408. (4R,7S) -N(3) -ter-Butil-1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-metano-indazol-3-carboxamida,
- 15 409. Metil (2R) -2- [1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamido] -2-feniletanoato,
- 20 410. N(3) - [(1R) -2-Hidroxi-1-feniletil] -1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
411. (4S,7R) -N(3) -ter-Butil-1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-metano-indazol-3-carboxamida,
- 25 412. N(3) -pentil-1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-metano-indazol-3-carboxamida
501. N(12) -Benzil-10- (2,4-diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 30 502. N(12) -Piperidino-10- (2,4-diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
503. Hidrocloreto de N(12) -Piperidino-10- (2,4-diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 35

504. N(12) - [(N' -Ciclohexil-N' -metil) amino] -10- (2,4-diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 5 505. N(12) - {N' - [(2,4-Diclorofenil) -N' -metil] amino} -10- (2,4-diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 10 506. N(12) - (Adamantan-1il) -10- (2,4-diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 15 507. N12- (1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il) -10- (2,4-diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2(7),3,5,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
508. N12- (1-Metil-1-feniletil) -10- (2,4, diclorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 20 509. N12- (1-Metil-1-feniletil) -10- (2,4-difluorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 25 601. N(12) -Benzil-16- (4-clorofenil) -10- (2,4-diclorofenil) -15,17-dioxo-10,11,16-triazapentaciclo[6.5.5.0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 30 602. N(12) -Piperidino-16- (4-clorofenil) -10- (2,4-diclorofenil) -15,17-dioxo-10,11,16-triazapentaciclo[6.5.5.0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
701. N12-Benzil-10- (2,4-difluorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
- 35 702. N(12) -ter-Butil-10- (2,4-difluorofenil) -10,11-diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,

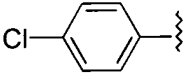
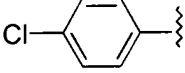
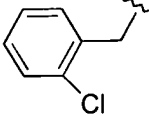
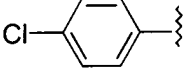
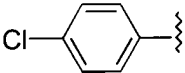
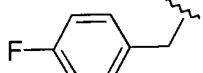
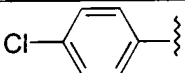
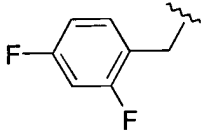
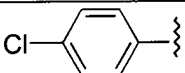
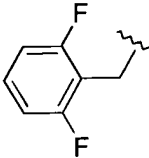
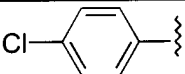
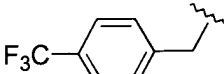
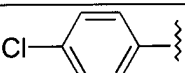
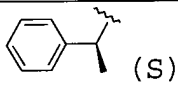
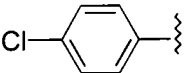
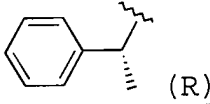
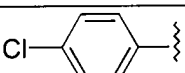
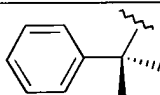
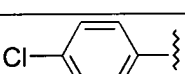
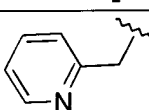
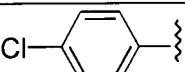
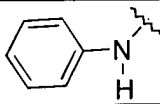
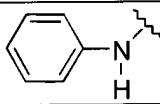
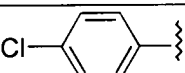
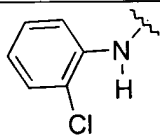
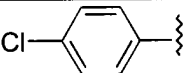
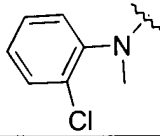
701. N12-(1-Metil-1-feniletil)-10-(2,4-difluorofenil)-
10,11-diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-
2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,

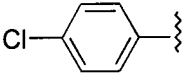
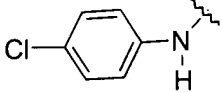
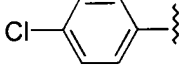
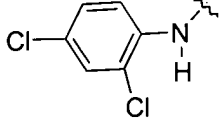
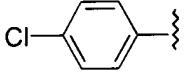
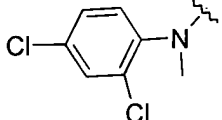
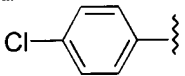
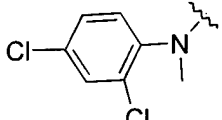
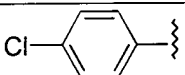
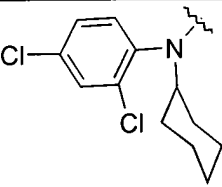
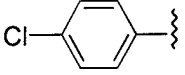
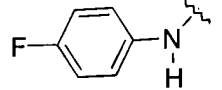
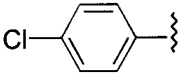
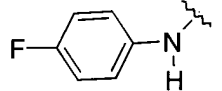
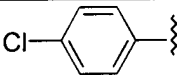
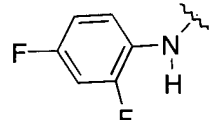
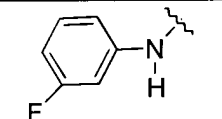
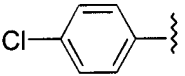
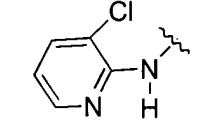
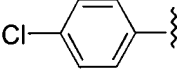
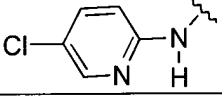
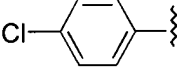
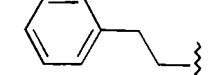
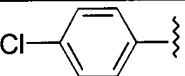
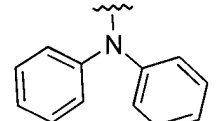
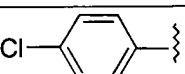
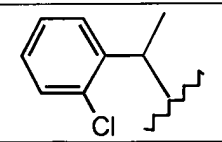
5 801. N5-(ter-Butil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-
diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-
carboxamida,

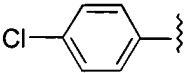
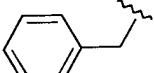
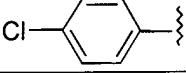
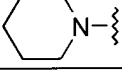
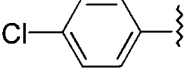
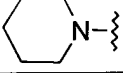
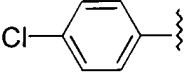
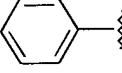
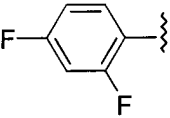
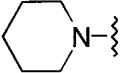
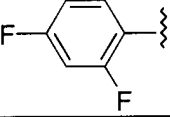
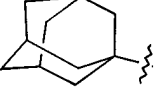
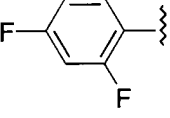
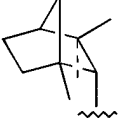
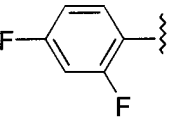
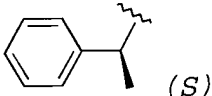
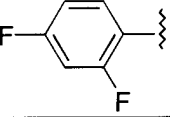
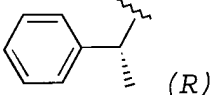
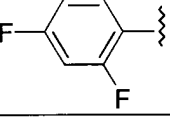
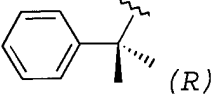
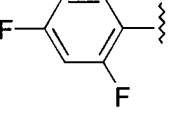
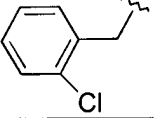
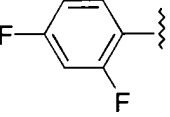
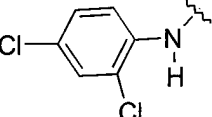
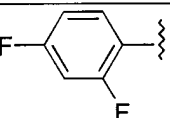
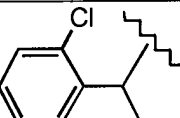
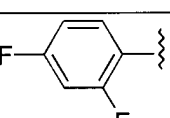
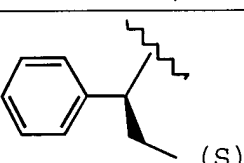
802. N(5)-(ter-Pentil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-
diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-
carboxamida.

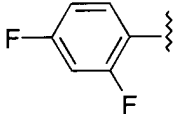
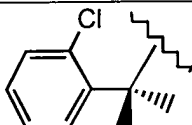
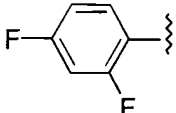
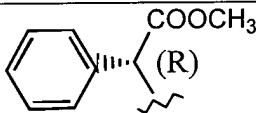
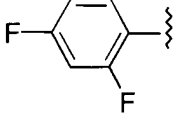
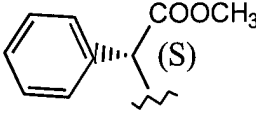
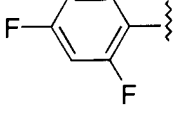
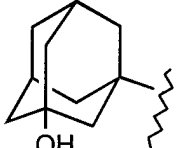
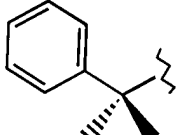
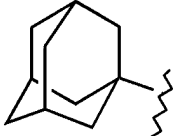
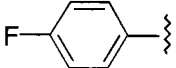
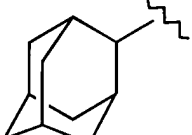
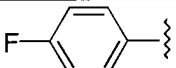
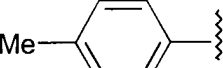
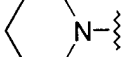
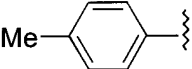
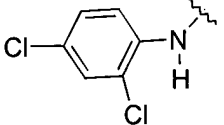
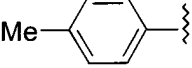
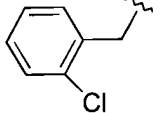
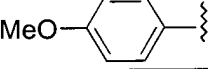
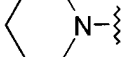
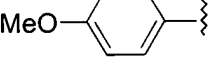
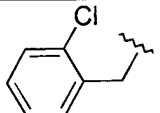


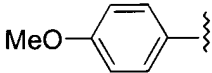
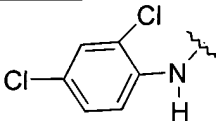
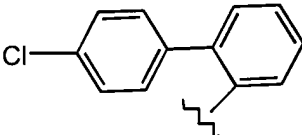
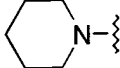
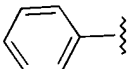
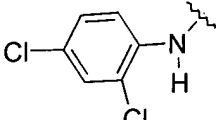
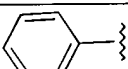
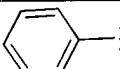
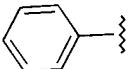
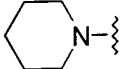
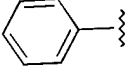
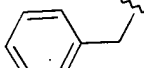
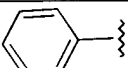
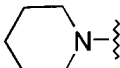
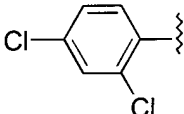
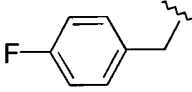
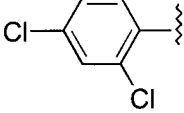
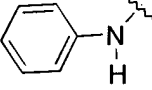
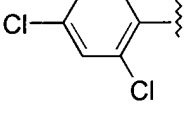
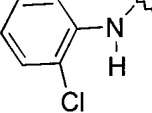
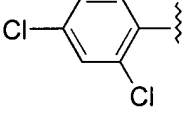
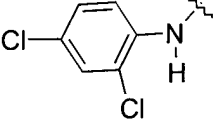
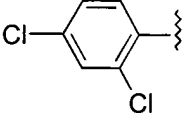
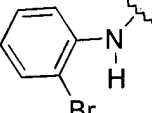
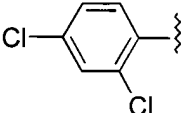
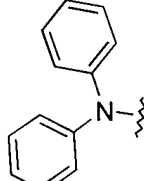
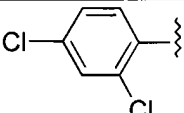
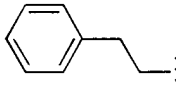
Exemplo N°	R	R ¹	R ²
101		H	
102		H	
103		H	
104		H	
105		H	
106		H	
107		H	
108		H	
109		H	

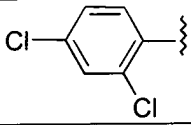
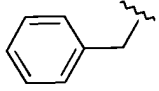
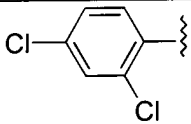
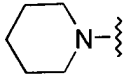
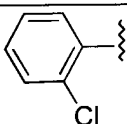
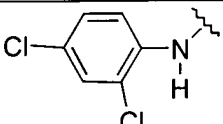
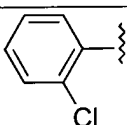
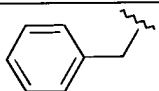
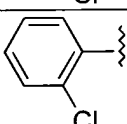
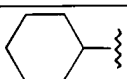
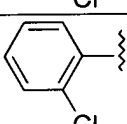
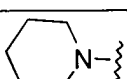
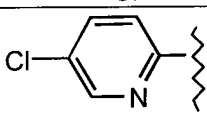
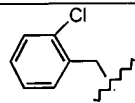
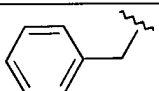
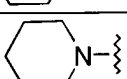
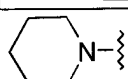
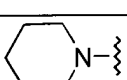
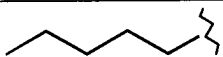
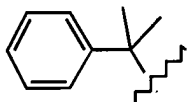
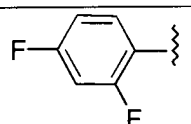
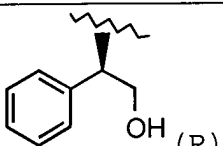
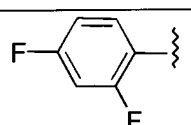
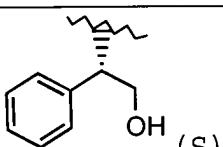
110		H	
111		H	
112		H	
113		H	
114		H	
115		H	
116		H	
117		H	
118		H	
119		H	
120		H	
121		H	
122*		H	
123		H	
124*		H	

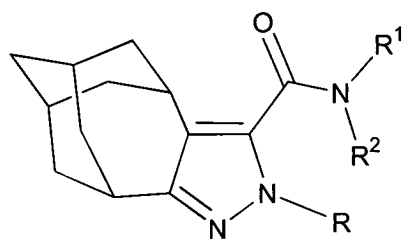
125		H	
126		H	
127		H	
128*		H	
129		H	
130		H	
131*		H	
132		H	
133		H	
134		H	
135		H	
136		H	
137		H	
138		H	

139		H	
140		H	
141			
142		H	
143		H	
144		H	
145		H	
146		H	
147		H	
148		H	
149		H	
150		H	
151		H	
152		H	

153		H	
154		H	
155		H	
156		H	
157		H	
158		H	
158a			
159		H	
160		H	
161		H	
162		H	
163		H	
164		H	

165		H	
166		H	
167		H	
168		H	
169		H	
170		H	
171			
172		H	
173		H	
174		H	
175		H	
176		H	
177		H	
178		H	

179		H	
180		H	
181		H	
182		H	
183		H	
184		H	
185		H	
186	H	H	
187	H	H	
188	H		
189b	CH ₃ 1	H	
190b		H	
191		H	
192		H	



I (aa)

Exemplo n°	R	R ₁	R ₂
189a	CH ₃	H	
190a		H	

* Indica sal de HCl

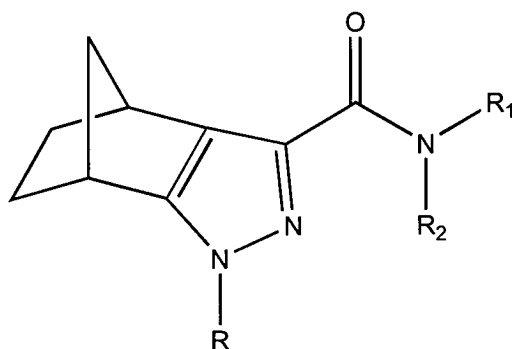
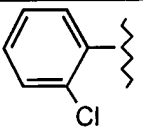
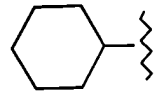
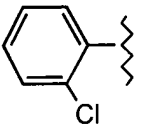
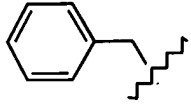
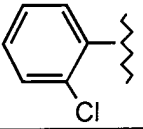
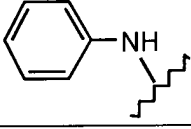
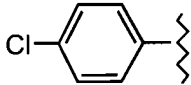
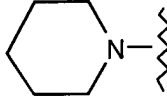
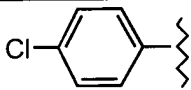
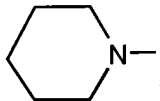
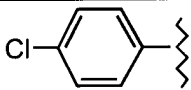
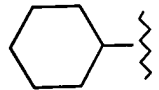
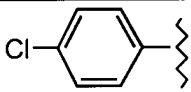
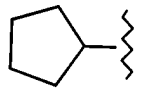
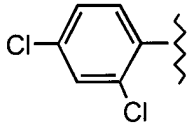
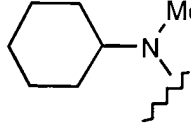
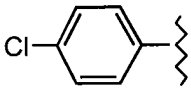
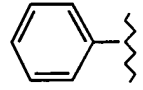
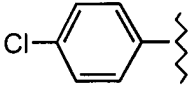
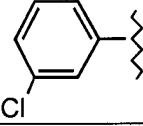
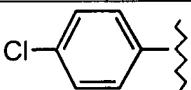
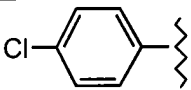
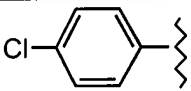
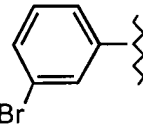
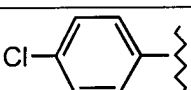
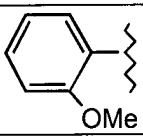
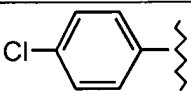
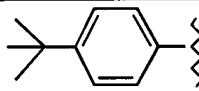
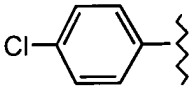
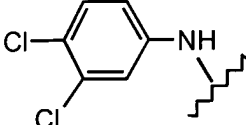
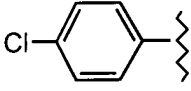
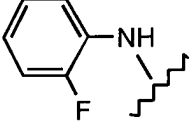
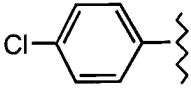
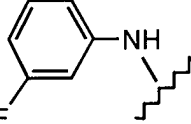
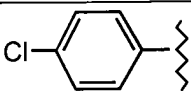
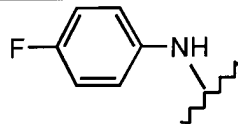
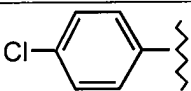
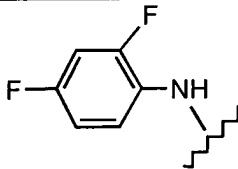
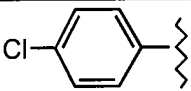
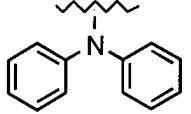
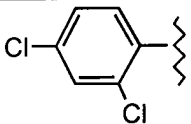
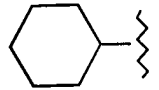
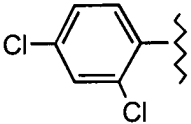
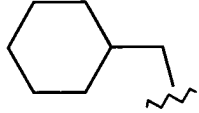
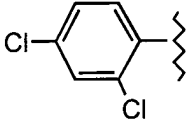
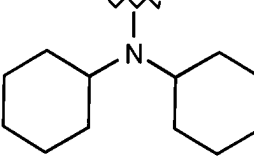
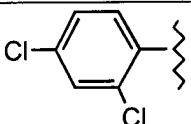
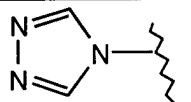
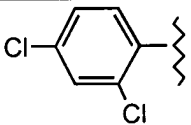
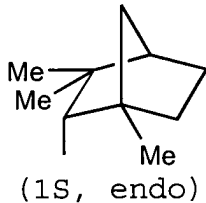


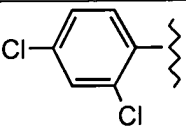
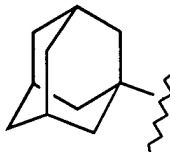
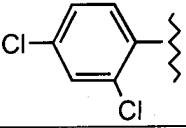
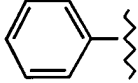
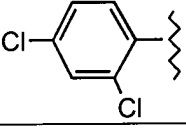
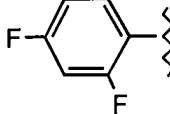
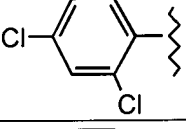
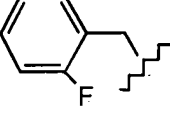
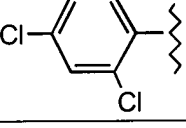
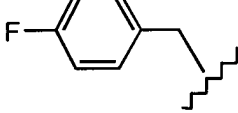
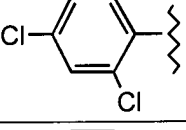
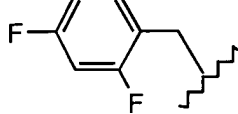
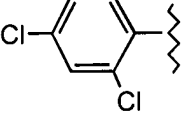
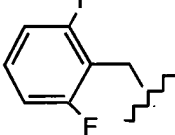
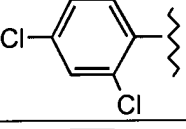
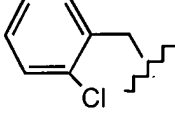
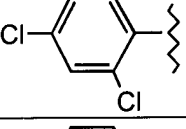
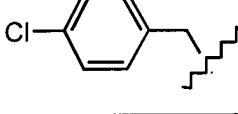
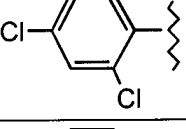
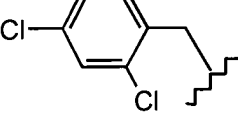
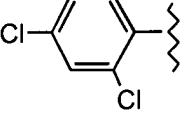
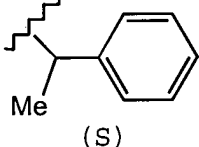
Tabela (1b)

Exemplo n°	R	R ₁	R ₂
201		H	
202		H	
203		H	
204		H	
205		H	

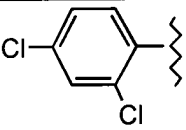
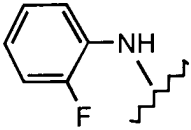
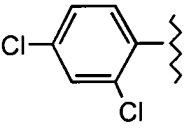
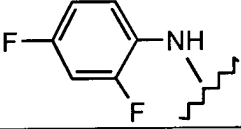
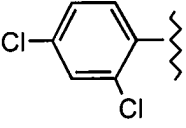
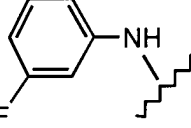
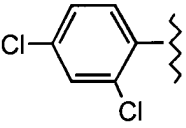
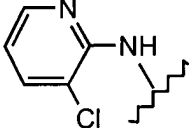
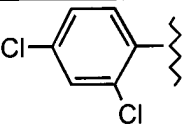
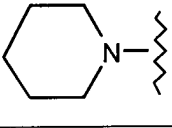
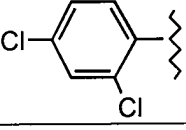
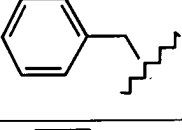
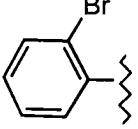
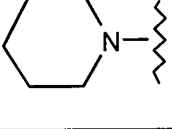
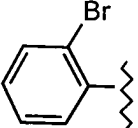
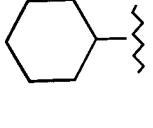
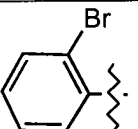
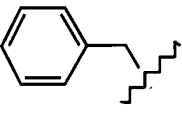
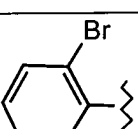
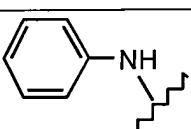
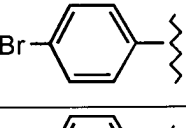
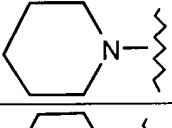
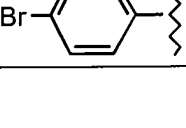
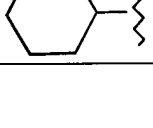
206		H	
207		H	
208		H	
209		H	
210			
211		H	
212		H	
213		H	
214		H	
215		H	
216		H	
217		H	
218		H	
219		H	

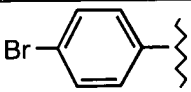
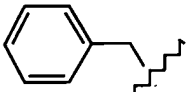
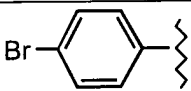
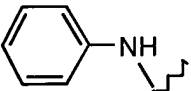
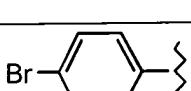
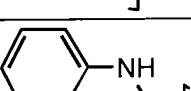
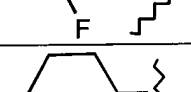
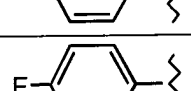
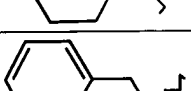
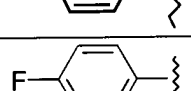
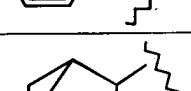
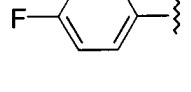
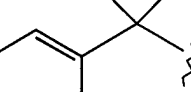
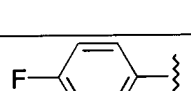
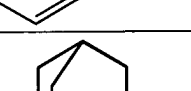
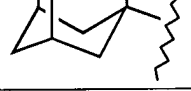
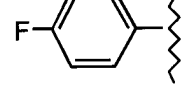
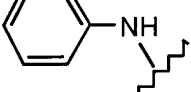
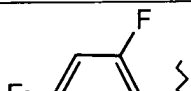
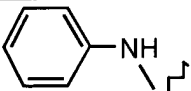
220		H	
221		H	
222		H	
223		H	
224		H	
225		H	
226		H	
227		H	
228		H	
229		H	
230		H	

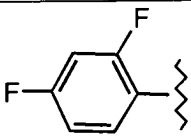
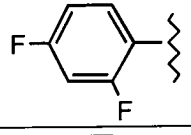
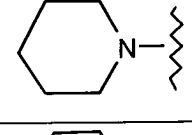
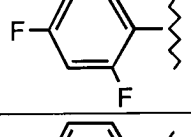
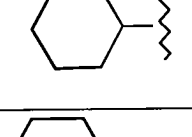
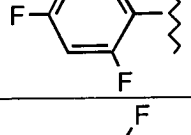
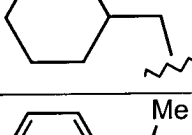
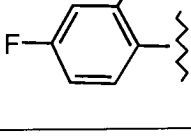
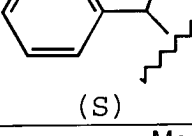
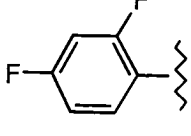
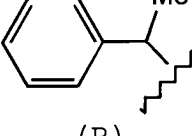
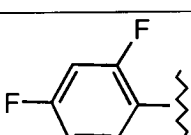
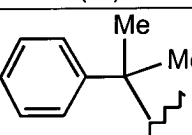
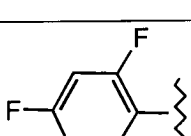
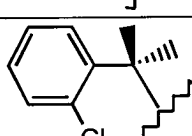
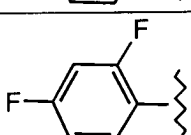
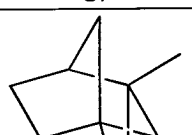
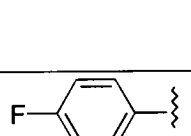
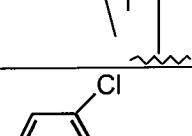
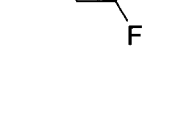
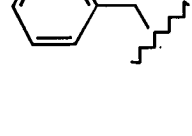
231		H	
232		H	
233		H	
234		H	
235		H	
236		H	
237		H	
238		H	
239		H	
240		H	
241		H	

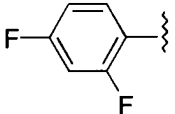
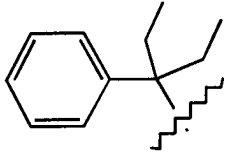
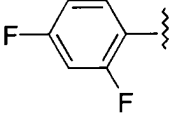
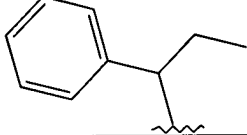
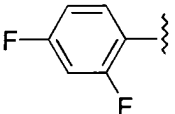
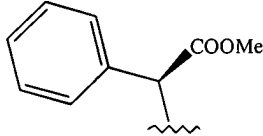
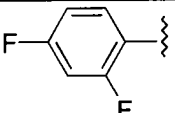
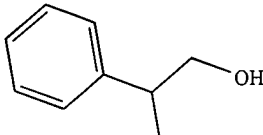
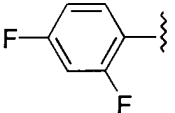
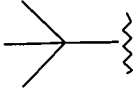
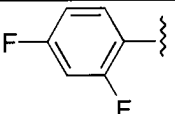
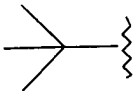
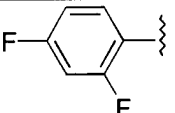
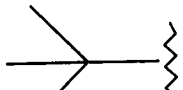
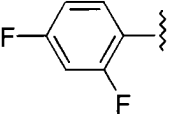
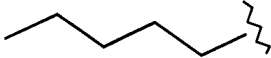
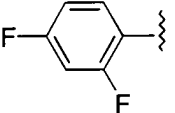
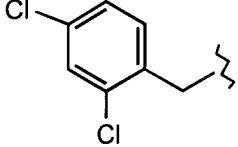
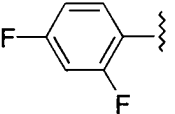
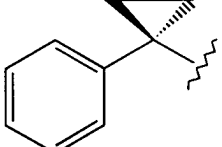
242		H	
243		H	
244		H	
245		H	
246		H	
247		H	
248		H	
249		H	
250		H	
251		H	
252		H	 (S)

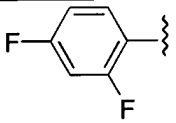
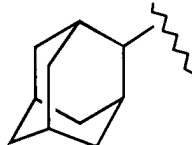
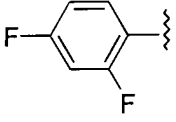
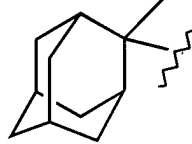
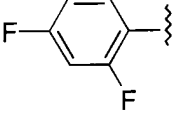
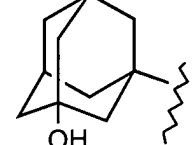
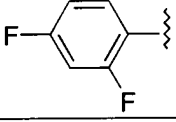
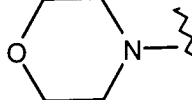
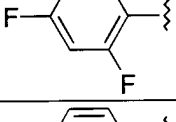
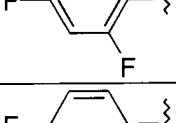
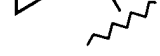
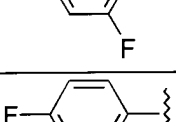
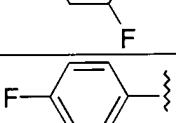
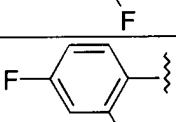
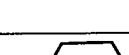
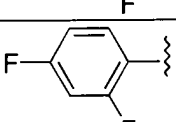
253		H	
254		H	
255		H	
256		H	
257		H	
258		H	
259		H	
260		H	
261		H	
262		H	
263		H	

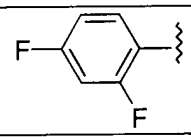
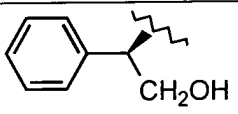
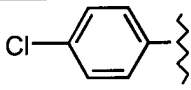
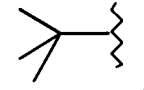
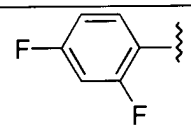
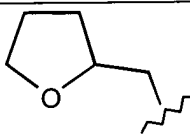
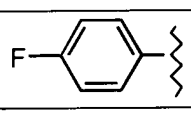
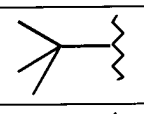
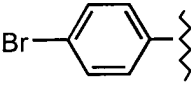
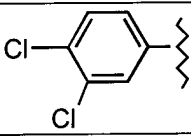
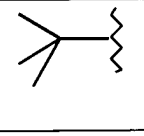
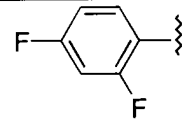
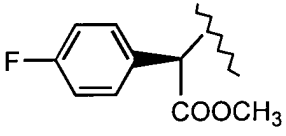
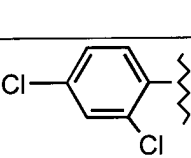
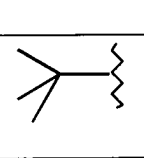
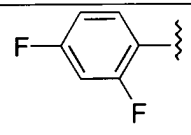
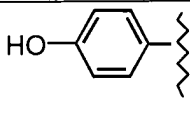
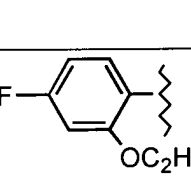
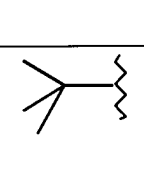
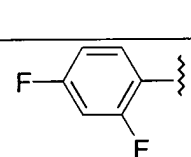
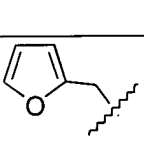
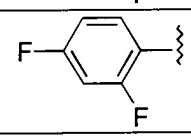
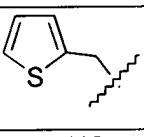
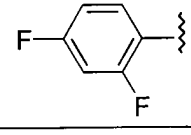
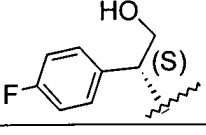
264		H	
265		H	
266		H	
267		H	
268		H	
269		H	
270		H	
271		H	
272		H	
273		H	
274		H	
275		H	

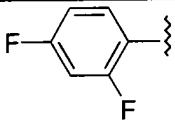
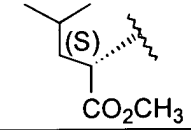
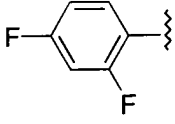
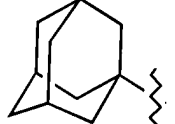
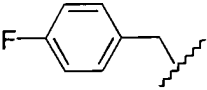
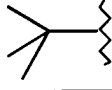
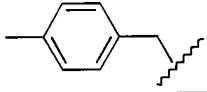
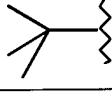
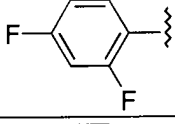
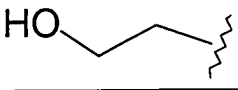
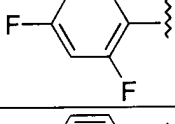
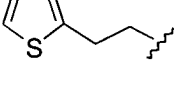
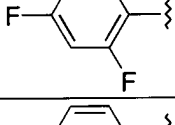
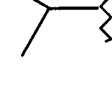
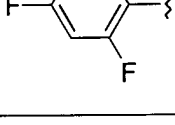
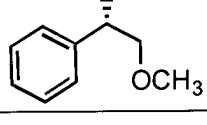
276		H	
277		H	
278		H	
279		H	
280		H	
281		H	
282		H	
283		H	
284		H	
285		H	
286		H	
287		H	

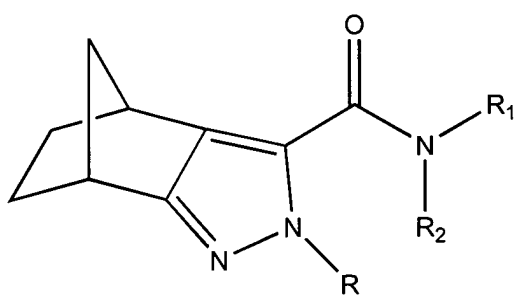
288		H	
289		H	
290		H	
291		H	
292		H	 (S)
293		H	 (R)
294		H	
295		H	
296		H	
297		H	
298		H	

299		H	
300		H	
301		H	
302		H	
303		H	
304		H	 (4R, 7S) ou (4S, 7R)
305		H	 (4S, 7R) ou (4R, 7S)
306		H	
307		H	
308		H	

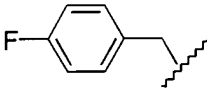
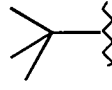
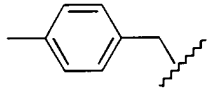
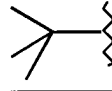
309		H	
310		H	
311		H	
312		H	
313		H	
314		H	
315		H	
316		H	
317		H	
318		H	
319		H	

320		H	
321		H	
322		H	
323		H	
324		H	
325		H	
326		H	
327		H	
328		H	
329		H	
330		H	
331		H	
332		H	

333		H	
334		H	
335 a		H	
336 a		H	
337		H	
338		H	
339		H	
340		H	



1 (bb)

Exemplo n°	R	R ₁	R ₂
335b		H	
336b		H	

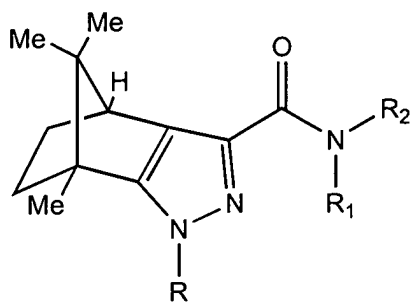
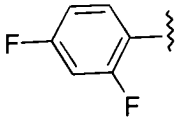
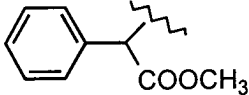
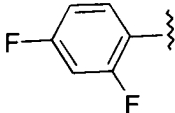
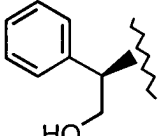
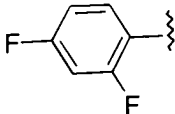
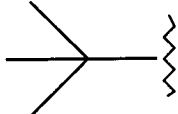
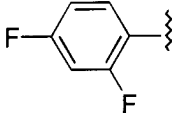
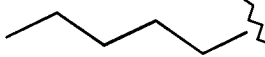


Tabela 1c

Exemplo n°	R	R ₁	R ₂
401		H	
402		H	
403		H	
404		H	
405		H	
406		H	
407		H	
408		H	

409		H	
410		H	
411		H	
412		H	

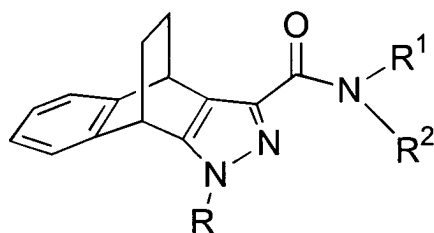
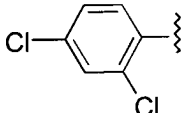
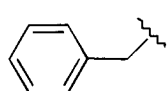
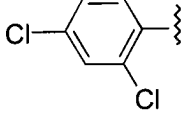
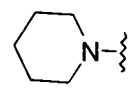
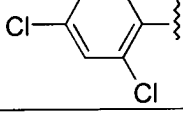
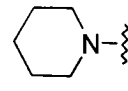
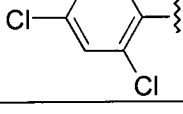
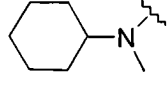
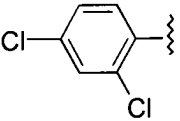
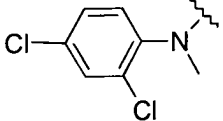
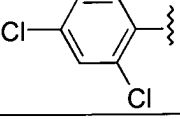
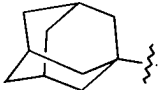
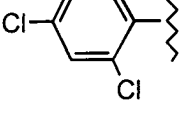
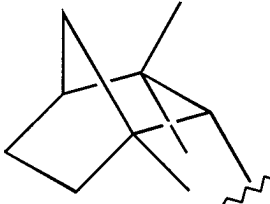
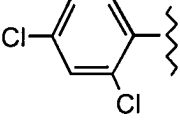
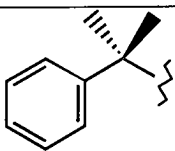
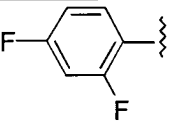
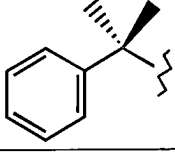


Tabela (1d)

Exemplo n°	R	R ₁	R ₂
501		H	
502		H	
503*		H	
504		H	

505		H	
506		H	
507		H	
508		H	
509		H	

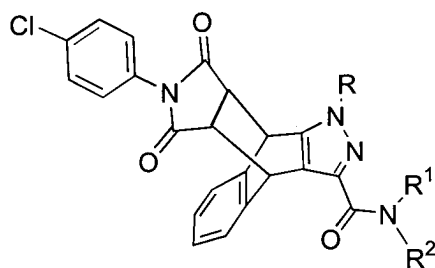
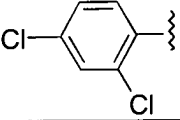
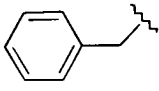
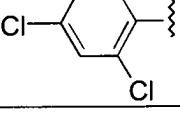
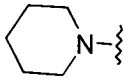


Tabela (1e)

Exemplo n°	R	R ₁	R ₂
601		H	
602		H	

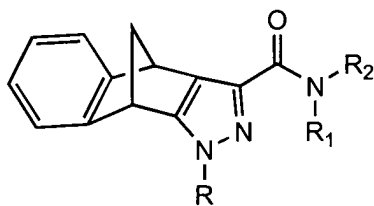


Tabela (1f)

Exemplo N°	R	R ¹	R ²
701		H	
702		H	
703		H	

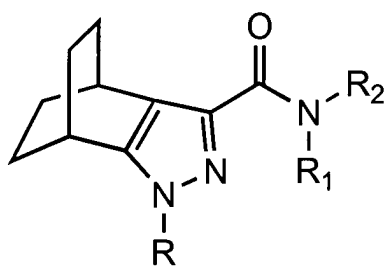


Tabela (1g)

Exemplo N°	R	R ¹	R ²
801		H	
802		H	

Outra configuração da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto da presente invenção e um excipiente farmacêuticamente aceitável (tal como um portador ou diluente farmacêuticamente aceitável). Preferivelmente a
5 composição farmacêutica compreende uma quantidade efetiva do(s) composto(s) da presente invenção.

Ainda outra invenção é um método para evitar, melhorar ou tratar uma doença, distúrbio ou síndrome mediada por
10 receptor de canabinóide (tal como uma doença, distúrbio ou síndrome mediada por interação com o receptor CB1 ou CB2) em um sujeito necessitando o mesmo compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção.

15 Tais condições incluem, mas não estão limitadas a, distúrbios de apetite, distúrbios de metabolismo, distúrbios de catabolismo, diabetes, obesidade, doenças oftálmicas, distúrbios relacionados com o social, distúrbios de humor, crises, abuso de substância,
20 distúrbios de aprendizado, distúrbios de cognição, distúrbios de memória, contração de órgão, espasmo muscular, distúrbios respiratórios, distúrbios e doenças, distúrbios da atividade locomotora, distúrbios de movimento, distúrbios imune (tais como distúrbios auto-
25 imune), inflamação, crescimento de células, síndromes relacionadas com dor e neurodegenerativas.

Uma condição preferida é dor, doenças oftálmicas, distúrbios respiratórios, distúrbios imune (tais como distúrbios auto-imune), inflamação, crescimento de
30 células, e síndromes relacionadas com neurodegenerativas.

Ainda outra configuração é um método para evitar, melhorar ou tratar um distúrbio de apetite, distúrbio relacionado com o social, síndrome, distúrbio ou doença relacionado com auto-imune ou inflamação, dor ou
35 neurodegenerativo, ou abuso de substância, em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da

presente invenção.

Ainda outra invenção é um método para evitar, melhorar ou tratar uma doença, distúrbio ou síndrome relacionada com o apetite, tal como obesidade, uma condição de sobrepeso, 5 anorexia, bulimia, caquexia, apetite desregulado, uma síndrome, distúrbio, doença ou sintoma relacionado com obesidade (incluindo, mas não limitado a, obesidade como um resultado de genética, dieta, volume de admissão de alimento, síndrome, distúrbio ou doença metabólica, 10 distúrbio ou doença hipotálmico, idade, distribuição de massa adiposa anormal, distribuição de compartimento de adipose anormal, um distúrbio de alimentação compulsiva, ou um distúrbio motivacional que inclui o desejo de consumir açúcares, carboidratos, álcoois ou drogas ou 15 qualquer ingrediente com valor hedônico, e/ou atividade reduzida) em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção.

Ainda outra configuração é um método para evitar, 20 melhorar ou tratar uma doença, distúrbio ou síndrome relacionada com o social, incluindo, mas não limitada a, depressão e seus tipos, depressão bipolar, depressão unipolar, episódios depressivos maiores únicos ou recorrentes com ou sem características psicóticas, 25 características catatônicas, características melancólicas, características atípicas ou início de pós-parto, distúrbio afetiva sazonal, distúrbios dístimicos com início cedo ou tardio e com ou sem características atípicas, depressão neurótica e fobia social, demência 30 acompanhando depressão, ansiedade, psicose, distúrbios afetivos sociais, e/ou distúrbios cognitivos, em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção.

35 Ainda outra configuração é um método para evitar, melhorar ou tratar uma doença, distúrbio ou síndrome relacionada com auto-imune ou inflamação, incluindo, mas

não limitada a, psoríase, lúpus eritomatoso, doenças do tecido conectivo, síndrome de Sjögren, espondilartrite anquilosante, artrite reumatóide, artrite reacional, espondilartrite não diferenciada, doença de Behcet, 5 anemias hemolíticas auto-imunes, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, amiloses, rejeição de enxerto ou doenças afetando a linha de células do plasma, doenças alérgicas (tais como hipersensibilidade retardada ou imediata, rinite alérgica, dermatite de contato ou 10 conjutivite alérgica infecciosa parasítica), doenças virais ou bacterianas (tais como AIDS e meningite), doenças inflamatórias (tais como doenças das juntas incluindo, mas não limitadas a, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite, gota, vasculite, 15 doença de Crohn, doença inflamatória do intestino (IBD) e síndrome do intestino irritável (IBS)) e osteoporose em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da presente invenção.

20 Ainda outra invenção é um método para evitar, melhorar ou tratar dor ou uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com neurodegenerativa, incluindo, mas não limitada a, dor mediada por trajetória central e periférica, dor de ossos e juntas, dor associada com dor 25 de cabeça de enxaqueca, dor de câncer, dor dental, cólicas menstruais, dor de parto, dor crônica do tipo inflamatória, dor associada com alergias, artrite reumatóide, dermatite ou imunodeficiência, dor neuropática crônica (incluindo dor associada com 30 neuropatia diabética, ciática, dor lombar não específica, fibromialgia, e neuropatia relacionada com HIV), neuralgia pós herpética, neuralgia do trigêmeos, dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas, doença de Hodgkin, 35 miastenia grave, síndrome nefrótica, escleroderma e tireoidite, em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapêuticamente

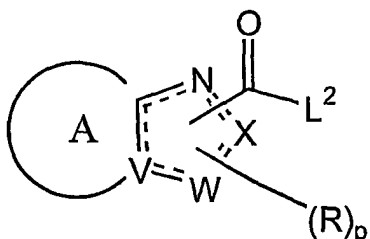
efetiva de um composto da presente invenção.

Ainda outro método é um método para evitar, melhorar ou tratar uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o abuso de substância incluindo, mas não limitada a, 5 abuso de drogas e supressão de drogas nos quais, por exemplo, a substância de abuso ou dependência é álcool, anfetaminas, substâncias similares a anfetaminas, cafeína, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, nicotina (e/ou produtos de fumo), abuso de 10 heroína, barbitúricos, fenciclidina (ou compostos similares a fenciclidina), sedativo-hipnóticos, benzodiazepinas, ou combinações de substâncias de abuso, em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapeuticamente efetiva de um 15 composto da presente invenção.

Ainda outra configuração é um método para reduzir ansiedade por fumo em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção.

Ainda outra configuração é um método para tratar dependência, vício, supressão de nicotina ou auxiliar a 20 parar ou diminuir o uso de fumo em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção. 25

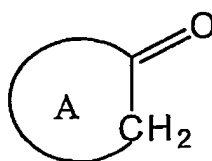
Ainda outra configuração é um método para preparar um composto de fórmula (1), onde Y é N, U é C, um de W, V, e X é N e os dois restantes são C, B é O, e A, R, R¹, R² e p são como definidos acima. O método inclui a etapa de 30 acoplar uma amina da fórmula HNR¹R² com um composto da fórmula:



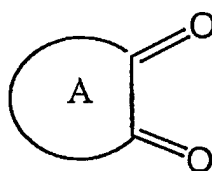
onde L^2 é um grupo partindo, para formar o composto de fórmula (1).

Ainda outra configuração é um método para preparar um composto de fórmula (1), onde W e Y são N, U, V, e X são
 5 C, B é O, e A, R, R^1 , R^2 e p são como definidos acima. O método inclui as etapas de:

(a) oxidar um composto de fórmula K.



K

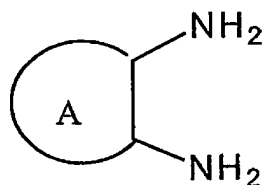


para produzir um composto de fórmula B:

10

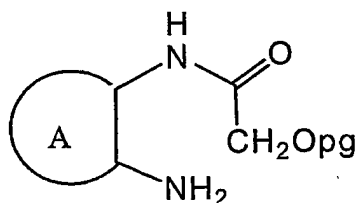
B

(b) submeter o composto de fórmula B a aminação reductiva para formar a diamina vicinal de fórmula C:



C

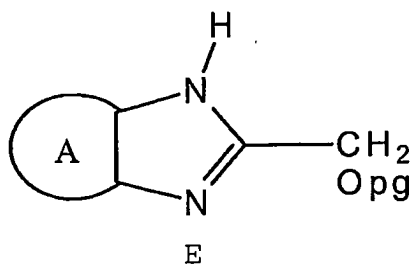
(c) monoacilar a diamina vicinal de fórmula C para formar
 15 uma mono N-acil diamina de fórmula D:



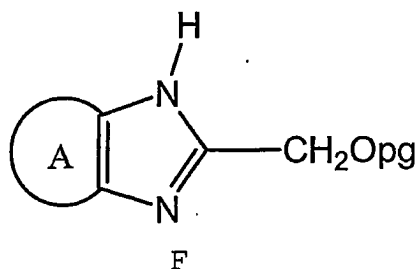
D

onde pg é um grupo protetor.

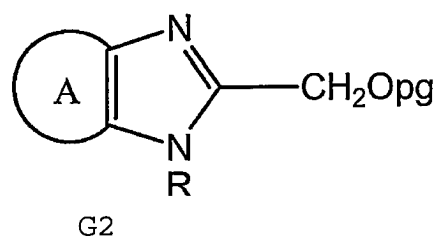
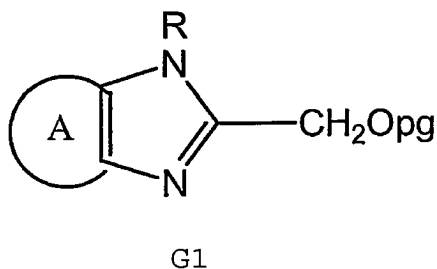
(d) submeter o composto de fórmula D a ciclização para formar um composto de fórmula E:



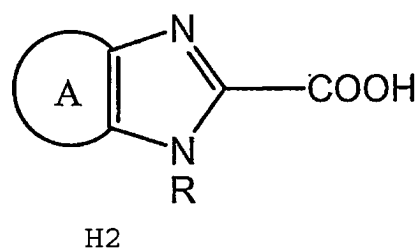
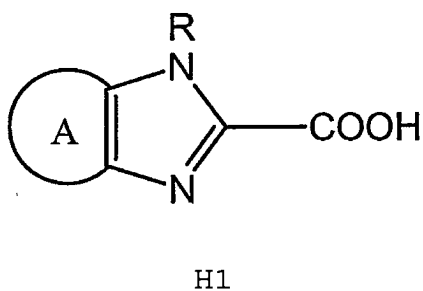
(e) desidrogenar o composto de fórmula E para formar um composto de fórmula F:



- 5 (f) derivar o composto de forma F para formar o composto G1, composto G2, ou uma mistura dos mesmos:



(g) hidrolizar o composto G1, composto G2, ou ambos para formar o composto H1, composto H2, ou ambos:

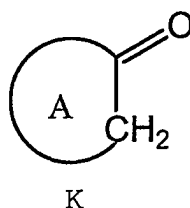


10

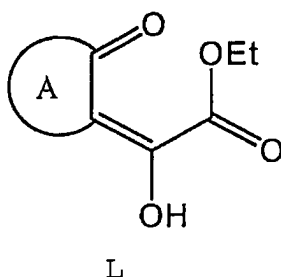
(h) acoplar uma amina da fórmula HNR^1R^2 com um composto H1, composto H2, ou ambos para formar o composto de fórmula (1).

Ainda outra configuração é um método para preparar um
 15 composto de fórmula (1), onde X e Y são N, U, V, e W são C, B é O, e A, R, R^1 , R^2 e p são como definidos acima. O método inclui as etapas de:

(a) desprotonar um composto de fórmula K:

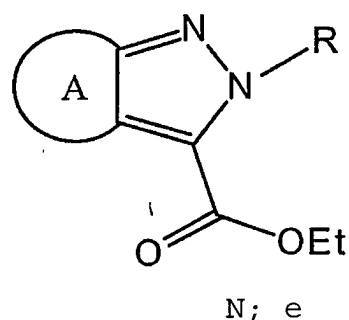
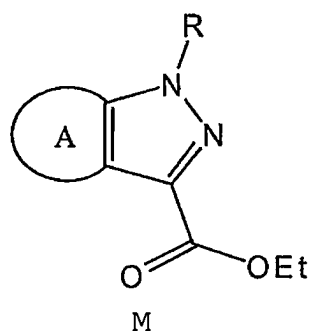


seguida pela acilação para produzir um composto de fórmula L:



5

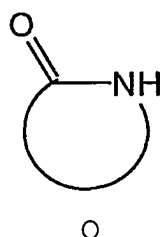
(b) reagir o composto de fórmula L com uma hidrazina tendo a fórmula $RNHNH_2$ para formar o composto M, composto N, ou ambos:



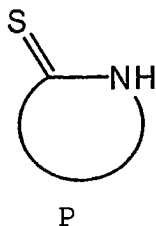
10 (c) hidrolizar e acoplar o composto M, composto N, ou ambos com uma amina da fórmula HNR^1R^2 para formar o composto de fórmula (1).

Ainda outra configuração é um método para preparar um composto de fórmula (1), onde V e Y são N, U, W, e X são
15 C, B é O, p é 0 ou 1, e A, R, R^1 e R^2 são como definidos acima. O método inclui as etapas de:

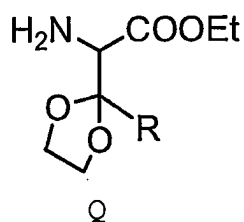
(a) converter um composto de fórmula O:



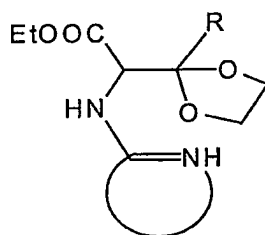
para um composto de fórmula P:



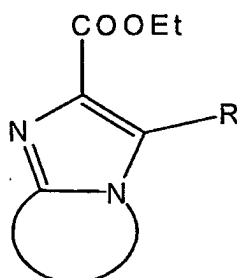
(b) acoplar o composto P com uma amina da fórmula Q:



5 para formar um composto de fórmula R:



(c) desproteger o composto de fórmula R seguida por condensação para formar um composto de fórmula S:



(d) hidrolizar e acoplar o composto de fórmula S com uma amina da fórmula HNR^1R^2 para formar o composto de fórmula

10 (1).

Descrição resumida dos desenhos

A figura 1 é um gráfico de barras da reversão percentual média de hiperalgesia neuropática ($\pm$ SEM) como medida pelo modelo de Seltzer (protocolo V) 0,5 e 1 hora após a
15 dosagem com veículo, 100 mg/kg de gabapentina, ou 0,01, 0,1, 0,3, ou 1 mg/kg do composto do Exemplo 294.

A figura 2 é um gráfico de barras da reversão percentual média de hiperalgia neuropática ($\pm$ SEM), como medida por

ferimento de restrição crônica a modelo de nervo ciático (protocolo VI) 0,5 e 1 hora após dosagem com veículo, 100 mg/kg de gabapentina, ou 0,1 mg/kg do composto do Exemplo 294.

- 5 A figura 3 é um gráfico de barras do percentual médio de analgesia possível máxima (MPE) ($\pm$ SEM) como medida pelo método de Tail-Flick (protocolo VII) 1, 3, 6, 12, e 18 horas após a dosagem com veículo, 3 mg/kg (i.p.) WIN 55212-2, ou 0,3, 1, ou 3 mg/kg (i.p.) do composto do
- 10 Exemplo 294.

Descrição detalhada da invenção

Definições

O termo "arila" refere-se a radicais aromáticos tendo 6 a 14 átomos de carbono tais como fenila, naftila, 15 tetrahidronaftila, indanila, e bifenila.

O termo "arilalquila" refere-se a um grupo arila como definido acima ligado diretamente a um grupo alquila como definido acima p.ex., $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

O termo "anel heterocíclico" refere-se a um radical de 20 anel de 3 a 15 membros estável o qual consiste de átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados de nitrogênio, fósforo, oxigênio e enxofre. Para os propósitos desta invenção, o radical de anel pode ser um sistema monocíclico, bicíclico ou tricíclico, o qual pode 25 incluir sistemas de anéis fundidos, em ponte ou espiro, e os átomos de nitrogênio, fósforo, carbono, oxigênio ou enxofre no radical de anel heterocíclico podem ser opcionalmente oxidados para vários estados de oxidação. Em adição, o átomos de nitrogênio pode ser opcionalmente 30 quaternizado; e o radical de anel pode ser parcialmente ou totalmente saturado (isto é, heterocíclico ou heteroarila). Exemplos de tais radicais de anel heterocíclico incluem, mas não estão limitados a: azetidinila, acridinila, benzodioxolila, benzofuranila, 35 carbazolila, cinolinila, dioxolanila, indolizinila, naftiridinila, perhidroazepinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, piridila,

pteridinila, purinila, quionazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinilnila, tetrazoila, imidazolila, tetrahidroisouinolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 5 2-oxoazepinila, azepinila pirrolila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, oxazolinila, oxasolidinila, triazolila, indanila, isoxazolila, isoxasolidinila, morfolinila, tiazolila, tiazolinila, tiazolinidinila, isotiazolila, 10 quinuclidinila, isotiazolidinila, indolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, octahidroindolila, octahidroisoindolila, quinolila, isoquinolila, decahidroisoquinolila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, benzooxazolila, furila, 15 tetrahidrofurila, tetrahidropiranila, tienila, benzotienila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinila sulfona, dioxafosfolanila, oxadiazolila, cromanila, e isocromanila. O radical de anel heterocíclico pode ser ligado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

O termo "heteroarila" refere-se a um radical de anel heterocíclico aromático. O radical de anel heteroarila pode ser ligado à estrutura principal em qualquer 25 heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

O termo "heteroarilalquila" refere-se a um radical de anel heteroarila ligado diretamente a um grupo alquila. O radical heteroarilalquila pode ser ligado à estrutura principal em qualquer átomo de carbono que resulte na 30 criação de uma estrutura estável.

O termo "heterociclila" refere-se a um radical de anel heterocíclico como definido acima. O radical de anel heterocíclico pode ser ligado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na 35 criação de uma estrutura estável.

O termo "heterociclilalquila" refere-se a um radical de

anel heterocíclico ligado diretamente a um grupo alquila. O radical heterociclilalquila pode ser ligado à estrutura principal em qualquer átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

5 O termo "alquila" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada consistindo unicamente de átomos de carbono e hidrogênio, não contendo insaturação, tendo de um a oito átomos de carbono, e o qual está ligado ao resto da molécula por uma ligação
10 simples, p.ex., metila, etila, n-propila, 1-metiletil (isopropila), n-butila, n-pentila, e 1,1-dimetiletil (t-butila).

O termo "alquenila" refere-se a um grupo de hidrocarboneto alifático contendo uma ligação dupla
15 carbono-carbono e o qual pode ter uma cadeia reta ou ramificada tendo 2 a cerca de 10 átomos de carbono, p.ex., etenila, 1-propenila, 2-propienil (alila), isopropenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, e 2-butenila. O termo "alquinil" refere-se a um radical hidrocarbila de
20 cadeia reta ou ramificada tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e tendo de 2 a cerca de 12 átomos de carbono (com radicais tendo de 2 a cerca de 10 átomos de carbono sendo preferidos), p.ex., etinila, propinila, e butinila.

25 O termo "alcoxi" denota um grupo alquila ligado via uma ligação de oxigênio ao resto da molécula. Exemplos representativos de tais grupos são $-OCH_3$ e $-OCH_5$.

O termo "cicloalquila" denota um sistema de anel mono ou multicíclico não aromático de 3 a cerca de 12 átomos de
30 carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, e ciclohexila. Exemplos de grupos cicloalquila multicíclicos incluem, mas não estão limitados a, grupos perhidronaftila, adamantila e norbonila, grupos cíclicos em ponte ou grupos
35 espirobicíclicos, p.ex., espiro(4,4)non-2-ila.

O termo "cicloalquilalquila" refere-se a um radical contendo anel cíclico, tendo de 3 a cerca de 8 átomos de

carbono, diretamente ligado a um grupo alquila. O grupo cicloalquila pode estar ligado à estrutura principal em qualquer átomo de carbono no grupo alquila que resulte na criação de uma estrutura estável. Exemplos não limitantes
 5 de tais grupos incluem ciclopropilmetila, ciclobutiletila, e ciclopentiletila.

O termo "cicloalquilarila" refere-se a um radical contendo anel cíclico, tendo de 3 a cerca de 8 átomos de carbono, ligado diretamente a qualquer grupo arila.
 10 Exemplos não limitantes de tais grupos incluem fenilciclopropila, fenilciclobutila e fenilciclopentila.

O termo "cicloalquenila" refere-se a um radical contendo anel cíclico tendo de 3 a cerca de 8 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, tal
 15 como ciclopropenila, ciclobutenila, e ciclopentenila.

A menos que especificado ao contrário, o termo "substituído" como usado aqui se refere à substituição com qualquer um ou qualquer combinação dos seguintes substituintes: hidroxí, halogênio, carboxila, ciano,
 20 nitro, oxo (=O), tio (=S), alquila substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído,
 25 cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, anel heterociclilalquila substituído ou não substituído,
 30 heteroarilalquila substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, guanidina substancialmente, $-COOR_x$, $-C(O)R_x$, $-C(S)R_x$, $-C(O)NR_xR_y$, $-C(O)ONR_xR_y$, $-NR_xCONR_yR_z$, $-N(R_x)SOR_y$, $-(=N-N(R_x)R_y)$, $-NR_xC(O)OR_y$, $-NR_xR_y$, $-NR_xC(O)R_y$, $-NR_xC(S)R_y$, $-NR_xC(S)R_yR_z$, $-SONR_xR_y$, $-SO_2NR_xR_y$, $-OR_x$, $-OR_xC(O)NR_yR_z$, $-OR_xC(O)OR_y$, $-OC(O)R_x$, $-OC(O)NR_xR_y$, $-R_xNR_yC(O)R_z$, $-R_xOR_y$, $-RC(O)OR_y$, $-R_xC(O)NR_yR_z$, $-R_xC(O)R_y$, $-R_xOC(O)R_y$, $-SR_x$, $-SOR_x$, $-SO_2R_x$, e -

ONO₂, sendo que R_x, R_y e R_z são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, anel heterociclilalquila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, ou anel heterocíclico substituído ou não substituído. De acordo com uma configuração, os substituintes nos grupos "substituídos" mencionados anteriormente não podem ser adicionalmente substituídos. Por exemplo, quando o substituinte ou "substituído com alquila" é "substituído com arila" o substituinte no "substituído com arila" não pode ser "substituído com alquenila".

O termo "grupo protetor" ou PG refere-se a um substituinte que é empregado para bloquear ou proteger uma particular funcionalidade. Outros grupos funcionais no composto podem permanecer ativos. Por exemplo, um "grupo protetor de amino" é um substituinte ligado a um grupo amino que bloqueia ou protege a funcionalidade amino no composto. Grupos protetores de amino adequados incluem, mas não estão limitados a, acetila, trifluoroacetila, t-butoxicarbonila (BOC), benziloxicarbonila (CBz) e 9-fluorenilmetilenoxicarbonila (Fmoc). Similarmente, um "grupo protetor de hidróxi" se refere a um substituinte de um grupo hidróxi que bloqueia ou protege a funcionalidade hidróxi. Grupos protetores de hidróxi adequados incluem, mas não estão limitados a, acetila e silila. Um "grupo protetor de carboxi" refere-se a um substituinte do grupo carboxi que bloqueia ou protege a funcionalidade carboxi. Grupos protetores de carboxi adequados incluem, mas não estão limitados a, -

CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, 2-(p-toluenosulfonil)etila, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etila, 2-(difenilfosfino)-etila, e nitroetila. Para uma descrição geral de grupos
 5 protetores e seu uso, veja T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos protetores em síntese orgânica], John Wiley & Sons, Nova York, 1991.

O termo "receptor de canabinóide" refere-se a qualquer um dos subtipos conhecidos ou desconhecidos até agora da
 10 classe de receptores de canabinóides, incluindo os receptores CB1 e/ou CB2, que podem ser ligados por um composto modulador de canabinóide da presente invenção.

O termo "modulador" adicionalmente se refere ao uso de um composto da invenção como um agonista de receptor CB
 15 (p.ex., CB1 e/ou CB2), agonista parcial, antagonista ou agonista inverso.

O termo "tratar" ou "tratamento" de um estado, distúrbio ou condição inclui:

(1) evitar ou retardar o aparecimento de sintomas
 20 clínicos do estado, distúrbio ou condição se desenvolvendo em um sujeito que pode ser atormentado com ou predisposto ao estado, distúrbio ou condição, mas ainda não experimenta ou exibe sintomas clínicos ou subclínicos do estado, distúrbio ou condição.

(2) inibir o estado, distúrbio ou condição, isto é, deter ou reduzir o desenvolvimento de uma doença ou pelo menos sintoma clínico ou subclínico da mesma; ou

(3) aliviar a doença, isto é provocar a regressão do estado, distúrbio ou condição ou pelo menos um de seus
 30 sintomas clínicos ou subclínicos.

O benéfico para um sujeito a ser tratado é ou estatisticamente significativo ou pelo menos perceptível para o sujeito ou para o médico.

O termo "sujeito" inclui mamíferos (especialmente
 35 humanos) e outros animais, tais como animais domésticos (p.ex., animais de estimação incluindo cães e gatos) e animais não domésticos (tais como animais selvagens).

Uma "quantidade terapeuticamente efetiva" significa a quantidade de um composto que, quando administrada a um sujeito para tratar um estado, distúrbio ou condição, é suficiente para efetuar tal tratamento. A "quantidade

5 terapeuticamente efetiva" variará dependendo do composto, da doença e sua gravidade e da idade, peso, condição física e resposta do sujeito a ser tratado.

Sais farmaceuticamente aceitáveis formando parte desta invenção incluem sais derivados de bases inorgânicas

10 (tais como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, e Mn), sais de bases orgânicas (tais como N,N'-diacetiletilenodiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diclicohexilamina, meformina, benzilamina, trialquilamina, e tiamina), sais de bases quirais (tais

15 como alquilfenilamina, glicinol e fenil glicinol), sais de aminoácidos naturais (tais como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidróxi prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, e serina), sais de

20 aminoácidos não naturais (tais como D-isômeros ou aminoácidos substituídos), sais de guanidina, sais de guanidina substituídos (onde os substituintes são selecionados de nitro, amino, alquila, alquenila, ou alquinila), sais de amônio, sais de amônio substituídos,

25 e sais de alumínio. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido (onde apropriado) tais como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaletos, acetatos (tais como trifluoroacetato), tartratos, maleatos, citratos,

30 fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, benzenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, e cetoglutaratatos. Ainda outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de amônio quaternário dos compostos da

35 invenção com haletos de alquila ou sulfatos de alquila (tais como MeI ou (Me)₂SO₄).

Solvatos farmaceuticamente aceitáveis incluem hidratos e

outros solventes de cristalização (tais como álcoois). Os compostos da presente invenção podem formar solvatos com solventes de peso molecular standard baixo por métodos conhecidos na técnica.

5 Composições farmacêuticas

A composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção e um excipiente farmacêuticamente aceitável (tal como um portador ou diluente farmacêuticamente aceitável).

10 Preferivelmente, a composição farmacêutica compreende uma quantidade terapêuticamente efetiva do(s) composto(s) da presente invenção. O composto da presente invenção pode ser associado com um excipiente farmacêuticamente aceitável (tal como um portador ou diluente) ou ser

15 diluído por um portador, ou encerrado dentro de um portador o qual pode estar na forma de uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente.

Exemplos de portadores adequados incluem, mas não estão limitados a, água, soluções de sal, álcoois, polietileno glicóis, óleo de rícino polihidroxietoxilado, óleo de amendoim, azeite, gelatina, lactose, terra alba, sucrose,

20 dextrina, carbonato de magnésio, açúcar, ciclodextrina, amilose, estearato de magnésio, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, ácido esteárico ou alquil éteres

25 inferiores de celulose, ácido silícico, ácidos graxos, ácido graxo aminas, ácido graxo monoglicerídeos e diglicerídeos, ésteres de ácido graxos de pentaeritritol, polioxietileno, hidrometil celulose e polivinilpirrolidona.

30 O portador ou diluente pode incluir um material de liberação sustentada, como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou misturado com uma cera.

A composição farmacêutica também pode incluir um ou mais

35 agentes auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, agentes umidificantes, agentes emulsificantes, agentes suspensores, agentes preservantes, sais para influenciar

a pressão osmótica, tamponadores, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, corantes, ou qualquer combinação dos anteriores. A composição farmacêutica da invenção pode ser formulada de modo a prover liberação rápida, sustentada, ou retardada do ingrediente ativo após a administração a um sujeito empregando métodos conhecidos na técnica.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas por técnicas convencionais, p.ex., como descritas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy [A ciência e a prática da farmácia], 20ª Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins). Por exemplo, o composto ativo pode ser misturado com um portador, ou diluído por um portador, ou encerrado dentro de um portador, o qual pode ser na forma de uma ampola, cápsula, sache, papel, ou outro recipiente. Quando o portador serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido que atua como um veículo, excipiente, ou meio para o composto ativo. O composto ativo pode ser adsorvido sobre um recipiente sólido granular, por exemplo, em um sache.

As composições farmacêuticas podem estar em formas convencionais, por exemplo, cápsulas, comprimidos, aerossóis, soluções, suspensões ou produtos para aplicação tópica.

A rota de administração pode ser qualquer rota que efetivamente transporte o composto ativo da invenção para o sítio apropriado ou desejado de ação. Rotas adequadas de administração incluem, mas não estão limitadas a, oral, nasal, pulmonar, bucal, subdermal, intradermal, transdermal, parenteral, retal, depósito, subcutânea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como com uma solução oftálmica) ou tópica (tal como um ungüento tópico). A rota oral é preferida.

As formulações orais sólidas incluem, mas não estão limitadas a, comprimidos, cápsulas (macias ou de gelatina dura), drágeas (contendo o ingrediente ativo em forma de

pó ou pellet), trouxas e losangos. Comprimidos, drágeas, ou cápsulas tendo talco e/ou um portador de carboidrato ou ligante ou o similar são particularmente adequadas para a aplicação oral. Os portadores preferidos para comprimidos, drágeas, ou cápsulas incluem lactose, amido de milho, e/ou amido de batata. Um xarope ou elixir pode ser usado em casos onde um veículo adocicado pode ser empregado.

Um comprimido típico que pode ser preparado por quaisquer técnicas convencionais de preparação de comprimidos pode conter: (1) Núcleo: Composto ativo (como composto livre ou sal do mesmo), 250 mg de dióxido de silício coloidal (Aerosil®), 1,5 mg de celulose microcristalina (Avicel®), 70 mg de goma de celulose modificada (Ac-Di-Sol®), e 7,5 mg de estearato de magnésio; (2) Revestimento: HPMC, aprox. 9 mg de Mywacett 9-40 T e aprox. 0,9 mg de monoglicerídeo acilado.

As formulações líquidas incluem, mas não estão limitadas a, xaropes, emulsões, gelatina macia e líquidos injetáveis estéreis, tais como suspensões ou soluções líquidas aquosas ou não aquosas.

Para aplicação parenteral, particularmente adequadas são as soluções ou suspensões injetáveis, preferivelmente as soluções aquosas com o composto ativo dissolvido em óleo de rícino polihidroxilado.

Métodos de tratamento

A presente invenção provê compostos e formulações farmacêuticas dos mesmos que são úteis no tratamento, melhoria, e/ou prevenção de doenças, condições e/ou distúrbios modulados por um receptor de canabinóide (CB), especialmente aqueles modulados pelo receptor CB1 ou CB2 incluindo aqueles discutidas abaixo.

A presente invenção adicionalmente provê um método para tratar uma doença, condição e/ou distúrbio modulado por um receptor de canabinóide (CB), e em particular o receptor CB1 ou CB2, em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapeuticamente

efetiva de um composto ou uma composição farmacêutica da presente invenção.

Doenças, condições, e/ou distúrbios que são modulados por um receptor CB, incluem, mas não estão limitados a, 5 distúrbios de apetite, distúrbios de metabolismo, distúrbios de catabolismo, diabetes, obesidade, distúrbios relacionados com o social, distúrbios de humor, crises, abuso de substância, distúrbios de aprendizado, distúrbios cognitivos, distúrbios da 10 memória, contração de órgão, espasmo muscular, distúrbios respiratórios, distúrbios da atividade locomotora, distúrbios de movimento, distúrbios imune (tais como distúrbios auto-imune), inflamação, crescimento de células, dor (tal como dor neuropática) e síndromes, 15 distúrbios e doenças relacionadas com neurodegenerativas. As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o apetite incluem, mas não estão limitadas a, obesidade, condições de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetite desregulado e similares. As síndromes, distúrbios 20 ou doenças relacionadas com obesidade incluem, mas não estão limitadas a, obesidade como um resultado de genética, dieta, volume de admissão de alimentos, síndrome, distúrbio ou doença metabólica, distúrbio ou doença hipotálmica, idade, distribuição anormal de massa 25 adiposa, distribuição anormal de compartimento adiposo, distúrbios de alimentação compulsiva, distúrbios motivacionais que incluem o desejo de consumir açúcares, carboidratos, álcoois ou drogas ou qualquer ingrediente com valor hedônico e similares. Os sintomas associados 30 com as síndromes, distúrbios, e doenças relacionadas com a obesidade incluem, mas não estão limitados a, atividade reduzida.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com metabolismo incluem, mas não estão limitadas a, síndrome 35 metabólica, dislipidemia, pressão sangüínea elevada, sensibilidade ou resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias,

aterosclerose, hipertrigliceridemias, arteriosclerose, outras doenças cardiovasculares, osteoartrite, doenças dermatológicas, distúrbios do sono (perturbações de ritmo circadiano, dissonia, insônia, apnéia do sono e
 5 narcolepsia), colelitíase, hepatomegalia, esteatose, níveis anormais de alanina aminotransferase, doença de ovário policístico, inflamação, e similares.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com diabetes incluem, mas não estão limitadas a, desregulação
 10 de glicose, resistência à insulina, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensão, obesidade, hiperglicemia e similares.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com catabolismo incluem, mas não estão limitadas a,
 15 catabolismo em conexão com disfunção pulmonar e dependência ventilatória; disfunção cardíaca, p.ex., associada com doença valvular, infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca ou falha congestiva do coração.

Doenças oftálmicas incluem, mas não estão limitadas a,
 20 glaucoma, pressão intraocular associada com glaucoma, retinite, retinopatias, uveítes, ferimento agudo no tecido ocular (p.ex., conjutivite).

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o social ou o humor incluem, mas não estão limitadas a,
 25 depressão (incluindo, mas não limitada a, depressão bipolar, depressão unipolar, episódios depressivos maiores únicos ou recorrentes com ou sem características psicóticas, características catatônicas, características melancólicas, características atípicas ou início pós-parto, distúrbio afetiva sazonal, distúrbios distímicos
 30 com início cedo ou tardio e com ou sem características atípicas, depressão neurótica e fobia social, demência acompanhando depressão, psicose, distúrbios afetivas sociais, distúrbios cognitivas e similares).

35 As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com abuso de substância incluem, mas não estão limitadas a, álcool, anfetaminas (ou substâncias similares a

anfetaminas), cafeína, maconha, cocaína, halucinógenos, opióides, nicotina (e/ou produtos de fumo), abuso de heroína, barbitúricos, fenicilidina (ou compostos similares a feniciclidina), sedativo-hipnóticos, benzodiazepinas, ou combinações de quaisquer dos anteriores. Os compostos e composições farmacêuticas também podem ser usados para tratar sintomas da supressão e ansiedade induzida por substância ou distúrbio do humor.

10 A presente invenção adicionalmente provê um método para tratar dependência, vício, supressão de nicotina, ou auxiliar em parar ou diminuir o fumo em um sujeito necessitando o mesmo administrando ao sujeito uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto ou

15 composição farmacêutica da presente invenção.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o aprendizado, cognição ou memória que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a, perda ou diminuição da memória como um

20 resultado de idade, doença, efeitos laterais de medicações (eventos adversos) ou similares. A diminuição da memória é um sintoma primário de demência e também pode ser um sintoma associado com tais doenças como doença de Alzheimer, esquizofrenia, doença de Parkinson,

25 doença de Huntington, doença de Pick, doença de Creutzfeld-Jakob, HIV, doença cardiovascular, e trauma craniano bem como declínio cognitivo relacionado com a idade. Geralmente, as demências são doenças que incluem perda de memória e diminuição intelectual adicional

30 separada da memória. Os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção também são úteis para tratar deteriorações cognitivas relacionadas com déficits de atenção, tais com distúrbio de déficit de atenção.

As síndromes, distúrbios ou doenças de espasmos musculares incluem, mas não estão limitadas a, esclerose

35 múltipla, paralisia cerebral e similares.

As síndromes, distúrbios ou doenças da atividade

locomotora e do movimento incluem, mas não estão limitadas a, derrame, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia e similares.

5 As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o respiratório incluem, mas não estão limitadas a, doenças do trato respiratório, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico, enfisema, asma, bronquite e similares.

A nefrite de disfunção do rim que pode ser tratada com os moduladores da presente invenção inclui, mas não está
10 limitada a, glomerulonefrite proliferativa mesangial, síndrome nefrítica, disfunção do fígado (hepatite, cirrose).

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com auto-imune ou inflamação incluem, mas não estão limitadas
15 a, psoríase, lúpus eritematoso, doenças do tecido conectivo, síndrome de Sjögren, espondilartrite anquilosante, artrite reumatóide, artrite reacional, espondilartrite indiferenciada, doença de Behcet, anemias hemolíticas auto-imune, esclerose múltipla, esclerose
20 lateral amiotrófica, amiloses, rejeição de enxerto ou doenças afetando a linha de células do plasma; doenças alérgicas: hipersensibilidade retardada ou imediata, rinite alérgica, dermatite de contato ou conjutivite alérgica infecciosa parasítica, doenças virais ou
25 bacterianas (tais como AIDS e meningite), doenças inflamatórias (tais como doenças das juntas incluindo, mas não limitadas a, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite, gota, vasculite, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino (IBD) e síndrome
30 do intestino irritável (IBS)) e osteoporose.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o crescimento de células incluem, mas não estão limitadas
a, proliferação desregulada de células mamíferas, proliferação de células de câncer de mama, proliferação
35 de células de câncer de próstata e similares.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com a dor incluem, mas não estão limitadas a, dor mediada por

trajetória central e periférica, dor dos ossos e juntas, dor associada com dor de cabeça de enxaqueca, dor de câncer, dor dental, cólicas menstruais, dor do parto, dor crônica do tipo inflamatória, alergias, artrite reumatóide, dermatite, imunodeficiência, dor neuropática crônica, (p.ex., dor associada com neuropatia diabética, ciática, dor lombar não específica, fibromialgia, neuropatia relacionada com HIV; neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeos, e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas), doença de Hodgkin, miastenia grave, síndrome nefrótica, escleroderma, tiroidite e similares.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com neurodegenerativas incluem, mas não estão limitadas a, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, isquemia ou ferimento colateral bioquímico secundário a cabeça traumática ou ferimento do cérebro, inflamação cerebral, ferimento do olho ou derrame e similares.

Os compostos desta invenção também podem ser usados em conjunção com outros agentes farmacêuticos para o tratamento das doenças, condições e/ou distúrbios descritas aqui. Portanto, os métodos de tratamento que incluem administrar compostos da presente invenção em combinação com outros agentes farmacêuticos também são providos. Agentes farmacêuticos adequados que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, agentes antiobesidade tais como inibidores de secreção de apolipoproteína-B/proteína de transferência de triglicerídeo microssomal (apo-B/MTP), inibidores de 11 β -hidroxi esteróide desidrogenase-1 (11 β -HSD tipo 1), peptídeo YY₃₋₃₆ ou análogos do mesmo, agonistas de MCR-4, agonistas de colecistocinina A (CCK-A), inibidores de recaptção de monoamina (tais como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas de receptores adrenérgicos β_3 , agonistas de receptores de dopamina (tais como

bromocriptina), análogos de receptores de hormônios
 estimuladores de melanócitos, agonistas de receptor
 5HT_{2c}, antagonistas de hormônios concentradores de
 melanina, leptina (a proteína OB), análogos de leptina,
 5 agonistas de receptores de leptina, antagonistas de
 galanina, inibidores de lipase (tais como
 tetrahidrolipstatina, isto é Orlistat), agentes
 anoréticos (tais como agonista de bombesina),
 antagonistas de receptores de neuropeptídeos Y, agentes
 10 tiromiméticos, desidroepiandrosterona ou um análogo da
 mesma, agonistas ou antagonistas de receptores de
 glucocorticóides, antagonistas de receptores de orexina,
 agonistas de receptores de peptídeo-1 como glucagon (GLP-
 1), inibidores de Proteína Tirosina Fosfatase (PTP-1B),
 15 inibidores de dipetidil peptidase IV (DPP-IV), fatores
 neurotróficos ciliares (tais como Axokine® disponível de
 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, N.Y. e
 Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio), inibidores
 de proteínas relacionadas com agouti humana (AGRP),
 20 antagonistas de receptores de grelina, antagonistas ou
 agonistas invertidos de receptor de histamina 3, e
 agonistas de receptor de neuromedina U. Outros agentes
 antiobesidade, incluindo os agentes preferidos
 registrados aqui abaixo, são bem conhecidos, ou serão
 25 prontamente aparentes à luz da presente divulgação, a
 alguém de experiência ordinária na técnica.
 Especialmente preferidos são agentes antiobesidade tais
 como Orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina,
 leptina, peptídeo YY₃₋₃₆ ou um análogo dos mesmos
 30 (incluindo o peptídeo YY completo), e pseudoefedrina.
 Preferivelmente, os compostos da presente invenção e
 terapias de combinações são administrados em conjunção
 com exercício e uma dieta sensível.
 Os agentes antiobesidade para uso nas combinações,
 35 composições farmacêuticas, e métodos da invenção podem
 ser preparados usando métodos conhecidos por alguém de
 experiência ordinária na técnica, por exemplo,

sibutramina pode ser preparada como descrito na patente U.S. n°. 4.929.629; bromocriptina pode ser preparada como descrito nas patentes n°s 3.752.814 e 3.752.888; Orlistat pode ser preparado como descrito nas patentes U.S. n°s 5.274.143; 5.420.305, 5.540.917, e 5.643.874; e PYY₃₋₃₆ (incluindo análogos) podem ser preparados como descrito na publicação de patente U.S. n°. 2002/0141985 e publicação internacional n°. WO 03/027637. Todas as referências citadas acima são incorporadas aqui por referência.

Outros agentes farmacêuticos adequados que podem ser administrado em combinação com os compostos da presente invenção incluem agentes projetados para tratar abuso de fumo (p.ex., agonistas parciais de receptores de nicotina, terapias de substituição de hipocloreto de bupropiona (também conhecido como o nome comercial Zyban®) e de nicotina), agentes para tratar disfunção erétil (p.ex., agentes dopaminérgicos, tais como apomorfina), agentes ADD/ADHD (p.ex., Ritalin® (hipocloreto de metilfenidato), Strattera® (hipocloreto de atomoxetina), Concerta® (hipocloreto de metilfenidato) e Adderall® (aspartato de anfetamina; sulfato de anfetamina; sacarato de dextroanfetamina; e sulfato de dextroanfetamina)), e agentes para tratar alcoolismo, tais como antagonistas de opióides (p.ex., maltrexona (também conhecida sob o nome comercial ReVia®) e nalmefeno), disulfiram (também conhecido sob o nome comercial Antabuse®), e acamprosato (também conhecido sob o nome comercial Campral®)). Em adição, agentes para reduzir sintomas de supressão de álcool também podem ser co-administrados, tais como benzodiazepinas, beta-bloqueadores, clonidina, carbamazepina, pregabalina, e gabapentina (Neurontin®). O tratamento para alcoolismo é preferivelmente administrado em combinação com terapia comportamental incluindo tais componentes como terapia de reforço motivacional, terapia comportamental cognitiva, e referência a grupos de auto-ajuda, incluindo Alcoólicos

Anônimos (AA).

Outros agentes farmacêuticos que podem ser úteis incluem agentes anti-hipertensivos; antidepressivos (p.ex., hipocloreto de fluoxetina (Prozac®)); agentes de melhoria cognitiva (p.ex., hipocloreto de donepezil (Aircept®) e outros inibidores de acetilcolinesterase); agentes neuroprotetores (p.ex., memantina); medicações antipsicóticas (p.ex., ziprasidona (Geodon®), risperidona (Risperdal®), e olanzapina (Zyprexa®)); insulina e análogos de insulina (p.ex., insulina LysPro); GLP-1 (7-37) (insulinotropina) e GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonilurêias e análogas das mesmas; cloropropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, Glipizida®, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas; metformina, fenformina, buformina; antagonistas de α_2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, fluparoxano; outros secretagogos de insulina: linoglitrida, A-4166; glitazonas: ciglitazona, Actos® (pioglitazona), englitazona, troglitazona, darglitazona, Avandia® (BRL49653); inibidores de oxidação de ácidos graxos: clomoxir, etomoxir; inibidores de α -glucosidase: acarbose, miglitol, emiglitalto, voglibose, MDL-25.637, camiglibose, MDL-73.945; β -agonistas: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316.243; inibidores de fosfodiesterase: L-386.398; agentes de redução de lipídeos: benfluorex; fenfluramina; vanadato e complexos de vanádio (p.ex., Naglivan®) e complexos de peroxovanádio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagon; inibidores de gluconeogenese; análogos de somatostatina; agentes antipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994, pramlinitida (Symlin®), AC 2993, nateglinida, inibidores de aldose reductase (p.ex., zopolrestat), inibidores de glicogen fosforilase, inibidores de sorbitol desidrogenase, inibidores de trocador sódio-hidrogênio tipo 1 (NHE01) e/ou inibidores de biosíntese de colesterol ou inibidores de absorção de colesterol, especialmente um inibidor de HMG-CoA

reductase, ou um inibidor de HMG-CoA sintase, ou um inibidor de expressão de gene de HMG-CoA reductase ou sintase, um sequestrante de ácido de bile, um fibrato, um inibidor de aCAT, um inibidor de esqualeno sintetase, um
5 anti-oxidante ou niacina. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados em combinação com um composto de ocorrência natural que atue para reduzir os níveis de colesterol do plasma. Tais compostos de ocorrência natural são comumente chamados nutracêuticos e
10 incluem, por exemplo, extrato de alho, extratos de planta Hoodia, e niacina.

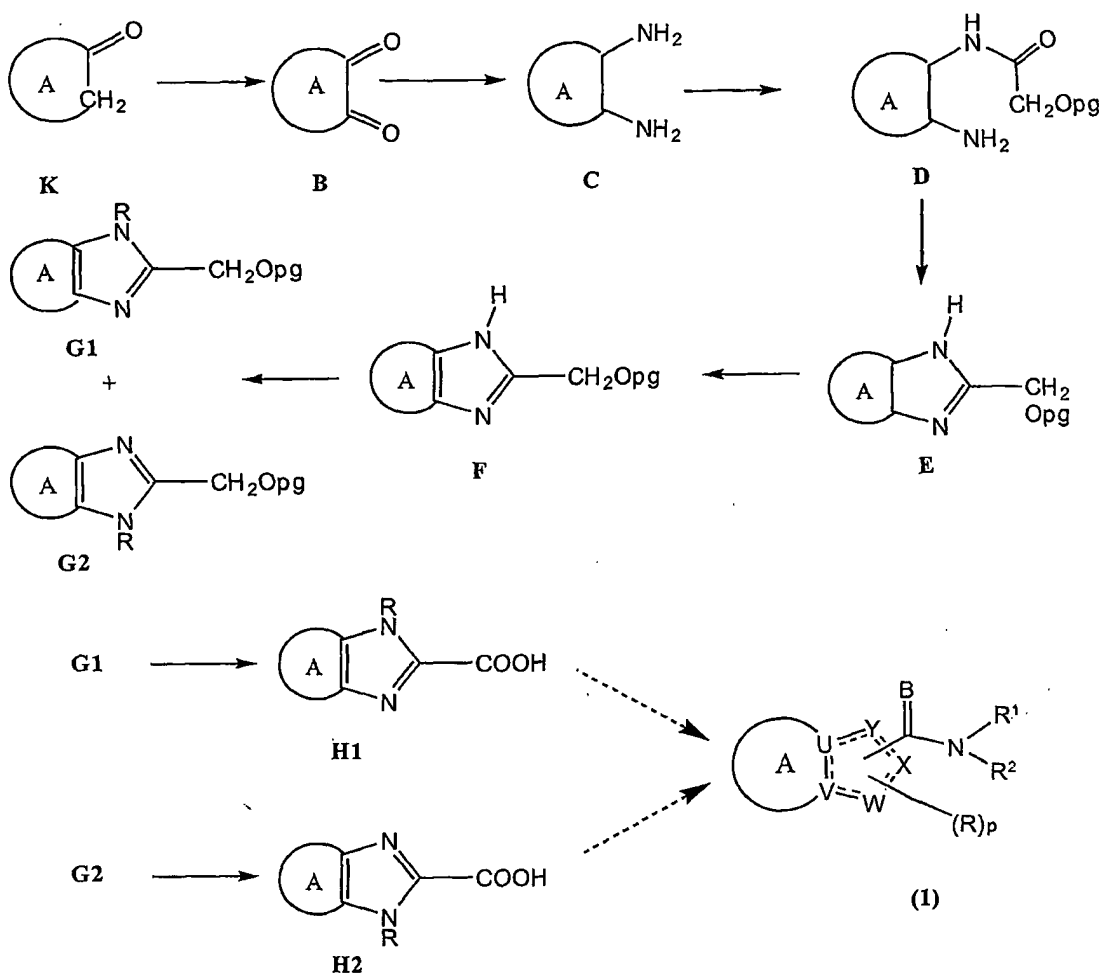
Os compostos da presente invenção (incluindo as composições farmacêuticas e processos usados nela) podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes
15 farmacêuticos na fabricação de um medicamento para as aplicações terapêuticas descritas aqui.

Método geral de preparação

O composto de fórmula geral (1) pode ser sintetizado pelos esquemas ilustrados abaixo.

20 Os compostos de fórmula (1), onde W e Y são N; U, V e X são C; B é O; p é 0 ou 1; e R, R¹ e R² são como descritos na descrição geral, podem ser sintetizados como mostrado no esquema 1.

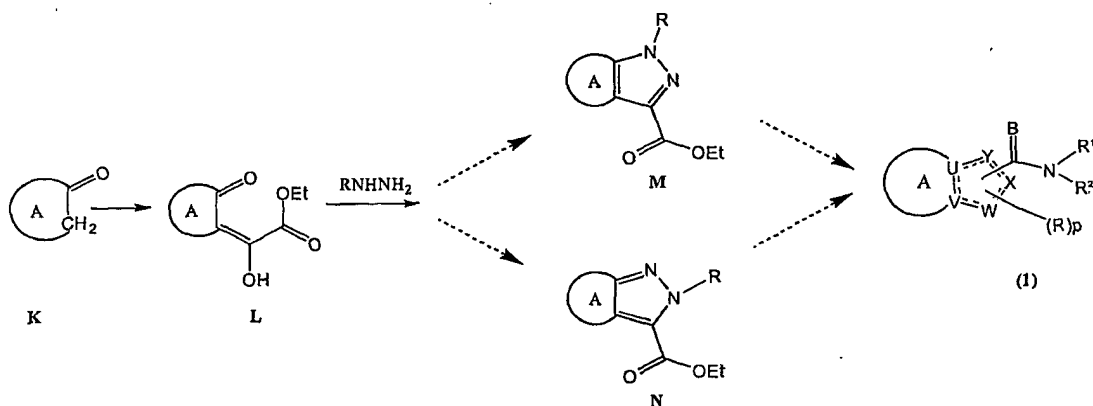
Esquema 1



No esquema acima, o composto de fórmula geral K pode ser oxidado (por exemplo, com SeO_2 (dióxido de selênio)) para proporcionar um composto de fórmula geral B, que pode ser então submetido a aminação redutiva (p.ex., sob condições standard (p.ex., hidrogenação na presença de NH_4OAc , Pd/C)) para obter a diamina vicinal de fórmula geral C. O composto C pode ser monoacilado (p.ex., com um cloreto de ácido da fórmula $\text{pgOCH}_2\text{COCl}$ ou um anidrido da fórmula $(\text{pgOCH}_2)\text{CO}$ (onde pg é um grupo protetor de álcool, p.ex., benzila ou metoximetila (MOM))) para obter uma N-acil-diamina de fórmula geral D. O composto de fórmula geral D pode ser submetido a ciclização intramolecular para proporcionar o composto E. O composto E pode ser desidrogenado (p.ex., usando um agente oxidante (tal com nitrato cérico de amônio ou 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ))) para produzir o composto de fórmula

geral F. O composto F é convertido para os compostos G1
 e/ou G2. Por exemplo, a derivação de composto F por
 acilação, alquilação ou arilação forneceria os compostos
 de fórmula geral G1 e/ou G2 que podem ser separados. O
 5 composto de fórmula geral G1 e/ou G2 assim obtido pode
 ser hidrolizado para formar o(s) composto(s) H1 e/ou H2.
 Os composto(s) H1 e/ou H2 pode(m) ser acoplado(s) com uma
 amina (p.ex, HNR^1R^2) para formar um composto de fórmula
 (1). As aminas adequadas incluem, mas não estão limitadas
 10 a, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de
 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (EDC) e
 reagente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
 iloxitris(dimetilamino)-fosfônio.
 Em outra configuração, os compostos da fórmula (1) onde X
 15 e Y são N; U e V são C; B é O; p é 0 ou 1; R, R^1 e R^2 são
 como descritos na descrição geral, podem ser sintetizados
 como mostrado no esquema 2.

Esquema 2

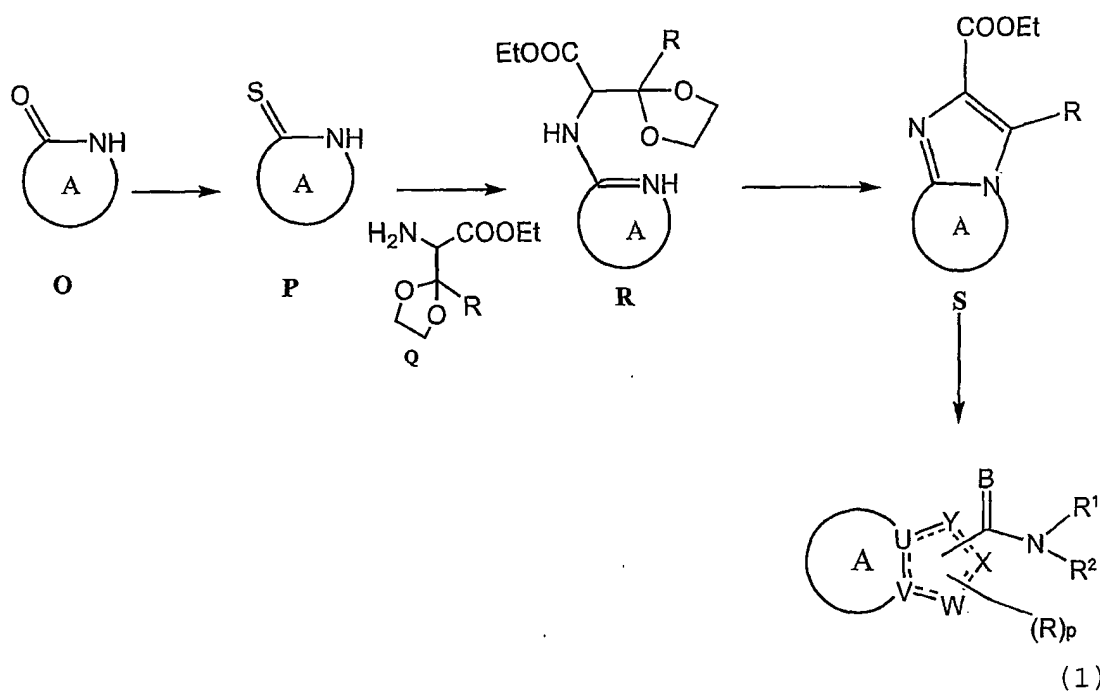


No esquema acima, o composto de fórmula geral K pode ser
 20 desprotonado, p.ex., usando uma base (tal como LiHMDS ou
 LDA0, seguido pela acilação, p.ex., usando oxalato de
 dietila, para obter o composto de fórmula geral L. O
 composto de fórmula geral L pode então ser tratado com
 uma hidrazina substituída (tal como RNHNH_2) para obter
 25 o(s) composto(s) de fórmula geral M e/ou N. O(s)
 composto(s) de fórmula geral M e/ou N assim obtido(s)
 pode(m) ser hidrolizado(s) e acoplado(s) com uma amina
 (p.ex., HNR^1R^2) para formar um composto de fórmula (1).

As aminas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (EDC) e reagente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
 5 iloxitris(dimetilamino)-fosfônio (BOP).

Em ainda outra configuração, os compostos da fórmula (1) onde V e Y são nitrogênio; U, W e X são carbono; B é oxigênio; p é 0 ou 1 e R, R¹ e R² são como descritos na descrição geral, podem ser sintetizados como mostrado no
 10 esquema 3.

Esquema 3



No esquema acima, o composto de fórmula geral O é convertido para um composto de fórmula geral P. O
 15 composto P é então acoplado com uma amina da fórmula geral Q, por exemplo, termicamente ou catalisado por reagentes tais como Hg(OAc)₂, para formar um composto de fórmula geral R. O composto R é desprotegido e condensado para formar um composto de fórmula geral S. A desproteção e subsequente condensação intramolecular do composto R é
 20 preferivelmente executada na presença de um ácido (tal como p.ex., TsOH, MsOH, TFOH ou CF₃COOH). O composto de fórmula geral S pode ser hidrolizado e acoplado com uma

amina (p.ex., HNR^1R^2) para formar um composto de fórmula (1). As aminas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (EDC) e
5 reagente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio (BOP).

Deve ser entendido que a presente invenção abrange todos os isômeros de compostos de fórmula (I) e seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, incluindo todas as formas
10 geométricas, tautoméricas 1 0 e ópticas, e misturas dos mesmos (p.e., misturas racêmicas). Onde centros quirais adicionais estão presentes em compostos de fórmula (i), a presente invenção inclui dentro de seu escopo todos os possíveis diastereoisômeros, incluindo misturas dos
15 mesmos. As diferentes formas isoméricas podem ser separadas ou resolvidas uma a partir da outra por métodos convencionais, ou qualquer dado isômero pode ser obtido por métodos sintéticos convencionais ou por sínteses estéreo-específicas ou assimétricas. A invenção em
20 questão também inclui compostos marcados isotopicamente, os quais são idênticos àqueles citados nas fórmulas I e seguintes, exceto pelo fato que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de
25 massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados dentro dos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, iodo, 20 e cloro tal como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I e ^{125}I .

30 Os compostos da presente invenção e sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos que contêm os isótopos mencionados anteriormente e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do escopo da presente invenção. Os compostos isotopicamente marcados da
35 presente invenção, por exemplo aqueles nos quais isótopos radioativos tais como ^3H , ^{14}C estão incorporados, são úteis em ensaios de distribuição de fármaco e/ou tecido

de substrato. Titulados, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é, isótopos ^{14}C são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detecção. Os isótopos ^{11}C e ^8F são particularmente úteis em PET (tomografia por emissão de pósitrons), e isótopos ^{125}I são particularmente úteis em SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único), todos úteis em formação de imagens do cérebro. Adicionalmente, a substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é, ^2H , pode proporcionar 30 certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos reduzidos de dosagem e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente marcados de fórmula I e seguintes desta invenção podem geralmente ser preparados executando os procedimentos divulgados nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, substituindo um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível por um reagente não isotopicamente marcado.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados em forma cristalina ou não cristalina, e, se cristalina, podem opcionalmente ser hidratados ou solvatados. Esta invenção inclui dentro de seu escopo hidratos ou solvatos estequiométricos bem como compostos contendo quantidades variáveis de água e/ou solvente.

Configurações da presente invenção são ilustradas pelos exemplos seguintes. Deve ser entendido, entretanto, que as configurações da invenção não estão limitadas aos detalhes específicos destes exemplos, uma vez que outras variações das mesmas serão conhecidas, ou aparentes à luz da presente divulgação, a alguém de experiência ordinária na técnica.

Seção experimental

Abreviações e notações: As seguintes abreviações e notações foram usadas no texto seguinte. P.F.: ponto de fusão. Reagente BOP: hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio. FC: Cromatografia

Intermediário 1

Etapa 1: Etil 2-oxo-(5-oxotriciclo[4.3.1.1.3',⁸]undeca-4-il)acetato

Etapa 2: Etil 5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

35 Uma solução do intermediário 1 (2,0 g, 7,56 mmol),
hidrocloreto de 2-bromofenilhidrazina (1,86g, 8,32 mmol)
e etanol (30 ml) foi refluxada por 1 h. Após

resfriamento, o precipitador sólido foi coletado por filtração e secado para proporcionar o produto do título em forma pura (2,04 g, 65%). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,67 (dd, $J = 7,8$, 1,2, 1H); 7,42-7,26 (m, 3H); 4,40 (q, $J = 7,2$, 2H); 3,79 (br. t, $J = 5,4$, 1H); 2,54 (br. t, $J = 7,2$, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,14-1,92 (m, 4H); 1,92-1,60 (m, 6H); 1,39 (t, $J = 7,2$, 3H).

Etapa 3: Ácido 5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Uma solução de Etil 5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato em etanol:água (20:1) foi refluxada com KOH (270 mg, 4,82 mmol) por 2 h. Após remoção do etanol, o resíduo foi dissolvido em água e acidificado para pH 4,0 com HCl aquoso 1 N. O precipitado foi filtrado e secado para proporcionar o intermediário 1, (715 mg, 77%) foram obtidos. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,71 (dd, $J = 7,8$, 1,5, 1H); 7,50-7,32 (m, 3H); 3,79 (br. t, $J = 5,1$, 1H); 2,56 (br. t, $J = 5,0$, 1H); 2,19 (s, 2H); 2,12-1,90 (m, 4H); 1,90-1,66 (m, 6H).

Os intermediários 2 a 11 foram preparados de acordo com o processo como descrito nas etapas 2 e 3 do intermediário 1, usando Etil 2-oxo-(5-oxotriciclo[4.3.1.1.3⁸]undeca-4-il)acetato, fenil ou piridil hidrazina (não) substituída e álcali.

Intermediário 2

Ácido 5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 54%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,43, 7,30 (AB, $J = 10$, 4H); 4,40 (q, $J = 7,5$, 2H); 3,79 (t, $J = 5,1$, 1H); 3,0 (t, $J = 5,4$, 1H); 2,21 (br. s, 2H); 2,06-1,77 (m, 10H); 1,40 (t, $J = 7,5$, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 89%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆): 7,59 (d, J = 8,7, 2H); 7,39 (d, J = 8,7, 2H); 3,76 (br. s, 1H); 2,97 (br. s, 1H); 2,14 (br. s, 2H); 1,67-1,98 (m, 10H).

Intermediário 3

Ácido 5-(2,4-Difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(2,4-Difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 96%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,40 (m, 1H); 7,02-6,90 (m, 2H); 4,38 (q, J = 7,2, 2H); 3,76 (br. s, 1H); 2,66 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 2,05-1,70 (m, 10H), 1,37 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-(2,4-Difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 95%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 12,80 (br. s, 1H); 7,70-7,55 (m, 2H); 7,30 (br. t, J = 7,5, 1H); 3,66 (br. s, 1H); 2,63 (br. s, 1H); 2,13 (s, 2H); 2,00-1,71 (m, 10H).

Intermediário 4

Ácido 5-(4-Fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(4-Fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 55%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): 7,38-7,31 (m, 2H); 7,18-7,11 (m, 2H); 4,39 (q, J = 7,5, 2H); 3,78 (br. s, 1H); 2,95 (br. s, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,06-1,76 (m, 10H); 1,39 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-(4-Fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-

carboxílico

Rendimento: 81%. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz): 12,60 (br. s, 1H); 7,47-7,35 (m, 4H); 3,67 (br. s, 1H); 2,91 (br. s, 1H); 2,14 (br. s, 2H); 1,98-1,71 (m, 10H).

5 Intermediário 5

Ácido 5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 91%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,23 (s, 4H); 4,39 (q, J = 7,2, 2H); 3,79 (br. t, J = 5,7, 1H); 3,00 (br. s, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,19 (br. s, 2H); 2,07-1,95 (m, 2H); 1,95-1,73 (m, 8H); 1,40 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 99%. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz): 12,60 (br. s, 1H); 7,34 (d, J = 8,1, 2H); 7,26 (d, J = 8,1, 2H); 3,68 (br. s, 1H); 2,94 (br. s, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,12 (br. s, 2H); 2,05-1,62 (m, 10H).

Intermediário 6

Ácido 5-(4-Metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(4-Metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 78%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,29 (d, J = 9,0); 6,96 (d, J = 9,0, 2H); 4,39 (q, J = 7,2, 2H); 3,79 (br. t, J = 5,0, 1H); 2,96 (br. s, 1H); 2,19 (br. s, 1H); 2,08-1,96 (m, 2H); 1,96-1,74 (m, 8H); 1,39 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-(4-Metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 95%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,28 (d, $J = 9,0$, 2H); 6,98 (d, $J = 9,0$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,78 (t, $J = 5,4$, 1H); 2,99 (br. s, 1H); 2,21 (br. s, 2H); 2,10-1,70 (m, 10H).

5 Intermediário 7

Ácido 5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 63%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,50-7,32 (m, 5H); 4,40 (q, $J = 7,5$, 2H); 3,80 (t, $J = 5,4$, 1H); 3,02 (br. t, $J = 4,8$, 1H); 2,22 (br. s, 2H); 2,07-1,95 (m, 2H); 1,95-1,76 (m, 8H); 1,40 (t, $J = 7,5$, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 91%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,58-7,42 (m, 3H); 7,37 (dd, $J = 7,8$, 1,2, 2H); 3,80 (t, $J = 5,4$, 1H); 3,06 (br. s, 1H); 2,22 (br. s, 2H); 2,10-1,75 (m, 10H).

Intermediário 8

Ácido 5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 71%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,52 (s, 1H); 7,34 (s, 2H); 4,39 (q, $J = 6,9$, 2H); 3,79 (br. t, $J = 5,4$, 1H); 2,55 (br. t, $J = 4,6$, 1H); 2,19 (br. s, 2H); 2,10-1,60 (m, 10H); 1,39 (t, $J = 6,9$, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 95%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,57 (d,

$J = 1,8, 1H$); 7,38 (dd, $J = 8,4, 1,8, 1H$); 7,32 (d, $J = 8,4, 1H$); 3,78 (br. t, $J = 5,4, 1H$); 2,57 (br. t, $J = 4,6, 1H$); 2,20 (br. s, 2H); 2,10-2,65 (m, 10H).

Intermediário 9

5 Ácido 5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

10 Rendimento: 56%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,53-7,48 (m, 1H); 7,45-7,32 (m, 3H); 4,40 (q, $J = 7,5, 2H$); 3,80 (t, $J = 5,7, 1H$); 2,57 (br. t, $J = 5,4, 1H$); 2,17 (m, 2H); 2,08-1,65 (m, 10H); 1,39 (t, $J = 7,5, 3H$).

15 Etapa 2: Ácido 5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 96%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 12,66 (br. s, 1H); 7,72 (d, $J = 8,1, 1H$); 7,70-7,51 (m, 3H); 20 3,68 (t, $J = 5,1, 1H$); 2,46 (br. s, 1H); 2,13 (br. s, 2H); 2,03-1,64 (m, 10H).

Intermediário 10

25 Ácido 5-(5-cloropiridil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5-(5-cloropiridil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

30 Rendimento: 28%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300MHz): 8,46-8,44 (d, $J = 2,7, 1H$); 8,08 (dd, $J = 8,7, 2,7, 1H$); 7,74 (d, $J = 8,7, 1H$); 4,21 (q, $J = 6,9, 2H$); 3,13-3,06 (m, 2H); 2,12-1,62 (m, 12H); 1,12 (t, $J = 7,2, 3H$).

35 Etapa 2: Ácido 5-(5-cloropiridil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 78%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 13,25 (br. s, 1H), 8,44 (d, $J = 2,5, 1H$); 8,06 (dd, $J = 8,0,$

2,5, 1H); 7,70 (d, $J = 8,1$, 1H); 3,22 (br. s, 1H); 3,05 (br. s, 1H); 2,12-1,64 (m, 12H).

Intermediário 11

Ácido 5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Etapa 1: Etil 5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato

Rendimento: 97%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 4,36 (q, $J = 7,2$, 2H); 3,61 (br. t, $J = 5,4$, 1H); 3,10 (br. s, 1H), 2,16 (br. s, 2H); 2,08-1,95 (m, 4H); 1,85-1,70 (m, 6H); 1,38 (t, $J = 7,2$, 2H).

Etapa 2: Ácido 5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico

Rendimento: 79%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆): 12,78 (br. s, 1H); 3,54 (br. s, 1H); 2,97 (br. s, 1H); 2,09 (br. s, 2H); 1,97-1,85 (m, 4H); 1,77 (br. s, 2H); 1,68 (t, $J = 12,0$, 4H).

Intermediário 12a e Intermediário 12b

Etil 6-metil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato (intermediário 12a) e Etil 5-metil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato (Intermediário 12b):

Uma solução do ácido 5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico (100 mg, 0,38 mmol) em DMF (2 ml) foi tratada com NaH (dispersão a 50% em óleo mineral, 20 mg, 0,4 mmol) e agitada a temperatura ambiente por 45 minutos e então iodometano (60 mg, 0,026 mmol) foi adicionado à mistura. A agitação foi continuada por adicional 1,5 h. A mistura despejada em água, extraída em acetato de etila e secada sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação e separação por cromatografia flash proporcionou o Intermediário 12a e Intermediário 12b.

Intermediário 12a: Rendimento: 36%. ¹H-RMN (δ ppm,

CDCl₃): 4,37 (q, J = 7,2, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,71 (t, J = 5,4, 1H); 3,00 (br. t, J = 4,8, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,10-1,80 (m, 4H); 1,80 (br. t, J = 12,3, 6H); 1,39 (t, J = 7,2, 3H). ¹³C-RMN (δ ppm, CDCl₃): 161,02, 158,50, 132,17, 127,49, 60,58, 39,36, 36,29, 35,35, 34,69, 32,41, 28,63, 27,15, 14,21.

Intermediário 12b: Rendimento: 36%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 4,34 (q, J = 7,2, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,54 (t, J = 5,7, 1H); 3,03 (t, J = 5,1, 1H); 2,14 (br. s, 2H); 2,07-1,93 (m, 4H); 1,84-1,67 (m, 6H); 1,37 (t, J = 7,2, 3H). ¹³C-RMN (δ ppm, CDCl₃): 163,32, 150,32, 136,54, 130,80, 60,32, 36,78, 36,14, 34,65, 33,65, 29,57, 28,68, 26,46, 14,40.

Intermediário 13a e Intermediário 13b

15 Ácido 6-Pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-7-carboxílico (Intermediário 13a) e Ácido 5-Pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxílico (Intermediário 13b)

20 Etapa 1: Etil 6-pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-7-carboxilato (Intermediário 13aa) e Etil 5-pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxilato (Intermediário 13bb):

25 Os intermediários 13aa e 13bb foram preparados por um procedimento similar àquele descrito para os intermediários 12a e 12b, usando o intermediário 11 (1,00 g, 3,84 mmol), DMF (3 ml) e 1-bromo-n-pentano ((53 µl, 4,20 mmol).

30 Intermediário 13aa: ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4,39-4,28 (m, 4H); 3,53 (t, J = 5,4, 1H); 3,04 (t, J = 5,4, 1H); 2,13 (br. s, 2H); 2,04-1,94 (m, 4H); 1,84-1,66 (m, 8H); 1,37 (t, J = 6,9, 3H); 1,30-1,24 (m, 4H); 0,88 (t, J = 6,9, 3H).

35 Intermediário 13bb: ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4,37 (q, J = 6,9, 2H); 4,07 (t, J = 7,5, 2H); 3,71 (br. s, 1H); 2,98 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,02-1,92 (m,

4H); 1,85-1,71 (m, 8H); 1,38 (t, J = 6,9, 3H); 1,40-1,24 (m, 4H); 0,89 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 2: Ácido 6-Pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-7-carboxílico (Intermediário 13a) e Ácido 5-Pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxílico (Intermediário 13b)

O Intermediário 13aa (400 mg, 1,21 mmol) e Intermediário 13bb (400 mg, 1,21 mmol), KOH (136 mg, 2,42 mmol), etanol (10 ml) e H₂O (0,5 ml) produziram o intermediário 13a (270 mg, 73%). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4,39 (t, J = 7,8, 2H); 3,64 (br. s, 1H); 3,07 (br. s, 1H); 2,14 (br. s, 2H); 2,04-1,94 (m, 4H); 1,79-1,72 (m, 8H); 1,35-1,28 (m, 4H); 0,89 (t, J = 7,5, 3H) e intermediário 13b (290 mg, 79%). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4,06 (t, J = 7,2, 2H); 3,70 (br. s, 1H); 2,98 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,02-1,93 (m, 4H); 1,84-1,68 (m, 8H); 1,40-1,24 (m, 4H); 0,89 (t, J = 7,2, 3H).

Os intermediários 14 a 21 foram preparados de acordo com o processo como descrito na etapa 2 e etapa 3 do intermediário 1, usando Etil 2-oxo-2(3-oxobiciclo[2,2,1]hepta-2-il)acetato, fenil hidrazina (não) substituída e álcali apropriados.

Intermediário 14

Ácido 1-Fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 2-oxo-2(3-oxobiciclo[2,2,1]hepta-2-il)acetato

O produto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito na etapa 1 do fintermediário 1, a partir de hexametildisilazana (4,2 ml, 20,0 mmol), éter (91 ml), nBuLi (2,3 M em hexano, 1163 ml, 27,3 mmol), norcanfor (2,0 g, 18,2 mmol) e oxalato de dietila (2,96 ml, 21,82 mmol) o produto do título foi obtido.

Rendimento: 56%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1141 (br. s, 1H); 4,35 (q, J = 7,2, 2H); 3,81 (br. s, 1H); 2,81 (br. s, 1H); 2,05-1,85 (m, 3H); 1,80 (br. d, J = 10,5,

1H); 1,59 (br. t, J = 7,2, 2 H); 1,41 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 2: Etil 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 52%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,73 (d, J = 8,7, 2H); 7,47 (t, J = 7,2, 2H); 7,33 (t, J = 7,2, 1H); 4,42 (q, J = 7,2, 2H); 3,72 (br. s, 1H); 3,68 (br. s, 1H); 2,13 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,05-1,95 (m, 2H); 1,72 (d, J = 8,7, 1H); 1,42 (t, J = 7,2, 3H); 1,30-1,18 (m, 2H).

Etapa 3: Ácido 1-Fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 79%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,73 (d, J = 7,8, 2H); 7,50 (t, J = 7,8, 2H); 7,36 (t, J = 7,5, 1H); 3,75 (s, 1H); 3,72 (s, 1H); 2,17 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,10-1,93 (m, 2H); 1,74 (d, J = 8,7, 1H); 1,38-1,08 (m, 2H).

Intermediário 15

Ácido 1-(2-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 87%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,72-7,60 (m, 2H); 7,41-7,33 (m, 2H); 4,42 (q, J = 7,2, 2H); 3,69 (s, 1H); 3,40 (s, 1H); 2,14 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,05-1,82 (m, 2H); 1,72 (d, J = 9,3, 1H); 1,30 (t, J = 7,2, 3H); 1,35-1,12 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 1-(2-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 93%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,59-7,50 (m, 2H); 7,45-7,33 (m, 2H); (dt, J = 8,7, 1,8, 2H); 3,72 (s, 1H); 3,42 (s, 1H); 2,17 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,10-1,85 (m, 2H); 1,74 (d, J = 8,7, 1H); 1,38-1,18 (m, 2H).

Intermediário 16

Ácido 1-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-

metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 72%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,60 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,43 (d, $J = 8,7$, 2H); 4,42 (q, $J = 7,2$, 2H); 3,69 (br. s, 1H); 3,66 (br. s, 1H); 2,14 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,10-1,95 (m, 2H); 1,72 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 1,42 (t, $J = 7,2$, 3H), 1,30-1,15 (m, 2H).

IV (KBr, cm^{-1}): 2977 (m), 2871 (m), 1716 (s), 1502 (s), 1373 (s), 1230 (s), 1092 (s), 831 (m).

Etapa 2: Ácido 1-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 74,5%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,70 (d, $J = 6,7$, 2H); 7,50 (d, $J = 6,7$, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,16 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,10-1,94 (m, 2H); 1,74 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 1,2 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3460 (vs); 2943 (m), 2873 (m), 1705 (vs), 1684 (vs), 1500 (vs), 1357 (s?), 1252 (vs), 1093 (vs), 835 (s).

Intermediário 17

Ácido 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 51%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,53 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,49 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,36 (dd, $J = 8,4$, 2,4, 1H); 4,41 (q, $J = 7,2$, 2H); 3,69 (br. s, 1H); 3,38 (br. s, 1H); 2,14 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 2,07-1,82 (m, 2H); 1,70 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 1,41 (t, $J = 7,2$, 3H); 1,29-1,13 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 87%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,56 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,48 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,38 (dd, $J = 8,4$, 2,1, 1H); 3,71 (br. s, 1H); 3,41 (br. s, 1H); 2,16 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,07-1,82 (m, 2H); 1,72 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 1,31-1,14 (m, 2H).

Intermediário 18

Ácido 1-(2-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 79%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,69 (dd, $J = 7,8, 1,5, 1\text{H}$); 7,50 (dd, $J = 7,8, 2,1, 1\text{H}$); 7,44 (td, $J = 7,8, 1,5, 1\text{H}$); 7,32 (td, $J = 7,8, 2,1, 1\text{H}$); 4,41 (q, $J = 7,2, 2\text{H}$); 3,69 (br. s, 1H); 3,39 (br. s, 1H); 2,18 (br. d, $J = 9,0, 1\text{H}$); 2,05-1,81 (m, 2H); 1,70 (d, $J = 8,7, 1\text{H}$); 1,41 (t, $J = 7,2, 3\text{H}$); 1,30-1,12 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 1-(2-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 92%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,71 (dd, $J = 8,4, 1,5, 1\text{H}$); 7,53-7,40 (m, 2H); 7,34 (td, $J = 7,8, 2,1, 1\text{H}$); 3,73 (br. s, 1H); 3,41 (br. s, 1H); 2,19 (br. d, $J = 8,7, 1\text{H}$); 2,04-1,82 (m, 2H); 1,73 (d, $J = 7,2, 1,5, 1\text{H}$); 1,32-1,15 (m, 2H).

Intermediário 19

Ácido 1-(4-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 81%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,65-7,50 (m, 4H); 4,42 (q, $J = 7,2, 2\text{H}$); 3,69 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 2,13 (br. d, $J = 8,7, 1\text{H}$); 2,06-1,95 (m, 2H); 1,74 (d, $J = 8,7, 1\text{H}$); 1,42 (t, $J = 7,2, 3\text{H}$); 1,28-1,15 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 1-(4-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 83%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,62 (s, 4H); 3,71 (s, 2H); 2,17 (br. d, $J = 9,0, 1\text{H}$); 2,06-2,01 (m, 2H); 1,75 (d, $J = 9,0, 1\text{H}$); 1,30-1,17 (m, 2H).

Intermediário 20

Ácido 1-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 86%. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,69

(dd, $J = 9,0, 4,8, 2H$); 7,15 (t, $J = 9,0, 2H$); 4,42 (q, $J = 7,2, 2H$); 3,67 (br. s, 2H); 3,40 (br. s, 1H); 2,16 (br. d, $J = 8,7, 1H$); 2,03-1,85 (m, 2H); 1,72 (br. d, $J = 9,0, 1H$); 1,43 (t, $J = 7,2, 3H$); 1,32-1,17 (m, 2H).

5 Etapa 2: Ácido 1-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 60%. 1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 7,70 (dd, $J = 8,7, 4,8, 2H$); 7,18 (t, $J = 8,7, 2H$); 3,70 (s, 2H); 2,17 (br. d, $J = 8,7, 1H$); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,74
10 (d, $J = 8,7, 1H$); 1,35-1,18 (m, 2H).

Intermediário 21

Ácido 1-(2,4-Difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Etapa 1: Etil 1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
15 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato

Rendimento: 81%. 1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 7,80-7,68 (m, 1H); 7,05-6,95 (m, 2H); 4,42 (q, $J = 7,2, 2H$); 3,67 (br. s, 1H); 3,47 (br. s, 1H); 2,12-2,08 (br. d, $J = 8,7, 1H$); 2,03-1,90 (m, 2H); 1,72-1,65 (br. d, $J = 8,7, 1H$); 1,41 (t, $J = 7,2, 3H$); 1,30-1,17 (m, 2H).
20

Etapa 2: Ácido 1-(2,4-Difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico

Rendimento: 78%. P.F.: 153-156°C. 1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 7,80-7,70 (m, 1H); 7,10-6,97 (m, 2H); 3,70 (br. s, 1H); 3,50 (br. s, 1H); 2,12 (d, $J = 7,2, 1H$); 2,08-1,86 (m, 2H); 1,72 (d, $J = 8,7, 1H$); 1,35-1,17 (m, 2H).
25

Resolução óptica de Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico:

Intermediário 21

30 Intermediário 21a

Uma pasta de intermediário 21 (racêmico, 15,0 g, 51,72 mmol) em acetonitrila (grau LR) (150 ml) foi tratada com (S)-(-)- α -metilbenilamina (3,66 ml, 28,44 mmol), agitada a TA por 5-10 min e a mistura foi aquecida em refluxo por
35 15 min. Metanol (24 ml) foi adicionado lentamente até que uma solução límpida resultasse e o aquecimento foi continuado por adicionais 30 min após o que a mistura foi

deixada a esfriar lentamente para TA. Os cristais separados foram coletados por filtração e lavados com acetonitrila/MeOH 9:1 (~15 ml). O ácido foi recuperado a partir do sal diastereomérico dissolvendo em CH₂Cl₂ e
 5 extração com HCl aq. 1 N. A repetição do mesmo procedimento várias vezes proporcionou uma mistura (100 mg) enriquecida no enantiômero de eluição retardada [Intermediário 21a, R_t = 38,20 min em uma coluna CHIRALCEL AS-H (dimensões: 250 x 4,6 mm, tamanho de
 10 partícula: 5µ) usando uma mistura 90:10:0,1 de n-hexano:isopropanol:ácido trifluoroacético como o eluente em taxa de fluxo de 1 ml/min]. P.F.: 114-115°C; e.e = 92%.

Intermediário 21b

15 O licor mãe obtido na primeira etapa do processo descrito acima foi evaporado, distribuído entre CH₂Cl₂ e HCl aq. 1 N e as camadas foram separadas. A secagem (Na₂SO₄) e evaporação da camada orgânica proporcionou uma mistura dos dois ácidos enantioméricos (9g) enriquecida no
 20 enantiômero de eluição rápida (R_t = 34,65 min sob as mesmas condições descritas acima; e.e = 34%). A mistura foi enriquecida neste enantiômero para um e.e de 91% (Intermediário 21b, rendimento = 72 mg) substituindo (S)-(-)-α-metilbenilamina com (R)-(+)-α-metilbenilamina no
 25 processo descrito acima para o enantiômero de eluição retardada. P.F.: 110-112°C.

Os intermediários 22 e 23 foram preparados de acordo com o processo como descrito na etapa 2 e etapa 3 do intermediário 1, usando Etil 2-(3-hidroxi-4,7,7-trimetil
 30 biciclo[2,2,1]hepta-2-en-2-il-2-oxoacetato, fenil hidrazina (não)substituída e álcali apropriados.

Intermediário 22

1-(2,4-Diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico ácido

35 Etapa 1: Etil 2-(3-hidroxi-4,7,7-trimetil biciclo[2,2,1]hepta-2-en-2-il-2-oxoacetato

Uma solução de DL-canfor (5 g, 33 mmol) em tolueno (25

- ml) foi adicionada a uma pasta de hidreto de sódio (dispersão a 60%, 1,34 g, 56 mmol) e oxalato de dietila (6,69 g, 49 mmol) em tolueno (30 ml) a 60°C e a mistura agitada na mesma temperatura por 1 hora. A mistura da
 5 reação foi temperada em gelo, acidificada com HCl 1 N, extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas secadas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob vácuo para proporcionar o produto do título (7,3 g, 88%) que foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte.
- 10 Rendimento: 88%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1139 (br. s, 1H); 4,35 (q, J = 7,2, 2H); 3,29 (d, J = 4,2, 1H); 2,30-2,04 (m, 1H); 1,70-1,40 (m, 1H); 1,46 (br. d, J = 8,7, 2H); 1,38 (t, J = 7,2, 3H); 1,01, 0,97, 0,83 (3s, 9H).
- 15 Etapa 2: Etil 1-(2,4-diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato
 Rendimento: 42%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,53 (s, 1H); 7,36 (s, 2H); 4,40 (q, J = 7,2, 2H); 3,16 (d, J = 3,6, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,40 (t, J = 7,2, 3H); 1,26 (m,
 20 2H); 0,88 (s, 6H); 0,83 (s, 3H).
- Etapa 3: Ácido 1-(2,4-Diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico
 Rendimento: 72%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 12,80 (br. s, 1H); 7,95 (d, J = 2,1, 1H); 7,67 (d, J = 8,7,
 25 1H); 7,63 (dd, J = 8,7, 2,1, 1H); 3,01 (d, J = 3,6, 1H); 2,13-2,06 (m, 1H); 1,79 (br. t, J = 8,7, 1H); 1,32 (br. t, J = 9,3, 1H); 1,16-1,00 (m, 1H); 0,88 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,77 (s, 3H).
- Intermediário 23
- 30 Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1,10,10-trimetil-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico
 Etapa 1: Etil 3-(2,4-difluorofenil)-1,10,10-trimetil-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxilato
 Rendimento: 42%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,58-
 35 7,48 (m, 1H); 7,03-6,80 (m, 2H); 4,40 (q, J = 7,2, 2H); 3,15 (d, J = 4,2, 1H); 2,20-2,08 (m, 1H); 1,88-1,76 (m, 1H); 1,40 (t, J = 7,2, 3H); 1,40-1,08 (m, 2H); 0,99,

0,92, 0,79 (3s, 9H).

Etapa 2: Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1,10,10-trimetil-3,4-diazatetraciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico

5 Rendimento: 72%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 12,80 (br. s, 1H); 7,80-7,57 (m, 2H); 7,29 (br. t, J = 8,4, 1H); 3,01 (d, J = 3,6, 1H); 2,08-2,02 (m, 1H); 1,79 (br. t, J = 9,6, 1H); 1,32 (br. t, J = 9,0, 1H); 1,06 (br. t, J = 9,0 1H); 0,91, 0,88, 0,73 (3s, 9H).

10 Os intermediários 24 e 25 foram preparados de acordo com o processo como descrito nas etapas 2 e etapa 3 do intermediário 1, usando Etil 2-oxo-2-(10-oxotriciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-9-il)acetato, fenil hidrazina (não) substituída e álcali apropriados.

15 Intermediário 24

Ácido 10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxílico

20 Etapa 1: Etil 2-oxo-2-(10-oxotriciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-9-il)acetato.

O produto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para a etapa 1 do intermediário 1. A partir de triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-9-ona [preparada por um dos métodos disponíveis na técnica de síntese orgânica, p.ex., como descrito em Hales et. 25 al. Tetrahedron, 1995, 51, 7777-7790] (2,5 g, 14,53 mmol), hexametildisilazano (4,9 ml, 23,2 mmol), n-BuLi (10 ml, 23,4 mmol) 2,34 M e oxalato de dietila (3,18 ml, 21,18 mmol) o produto desejado foi obtido (2,3 g, 63%).

30 Rendimento: 63%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 12,9 (s, 1H); 7,20-7,15 (m, 4H); 4,91 (s, 1H); 4,31 (q, J = 7,2, 2H); 3,79 (s, 1H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,73-1,60 (m, 2H); 1,34 (t, J = 7,2, 3H).

35 Etapa 2: Etil 10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxilato

Rendimento: 91%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,58 (d,

J = 2,2, 1H); 7,45 (d, J = 8,5, 1H); 7,38 (dd, J = 8,5, 2,0, 1H); 7,33 (br. d, J = 7,0, 1H); 7,16 (br. d, J = 7,08, 1H); 7,13 (td, J = 7,6, 1,5, 1H); 7,08 (td, J = 7,5, 1,5, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,45 (q, J = 7,2, 2H); 4,29 (s, 1H); 1,81-1,72 (m, 4H); 1,43 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 3: Ácido 10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12- carboxílico

¹H-RMN(δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,60 (d, J = 2,1, 1H); 7,45 (d, J = 8,5, 1H); 7,41 (dd, J = 8,5, 2,1, 1H); 7,35 (br. d, J = 6,8, 1H); 7,17 (br. d, J = 7,2, 1H); 7,14 (td, J = 7,5, 1,3, 1H); 7,09 (td, J = 7,5, 1,3, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 1,82-1,73 (m, 4H).

Intermediário 25

15 Ácido 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12- carboxílico

Etapa 1: Etil 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12- carboxilato

Rendimento: 71%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): 7,67-7,57 (m, 1H); 7,34 (d, J = 6,9, 1H); 7,20-7,01 (m, 5H); 4,90 (s, 1H); 4,44 (q, J = 6,9, 2H); 4,39 (br. s, 1H); 1,79 (s, 4H); 1,45 (t, J = 6,9, 3H).

25 Etapa 2: Ácido 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12- carboxílico

Rendimento: 86%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,68-7,58 (m, 1H); 7,35 (d, J = 7,2, 1H); 7,21-7,04 (m, 5H); 4,94 (s, 1H); 4,41 (br. s, 1H); 1,81 (br. s, 4H)

O intermediário 26 foi preparado de acordo com o processo como descrito na etapas 2 e etapa 3 do intermediário 1, usando Etil 9endo,13endo-2-[11-(4-clorofenil)-10,12,15-trioxo-11-azatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6-trien-14-il]-2-oxoacetato fenil hidrazina (não) substituída e álcali apropriados.

Intermediário 26

- Ácido 13Endo,14endo-16-(4-clorofenil)-15,17-dioxo-10-(2,4-diclorofenil)-10,11,16-triazapentaciclo[6,5,5,0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxílico
- 5 Etapa 1: 9-Endo,13-endo-11-(4-clorofenil)-11-azatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6-trieno-10,12,14-triona
- Uma solução de 11-oxatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6-trieno-10,12,14-triona [preparada como descrito por
- 10 Takeda e outros, Tetrahedron 1970, 26, 1435-1451] (1,0 g, 4,11 mmol), 4-cloroanilina (1,2 g, 9,05 mmol) em xileno foi refluxada por 6 h. Água foi adicionada à mistura da reação e extraída com AcOEt. As camadas orgânicas foram
- 15 após, FC (AcOEt-éter de petróleo 4:96→16:84) proporcionou o produto do título (930 mg, 65%).
- Rendimento: 65%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,40-7,222 (m, 6H); 6,47 (d, J = 8,7, 2H); 4,18 (dd, J = 3,3, 1H); 4,07-4,02 (m, 1H); 3,59 (dd, J = 8,7, 3,3, 1H); 3,49
- 20 (dd, J = 8,4, 3,3, 1H); 2,56 (dd, J = 20,4, 2,1, 1H); 2,43 (dd, J = 20,4, 3,3, 1H).
- Etapa 2: Etil 9endo,13endo-2-[1-(4-clorofenil)-10,12,15-trioxo-11-azatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6-trien-14-il]-2-oxoacetato
- 25 O produto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para a etapa 1 do intermediário 1. A partir de 9-Endo,13-endo-11-(4-clorofenil)-11-azatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6-trieno-
- 10,12,14-triona (800 mg, 2,28 mmol), hexametildisilazano
- 30 (0,68 ml, 3,2 mmol), n-BuLi (15% em hexano, 1,31 ml, 3,1 mmol) e oxalato de dietila (0,62 ml, 4,6 mmol) o produto do título (530 mg, 52%) foi obtido em forma pura após FC.
- Rendimento: 52%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 13,0 (br. s, 1H); 7,36-7,20 (m, 6H); 6,47 (d, J = 7,2, 2H);
- 35 5,54 (br. s, 1H); 4,49-4,38 (m, 3H); 3,54 (br. s, 2H); 1,45 (t, J = 7,2, 3H).
- Etapa 3: Etil 13endo,14endo-16-(4-clorofenil)-15,17-dioxo-

10- (2,4-diclorofenil)-10,11,16-
 triazapentaciclo[6,5,5,0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-
 2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxilato.

Rendimento: 66%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,63 (d,
 5 J = 2,4, 1H); 7,51 (d, J = 8,4, 1H); 7,47-7,35 (m, 3H);
 7,30-7,15 (m, 4H); 6,44 (d, J = 9,0, 2H); 5,44 (d, J =
 3,0, 1H); 4,83 (d, J = 2,7, 1H); 4,49 (q, J = 7,2, 2H);
 3,56 (dd, J = 8,7, 3,3, 1H); 3,48 (br. d, J = 8,7, 1H);
 1,46 (t, J = 7,2, 3H).

10 Etapa 4: Ácido 13Endo,14endo-16-(4-clorofenil)- 15,17-
 dioxo-10-(2,4-diclorofenil)-10,11,16-
 triazapentaciclo[6,5,5,0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-
 2,4,6,9(13),11- pentaeno-12-carboxílico

Rendimento: 76%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,66 (d,
 15 J = 2,4, 1H); 7,54-7,40 (m, 3H); 7,28-7,19 (m, 5H); 6,45
 (d, J = 8,7, 2H); 5,50 (d, J = 3,0, 1H); 4,87 (d, J =
 3,0, 1H); 3,59 (dd, J = 8,7, 3,0, 1H); 3,50 (br. d, J =
 8,7, 1H).

Intermediário 27

20 Ácido 10-(2,4-Difluorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6,5,1,0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-
 pentaeno-12-carboxílico

Etapa 1: Etil 2-oxo-2-(10-oxotriciclo[6,2,1,0^{2,7}]undeca-
 2(7),3,5-trien-9-il)acetato

25 O produto do título foi preparado por um procedimento
 similar àquele descrito para a etapa 1 do intermediário
 22, a partir de Benzonorbornanona (2,4 g, 15,18 mmol),
 hitreto de sódio (dispersão a 60%, 619 mg, 25 mmol) e
 oxalato de dietila (3,09 ml, 22,7 mmol) o produto do
 30 título (2,6 g, 52%) foi obtido. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃,
 300MHz): 10,63 (br. s, 1H); 7,75-7,20 (m, 5H); 4,81 (d, J
 = 1,5, 1H); 4,35 (q, J = 7,2, 2H); 3,75 (d, J = 1,5, 1H);
 2,57 (dt, J = 9,3, 1,8, 1H); 2,42 (d, J = 8,7, 1,5, 1H);
 1,43 (t, J = 7,2, 3H).

35 Etapa 2: Etil 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6,5,1,0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-
 pentaeno-12-carboxilato

O produto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para a etapa 3 do intermediário 20. A partir de Etil (2Z)-hidroxi(10-oxotriciclo[6,2,1,0^{2,7}]undeca-2,4,6-trien-9-

5 ilidene)acetato (1,0 g, 3,87 mmol), hidrocloreto de 2,4-difluorofenilhidrazina (838 mg, 4,64 mmol) etanol (13,0 ml) e ácido acético (15,0 ml) o produto do título (1,21 g, 85%) foi obtido. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): 7,79-7,69 (m, 1H); 7,35-7,26 (m, 2H); 7,05-6,94 (m, 4H), 4,52
10 (br. s, 1H), 4,41 (q, J = 7,5, 2H); 4,32 (br. s, 1H); 3,00 (br. d, J = 8,1, 1H); 2,85 (dt, J = 8,1, 1,5, 1H); 1,41 (t, J = 7,5, 3H).

Etapa 3: Ácido 10-(2,4-Difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6,5,1,0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-
15 pentaeno-12-carboxílico

O produto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para o intermediário. A partir de Etil 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6,5,1,0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-
20 pentaeno-12-carboxilato KOH (367 mg, 6,5 mmol), etanol (10,4 ml) e H₂O (0,5 ml) o produto do título (810 mg, 73%) foi obtido. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 12,95 (m, 1H); 7,78-7,57 (m, 2H); 7,32-7,25 (m, 3H); 6,98-6,89 (m, 2H); 4,43 (s, 2H); 2,89 (d, J = 8,1, 1H); 2,71 (d, J
25 = 8,1, 1H).

Os intermediários 28 a 30 foram preparados de acordo com o processo como descrito na etapa 2 e etapa 3 do intermediário 1, usando Etil 2-hidroxi-2-(3-oxabicyclo[2,2,2]octa-2-iliden)acetato fenil hidrazina
30 (não) substituída e álcali apropriados.

Intermediário 28

Ácido 3 -(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxílico

Etapa 1: Etil 2-hidroxi-2-(3-oxabicyclo[2,2,2]octa-2-iliden)acetato
35

Uma solução de bicyclo[2,2,2]octan-2-ona (2,4 g, 19,35 mmol) em tolueno (20 ml) foi adicionada a uma pasta de

hidreto de sódio (dispersão a 60%, 603 mg, 25,16 mmol) e oxalato de dietila (3,15 ml, 23,22 mmol) em tolueno (10 ml) a 60°C e a mistura agitada à mesma temperatura por 1 hora. A mistura da reação foi temperada em gelo, acidificada com HCl 1 N, extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas secadas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob vácuo para proporcionar o Intermediário 28 (1,2 g, 27%) que foi usado sem purificação adicional para a etapa seguinte. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 13,80 (br. s, 1H); 4,36 (q, J = 6,9, 2H); 3,57 (br. s, 1H); 2,52 (br. s, 1H); 1,82-1,60 (m, 8H); 1,38 (t, J = 6,9, 3H).

Etapa 2: Etil-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxilato:

Rendimento: 48%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,60 (m, 1H); 7,06-6,94 (m, 2H); 4,43 (q, J = 7,2, 2H); 3,70 (br. s, 1H); 3,15 (br. s, 1H); 1,78 (d, 7,8, 4H); 1,45-1,36 (m, 7H).

Etapa 3: Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxílico:

Rendimento: 90%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,72-7,60 (m, 1H); 7,09-6,98 (m, 2H); 3,73 (br. s, 1H); 3,18 (br. s, 1H); 1,80 (d, J = 6,6, 4H); 1,40 (d, J = 7,8, 4H).

Intermediário 29

Ácido 3-(3,4-diclorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxilato

Etapa 1: Etil 3-(3,4-diclorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxilato

Rendimento: 69%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,90 (d, J = 2,1, 1H); 7,59 (dd, J = 7,5, 2,1, 1H); 7,52 (d, J = 8,7, 1H); 4,42 (q, J = 7,5, 2H); 3,71 (br. s, 1H); 3,66 (br. s, 1H); 2,14 (d, J = 8,7, 1H); 2,00 (d, J = 8,4, 2H); 1,73 (d, J = 9,3, 1H); 1,42 (t, J = 7,5, 3H); 1,20 (d, J = 6,9, 2H).

Etapa 2: Ácido 3-(3,4-diclorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico
 Rendimento: 90%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,92-7,87 (m, 1H); 7,62-7,52 (m, 2H); 3,73 (br. s, 1H); 3,71 (br. s, 1H); 2,16 (d, J = 6,6, 1H); 2,03 (d, J = 6,3, 2H); 1,76 (d, J = 8,7, 1H); 1,23 (d, J = 6,0, 2H).

Intermediário 30

Ácido 3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico

Etapa 1: Etil 3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxilato
¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,53 (q, J = 6,3, 1H); 6,78-6,66 (m, 2H); 4,40 (q, J = 6,9, 2H); 4,10-4,00 (m, 2H); 3,65 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,08 (d, J = 8,1, 1H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,66 (d, J = 9,0, 1H); 1,44-1,32 (m, 6H); 1,24 (d, J = 6,0, 2H).

Etapa 2: Ácido 3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico

Rendimento: 91%. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 12,62 (br. s, 1H); 7,48 (t, J = 7,8, 1H); 7,18 (d, J = 8,4, 1H); 6,94-6,86 (m, 1H); 4,17 (d, J = 6,6, 2H); 3,49 (br. s, 1H); 3,34 (br. s, 1H); 2,00-1,88 (m, 3H); 1,63 (d, J = 7,8, 1H); 1,30 (t, J = 6,6, 1H); 1,09 (t, J = 10,5, 2H).

Os intermediários 31a e 31b, 32a e 32b foram preparados de acordo com o processo como descrito para os intermediários 12a e 12 b seguido por hidrólise como descrito para os intermediários 13a e 13b, usando Etil 2-oxo-2(3-oxobiciclo[2,2,1]hepta-2-il)acetato, hidrato de hidrazina, 4-brometo de metil benzila e 4-brometo de fluoro benzila respectivamente.

Intermediário 31a

Etapa 1: Etil 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato:

Rendimento: 1,30 g, 66%. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 4,36 (q, J = 6,9, 2H); 3,58 (br. s, 1H); 3,45 (br. s, 1H), 2,02-1,92 (m, 3H); 1,71 (d, J = 9,0, 1H); 1,38 (t, J = 6,9, 3H); 1,30-1,20 (m, 2H).

Etapa2: Etil 1-(4-metilbenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato: (Intermediário 31aa)

e

5 Etil 2-(4-metilbenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato (Intermediário 31bb)

Intermediário 31aa: ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,15 (s, 4H); 5,28 (d, $J = 4,8$, 2H); 4,38 (q, 7,2, 2H); 3,54 (br. s, 1H); 2,97 (br. s, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,98-1,78 (m, 3H); 1,52 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,39 (t, $J = 6,9$, 3H);
10 1,12-0,98 (m, 1H); 0,82-0,68 (m, 1H).

Intermediário 31bb: ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,20-7,05 (m, 4H); 5,72 (d, $J = 15,6$, 1H); 5,49 (d, 14,7, 1H); 4,38-4,25 (m, 2H); 3,52 (br. s, 1H); 3,41 (br. s, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,22 (br. s, 1H); 1,99-1,80 (m, 2H); 1,66
15 (d, $J = 7,2$, 1H); 1,35 (t, $J = 6,9$, 3H); 1,26-1,19 (m, 2H)

Etapa 3a: Ácido 3-(4-metilbenzil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico:

Intermediário 31a (294 mg, 82%). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 ,
20 300 MHz): 7,15 (s, 4H); 5,27 (d, $J = 3,6$, 2H); 3,57 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,96-1,81 (m, 2H); 1,74-1,65 (m, 1H); 1,55 (d, $J = 9,0$, 1H); 1,12-1,02 (m, 1H); 0,83-0,74 (m, 1H).

Etapa 3b: Ácido 2-(4-Metilbenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-
25 4,7-metano-indazol-3-carboxílico:

Intermediário 31b : (68 mg, 85%). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 ,
300 MHz): 7,10 (d, $J = 3,3$, 4H); 5,72 (d, 15,0, 1H); 5,49 (d, $J = 14,4$, 1H); 3,58 (br. s, 1H); 3,42 (br. s, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,99-1,88 (m, 3H); 1,67 (d, $J = 8,7$, 1H);
30 1,23 (d, $J = 10,5$, 2H).

Intermediários 32a e 32b

Etapa 1: Etil 1-(4-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato (Intermediário 32aa)

e

35 Etil 2-(4-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato (Intermediário 32bb)

Intermediários 32aa: ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz):

7,28-7,20 (m, 2H); 7,03 (t, J = 8,7, 2H); 5,29 (d, J = 3,3, 2H); 4,38 (q, 6,9, 2H); 3,55 (br. s, 1H); 3,02 (br. s, 1H); 1,98-1,79 (m, 2H); 1,70-1,62 (m, 1H); 1,55 (d, J = 9,0, 1H); 1,39 (t, J = 6,9, 3H); 1,14-0,98 (m, 1H);
 5 0,82-0,68 (m, 1H).

Intermediário 32bb: ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,24-7,17 (m, 2H); 6,95 (t, J = 8,4, 2H); 5,72 (d, J = 15,6, 1H); 5,48 (d, 15,0, 1H); 4,29 (q, J = 7,2, 2H); 3,51 (br. s, 1H); 3,40 (br. s, 1H); 1,94 (d, J = 6,0, 3H); 1,66 (d,
 10 J = 9,0, 1H); 1,35 (t, J = 7,2, 3H), 1,28-1,18 (m, 2H).

Etapa 2a: Ácido 1-(4-Fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico:

Intermediário 32a : (294 mg, 72%). ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 12,42 (br. s, 1H); 7,36-7,25 (m, 2H); 7,20
 15 (t, J = 9,0, 2H); 5,31 (br. s, 2H); 3,39 (br. s, 1H); 3,32 (br. s, 1H); 1,90-1,70 (m, 3H); 1,55 (d, J = 8,7, 1H); 0,99-0,80 (m, 1H); 0,79-0,62 (m, 1H).

Etapa 2b: Ácido 2-(4-Fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico:

20 Intermediário 32b: (55 mg, 60%). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,25-7,17 (m, 2H); 6,96 (t, J = 8,7, 2H); 5,72 (d, J = 14,4, 1H); 5,50 (d, 15,3, 1H); 3,59 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H); 1,84 (d, J = 6,9, 3H); 1,69 (d, J = 8,4, 1H); 1,23 (d, J = 10.2, 2H).

25 Exemplo 101

N(7)-Piperidino-5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida.

Uma solução de intermediário 1 (300 mg, 0,78 mmol) em DMF
 30 (3 ml), foi tratada com reagente BOP (319 mg, 0,72 mmol) e Et_3N (0,10 ml, 0,99 mmol) a temperatura ambiente por 15 minutos após cujo período, N-aminopiperidina (80 μl , 0,90 mmol) foi adicionada à mistura e agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi despejada em água e o
 35 precipitado formado foi coletado por filtração, secado e purificado por cromatografia flash para conseguir o composto do título puro (270 mg, 74%). P.F.: 244°C. ^1H -

RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,72 (d, $J = 7,6$, 1H); 7,65 (br. s, 1H); 7,50-7,30 (m, 3H); 3,97 (br. s, 1H); 2,85 (br. s, 4H); 2,51 (br. s, 1H); 2,16 (br. s, 2H); 2,10-1,50 (m, 14H); 1,40 (br. s, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3311 (w), 2913 (s), 2844 (m), 2793 (m), 1687 (s), 1570 (w), 1522 (s), 1489 (m), 1479 (m), 1440 (m), 1352 (m), 1227 (m), 1214 (m). MS (m/z) 469,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 102

N(7)-Benzil-5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 1 (300 mg, 0,78 mmol), DMF (3 ml), Et_3N (0,10 ml, 0,99 mmol), reagente BOP (319 mg, 0,72 mmol) e benzilamina (80 μl , 0,72 mmol) proporcionaram o composto do título (280 mg, 76%). P.F.: 201°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,70 (d, $J = 7,5$, 1H); 7,44 (dd, $J = 7,5$, 1,5, 1H); 7,41-7,20 (m, 8H); 4,63 (dd, $J = 14,4$, 6,0, 1H); 4,50 (dd, $J = 16,5$, 5,4, 1H); 4,00 (br. t, $J = 5,1$, 1H); 2,52 (br. t, $J = 5,1$, 1H); 2,13 (br. s, 2H); 2,13-1,92 (m, 4H); 1,92-1,65 (m, 6H). IV (cm^{-1} , KBr): 3428 (m), 2908 (s), 2845 (m), 1672 (s), 1566 (m), 1522 (s), 1498 (s), 1472 (s), 1351 (m), 1087 (m), 1024 (m), 1010 (m), 778 (m), 763 (m), 726 (m), 698 (m). MS (m/z): 476,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 103

N(7)-Morfolino-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (40 μl , 0,29 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e N-aminomorfolina (28 μl , 0,29 mmol) produziram o composto do título (97 mg, 78%). P.F.: 220°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,75 (br. s, 1H); 7,47 (d, $J = 8,1$, 2H); 7,29 (d, $J = 8,1$, 2H); 3,96 (br. s, 1H); 3,85 (t, $J = 4,5$,

4H); 2,99 (br. s, 1H); 2,95 (t, J = 4,5, 5H); 2,20 (br. s, 2H); 2,10-1,76 (m, 10H). IV (KBr, cm^{-1}): 2915 (s), 2848 (m), 1674 (s), 1532 (m), 1498 (s), 1304 (m), 1267 (m), 1219 (m), 1112 (s), 1091 (s), 895 (m), 838 (s). MS (m/z): 427,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 104

N(7)-(3-Piridilmetil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 μl , 0,34 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e 3-aminometilpiridina (30 μl , 0,29 mmol) forneceram o composto do título (98 mg, 78%). P.F.: 180°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8,76 (t, J = 6,0, 1H); 8,52 (br. s, 1H); 8,43 (dd, J = 4,8, 1,5, 1H); 7,70 (d, J = 8,1, 1H); 7,62 (d, J = 8,4, 2H); 7,46 (d, J = 8,4, 2H); 7,34 (dd, J = 8,1, 4,8, 1H); 4,39 (d, J = 6,0, 2H); 3,80 (br. s, 1H); 2,95 (br. s, 1H); 2,14 (br. s, 2H), 2,00-1,69 (m, 10H). MS (m/z): 433,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 105

N(7)-(4-Piridilmetil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 μl , 0,34 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e 4-aminometilpiridina ((30 μl , 0,29 mmol) forneceram o composto do título (119 mg, 94%). P.F.: 167-168°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8,79 (t, J = 6,3, 1H); 8,48 (d, J = 4,5, 2H); 7,65 (dd, J = 7,5, 1,5, 2H); 7,48 (dd, J = 7,5, 1,5, 2H); 7,27 (d, J = 4,5, 2H); 4,39 (d, J = 5,7, 2H); 3,80 (br. s, 1H); 2,97 (br. s, 1H); 2,14 (br. s, 2H), 2,00-1,68 (m, 10H). IV (cm^{-1} , KBr): 3212 (m), 2913 (s), 2850 (m), 1656 (s), 1529 (m), 1498 (s), 1419

(m), 1363 (m), 1232 (m), 1160 (m), 1084 (m), 842 (m). MS (m/z): 433,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 106

N(7)-Ciclohexil-5-(4-clorofenil)-5,6-

5 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e ciclohexilamina (40 µl, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (110 mg, 89%). P.F.: 162°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,47 (d, J = 8,7, 2H); 7,30 (d, J = 8,7, 2H); 6,85 (d, J = 8,7, 1H); 4,01 (br. t, J = 5,5, 1H); 4,00-3,80 (m, 1H); 2,99 (br. t, J = 5,6, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,08-1,68 (m, 12H); 1,48-1,10 (m, 8H). IV (cm⁻¹, KBr): 3336 (m), 2928 (s), 2909 (s), 2846 (m), 1649 (s), 1537 (s), 1498 (s), 1366 (m), 1231 (m), 1164 (m), 1088 (m), 838 (m). MS (m/z): 424,1 ([M+H]⁺).

20 Exemplo 107

N(7)-(N-ciclohexil-N-metilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (250 mg, 0,72 mmol), DMF (3 ml), Et₃N (0,22,0 ml, 1,60 mmol), reagente BOP (322 mg, 0,72 mmol) e 3-N-ciclohexil-N-metil hidrazina (140 mg, 1,10 mmol) produziram o composto do título (215 mg, 65%). P.F.: 219°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,64 (br. s, 1H); 7,46 (d, J = 9,0, 2H), 7,31 (d, J = 9,0, 2,1, 2H), 3,97 (br. s, 1H); 2,98 (br. s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,62 (br. s, 1H); 2,19 (br. s, 2H); 2,05-1,70 (m, 14H); 1,40-1,00 (m, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): MS (m/z): 453,20 ([M+H]⁺).

35 Exemplo 108

N(7)-Ciclohexilmetil-5-(4-clorofenil)-5,6-

diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-

carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente
 5 BOP (129 mg, 0,29 mmol) e ciclohexanometilamina (38 µl, 0,23 mmol) proporcionaram o composto do título (93 mg, 73%). P.F.: 117°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,46 (d, J = 8,1, 2H); 7,29 (d, J = 8,1, 2H); 7,03 (br. s, 1H); 4,01 (br. s, 1H), 3,22 (t, J = 6,6, 2H); 3,00 (br.
 10 s, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,10-1,50 (m, 15H); 1,40-1,10 (m, 4H), 1,10-0,85 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3441 (m), 2924 (s), 2849 (m), 1670 (s), 1528 (m), 1499 (s), 1477 (m), 1364 (m), 1214 (m), 1232 (m), 1162 (w), 1087 (m), 838 (m). MS (m/z): 438,2 ([M+H]⁺).

15 Exemplo 109

N(7)-(Adamantan-1-il)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (120 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (58 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (154 mg, 0,35 mmol) e 1-adamantilamina (52 mg, 0,35 mmol) forneceram o composto do título (117 mg, 70%). P.F.: 249-252°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,47 (d, J = 8,7, 2H); 7,29 (d, J = 8,7, 2H); 6,73 (br. s, 1H); 4,00 (br. s, 1H); 2,98 (br. s, 1H); 2,23-1,54 (m, 27H). IV (cm⁻¹, KBr): 3389 (s), 2904 (s), 2849 (m), 1674 (s), 1561 (w), 1527 (s), 1499 (s), 1479 (m), 1455 (m), 1364 (m), 1356 (m), 1232 (m), 1219
 25 (m), 1170 (w), 1090 (m), 1014 (w), 837 (m). MS (m/z): 476,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 110

N(7)-(1S,2endo-1,3,3-Trimetil-biciclo[2,2,1]hepta-2-il)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida
 35

O composto do título foi sintetizado por um procedimento

similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (120 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (58 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (154 mg, 0,35 mmol) e 1,3,3-Trimetil-biciclo[2,2,1]hepta-2-il amina (53 mg, 0,80 mmol) 5 forneceram o composto do título (135 mg, 80%). P.F.: 229°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,91 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,7, 2H); 7,39 (d, J = 8,1, 2H); 7,34-7,20 (m, 3H); 6,99 (t, J = 8,8, 1H); 3,86 (br. t, J = 4,8, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,00 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 2,00- 10 1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3396 (s), 2909 (s), 2845 (m), 1685 (s), 1587 (m), 1563 (m), 1498 (s), 1475 (s), 1464 (s), 1438 (s), 1366 (m), 1223 (m), 1152 (m), 1092 (s), 1083 (m), 1014 (m), 837 (s). MS (m/z): 478,3 ([M+H]⁺).

15 Exemplo 111

N(7)-(2-Clorobenzil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento 20 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e 2-clorobenzilamina (35 µl, 0,29 mmol) produziram o composto do título (102 mg, 75%). P.F.: 162-164°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,18 (m, 9H); 4,67 (d, J = 6,3, 2H); 3,99 (br. t, J = 4,8, 1H); 3,00 (br. t, J = 4,8, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,00-1,70 (m, 10H). IV (KBr, cm⁻¹): 3422 (m), 2916 (s), 2845 (m), 1670 (s), 1564 (m), 1531 (s), 1497 (s), 1478 (s), 1442 (m), 1360 (m), 1249 25 (m), 1232 (m), 1163 (m), 1085 (s), 1047 (m), 1012 (m), 976 (m), 835 (m). MS (m/z): 466,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 112

N(7)-(4-Clorobenzil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida 35

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

2 (100 mg, 0,29 mmol), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e 4-clorobenzilamina (36 µl, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (115 mg, 85%). P.F.: 198°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,45 (d, J = 8,7, 2H); 7,40-7,20 (m, 7H); 4,54 (d, J = 6,3, 2H), 4,00 (br. s, 1H); 3,00 (br. s, 1H); 2,21 (br. s, 2H); 2,10-1,95 (m, 2H); 1,95-1,70 (m, 8H). IV (cm⁻¹, KBr): 3317 (m), 2914 (s), 2847 (m), 1657 (s), 1538 (s), 1498 (s), 1365 (m), 1247 (m), 1087 (m), 1015 (m); 839 (m). MS (m/z): 466,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 113

N(7)-(4-Fluorobenzil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e 4-fluorobenzilamina (33 µl, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (96 mg, 73%). P.F.: 201°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,44 (d, J = 8,4, 2H); 7,30-7,25 (m, 5H); 7,00 (t, J = 8,4, 2H); 4,54 (d, J = 6,0, 2H), 4,01 (br. s, 1H); 3,00 (br. s, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,05-1,95 (m, 2H); 1,95-1,80 (m, 8H). IV (cm⁻¹, KBr): 3345 (m), 2921 (s), 2900 (m), 2850 (m), 1648 (s), 1542 (s), 1508 (s), 1364 (m), 1354 (m), 1258 (m), 1233 (m), 1217 (s), 1155 (m), 1087 (m), 834 (s). MS (m/z): 450,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 114

N(7)-(2,4-Difluorobenzil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (150 mg, 0,43 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (60 µl, 0,43 mmol), reagente BOP (193 mg, 0,43 mmol) e 2,4-difluorobenzilamina (52 µl, 0,43 mmol) produziram o

composto do título (195 mg, 96%). P.F.: 185°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,49-7,27 (m, 6H); 6,90-6,75 (m, 2H); 4,57(d, J = 6,3, 2H), 3,98 (t, J = 5,7, 1H); 2,99 (br. t, J = 5,4, 1H), 2,20 (br. s, 2H), 2,05-1,80 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3428 (s), 2920 (m), 2898 (m), 1673 (s), 1535 (s), 1500 (s), 1430 (s), 1229 (m), 1161 (m), 1064 (m), 986 (m), 835(m), 960 (m), 861 (m). MS (m/z): 468,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 115

10 N(7)-(2,6-Difluorobenzil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (150 mg, 0,43 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (60 μl, 0,43 mmol), reagente BOP (193 mg, 0,43 mmol) e 2,6-difluorobenzilamina (52 μl, 0,43 mmol) produziram o composto do título (178 mg, 87%). P.F.: 166-167°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,44 (d, J = 8,7, 2H); 7,30-7,20 (m, 3H); 6,88 (t, J = 7,8, 2H), 4,68 (d, J = 5,7, 2H), 4,00 (br. t, J = 5,4, 1H); 2,98 (br. s, 1H), 2,19 (br. s, 2H), 2,05-1,60 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3427 (m), 2930 (m), 2905 (m), 1681 (s), 1594 (m), 1563 (m), 1530 (s), 1499 (s), 1471 (s), 1364 (m), 1260 (m), 1161 (m), 1087 (s), 994 (s), 839 (m). MS (m/z): 468,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 116

30 N(7)-(4-Trifluorometilbenzil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), Et₃N (40 μl, 0,29 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e 4-(trifluorometil)benzilamina (42 μl, 0,27 mmol) forneceram o composto do título (115 mg, 79%). P.F.: 228°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,57 (d, J = 8,6, 2H); 7,46-7,39 (m, 4H); 7,37 (br. t, J = 5,4, 1H); 7,28 (d, J = 8,7, 2H); 4,63 (d, J = 6,0, 2H),

3,99 (br. t, $J = 4,2$, 1H); 3,00 (br. s, 1H); 2,21 (br. s, 2H); 2,05-1,96 (m, 2H); 1,96-1,84 (m, 8H). IV (cm^{-1} , KBr): 3350 (m), 2916 (s), 2850 (m), 1647 (s), 1618 (m), 1541 (s), 1498 (s), 1325 (s), 1256 (m), 1232 (m), 1159 (s), 1124 (s), 1112 (s), 1086 (s), 1065 (s), 1015 (m), 978 (m), 850 (m), 834 (m).

Exemplo 117

N(7)-(1-Feniletil))-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (150 mg, 0,43 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (60 μ l, 0,43 mmol), reagente BOP (193 mg, 0,43 mmol) e S-(-)-Feniletilamina (58 μ l, 0,43 mmol) forneceram o composto do título (130 mg, 67%). P.F.: 85-86°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,40 (m, 5H); 7,36-7,20 (m, 4H); 5,27 (quinteto, 7,2, 1H), 4,00 (t, $J = 5,6$, 1H); 2,98 (t, $J = 5,6$, 1H), 2,19 (br. s, 2H), 2,10-1,75 (m, 10H), 1,57 (d, $J = 6,9$, 3H). IV (cm^{-1} , KBr): 3410 (m), 2913 (s), 2845 (m), 1667 (s), 1526 (s), 1498 (s), 1478 (s), 1363 (m), 1219 (m), 1160 (m), 1084 (s), 1014 (m), 835 (m), 699 (m). MS (m/z): 446,10 ($[M+H]^+$).

Exemplo 118

N(7)-(R-1-Feniletil))-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (46 μ l, 0,32 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,32 mmol) e R-1-feniletilamina (39 mg, 0,32 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 69%). P.F.: 65-70°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,18 (m, 10H); 5,35-5,18 (m, 1H); 4,00 (br. s, 1H); 2,98 (br. s, 1H); 2,19 (br. s, 2H); 2,10-1,71 (m, 10H); 1,57 (d, $J = 6,9$, 3H). IV (cm^{-1} , KBr): 3408 (s), 3062 (w), 3029 (w), 2914 (s), 2845 (s),

1667 (s), 1596 (w), 1585 (w), 1526 (s), 1498 (s), 1478 (s), 1441 (s), 1406 (m), 1363 (m), 1353 (w), 1271 (m), 1232 (s), 1218 (m), 1159 (m), 1083 (s), 1033 (m), 1013 (m), 933 (w), 835 (m). MS (m/z): 446,3 ([M+H]⁺).

5 Exemplo 119

N(7)-(1-Metil-1-feniletil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (46 µl, 0,32 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,32 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (48 mg, 0,36 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 67%). P.F.: 181°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,47 (br. d, J = 8,7, 4H); 7,36-7,28 (m, 5H); 7,22 (br. t, J = 7,2, 1H); 3,92 (br. s, 1H); 3,35 (s, 3H); 2,99 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,00-1,74 (m, 10H); 1,79 (s, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): 3407 (m), 3090 (w), 3060 (w), 3024 (w), 2965 (w), 2898 (s), 2845 (m), 1675 (s), 1563 (w), 1497 (s), 1479 (s), 1438 (m), 1407 (w), 1379 (w), 1362 (m), 1340 (w), 1254 (w), 1231 (w), 1219 (w), 1194 (w), 1159 (w), 1085 (m), 1031 (w), 1015 (m), 834 (m). MS (m/z): 460,1 (25, [M+H]⁺); 342,3 (100).

25 Exemplo 120

N(7)-(2-Piridilmetil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,34 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e 2-aminometilpiridina ((30 µl, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (98 mg, 78%). P.F.: 187°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8,66 (t, J = 6,0, 1H); 8,49 (br. d, J = 5,1, 1H); 7,76 (td, J = 7,6, 1,8, 1H); 7,64 (d, J = 9,0, 2H); 7,51 (d, J = 9,0, 2H); 7,31 (d, J = 7,6, 1H);

7,26 (m, 1H); 4,50 (d, J = 6,0, 2H); 3,82 (br. s, 1H);
 2,98 (br. s, 1H); 2,15 (br. s, 2H), 2,00-1,70 (m, 10H).
 IV (cm⁻¹, KBr): 2918 (m), 2847 (m), 1781 (s), 1496 (s),
 1443 (m), 1366 (m), 1230 (m), 1113 (m), 1089 (m), 1059
 5 (m), 835 (m). MS (m/z): 433,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 121

N(7)-(N'-fenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida

10 O composto do título foi sintetizado por um procedimento
 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 2 (200 mg, 0,29 mmol), Et₃N (80 µl, 0,58 mmol), reagente
 BOP (258 mg, 0,58 mmol) e fenilhidrazina (60 µl, 0,58
 mmol) proporcionaram o composto do título (185 mg, 73%).
 15 P.F.: 103-105°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,59 (s,
 1H); 7,48 (d, J = 8,7, 2H); 7,33 (d, J = 8,7, 2H); 7,22
 (t, J = 7,5, 2H); 6,94 (d, J = 8,7, 2H); 6,88 (t, J =
 7,5, 1H); 3,89 (br. t, J = 4,7, 1H); 3,03 (br. s, J =
 3,5, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,00-1,75 (m, 10H). IV (cm⁻¹,
 20 KBr): 3279 (m), 2912 (s), 2845 (m), 1678 (s), 1603 (m),
 1497 (s), 1467 (m), 1353 (m), 1232 (m), 1090 (m), 1012
 (m), 835 (m). MS (m/z): 433,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 122

Hidrocloreto de N(7)-(N'-fenilamino)-5-(4-clorofenil)-
 25 5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
 dieno-7-carboxamida

Uma solução do Exemplo 121 (100 mg, 0,23 mmol) em éter
 seco (2,0 ml) foi tratada com uma solução saturadas de
 HCl em éter (2,0 ml) a TA e agitada a TA por 1 hora e o
 30 precipitado sólido foi filtrado para produzir o composto
 do título (90 mg, 73%). P.F.: 135-136°C. ¹H-RMN (δ ppm,
 DMSO-d₆, 300 MHz): 9.95 (s, 1H); 7,65 (d, J = 9,0, 2H);
 7,52 (d, J = 9,0, 2H); 7,13 (t, J = 7,8, 2H); 6,74 (d, J
 = 7,5, 2H); 6,69 (t, J = 7,5, 1H); 3,67 (br. s, 1H); 3,02
 35 (br. s, 1H); 2,15 (br. s, 2H); 2,00-1,71 (m, 10H). IV
 (cm⁻¹, KBr): 3419 (br. s), 3020 (m), 1642(s), 1498 (m),
 1216 (m), 1092 (w), 1014(w), 836 (m). MS (m/z): 433,3

([M+H]⁺).

Exemplo 123

N(7)-(2-Clorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (200 mg, 0,58 mmol), Et₃N (90 µl, 0,64 mmol), reagente BOP (258 mg, 0,58 mmol) e hidrocloreto de 2-clorofenilhidrazina (104 mg, 0,58 mmol) forneceram o composto do título (168 mg, 62%). P.F.: 155°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,60 (s, 1H); 7,49 (d, J = 8,7, 2H); 7,38-7,20 (m, 3H); 7,11 (t, J = 7,2, 1H); 7,04 (dd, J = 7,5, 1,5, 1H); 6,82 (t, J = 7,6, 1H); 6,56 (br. s, 1H); 3,90 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,01-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3376 (m), 3310 (m), 2909 (m), 1683 (s), 1597 (m), 1563 (w), 1498 (s), 1470 (s), 1423 (w), 1364 (m), 1212 (m), 1088 (m), 1026 (m), 835 (m). MS (m/z): 467,9 ([M+H]⁺).

Exemplo 124

Hidrocloreto de N(7)-(2-Clorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (250 mg, 0,73 mmol), DMF (3 ml), Et₃N (0,12,0 ml, 0,86 mmol), reagente BOP (322 mg, 0,73 mmol) e hidrocloreto de N-(2-clorofenil)-N-metilhidrazina (220 mg, 0,80 mmol) forneceram o composto do título (210 mg, 60%). P.F.: 229°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,91(s, 1H); 7,47 (d, J = 8,7, 2H); 7,39 (d, J = 8,1, 2H); 7,34-7,20 (m, 3H); 6,99 (t, J = 8,8, 1H); 3,86 (br. t, J = 4,8, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,00 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 2,00-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3396 (s), 2909 (s), 2845 (m), 1685 (s), 1587 (m), 1563 (m), 1498 (s), 1475 (s), 1464 (s), 1438 (s), 1366 (m), 1223 (m), 1152 (m), 1092 (s), 1083 (m), 1014 (m), 837 (s).

Exemplo 125

N(7)-[(4-clorofenil)amino]-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), Et₃N (0,27 ml, 1,94 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e hidrocloreto de 4-clorofenilhidrazina (52 mg, 0,29 mmol) forneceram o
 10 composto do título (105 mg, 77%). P.F.: 208-210°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,58 (s, 1H); 7,49 (d, J = 8,4, 2H); 7,33 (d, J = 8,4, 2H); 7,18 (d, J = 8,7, 2H); 6,88 (d, J = 8,7, 2H); 6,00 (br. s, 1H); 3,87 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,20 (s, 2H); 2,00-1,70 (m, 10H). IV
 15 (cm⁻¹, KBr): 3282 (m), 2912 (s), 2845 (m), 1670 (s), 1596 (m), 1498 (s), 1470 (s), 1253 (m), 1231 (m), 1091 (s), 1013 (m), 834 (m). MS (m/z): 467,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 126

N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (200 mg, 0,58 mmol), Et₃N (90 µl, 0,65 mmol), reagente
 25 BOP (258 mg, 0,58 mmol) e hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina (125 mg, 0,59 mmol) forneceram o composto do título (226 mg, 77%). P.F.: 214-215°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,60 (s, 1H); 7,49 (d, J = 8,7, 2H); 7,40-7,22 (m, 3H); 7,11 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H); 6,97 (d, J = 8,7, 1H); 6,49 (br. s, 1H); 3,87 (br. t, J = 4,61, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,04-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3300 (m), 2907 (m), 2845 (m), 1681 (s), 1498 (s), 1471 (s), 1232 (m), 1089 (m), 863 (m), 837(m).

35 Exemplo 127

N(7)-[(2,4-Diclorofenil-N'-metilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-

dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (300 mg, 0,88 mmol), DMF (3,0 ml), Et₃N (0,15 ml, 1,05 mmol), reagente BOP (387 mg, 0,88 mmol) e N-(2,4-diclorofenil)-N-metilhidrazina (296 mg, 0,97 mmol) proporcionaram o composto do título (220 mg, 49%). P.F.: 192°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,90 (s, 1H); 7,44 (dt, J = 8,8, 2,0, 2H); 7,29-7,26 (m, 4H); 7,17 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 3,80 (br. s, 1H); 3,30 (s, 3H); 2,97 (br. s, 1H); 2,15 (s, 2H); 1,86-1,75 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3396 (s), 2909 (s), 2845 (m), 1685 (s), 1587 (m), 1563 (m), 1498 (s), 1475 (s), 1464 (s), 1438 (s), 1366 (m), 1223 (m), 1152 (m), 1092 (s), 1083 (m), 1014 (m), 837 (s). MS (m/z): 514,9 ([M+H]⁺).

Exemplo 128

Hidrocloreto de N(7)-[(2,4-Diclorofenil-N'-metilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida.

Uma solução do Exemplo 127 (100 mg, 0,19 mmol) em éter (2,0 ml) foi tratada com éter, saturada com HCl (2,0 ml) e mantida a TA por 1 hora e o sólido precipitado foi filtrado para produzir o composto do título (102 mg, 95%). P.F.: 203°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,86 (s, 1H); 7,53 (d, J = 7,2, 2H); 7,42-7,36 (m, 3H); 7,33 (d, J = 1,7, 1H); 7,20 (dd, J = 8,8, 1,7, 1H); 3,29 (s, 3H); 2,99 (br. s, 1H); 2,21 (s, 2H); 1,88 (m, 4H); 1,88-1,80 (m, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): 3386 (m), 3197 (m), 2916 (s), 2901 (s), 2845 (m), 1687 (s), 1474 (s), 1439 (s), 1260 (m), 1323 (m), 1241 (m), 1124 (m), 1106 (m), 1089 (s), 1012 (m), 938 (m), 845 (m), 829 (m). MS (m/z): 515,0 ([M-HCl+H]⁺).

Exemplo 129

N(7)-(2,4-Diclorofenil-N'-ciclohexilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (200 mg, 0,58 mmol), Et₃N (0,26 ml, 1,87 mmol), reagente BOP (258 mg, 0,58 mmol) e hidrocloreto de N-ciclohexil-N-(2,4-diclorofenil)hidrazina (427 mg, 1,28 mmol) proporcionaram o composto do título (162 mg, 48%). P.F.: 95-96°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,72 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,4, 2H); 7,42 (d, J = 8,7, 1H); 7,40 - 7,20 (m, 3H); 7,17 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H), 3,86 (br. t, J = 5,2, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 2,99 (br. s, 1H); 2,17 (s, 2H), 2,00-1,70 (m, 14H), 1,43-1,10 (m, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): 3400 (m), 2919 (s), 2850 (s), 1683 (s), 1564 (w), 1498 (s), 1474 (s), 1363 (m), 1233 (m), 1218 (m), 1100 (m), 1062 (m), 833 (m), 753 (w). MS (m/z): 583,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 130

N(7)-(4-Fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (200 mg, 0,58 mmol), Et₃N (0,16 ml, 1,15 mmol), reagente BOP (258 mg, 0,58 mmol) e hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina (95 mg, 0,58 mmol) proporcionaram o composto do título (218 mg, 83%). P.F.: 125-127°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,59 (s, 1H); 7,48 (d, J = 8,6, 2H); 7,32 (d, J = 8,6, 2H); 7,00-6,80 (m, 4H); 3,88 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,05-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3263 (m), 2912 (s), 2847 (m), 1671 (s), 1508 (s), 1498 (s), 1475 (m), 1234 (m), 1219 (m), 1088 (m), 884 (w), 831 (m). MS (m/z): 451,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 131

Hidrocloreto de N(7)-(4-Fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida.

Uma solução do Exemplo 130 (100 mg, 0.22 mmol) em éter (2,0 ml) foi tratada com uma solução saturada de HCl em

éter (2,0 ml) a TA e agitada a TA por 1 hora e o precipitado sólido foi diluído e lavado com éter para produzir o composto do título (106 mg, 98%). P.F.: 175°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 9.99 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,5, 2H); 7,50 (d, J = 8,5, 2H); 6,98 (t, J = 8,7, 2H); 6,74 (dd, J = 8,7, 4,8, 2H); 3,67 (br. s, 1H); 3,01 (br. s, 1H); 2,15 (s, 2H); 2,00-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3247 (br. m), 2916 (m), 2844 (m), 1694 (s), 1507 (s), 1498 (s), 1234 (s), 1089 (m), 1014 (m), 990 (w), 836 (m). MS (m/z): 451,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 132

N(7)-(2,4-Difluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (200 mg, 0,58 mmol), Et₃N (22 µl, 1,58 mmol), reagente BOP (258 mg, 0,58 mmol) e hidrocloreto de 2,4-difluorofenilhidrazina (105 mg, 0,58 mmol) proporcionaram o composto do título (225 mg, 82%). P.F.: 195-196°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,56 (s, 1H); 7,49 (d, J = 9,0, 2H); 7,32 (d, J = 9,0, 2H); 7,01 (m, 1H); 6,86-6,74 (m, 2H); 6,24 (br. s, 1H), 3,87 (br. t, J = 4,6, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,02-1,78 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3276 (w), 2912 (m), 2846 (w), 1683 (s), 1499 (s), 1467 (m), 1137 (m), 1114 (m), 848 (m), 836 (m). MS (m/z): 469.1 ([M+H]⁺).

Exemplo 133

N(7)-(3-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (250 mg, 0,72 mmol), DMF (3 ml), Et₃N (0.22,0 ml, 1,60 mmol), reagente BOP (322 mg, 0,72 mmol) e 3-hidrocloreto de fluorofenilhidrazina (119 µl, 0,72 mmol) produziram o composto do título (165 mg, 50%). P.F.: 203°C. ¹H-RMN (δ

ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,58 (s, 1H); 7,51 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,33 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,16 (q, $J = 6,6$, 1H); 6,72-6,53 (m, 3H); 3,88 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,21 (br. s, 2H); 2,05-1,80 (m, 10H). IV (cm^{-1} , KBr): 3259 (m), 2913 (s), 1617 (s), 1601 (m), 1498 (s), 1442 (m), 1269 (m), 1234 (m), 1140 (m), 1089 (s), 1012 (m), 832 (m), 760 (m), 679 (m). MS (m/z): 451,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 134

N(7)-(3-Cloro-2-piridilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (150 mg, 0,44 mmol), DMF (1,5 ml), Et_3N (68 μl , 0,48 mmol), reagente BOP (203 mg, 0,46 mmol) e 3-cloro-2-hidrazinopiridina (69 mg, 0,48 mmol) forneceram o composto do título (170 mg, 83%). P.F.: 200-203°C. ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9,85 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,0 (dd, $J = 4,5$, 1,5, 1H); 7,69 (dd, $J = 7,5$, 1,5, 1H); 7,66 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,51 (d, $J = 9,0$, 2H); 6,75 (dd, $J = 7,8$, 4,8, 1H); 3,73 (br. s, 1H); 3,02 (br. s, 1H); 2,15 (br. s, 2H); 2,00-1,70 (m, 10H). IV (cm^{-1} , KBr): 3382 (m), 2902 (m), 2846 (m), 1683 (m), 1664 (m); 1589 (s), 1498 (s), 1455 (s), 1401 (m), 1229 (m), 1117 (m), 1089 (m), 1030 (m), 833 (m). MS (m/z): 468,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 135

N(7)-(5-Cloro-2-piridilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (150 mg, 0,44 mmol), DMF (1,5 ml), Et_3N (68 μl , 0,48 mmol), reagente BOP (203 mg, 0,46 mmol) e 5-cloro-2-hidrazinopiridina (70 mg, 0,49 mmol) forneceram o composto do título (170 mg, 83%). P.F.: 130-135°C. ^1H -RMN (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 10,02 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,06 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,66 (d, $J = 8,5$, 2H); 7,60 (dd, J

= 8,7, 2,5, 1H); 7,51 (d, J = 8,5, 2H); 6,60 (d, J = 8,7, 1H); 3,69 (br. s, 1H); 3,01 (br. s, 1H); 2,15 (br. s, 2H); 2,00-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3285 (m), 2909 (s), 2847 (m), 1671 (s), 1595 (m), 1498 (s), 1477 (s),
 5 1364 (m), 1255 (m), 1233 (m), 1089 (m), 1012 (m), 832 (m). MS (m/z): 468,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 136

N(7)-(2-Feniletil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida
 10 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e fenotilamina (36 µl, 0,29 mmol)
 15 forneceram o composto do título (105 mg, 81%). P.F.: 148°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,46 (d, J = 8,7, 2H); 7,35-7,18 (m, 7H); 7,07 (br. t, J = 7,5, 1H); 3,99 (br. t, J = 4,7, 1H); 3,63 (q, J = 7,5, 2H); 3,00 (br. t, J = 4,7, 1H); 2,90 (t, J = 7,5, 2H); 2,20 (br. s, 2H);
 20 2,05-1,95 (m, 2H); 1,94-1,75 (m, 8H). IV (cm⁻¹, KBr): 3398 (m), 2913 (s), 2843 (m), 1673 (s), 1538 (s), 1498 (s), 1483 (s), 1382 (m), 1231 (m), 1086 (m), 998 (m), 839 (m). MS (m/z): 446,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 137

25 N(7)-(N',N'-Difenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 30 2 (300 mg, 0,88 mmol), DMF (3 ml), Et₃N (0,27 ml, 1,94 mmol), reagente BOP (387 mg, 0,88 mmol) e hidrocloreto de N,N-difenilhidrazina (192 mg, 0,87 mmol) proporcionaram o composto do título (370 mg, 83%). P.F.: 214°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 9,04 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,4,
 35 2H); 7,33 (d, J = 8,4, 2H); 7,28-7,20 (m, 8H); 7,00 (t, J = 8,4, 2H); 3,94 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 2,20 (s, 2H); 2,05-1,80 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3384 (m), 2912

(m), 2900 (m), 1702 (s), 1591 (m), 1497 (s), 1466 (m), 1277 (w), 1235 (w), 1092 (m), 1012 (w). MS (m/z): 509.4 ([M+H]⁺).

Exemplo 138

5 N(7)-[1-(2-Clorofenil)etil]-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 10 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,34 mmol), reagente BOP (141 mg, 0,31 mmol) e (±)-1-(2-clorofenil)etilamina (48 µl, 0,29 mmol) forneceram o composto do título (104 mg, 77%). P.F.: 198°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,48-7,18 (m, 8H); 5,27 (quinteto, J = 7,2, 1H); 3,99 (br. s, 1H); 2,98 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,06-1,74 (m, 10H); 1,56 (d, J = 7,2, 3H).
 15 IV (cm⁻¹, KBr): 3400 (m), 2915 (s), 2880 (s), 1666 (s), 1498 (s), 1528 (s), 1480 (s), 1362 (m), 1229 (m), 1085 (m), 1012 (w), 834 (m), 696 (m).

20 Exemplo 139

N(7)-Benzil-5-(4'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o
 25 procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 2 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1 ml), trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e benzilamina (0,031ml, 0,291 mmol) para proporcionar o composto do título (72 mg, 57%). P.F.:
 30 164-166°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,45 (d, J = 8,4, 2H); 7,39-7,21 (m, 7H); 4,58 (d, J = 6,0, 2H); 4,02 (t, J = 5,4, 1H); 3,00 (br. t, J = 4,7, 1H); 2,20 (br. d, 2H); 2,04-1,77 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3471 (m), 3403 (m), 2919 (s), 2884 (m), 1672 (s), 1534 (m), 1499 (s).

35 Exemplo 140

N(7)-Piperidino-5-(4'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-

carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 2 (100 mg, 0,291 mmol), trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e 1-aminopiperidina (0,031ml, 0,291 mmol) para proporcionar o composto do título (85 mg, 68%). P.F.: 185-188°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,67 (br. s, 1H); 7,46 (d, J = 8,7, 2H); 7,29 (d, J = 8,7, 2H); 3,99 (br. t, J = 5,4, 1H); 2,99 (br. t, 1H); 2,85 (br. s, 4H); 2,19 (br. s, 2H); 2,06-1,69 (m, 14H); 1,44-1,38 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3436 (m), 3320 (m); 2921 (s), 2853 (m), 1694 (m), 1668 (s), 1499 (m).

Exemplo 141

7-(4'-Clorofenil)-6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-5-dien-5-il-piperidinometanona

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 2 (100 mg, 0,291 mmol), trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e piperidina (0,028ml, 0,291 mmol) para proporcionar o composto do título (85 mg, 71%). P.F.: 151-153°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,43 (d, J = 9,0); 7,31 (d, J = 9,0); 3,70 (br. s, 2H); 3,55 (t, J = 5,1, 2H); 3,00-3,10 (m, 2H); 2,21 (br. s, 2H); 2,05-1,78 (m, 10H); 1,75-1,50 (m, 18H). IV (cm⁻¹, KBr): 2913 (m), 1634 (s), 1498 (m).

Exemplo 142

N(7)-Fenil-5-(4'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 2 (100 mg, 0,291 mmol), trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e anilina (0,026ml, 0,29 mmol) para proporcionar o composto do título (95 mg, 77%). P.F.: 188-190°C. ¹H-RMN (δ ppm,

CDCl₃): 8,78 (br. s, 1H); 7,67 (d, J = 8,4, 2H); 7,50 (d, J = 8,7, 2H); 7,30-7,37 (m, 4H); 7,12 (t, J = 8,4, 1H); 4,05 (t, J = 5,4, 1H); 3,02 (t, J = 4,8, 1H); 2,22 (br. s, 2H); 2,10-1,75 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3365 (m),
 5 2915 (m), 2844 (m), 1682 (s), 1532 (s), 1498 (s).

Exemplo 143

N(7)-Piperidino-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

10 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (42 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (135 mg, 0,31 mmol) e N-aminopiperidina (33 µl, 0,31 mmol) proporcionaram o
 15 composto do título (96 mg, 73%). P.F.: 215°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,61 (br. s, 1H); 7,49-7,40 (m, 1H); 7,05-6,95 (m, 2H); 3,96 (br. s, 1H); 2,86 (br. s, 4H); 2,65 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H); 1,85-1,62 (m, 12H); 1,42 (br. s, 2H). IV (cm⁻¹,
 20 KBr): MS (m/z): 427,20 ([M+H]⁺).

Exemplo 144

N(7)-(Adamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

25 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (150 mg, 0,44 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (72 µl, 0,52 mmol), reagente BOP (192 mg, 0,44 mmol) e 1-adamantilamina (65 mg, 0,44 mmol) forneceram o composto
 30 do título (156 mg, 75%). P.F.: 221-224°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,38 (m, 1H); 7,06-6,93 (m, 2H); 6,68 (br. s, 1H); 3,97 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 3H); 2,22-1,54 (m, 27H). IV (cm⁻¹, KBr): 3394 (m), 2915 (s), 2850 (s), 1669 (s), 1611 (m), 1566 (m), 1520 (s), 1483
 35 (m), 1440 (m), 1359 (m), 1353 (m), 1273 (m), 1225 (m), 1220 (m), 1140 (m), 1092 (m), 1082 (m), 966 (m), 850 (m). MS (m/z): 478,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 145

N(7)-(1S,2endo-1,3,3-Trimetil-biciclo[2,2,1]hepta-2-il)-
5-(2,4-difluorofenil)-5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
5 carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
3 (150 mg, 0,44 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (72 µl, 0,52
mmol), reagente BOP (192 mg, 0,44 mmol) e 2-amino-1,3,3-
10 Trimetil-biciclo[2,2,1]heptano (66 mg, 0,44 mmol)
forneceram o composto do título (176 mg, 84%). P.F.: 235-
238°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,51-7,42 (m, 1H);
7,07-6,95 (m, 3H); 3,98 (br. s, 1H); 3,72 (d, J = 6,0,
1H); 2,67 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,06-1,54 (m,
15 13H); 1,54-1,28 (m, 2H); 1,28-1,14 (m, 2H); 1,16, 1,10,
0,85 (3s, 9H). IV (cm⁻¹, KBr): 3419 (s), 2927 (s), 2905
(s), 2870 (m), 1669 (s), 1567 (m), 1515 (s), 1480 (m),
1442 (m), 1366 (m), 1275 (m), 1226 (m), 1226 (m), 1097
(m), 1080 (m), 967 (m), 858 (m), 845 (m). MS (m/z): 480,3
20 ([M+H]⁺).

Exemplo 146

N(7)-(S-1-feniletil)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-
diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
carboxamida

25 O composto do título foi sintetizado por um procedimento
similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
3 (150 mg, 0,46 mmol), DMF (1,5 ml), Et₃N (75 µl, 0,51
mmol), reagente BOP (214 mg, 0,53 mmol) e S-1-
feniletilamina (65 µl, 0,50 mmol) forneceram o composto
30 do título (120 mg, 58%). P.F.: 123-128°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,13 (m,
7H); 7,06-6,94 (m, 2H); 5,27 (quinteto, J = 7,2, 1H);
3,97 (br. s, 1H); 2,65 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H);
2,06-1,74 (m, 10H); 1,56 (d, J = 7,2, 3H). IV (cm⁻¹,
KBr): 3404 (m), 2911 (s), 2846 (m), 1668 (s), 1519 (s),
35 1480 (m), 1439 (m), 1367 (w), 1352 (w), 1275 (m), 1227
(m), 1145 (m), 1081 (m), 966 (w), 854 (m). MS (m/z):
448,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 147

N(7)-(R-1-feniletil)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (150 mg, 0,46 mmol), DMF (1,5 ml), Et₃N (75 µl, 0,51 mmol), reagente BOP (214 mg, 0,53 mmol) e R-1-feniletilamina (65 µl, 0,50 mmol) forneceram o composto
10 do título (125 mg, 61%). P.F.: 123-128°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,12 (m, 7H); 7,06-6,94 (m, 2H); 5,27 (quinteto, J = 7,5, 1H); 3,97 (br. s, 1H); 2,65 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 2,07-1,70 (m, 10H); 1,56 (d, J = 7,5, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3404 (m), 2911 (s), 2846 (m),
15 1669 (s), 1519 (s), 1480 (m), 1439 (m), 1367 (w), 1352 (w), 1275 (m), 1227 (m), 1145 (m), 1081 (w), 966 (m), 853 (m). MS (m/z): 448,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 148

N(7)-(1-Metil-1-feniletil)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (150 mg, 0,46 mmol), DMF (1,5 ml), Et₃N (75 µl, 0,51
25 mmol), reagente BOP (214 mg, 0,53 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (68 mg, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (70 mg, 33%). P.F.: 150-152°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,60-7,41 (m, 3H); 7,33 (t, J = 7,2, 2H); 7,22 (t, J = 7,2, 1H); 7,05-6,95 (m, 2H); 3,89
30 (br. s, 1H); 2,65 (br. s, 1H); 2,16 (br. s, 2H); 2,00-1,54 (m, 10H); 1,78 (s, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): 3419 (m), 2906 (m), 1678 (s), 1519 (s), 1276 (m), 1261 (m), 1134 (m), 968 (m), 848 (m). MS (m/z): 462,2 (100, [M+H]⁺), 344,1 (90).

35 Exemplo 149

N(7)-(2-Clorobenzil)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-

carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,34 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e 2-clorobenzilamina (55 µl, 0,46 mmol) proporcionaram o composto do título (152 mg, 71%). P.F.: 136°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,51-7,39 (m, 3H); 7,35 (dd, J = 7,5, 2,4, 1H); 7,24-7,18 (m, 2H); 7,05-6,95 (m, 2H); 4,67 (d, J = 6,0, 2H); 3,98 (t, J = 5,4, 1H); 2,67 (br. s, 1H); 2,19 (br. s, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H); 1,95-1,65 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3329 (m), 2918 (s), 2849 (m), 1648 (s), 1537 (m), 1515 (m), 1442 (m), 1220 (m), 1083 (m), 1051 (m), 750 (m). MS (m/z): 468,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 150

N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (150 mg, 0,46 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (63 µl, 0,46 mmol), reagente BOP (203 mg, 0,46 mmol) e 2,4-hidrocloreto de diclorofenilhidrazina (98 mg, 0,46 mmol) forneceram o composto do título (107 mg, 47%). P.F.: 162°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,70 (br. s, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,30 (d, J = 1,2, 1H); 7,16-6,96 (m, H); 3,87 (br. s, 1H); 2,71 (br. s, 1H); 2,19 (br. s, 2H), 2,05-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3394 (br. s, s), 2916 (s), 1683 (s), 1519 (m), 1274 (m), 1216 (m), 1145 (s), 1118 (s), 1099 (m), 967 (m), 850 (m), 817 (m). MS (m/z): 503,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 151

N(7)-[1-(2-Clorofenil)etil]-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

3 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,34 mmol), reagente BOP (141 mg, 0,31 mmol) e (±)-1-(2-clorofenil)etilamina (48 µl, 0,29 mmol) forneceram o composto do título (60 mg, 41%). P.F.: 143-146°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,46-7,14 (m, 5H); 7,04-6,94 (m, 2H); 5,26 (quinteto, J = 7,2, 1H); 3,97 (br. s, 1H); 2,65 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 2,04-1,70 (m, 10H); 1,56 (d, J = 7,2, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3419 (m), 2915 (s), 2847 (m), 1666 (s), 1612 (m), 1519 (s), 1481 (m), 1442 (m), 1368(w), 1353(w), 1273 (m), 1219(m), 1144 (m), 1082 (m), 967 (m), 852 (m).

Exemplo 152

N(7)-[(S)-1-Fenilpropil]-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,34 mmol), reagente BOP (141 mg, 0,31 mmol) e (S)-1-fenilpropilamina (41 µl, 0,29 mmol) forneceram o composto do título (84 mg, 63%). P.F.: 127-129°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,10 (m, 1H); 7,34-7,15 (m, 6H); 7,05-6,90 (m, 2H); 4,99 (q, J = 7,5, 1H); 3,96 (t. J = 6,2, 1H); 2,64 (br. s, 1H); 2,16 (br. s, 2H); 2,04-1,70 (m, 12H); 0,94 (t, J = 7,2, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3410 (m), 3325 (m), 2916 (s), 2848 (m), 1666 (s), 1612 (m), 1519 (s), 1481 (m), 1442 (m), 1367 (w), 1353 (w), 1273 (m), 1226 (m), 1217 (m), 1144 (m), 1083 (m), 1030 (w), 966 (w), 966 (m), 852 (w), 756 (s), 700 (m). MS (m/z): 462,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 153

N7-[1-(2-Clorofenil)-1-metiletil]-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (45 µl, 0,31

mmol), reagente BOP (141 mg, 0,31 mmol) e 2-(2-clorofenil)-prop-2-ilamina (73 mg, 0,43 mmol) forneceram o composto do título (95 mg, 66%). P.F.: 145-147°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,57 (dd, J = 7,5, 1,2, 1H);
 5 7,52-7,39 (m, 2H); 7,32 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,16 (td, J = 7,8, 1,5, 1H), 7,08-6,94 (m, 2H); 3,82 (br. t. J = 6,2, 1H); 2,64 (br. s, 1H); 2,14 (br. s, 2H); 1,95-1,74 (m, 10H); 1,88 (s, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): 3419 (m), 2919 (m), 2892 (m), 2841 (m), 1674 (s), 1515
 10 (s), 1441 (m), 1384 (w), 1362 (w), 1274 (m), 1249 (m), 1226 (m), 1139 (m), 1083 (m), 1039 (m), 967 (m), 843 (m), 727 (m). MS (m/z): 496,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 154

Metil(2R)-2-[7-(2,4-difluorofenil)-6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),5-dien-5-ilcarboxamido]-2-feniletanoato

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (200 mg, 0,58 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (193 µl, 1,39
 20 mmol), reagente BOP (282 mg, 0,64 mmol) e metil éster hidrocloreto de (R)-(+)-2-fenilglicina (117 mg, 0,58 mmol) forneceram o composto do título (140 mg, 57%). P.F.: 138-141°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,78 (d, J = 7,2, 1H); 7,49-7,30 (m, 6H); 7,10-6,90 (m, 2H); 5,72
 25 (d, J = 7,5, 1H); 3,91 (t. J = 6,1, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,66 (br. s, 1H); 2,16 (br. s, 2H); 2,00-1,70 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3411 (m), 2915 (s), 2848 (m), 1744 (s), 1671 (s), 1613 (m), 1570 (m), 1519 (m), 1478 (m), 1478 (m), 1441 (m), 1352 (w), 1367 (w), 1352 (w), 1322 (m),
 30 1273 (m), 1209 (m), 1081 (m), 967 (w), 851 (w), 754 (m), 698 (m). MS (m/z): 492,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 155

Metil(2S)-2-[7-(2,4-difluorofenil)-6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),5-dien-5-ilcarboxamido]-2-feniletanoato

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

3 (500 mg, 1,45 mmol), DMF (4,0 ml), Et₃N (480 µl, 3,48 mmol), reagente BOP (706 mg, 1,59 mmol) e metil éster hidrocloreto de (S)-(+)-2-fenilglicina (293 mg, 1,45 mmol) forneceram o composto do título (525 mg, 73%).
 5 P.F.: 132-135°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,78 (d, J = 6,9, 1H); 7,52-7,25 (m, 6H); 7,05-6,90 (m, 2H); 5,71 (d, J = 7,2, 1H); 3,90 (t. J = 6,2, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,66 (br. s, 1H); 2,16 (br. s, 2H); 2,04-1,70 (m, 10H).
 10 IV (cm⁻¹, KBr): 3432 (m), 3413 (m), 2919 (s), 2849 (m), 1755 (s), 1740 (s), 1672 (s), 1614 (m), 1570 (m), 1522 (s), 1479 (m), 1439 (m), 1223 (m), 1308 (m), 1326 (m), 1274 (m), 1259 (m), 1207 (m), 1161 (m), 1143 (m), 1082 (m), 1029 (w), 967 (m), 845 (m), 697, MS (m/z): 492,1 ([M+H]⁺).

15 Exemplo 156

N7-(3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
 20 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 3 (200 mg, 0,58 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (88 µl, 0,63 mmol), reagente BOP (282 mg, 0,63 mmol) e 3-amino-1-adamantanol (97 mg, 0,58 mmol) forneceram o composto do título (143 mg, 51%). P.F.: 240-243°C. ¹H-RMN (δ ppm,
 25 CDCl₃, 300 MHz): 7,48-7,38 (m, 1H); 7,05-6,94 (m, 2H); 6,74 (br. s, 1H); 3,94 (br. s, 1H); 2,64 (br. s, 1H), 2,28 (br. s, 2H); 2,17 (br. s, 2H); 2,11 (br. s, 2H); 2,04-1,56 (m, 21H). IV (cm⁻¹, KBr): 3385 (m), 2911 (s), 2849 (m), 1657 (s), 1610 (w), 1560 (w), 1520 (m), 1482
 30 (m), 1441 (w), 1441 (w), 1362 (w), 1352 (w), 1273 (w), 1253 (w), 1227 (m), 1150 (m), 1132 (m), 1101 (w), 1084 (w), 1048 (w), 1025 (w), 966 (m), 872 (m). MS (m/z): 494,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 157

35 N(7)-(1-Metil-1-feniletil)-5-(4-fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 4 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,5 ml), Et₃N (50 µl, 0,36 mmol), reagente BOP (148 mg, 0,33 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (49 mg, 0,36 mmol) forneceram o composto do título (92 mg, 68%). P.F.: 180-182°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,47 (d, J = 7,8, 2H); 7,38-7,14 (m, 8H); 3,91 (br. s, 1H); 2,95 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 1,97-1,76 (m, 16H). IV (cm⁻¹, KBr): 3412 (m), 3064 (w), 2981 (w), 2916 (s), 2846 (m), 1672 (s), 1565 (w), 1512 (s), 1482 (m), 1439 (m), 1382 (w), 1363 (w), 1257 (m), 1215 (s), 1155 (m), 1084 (m), 844 (m). MS (m/z): 443,9 (100%), 444,9 ([M+H]⁺).

Exemplo 158

15 N(7)-(Adamantan-1-il)-5-(4-fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 4 (150 mg, 0,46 mmol), DMF (1,5 ml), Et₃N (76 µl, 0,55 mmol), reagente BOP (223 mg, 0,50 mmol) e 1-adamantilamina (69 mg, 0,46 mmol) forneceram o composto do título (150 mg, 71%). P.F.: 214-216°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,36-7,26 (m, 2H); 7,20-7,12 (m, 2H); 6,73 (br. s, 1H); 3,99 (br. s, 1H); 2,94 (br. s, 1H), 2,19-1,55 (m, 27H). IV (cm⁻¹, KBr): 3392 (m), 2905 (s), 2847 (m), 1671 (s), 1560 (w), 1529 (m), 1512 (s), 1481 (m), 1454 (w), 1441 (w), 1357 (m), 1219 (m), 1092 (m), 841 (m). MS (m/z): 460,3 ([M+H]⁺).

30 Exemplo 158a

N7-(Adamantan-2-il)-5-(4-fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 4 (100 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (124 µl, 0,88 mmol), reagente BOP (170 mg, 0,38 mmol) e hidrocloreto de

2-adamantilamina (103 mg, 0,55 mmol) forneceram o composto do título (120 mg, 80%). P.F.: 196-198°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,69-7,63 (m, 2H); 7,17 (t, J = 8,1, 2H); 4,23 (d, J = 8,4, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,65 (br. s, 1H), 2,14-1,87 (m, 14H), 1,78-1,54 (m, 4H), 1,26-1,21 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3414 (s), 2979 (w), 2901 (s), 2851 (s), 1663 (s), 1542 (s), 1517 (s), 1488 (s), 1454 (m), 1445 (m), 1347 (w), 1255 (w), 1224 (m), 1213 (s), 1159 (m), 1126 (m), 1091 (m), 953 (w), 833 (m). MS (m/z): 406,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 159

N7-(1,3,3-Trimetilbiciclo[2,2,1]hepta-2-il)-5-(4-fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 4 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,5 ml), Et₃N (103 μl, 0,73 mmol), reagente BOP (142 mg, 0,32 mmol) e 1S, 2endo-amino-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]heptano (86 mg, 0,46 mmol) forneceram o composto do título (101 mg, 71%). P.F.: 139-141°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,38-7,31 (m, 2H); 7,21-7,04 (m, 3H); 4,00 (br. s, 1H); 3,73 (d, J = 9,6, 1H); 2,98 (br. s, 1H), 2,19 (br. s, 1H), 2,05-1,66 (m, 14H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,25-1,08 (m, 1H), 1,21, 1,01, 0,85 (3s, 9H). IV (cm⁻¹, KBr): 3418 (s), 2927 (s), 2904 (s), 2870 (m), 1670 (s), 1607 (w), 1560 (m), 1510 (s), 1525 (s), 1479 (m), 1440 (m), 1375 (w), 1355 (w), 1365 (w), 1220 (m), 1159 (m), 1151 (m), 1089 (m), 1029 (m), 838 (m). MS (m/z): 462,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 160

N(7)-Piperidino-5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 5 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (46 μl, 0,33

mmol), reagente BOP (137 mg, 0,31 mmol) e 1-aminopiperidina (35 μ l, 0,33 mmol) produziram o composto do título (70 mg, 56%). P.F.: 228-232°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,70 (br. s, 1H); 7,28 (d, J = 9,0, 2H);
 5 7,23 (d, J = 9,0, 2H); 3,99 (br. t, J = 4,83, 1H); 2,99 (br. s, 1H); 2,85 (br. s, 4H); 2,42 (s, 3H); 2,18 (br. s, 2H); 2,04-1,95 (m, 2H); 1,95-1,65 (m, 12H); 1,41 (br. s, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3306 (m), 2949 (s), 2937 (s), 2911 (s), 2849 (s), 2790 (m), 1690 (s), 1563 (w), 1518 (s),
 10 1488 (m), 1462 (m), 1349 (m), 1216 (m), 1127 (m), 1108 (m), 987 (m), 830 (m). MS (m/z): 405,20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 161

N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida
 15 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 5 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (46 μ l, 0,33 mmol), reagente BOP (137 mg, 0,31 mmol) e hidrocloreto de
 20 2,4-diclorofenilhidrazina (70 mg, 0,32 mmol) proporcionaram o composto do título (110 mg, 73%). P.F.: 208-215°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 9.42 (br. s, 1H); 7,38-7,20 (m, 7H); 7,14-7,00 (m, 1H); 3,96 (br. s, 1H); 3,04 (br. s, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,40-1,80 (m, 12H).
 25 IV (cm^{-1} , KBr): 3314 (m), 3247 (m), 2914 (s), 2846 (m), 1674 (s), 1661 (s), 1515 (s), 1477 (s), 1478 (s), 1390 (m), 1363 (m), 1254 (m), 1235 (m), 1216 (m), 1089 (m), 1079 (m), 862 (m), 825 (s). MS (m/z): 481,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 162

30 N(7)-(2-Clorobenzil)-5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 35 5 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (46 μ l, 0,33 mmol), reagente BOP (137 mg, 0,31 mmol) e 2-clorobenzilamina (40 μ l, 0,36 mmol) forneceram o composto

do título (80 mg, 58%). P.F.: 127-130°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,70 (br. s, 1H); 7,48 (br. d, $J = 6,9$, 1H); 7,38-7,16 (m, 7H); 4,68 (d, $J = 6,0$, 2H); 4,02 (br. t, $J = 4,6$, 1H); 3,00 (br. s, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,20 (br. s, 2H); 2,10-1,70 (m, 10H). IV (cm^{-1} , KBr): 3410 (m), 2915 (s), 2904 (s), 2842 (m), 1663 (s), 1526 (s), 1517 (s), 1478 (s), 1465 (s), 1439 (s), 1365 (m), 1352 (m), 1232 (m), 1215 (m), 1085 (m), 829 (m), 756 (m). MS (m/z): 446,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Exemplo 163

N(7)-Piperidino-5-(4-metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 6 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (2,0 ml), Et_3N (44 μl , 0,32 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,32 mmol) e 1-aminopiperidina (29 μl , 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (65 mg, 58%). P.F.: 156°C (se funde). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,22 (d, $J = 6,9$, 3H); 6,98 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (br. s, 3H); 3,74 (br. s, 1H); 3,01 (br. s, 1H), 2,38-1,70 (m, 20H). IV (cm^{-1} , KBr): 3284 (m), 2917 (s), 2849 (s), 1655 (s), 1609 (m), 1519 (s), 1471 (s), 1440 (s), 1353 (m), 1298 (m), 1256 (s), 1231 (s), 1147 (m), 1071 (m), 1010 (m), 891 (m), 814 (s). MS (m/z): 421,20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 164

N7-(2-Clorobenzil)-5-(4-metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 6 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (44 μl , 0,32 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,32 mmol) e 2-clorobenzilamina (32 μl , 0,27 mmol) produziram o composto do título (85 mg, 69%). P.F.: 178°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,50-7,45 (m, 2H); 7,37-7,10 (m, 5H); 6,98 (br.

d, J = 7,5, 2H); 4,67 (br. s, 2H); 4,00 (br. s, 1H); 3,86 (br. s, 3H); 2,96 (br. s, 1H); 2,19 (br. s, 2H), 2,10-1,40 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3395 (s), 2904 (m), 2848 (m), 1667 (s), 1531 (s), 1515 (s), 1444 (s), 1353 (s),
 5 1242 (s), 1230 (s), 1222 (s), 1231 (s), 1162 (m), 985 (m), 839 (m). MS (m/z): 462,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 165

N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(4-metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida
 10

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 6 (100 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (44 µl, 0,32 mmol), reagente BOP (125 mg, 0,28 mmol) e hidrocloreto de
 15 2,4-diclorofenilhidrazina (57 mg, 0,27 mmol) forneceram o composto do título (78 mg, 56%). P.F.: 199°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,75 (br. s, 1H); 7,36-7,27 (m, 3H); 7,10 (dd, J = 9,0, 1,8, 1H); 7,06-6,94 (d, J = 9,0, 1H); 6,97 (br. s, 1H); 6,50 (br. s, 1H); 3,87 (br. s, 4H);
 20 3,00 (br. s, 1H); 2,19 (br. s, 2H), 2,02-1,80 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3359 (s), 3020 (w), 2912 (s), 2844 (m), 1678 (s), 1517 (s), 1473 (s), 1247 (s), 1229 (s), 1075 (m), 1020 (m), 837 (s). MS (m/z): 497,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 166

25 N(7)-Piperidino-5-[(2-clorofenil)fenil]-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

Uma solução do Exemplo 101 (170 mg, 0,36 mmol) em dioxano (4,0 ml) foi tratada com ácido 4-clorofenil borônico (62
 30 mg, 0,33 mmol), Pd(PF₃)₂Cl₂ (6 mg, 0,009 mmol) e carbonato de sódio (115 mg, 1,08 mmol) e refluxada por 7 h. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em AcOEt e lavado com água. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido. O resíduo foi
 35 submetido a FC para proporcionar cerca de 70% (como analisado por HPLC) de produto puro que foi adicionalmente purificado por TLC preparativa para

proporcionar o composto do título (70 mg, 39%). Pureza da HPLC: 99.8%. P.F.: 206°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,59-7,38 (m, 4H); 7,27 (d, J = 8,4, 2H); 6,99 (d, J = 8,4, 2H); 3,84 (br. s, 1H); 3,35 (s, 3H); 2,89 (br. s, 4H); 2,35 (br. s, 1H); 2,00-1,70 (m, 18H). MS (m/z): 501,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 167

N(7)-[(2,4-Diclorofenil)amino]-5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 7 (100 mg, 0,33 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (50 μl, 0,36 mmol), reagente BOP (151 mg, 0,34 mmol) e hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina (77 mg, 0,36 mmol) para proporcionar o composto do título (110 mg, 71%). P.F.: 166-170°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,60 (s, 1H); 7,56-7,42 (m, 3H); 7,39 (dd, J = 7,5, 2,1, 2H); 7,29 (d, J = 2,2, 2H); 7,12 (dd, J = 9,0, 2,2, 1H); 6,80 (d, J = 9,0, 1H); 6,55 (br. s, 1H); 3,90 (t, J = 6,0, 1H), 3,15 (br. s, 1H); 2,20 (s, 2H); 2,04 -1,74 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3371 (s), 3307 (m), 2910 (s), 2848 (m), 1683 (s), 1596 (m), 1564 (m), 1501 (m), 1463 (s), 1450 (s), 1393 (m), 1361 (m), 1231 (m), 1214 (m), 1075 (m), 1018 (m), 872 (m). MS (m/z): 467,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 168

N(7)-Fenil-5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 7 (100 mg, 0,32 mmol), DMF (2 ml), trietilamina (0,05 ml, 0,35 mmol), reagente BOP (151 mg, 0,34 mmol) e anilina (33 μl, 0,35 mmol) para proporcionar o composto do título (70 mg, 56%). P.F.: 178-181°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 8,82 (br.s, 1H); 7,67 (d, J = 7,8, 2H); 7,56-7,29 (m, 7H); 7,09 (t, J = 7,5); 4,06 (br. t, J

= 5, 1H); 3,07 (br.t, J = 4,3, 1H); 2,22 (br. s, 2H); 2,09-1,98 (m, 2H); 1,98-1,76 (m, 8H). IV (cm⁻¹, KBr): 3449 (br., m), 3384(m), 2922 (m), 2904 (m), 2844 (m), 1689 (s), 1601 (m), 1591 (m), 1528 (s), 1502 (s).

5 Exemplo 169

N(7)-piperidino-5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 7 (155 mg, 0,5 mmol), DMF (2 ml), trietilamina (77 µl, 0,55 mmol), reagente BOP (235 mg, 0,53 mmol) e 1-aminopiperidina (60 µl, 0,55 mmol) para proporcionar o composto do título (120 mg, 61%). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,69 (br. s, 1H); 7,53-7,32 (m, 5H); 4,00 (br. t, J = 5,5, 1H); 3,02 (br. t, J = 4,6, 1H); 2,84 (br. t, J = 4,8, 4H); 2,19 (br. s, 2H); 2,05-1,68 (m, 14H); 1,44-1,36 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3345 (m), 3306(m), 2941 (s), 2920 (s), 2906 (s), 1687 (s), 1525 (m), 1500 (m).

Exemplo 170

N(7)-Benzil-5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 7 (100 mg, 0,32 mmol), DMF (2 ml), trietilamina (0,05 ml, 0,35 mmol), reagente BOP (151 mg, 0,34 mmol) e benzilamina (39 µl, 0,35 mmol) para proporcionar o composto do título (70 mg, 55%). P.F.: 137-139°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,51-7,21 (m, 11 H); 4,58 (d, J = 5,7, 2H); 4,03 (br. t, JK = 5, 1H); 3,03 (br.t, J = 4,3, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,08-1,98 (m, 2H); 1,98-1,76 (m, 8H). IV (cm⁻¹, KBr): 3405 (m), 3361(m), 2916 (s), 2900 (s), 2844 (m), 1659 (s), 1541 (s), 1504 (m).

Exemplo 171

N(7)-fenil-6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-5-dien-5-il-piperidino metanona

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 7 (100 mg, 0,32 mmol), DMF (2 ml), trietilamina (0,05 ml, 0,35 mmol), reagente BOP (151 mg, 0,34 mmol) e piperidina (36 µl, 0,35 mmol) para proporcionar o composto do título (50 mg, 50%). P.F.: 123-125°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,49-7,35 (m, 5 H); 3,71 (br. s, 2H); 3,57 (t, J = 5,4, 2H); 3,11 (br. s, 1H); 3,05 (br. s, 1H); 2,21 (br. s, 2H); 2,04-1,74 (m, 10H); 1,70-1,51 (m, 8H). IV (cm⁻¹, KBr): 2916 (s), 2845 (m), 1630 (s), 1597 (m), 1500 (m).

Exemplo 172

N(7)-(4-Fluorobenzil)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 8 (100 mg, 0,28 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (41 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (123 mg, 0,28 mmol) e 4-fluorobenzilamina (37 mg, 33 µl, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (95 mg, 74%). P.F.: 68-70°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,54 (d, J = 2,4, 1H); 7,38-7,15 (m, 5H); 7,00 (t, J = 8,4, 2H); 4,53 (dd, J = 14,1, 5,7, 2H); 3,98 (br. s, 1H), 2,53 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,00-1,61 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3415 (m), 3307 (m), 2913 (s), 2846 (m), 1667 (s), 1537 (s), 1509 (s), 1498 (s), 1441 (m), 1352 (m), 1220 (s), 1156 (m), 1088 (m), 1071 (m), 824 (s). MS (m/z): 484,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 173

N(7)-Fenilamino-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

8 (100 mg, 0,28 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (41 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (123 mg, 0,29 mmol) e fenilhidrazina (29 µl, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (80 mg, 65%). P.F.: 162-163°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,53 (s, 1H); 7,59 (d, J = 2,4, 1H); 7,42 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,35 (d, J = 8,4, 1H); 7,22 (t, J = 8,4, 2H); 6,95 (d, J = 8,4, 2H); 6,89 (t, J = 7,2, 1H); 3,87 (br. s, 1H), 2,57 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,00-1,67 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3292 (m), 2911 (s), 2845 (m), 1670 (s), 1603 (m), 1566 (m), 1525 (m), 1496 (s), 1477 (m), 1441 (m), 1351 (m), 1232 (m), 1219 (m), 1133 (m), 1121 (m), 1104 (m), 1086 (m), 887(m) 825 (m). MS (m/z) 467,8 ([M+H]⁺).

Exemplo 174

15 N(7)-(2-Clorofenilamino)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 8 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (94 µl, 0,66 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,29 mmol) e hidrocloreto de 2-clorofenilhidrazina (52 mg, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (88 mg, 66%). P.F.: 110°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,54 (s, 1H); 7,59 (d, J = 2,1, 1H); 7,42 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,34 (d, J = 8,4, 1H); 7,28 (dd, J = 8,1, 1,6, 1H); 7,15 (td, J = 8,1, 1,6, 1H); 7,04 (dd, J = 8,1, 1,5, 1H); 6,82 (td, J = 8,1, 1,5, 1H); 6,55 (br. s, 1H); 3,87 (br. t, J = 5,1, 1H); 2,58 (br. t, J = 5,1, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,05-1,63 (m, 8H); 1,35-1,20 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3217 (m), 2916 (s), 2847 (m), 1678 (s), 1668 (s), 1595 (m), 1498 (s), 1475 (s), 1441 (s), 1361 (m), 1232 (m), 1218 (m), 1133 (m), 1106 (m), 1084 (m), 1063 (m), 937 (w), 826 (m). MS (m/z) 501,0 ([M+H]⁺).

35 Exemplo 175

N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-

carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 8 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (82 µl, 0,59 mmol), reagente BOP (123 mg, 0,28 mmol) e hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina (62 mg, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (95 mg, 67%). P.F.: 153-156°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,52 (br. s, 1H); 7,59 (d, J = 1,8, 1H); 7,42 (dd, J = 8,1, 1,8, 1H); 7,36-7,24 (m, 2H); 7,12 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H); 6,97 (d, J = 8,7, 1H); 6,48 (br. s, 1H); 3,85 (br. s, 1H); 2,57 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,00-1,60 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3307 (m), 2920 (s), 2905 (s); 2848 (m), 1682 (s), 1495 (s), 1469 (s), 1388 (m), 1353 (m), 890 (m), 864 (m). MS (m/z): 535,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 176

N(7)-(2-Bromofenilamino)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 8 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (82 µl, 0,59 mmol), reagente BOP (123 mg, 0,28 mmol) e hidrocloreto de 2-bromofenilhidrazina (62 mg, 0,29 mmol) produziram o composto do título (70 mg, 48%). P.F.: 196-199°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,56 (br. s, 1H); 7,59 (d, J = 1,8, 1H); 7,45 (br. t, J = 8,1, 2H); 7,41 (d, J = 8,1, 1H); 7,19 (t, J = 7,8, 1H); 7,02 (d, J = 7,8, 1H); 6,75 (t, J = 7,8, 1H); 6,52 (br. s, 1H); 3,87 (br. s, 1H); 2,57 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,00-1,60 (m, 8H); 1,30-1,26 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3216 (m), 2915 (s), 2847 (m), 1685 (s), 1595 (m), 1566 (m), 1497 (s), 1441 (m), 1387 (m), 1352 (m), 1263 (m), 1232 (m), 1218 (m), 1129 (m), 1105 (m), 1085 (m), 1062 (m), 1019 (m), 936 (w), 889 (w), 866 (w), 825 (m). MS (m/z): 545,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 177

N(7) - (N',N'-Difenilamino) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 8 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (74 µl, 0,53 mmol), reagente BOP (123 mg, 0,28 mmol) e hidrocloreto de N,N-difenilhidrazina (141 mg, 0,64 mmol) proporcionaram o composto do título (85 mg, 59%). P.F.: 176-180°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,96 (s, 1H); 7,57 (d, J = 2,1, 1H); 7,40 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,35-7,21 (m, 9H); 7,01 (br. t, J = 8,4, 2H); 3,91 (br. s, 1H), 2,57 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,00 -1,73 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3392 (m), 2915 (m), 2881 (m), 2845 (m), 1686 (s), 1590 (m), 1493 (s), 1462 (m), 1386 (m), 1354 (m), 1340 (m), 1311 (m), 1292 (m), 1273 (m), 1204 (m), 1150 (m), 1102 (m), 1088 (m), 1076 (w), 1028 (w), 866 (w), 822 (w). MS (m/z): 543,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 178

20 N(7) - (2-Feniletil) -5- (2,4-diclorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 8 (100 mg, 0,28 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (41 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (123 mg, 0,29 mmol) e fenotilamina (37 µl, 0,29 mmol) proporcionaram o composto do título (90 mg, 71%). P.F.: 63-66°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,56 (d, J = 2,1, 1H); 7,38 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,40-7,18 (m, 6H); 7,02 (t, J = 7,2, 1H); 3,97 (br. s, 1H); 3,61 (q, J = 7,2, 2H); 2,90 (t, J = 8,1, 2H); 2,54 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,00-1,65 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3413 (m), 2912 (s), 2845 (m), 1667 (s), 1535 (s), 1497 (s), 1478 (s), 1352 (m), 1233 (m), 1219 (m), 1162 (m), 1103 (m), 1088 (m), 996 (m), 866 (w), 699 (m). MS (m/z): 480,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 179

N(7)-Benzil-5-(2',4'-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

Uma solução do intermediário 8 (100 mg, 0,27 mmol) em DMF
 5 (2 ml) foi tratada com reagente BOP (123 mg, 0,28 mmol) e trietilamina (41 µl, 0,29 mmol) a temperatura ambiente por 15 minutos após cujo período, benzilamina (32 µl, 0,29 mmol) foi adicionada à mistura e agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi despejada em
 10 água e o precipitado formado foi coletado por filtração, secado e purificado por cromatografia flash para conseguir o composto do título puro (90 mg, 73%). P.F.: 65-66°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,54 (d, J = 2,4, 1H); 7,40-7,18 (m, 8H); 4,62 (dd, J = 14,7, 6,0, 1H); 4,52
 15 (dd, J = 14,7, 6,0, 1H); 4,0 (t, J = 5,4, 1H); 2,53 (br. s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 1,05-2,10 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3413 (m), 2914 (s), 2846 (m), 1664 (s), 1534 (s).

Exemplo 180

N(7)-piperidino-5-(2',4'-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 8 (160 mg, 0,42 mmol), DMF (2 ml),
 25 trietilamina (0,06 ml, 0,41 mmol), reagente BOP (187 mg, 0,42 mmol) e 1-aminopiperidina (0,05 ml, 0,46 mmol) para proporcionar o composto do título (106 mg, 52%). P.F.: 101-104°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,58 (br. s, 1H); 7,56 (d, J = 2,1, 1H); 7,38 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H); 7,31 (d, J = 8,7, 1H); 3,96 (br. t, J = 5,4, 1H); 2,84 (br. s, 4H);
 30 2,53 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 1,05-2,10 (m, 14H); 1,72-1,9 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3413 (m), 2914 (s), 2846 (m), 1664 (s), 1534 (s).

Exemplo 181

35 N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 9 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (45 µl, 0,32 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina (69 mg, 0,32 mmol) proporcionaram o composto do título (95 mg, 65%). P.F.: 233-240°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,60 (s, 1H); 7,57 (dd, J = 7,6, 1,6, 2H); 7,48 (td, J = 8,8, 2,4, 1H); 7,47-7,37 (m, 2H); 7,29 (d, J = 2,4, 1H); 7,11 (dd, J = 8,8, 2,4, 1H); 6,98 (d, J = 8,8, 1H); 3,87 (br. t, J = 5,6, 1H); 2,60 (br. t, J = 5,6, 1H); 2,20 (br. s, 2H); 2,10-1,60 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3386 (m), 3343 (m), 2907 (m), 2870 (m), 2847 (m), 1694 (s), 1497 (m), 1469 (m), 1349 (m), 1277 (m), 1259 (m), 1232 (m), 1216 (m), 1087 (m), 1058 (m), 1014 (m), 859 (m). MS (m/z): 501,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 182

N(7)-Benzil-5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 9 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (2 ml), trietilamina (46 µl, 0,32 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,32 mmol) e benzilamina (36 µl, 0,32 mmol) para proporcionar o composto do título (83 mg, 65%). P.F.: 159-161°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,52 (d, J = 7,5, 1H); 7,47-7,24 (m, 8 H); 4,62 (dd, J = 15,0, 6,0, 1H); 4,51 (dd, J = 15,0, 6,0, 1H); 4,01 (br. s, 1H); 2,55 (br.s, 1H); 2,18 (br. s, 2H); 2,10-1,54 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3412 (m), 3427(m), 2909 (s), 2845 (m), 1672 (s), 1567 (m), 1524 (s), 1498 (s), 1474 (s); 1455(s).

Exemplo 183

N(7)-ciclohexil-5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado de acordo com o

procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 9 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (2 ml), trietilamina (45 μ l, 0,32 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,32 mmol) e ciclohexilamina (37 μ l, 0,32 mmol) para
 5 proporcionar o composto do título (95 mg, 77%). P.F.: 218-220°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3): 7,55-7,52 (m, 1H); 7,42-7,35 (m, 3 H); 6,80 (br. d, $J = 8,1$, 1H); 4,00 (br. t, $J = 5,4$, 1H); 3,97-3,83 (m, 1H); 2,54 (br.s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 1,99 (br.s, 6H); 1,92-1,52 (m, 8H); 1,55-1,05 (m,
 10 6H). IV (cm^{-1} , KBr): 3409 (m), 2921(s), 2904(s), 2849(m), 1667(s), 1567(m), 1527(s), 1494(s), 1479(s).

Exemplo 184

N(7)-piperidino-5-(2'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida
 15

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 9 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (2 ml), trietilamina (45 μ l, 0,32 mmol), reagente BOP (136 mg,
 20 0,32 mmol) e 1-aminopiperidina (35 μ l, 0,32 mmol) para proporcionar o composto do título (90 mg, 72%). P.F.: 251-254°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3): 7,62 (br. s, 1H); 7,54 (d, $J = 8,7$, 1H); 7,53-7,35 (m, 3H); 3,98 (br. s, 1H); 2,84 (t, $J = 4,8$, 4H); 2,54 (br. s, 1H), 2,17 (br. s,
 25 2H); 1,98 (t, $J = 12,6$, 4H); 1,93-1,50 (m, 10H); 1,44-1,34 (m, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3314 (m), 2905 (s), 2844 (m), 2804 (m), 1686 (s), 1567 (m), 1525 (s), 1492 (s), 1480 (s).

Exemplo 185

N7-(2-Clorobenzil)-5-(5-cloro-2-piridil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida
 30

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 35 10 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (40 μ l, 0,29 mmol), reagente BOP (128 mg, 0,29 mmol) e 2-clorobenilamina (31 mg, 0,29 mmol) forneceram o composto do

título (64 mg, 49%). P.F.: 187-189°C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,81 (t, $J = 6,3$, 1H), 8,60 (d, $J = 2,6$, 1H); 8,19 (dd, $J = 8,6$, $2,6$, 1H); 7,96 (d, $8,6$, 1H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,38-7,27 (m, 3H); 4,48 (d, $J = 6,0$, 2H); 4,04 (s, 1H); 3,78 (m, 1H); 2,14 (br. s, 2H); 1,95-1,68 (m, 10H).

Exemplo 186

N(7)-Benzil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

10 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 11 (100 mg, 0,43 mmol), DMF (1 ml), trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmol), reagente BOP (190 mg, 0,43 mmol) e benzilamina (0,05 ml, 0,43 mmol) para
15 proporcionar o composto do título (96 mg, 69%). P.F.: 218-219°C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6): 12,70 (br. s, 1H); 8,44 (br. s, 1H); 7,30 (m, 5H); 4,36 (br. s, 2H); 3,71 (br. s, 1H); 2,97 (br.s, 1H); 2,10 (br. s, 2H); 1,91 (br. s, 4H); 1,77 (br.s, 2H); 1,65 (t, $J = 13,2$, 10H). IV (cm^{-1} , KBr): 3434 (s), 2924 (s), 2854 (m), 1634 (m).
20

Exemplo 187

N(7)-Piperidino-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

25 Uma solução de intermediário 11 (160 mg, 0,68 mmol) em DMF (3 ml) foi tratada a temperatura ambiente com EPCI (198 mg, 1,02 mmol), HOBt (93 mg, 0,68 mmol), trietilamina (0,19 ml, 1,36 mmol), DMAP (8 mg) e 1-aminopiperidina (0,081ml, 0,68 mmol) por 16 h. A diluição
30 da mistura com água, extração em acetato de etila, secagem sobre Na_2SO_4 , evaporação e purificação por cromatografia flash proporcionaram o composto do título (134 mg, 63%). P.F.: 295-297°C. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6): 12,61 (br. s, 1H); 8,61 (br. s, 1H); 3,65 (br. s, 1H);
35 3,00 (br.s, 1H); 2,10 (br. s, 2H); 1,99-1,51 (m, 14H); 1,33 (br.s, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3314 (m), 3199(s), 3155 (m); 3085 (m), 3003 (m), 2907 (s), 2843 (s), 2805

(m), 1653 (s), 1590 (m), 1543 (m), 1509 (m).

Exemplo 188

6,7-Diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-5-dien-5-il-piperidinometanona:

- 5 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 11 (100 mg, 0,43 mmol), DMF (1 ml), trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmol), reagente BOP (190 mg, 0,43 mmol) e piperidina (43 μ l, 0,43 mmol) para
- 10 proporcionar o composto do título (84 mg, 66%). P.F.: 263-264°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 3,57 (br. s, 4H); 3,05 (br. s, 1H); 2,92 (br. s, 1H); 2,17 (br. s, 2H); 2,10-1,50 (m, 16H). IV (cm⁻¹, KBr): 3436 (m), 3198(s), 3155 (m); 2924 (s), 2905 (s), 2888 (s), 1607 (s), 1598 (s), 1583
- 15 (s).

Exemplo 189a

N(7)-Piperidino-6-metil-5,6-

diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

- 20 Uma solução 0,27 M de KOH em etanol-água 4:3 (3,5 ml) foi adicionada a uma solução de intermediário 12a (123 mg, 0,45 mmol) e refluxada por 3 h. Após a concentração da mistura para aproximadamente metade de seu volume inicial, ela foi acidificada com HCl aq. 1 N e o
- 25 precipitado sólido foi filtrado, secado e dissolvido em DMF (3ml). A solução foi tratada com DMAP (5mg), EPCI (100 mg, 0,5 mmol), HOBt (47 mg, 0,35 mmol), 1-aminopiperidina (39 mg, 0,35 mmol) e trietilamina (0,08 ml, 0,56 mmol) a temperatura ambiente por 15h. A diluição
- 30 da mistura com água, extração em acetato de etila, secagem sobre Na₂SO₄ e purificação por cromatografia flash proporcionaram o composto do título (48 mg, 33%). P.F.: 188,9°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆): 6,27 (br. s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,06-2,92 (m, 2H); 2,87 (t, J = 5,4, 4H);
- 35 2,15 (br. s, 2H); 2,10-1,91 (m, 4H); 1,90-1,70 (10H); 1,55-1,40 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3440 (br., m); 3227 (m), 2918(s), 2844 (s), 1636 (s), 1557 (m), 1532 (m).

Exemplo 189b

N(7)-Piperidino-5-metil-5,6-

diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

- 5 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 189a usando o intermediário 12b (173 mg, 0,63 mmol), etanol (2 ml), solução 0,27 M de KOH em etanol-água 4:3 (3,5 ml), DMF (3ml), DMAP (8 mg), EPCI (167 mg, 0,87 mmol), HOBt (78
- 10 mg, 0,58 mmol), 1-aminopiperidina (58 mg, 0,35 mmol) e trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) para proporcionar o composto do título em forma pura (148mg, 72%). P.F.: 218,7°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆): 7,56 (br. s, 1H); 3,89 (t, J = 5,4, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,97 (t, J = 5,1, 1H);
- 15 2,85 (t, J = 5,1, 4H); 2,162,00-1,88 (m, 4H); 1,90-1,66 (10H); 1,47-1,36 (m, 2H).

Exemplo 190a

N(7)-(1-Metil-1-feniletil)-6-pentil-5,6-

- 20 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-7-carboxamida

- O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 189a. Intermediário 13a (100 mg, 0,33 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (52 μl, 0,36 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e
- 25 α,α-dimetilbenzilamina (53 mg, 0,39 mmol) forneceram o composto do título (100 mg, 72%). P.F.: 66-69°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,46-7,40 (m, 2H); 7,58 (t, J = 7,2, 2H); 7,30-7,20 (m, 2H); 5,83 (br. s, 1H); 4,14 (t, J = 7,8, 2H); 3,11 (br. t, J = 5,2, 1H); 3,03 (br. t, J =
- 30 5,2, 1H); 2,15 (br. s, 1H); 2,08-1,94 (m, 4H); 1,79 (s, 6H); 1,80-1,70 (m, 6H); 1,32-1,20 (m, 4H); 0,87 (t, J = 7,5, 3H).

Exemplo 190b

N(7)-(1-Metil-1-feniletil)-5-pentil-5,6-

- 35 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento

similar àquele descrito para o Exemplo 189b. Intermediário 13b (100 mg, 0,33 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (52 µl, 0,36 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (53 mg, 0,39 mmol) forneceram o composto do título (95 mg, 68%). P.F.: 99-102°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,44 (m, 2H); 7,32 (t, J = 7,2, 2H); 7,24-7,16 (m, 2H); 3,97 (t, J = 7,5, 2H); 3,82 (br. s, 1H); 2,94 (br. s, 1H); 2,13 (br. s, 2H); 2,00-1,84 (m, 4H); 1,78 (s, 6H); 1,80-1,68 (m, 6H); 1,40-1,24 (m, 4H); 0,91 (t, J = 7,2, 3H).

Exemplo 191

N(7)-[(1R)-2-Hidroxi-1-feniletil]-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

A uma solução do Exemplo 154 (290 mg, 0662 mmol) em TF (3 ml) foi adicionado LiBH₄ (32 mg, 1,52 mmol) e a mistura foi refluxada durante a noite. Após a evaporação do solvente, o resíduo oleoso foi diluído com água e acidificado com HCl 1 N e extraído com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na₂SO₄. FC (3: 7 AcOEt/éter de petróleo) proporcionou o composto do título (150 mg, 61%). P.F.: 161-162°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8,24 (d, J = 7,5, 1H); 7,76-7,58 (m, 2H); 7,38-7,20 (m, 6H); 5,02-4,92 (m, 2H), 3,77 (br. s, 1H); 3,70-3,64 (m, 2H); 2,62 (br. s, 1H); 2,12 (br. s, 2H); 1,98-1,68 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3403 (m), 3007 (w), 2916 (s), 2848 (m), 1656 (s), 1612 (w), 1519 (s), 1483 (m), 1443 (m), 1368 (m), 1353 (m), 1273 (m), 1225 (m), 1144 (m), 1082 (m), 966 (m), 851 (m). MS (m/z): 452,17 (M+H⁺).

Exemplo 192

N(7)-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 191. O produto do Exemplo 155 (400 mg, 0,81 mmol), TF (5 ml) e LiBH₄ (35

mg, 1,62 mmol) forneceram o composto do título (130 mg, 34%). P.F.: 158-159°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8,24 (d, J = 8,1, 1H); 7,71 (q, 8,4, 1H); 7,61 (t, J = 8,4, 1H); 7,38-7,20 (m, 6H); 5,00-4,94 (m, 2H), 3,78 (br. s, 1H); 3,72-3,64 (m, 2H); 2,62 (br. s, 1H); 2,11 (br. s, 2H); 2,00-1,65 (m, 10H). MS (m/z): 452,17(M+H⁺).

Exemplo 201

N(3)-Piperidino-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 14 (100 mg, 0,39 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (66 μl, 0,47 mmol), reagente BOP (191 mg, 0,43 mmol) e 1-aminopiperidina (42 μl, 0,39 mmol) proporcionaram o composto do título (45 mg, 34%). P.F.: 144°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,68 (d, J = 7,8, 2H); 7,68 (br. s, 1H); 7,48 (t, J = 7,8, 1H); 7,32 (t, J = 7,8, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,70 (br. s, 1H); 2,91 (br. s, 4H); 2,11 (br. d, J = 8,1, 1H); 1,98 (br. d, J = 9,3, 2H); 1,80-1,50 (m, 5H); 1,45 (br. s, 2H); 1,24 (br. d, J = 8,1, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3302 (m), 2987 (m), 2940 (s), 2856 (m), 2790 (m), 1686 (s), 1597 (m), 1537 (s), 1513 (s), 1489 (s), 1444 (m), 1339 (m), 1270 (m), 1225 (m), 1140 (m), 1127 (m), 1075 (w), 1036(w), 918 (m), 893 (m), 832 (w). MS (m/z): 337,1([M+H]⁺).

Exemplo 202

N(3)-Ciclohexil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 14 (100 mg, 0,39 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (66 μl, 0,48 mmol), reagente BOP (191 mg, 0,43 mmol) e ciclohexilamina (45 μl, 0,39 mmol) produziram o composto do título (99 mg, 75%). P.F.: 107°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,68 (d, J = 8,1, 2H); 7,48 (t, J = 8,1, 2H); 7,33 (t, J = 7,8, 1H); 6,80 (br. d, J = 8,4, 1H); 3,97-3,95 (m, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,69 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, J = 8,7,

1H); 2,11-1,90 (m, 4H); 1,79-1,65 (m, 4H); 1,48-1,15 (m, 7H). IV (KBr, cm^{-1}): 3327 (m), 2936 (m), 2856 (m), 1655 (s), 1595 (m), 1549 (s), 1508 (s), 1490 (s), 1462 (s), 1448 (m), 1352 (s), 1272 (m), 1249 (m), 1226 (m), 1164 (m), 1140 (m), 1121 (m). MS (m/z): 336,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 203

N(3)-Benzil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 14 (100 mg, 0,39 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (66 μ l, 0,48 mmol), reagente BOP (191 mg, 0,43 mmol) e benzil amina (45 μ l, 0,39 mmol) proporcionaram o composto do título (87 mg, 65%). P.F.: 115°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,66 (d, J = 7,5, 2H); 7,47 (t, J = 7,8, 2H); 7,40-7,26 (m, 7H); 4,64 (d, J = 5,4, 2H), 3,78 (br. s, 1H); 3,71 (br. s, 1H); 2,15 (br. d, J = 8,4, 1H); 2,00 (br. d, J = 8,7, 2H); 1,73 (br. d, J = 8,4, 1H); 1,30-1,14 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3376 (m), 2995 (m), 2966 (m), 2948 (m), 2863 (m), 1652 (s), 1595 (s), 1552 (s), 1354 (s), 1277 (m), 1256 (m), 1235 (s), 1157 (m), 1122 (m), 1070 (m), 988 (m). MS (m/z): 344,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 204

N(3)-Fenilamino-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 14 (100 mg, 0,39 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (66 μ l, 0,48 mmol), reagente BOP (191 mg, 0,43 mmol) e fenilhidrazina (38 μ l, 0,39 mmol) proporcionaram o composto do título (111 mg, 82%). P.F.: 189°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,59 (br. s, 1H); 7,71 (d, J = 8,1, 2H); 7,50 (t, J = 8,1, 2H); 7,35 (t, J = 8,1, 1H); 7,24 (t, J = 7,8, 2H); 6,96 (d, J = 7,8, 2H); 6,90 (t, J = 7,8, 1H); 3,73 (br. s, 2H); 2,14 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,90-2,10 (m, 2H); 1,73 (d, J = 8,4, 1H); 1,31-1,14 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3413 (m), 3393 (m), 3273 (s), 2970 (m), 2955 (m), 2868

(w), 1682 (s), 1599 (m), 1541 (m), 1506 (s), 1493 (s), 1476 (s), 1458 (s), 1349 (m), 1273 (m), 1226 (m), 1157 (m), 1132 (m), 1085 (m), 1066 (m), 895 (m). MS (m/z): 345,1 ([M+H]⁺).

5 Exemplo 205

N(3)-Piperidino-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 10 15 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (58 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (169 mg, 0,38 mmol) e 1 aminopiperidina (38 µl, 0,35 mmol) proporcionaram o composto do título (100 mg, 78%). P.F.: 232°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,60-7,47 (m, 3H); 7,42-7,35 (m,
 15 2H); 3,76 (br. s, 1H); 3,37 (br. s, 1H); 2,80 (br. s, 4H); 2,13 (br. d, J = 9,3, 1H); 2,11-1,86 (m, 2H); 1,75-1,62 (m, 5H); 1,42-1,18 (m, 4H). IV (KBr, cm⁻¹): 3314 (w), 2999 (w), 2938 (s), 2867 (w), 2781 (m), 1682 (s), 1540 (s), 1511 (s), 1484 (s), 1450 (m), 1342 (m), 1276 (w),
 20 1257 (w), 1227 (m), 1123 (m), 1083 (m), 1035 (m), 987 (m), 893 (w). MS (m/z): 371,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 206

N(3)-Ciclohexil-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

25 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 15 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (58 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (169 mg, 0,38 mmol) e ciclohexil amina (40 µl, 0,39 mmol) produziram o composto do título
 30 (92 mg, 72%). P.F.: 171°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,45 (m, 2H); 7,45-7,35 (m, 2H); 6,73 (br. d, J = 7,2, 1H); 3,95-3,82 (m, 1H); 3,77 (br. s, 1H); 3,37 (br. s, 1H); 2,13 (br. d, J = 9,3, 1H); 2,11-1,86 (m, 4H); 1,70-1,66 (m, 4H); 1,42-1,18 (m, 7H). IV (KBr, cm⁻¹):
 35 3407 (m), 3393 (m), 2996 (m), 2934 (s), 2850 (s), 1662 (s), 1549 (s), 1513 (s), 1506 (s), 1483 (s), 1447 (s), 1342 (s), 1223 (s), 1125 (s), 1085 (m), 965 (m), 950 (m).

MS (m/z): 370,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 207

N(3)-Benzil-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
15 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (58 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (169 mg, 0,38 mmol) e benzil amina (37 µl, 0,34 mmol) produziram o composto do título (60
10 mg, 46%). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,55-7,15 (m, 10H); 4,60 (br. s, 2H); 3,79 (br. s, 1H); 3,38 (br. s, 1H); 2,16 (br. d, J = 7,8, 1H); 1,99-1,88 (m, 2H); 1,70 (d, J = 8,7, 1H); 1,31-1,20 (m, 2H). IV (Puro, cm⁻¹):
3414 (m), 2994 (m), 2968 (m), 2949 (m), 1664 (s), 1550
15 (s), 1513 (s), 1485 (s), 1455 (s), 1347 (m), 1275 (m), 1251 (m), 1235 (m), 1161 (m), 1141 (m), 1121 (m). MS (m/z): 378,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 208

N(3)-Fenilamino-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
20 4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
15 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (58 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (169 mg, 0,38 mmol) e fenil hidrazina
25 (34 µl, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (105 mg, 80%). P.F.: 205°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,51 (s, 1H); 7,60-7,51 (m, 2H); 7,52-7,40 (m, 2H); 7,23 (t, J = 7,8, 2H); 6,95 (d, J = 7,8, 2H); 6,90 (t, J = 7,5, 1H); 3,74 (br. s, 1H); 3,41 (br. s, 1H); 2,15 (br.
30 d, J = 8,7, 1H); 2,00-1,85 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,32-1,20 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3283 (s), 2993 (m), 2958 (m), 1675 (s), 1591 (m), 1603 (m), 1542 (m), 1513 (s), 1497 (s), 1439 (m), 1348 (m), 1281 (m), 1238 (m), 1137 (m), 1123 (m), 1082 (m), 1062 (m), 889 (m). MS (m/z):
35 379,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 209

N(3)-Piperidino-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-

4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e 1-amino piperidina (37 µl, 0,35 mmol) produziram o composto do título (68 mg, 53%). P.F.: 78-81°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,63 (d, J = 8,7, 2H); 7,44 (d, J = 8,7, 2H); 3,75 (s, 1H); 3,67 (s, 1H); 2,91 (br. s, 4H); 2,11 (br. d, J=8,7, 1H); 2,00 (br. d, J=9.6, 2H); 1,80-1,65 (m, 5H); 1,45 (m, 2H); 1,20 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3408 (m), 2931 (m), 2871 (m), 2779 (m), 1692 (s), 1540 (m), 1506 (s), 1489 (s), 1347 (m), 1268 (m), 1227 (m), 1085 (m). MS (m/z): 371,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 210

1-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-il piperidino metanona

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,39 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e piperidina (38 µl, 0,38 mmol) forneceram o composto do título (80 mg, 65%). P.F.: 96-98°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,63 (d, J = 8,7, 2H); 7,41 (d, J = 8,7, 2H); 3,92-3,75 (m, 4H), 3,69 (br. s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,13 (d, J = 6,9, 1H), 1,97 (d, J = 9,0, 2H), 1,80-1,60 (m, 7H), 1,24 (d, J = 8,7, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 2932(s), 2861 (m), 1613 (s), 1503 (s), 1467 (m), 1422 (m), 1371 (m), 1352 (m), 1271 (m), 1246 (m), 1156 (w), 1132 (m), 1088 (m), 825 (m). MS (m/z) : 356,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 211

N(3)-Ciclohexil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (152mg, 0,35 mmol) e ciclohexilamina

(39 μ l, 0,35 mmol) para proporcionar o composto do título (98mg, 77%). P.F.: 155-158°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,64 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,43 (d, $J = 8,7$, 2H); 6,76 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 4,02-3,87 (m, 1H); 3,75 (s, 1H);
 5 3,67 (s, 1H); 2,12 (br. d, $J = 8,1$, 1H); 2,10-1,90 (m, 4H); 1,80-1,57 (m, 4H); 1,48-1,18 (m, 7H) IV (KBr, cm^{-1}): 3411 (m), 2926 (s), 2848 (m), 1666 (s), 1598 (w), 1545 (s), 1505 (s), 1486 (s), 1349 (m), 1248 (w), 1223 (m), 1159 (m), 1122 (m), 1086 (m), 829 (m), 506 (m). MS (m/z): 370,3
 10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 212

N(3)-Ciclopentil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
 15 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (54 μ l, 0,39 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e ciclopentilamina (38 μ l, 0,38 mmol) produziram o composto do título (95 mg, 77%). P.F.: 176-178°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,63 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,43 (d, $J = 8,7$, 2H); 6,81 (d, $J = 7,5$, 1H); 4,38 (sexteto, $J = 7,5$, 1H); 3,76 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,20-1,90 (d, $J = 8,7$, 5H); 1,8-1,40 (m, 7H); 1,28-1,20 (m, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3288 (m), 2964 (s), 2868 (m), 1643 (s), 1552 (s), 1505 (s),
 25 1489 (s), 1442 (m), 1406 (m), 1364 (m), 1347 (m), 1275 (m), 1252 (m), 1243 (m), 1158 (m), 1129 (m), 1089 (m), 1008 (m), 836 (m). MS (m/z): 356,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 213

N(3)-[(N-Ciclohexil-N-metil)amino]-1-(4-clorofenil)-
 30 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (300 mg, 1,039 mmol), DMF (3 ml), Et_3N (173 μ l, 1,25 mmol), reagente BOP (459mg, 1,039mmol) e N-metil-N-ciclohexilhidrazina (132 mg, 1,04 mmol) produziram o
 35 composto do título (285mg, 69%). P.F.: 62°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,63 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,62 (br. s,

1H); 7,44 (d, J = 9,0, 2H); 3,77 (s, 1H); 3,67 (s, 1H);
 2,73 (br. s, 3H); 2,13 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,10-1,90
 (m, 4H); 1,72 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,80-1,15 (m, 11H).
 IV (KBr, cm^{-1}) 3258 (m), 2930 (s), 2854 (s), 1678 (s),
 1596 (m), 1544 (s), 1501 (s), 1447 (s), 1350 (s), 1274
 (m), 1233 (m), 1159 (m), 1121 (m), 1090 (s), 1051 (m),
 1006 (m), 915 (m), 866 (m), 831 (s). MS (m/z): 399,1
 ([M+H]⁺).

Exemplo 214

10 N(3)-Fenil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
 metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 16 (100mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 μ l, 0,35
 15 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e anilina (31 μ l,
 0,35 mmol) proporcionaram o composto do título (80 mg,
 64%). P.F.: 137-140°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz):
 8,70 (s, 1H); 7,69 (t, J = 9,9, 4H); 7,48 (d, J = 9,0,
 2H); 7,36 (t, J = 7,9, 2H); 7,12 (t, J = 7,4, 1H); 3,80
 20 (s, 1H); 3,71 (s, 1H); 2,17 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,10-
 1,95 (m, 2H); 1,76 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,38-1,19 (m,
 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3283 (m), 2933 (w), 2865 (w), 1663
 (s), 1597 (s), 1542 (s), 1500 (s), 1433 (m), 1350 (m),
 1240 (m), 1089 (m), 833 (m), 759 (m), 507 (w). MS (m/z):
 25 364,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 215

N(3)-(3-Clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 μ l, 0,38
 mmol), reagente BOP (162 mg, 0,37 mmol) e 3-cloroanilina
 (49 mg, 0,38 mmol) forneceram o composto do título (110
 mg, 78%). P.F.: 158-161°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz):
 35 8,71 (br. s, 1H); 7,87 (t, J = 1,8, 1H); 7,67 (d, J =
 8,7, 2H); 7,54 (br. d, J = 8,1, 1H); 7,48 (d, J = 8,7,
 2H); 7,28 (t, J = 8,1, 1H); 7,09 (br. d, J = 8,1, 1H);

3,80 (br. s, 1H); 3,71 (br. s, 1H); 2,17 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,12-1,97 (m, 2H); 1,76 (d, J = 8,7, 1H); 1,32-1,20 (m, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3295 (s), 3187 (w), 3059 (w), 2987 (m), 2960 (m), 2984 (m), 2866 (m), 1677 (s), 1593 (s), 1551 (m), 1497 (s), 1484 (s), 1410 (m), 1400 (m), 1355 (m), 1308 (m), 1297 (w), 1234 (m), 1220 (m), 1157 (w), 1141 (m), 1091 (m), 1077 (w), 1048 (w), 1008 (m), 997 (m) 875 (m), 825 (m). MS (m/z): 398,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 216

10 N(3)-(4-Clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (54 μl , 0,39 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e 4-cloroanilina (49 mg, 0,39 mmol) produziram o composto do título (80 mg, 58%). P.F.: 182-184°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,69 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,7, 4H); 7,47 (d, J = 8,7, 2H); 7,32 (d, J = 8,7, 2H); 3,80 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,16 (d, J = 8,7, 1H); 2,03 (d, J = 7,2, 2H); 1,76 (d, J = 8,7, 1H); 1,26 (d, J = 7,5, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3306 (m), 2989 (w), 2971 (w), 2945 (m), 2868 (w), 1673 (s), 1660 (s), 1594 (s), 1545 (s), 1498 (s), 1407 (s), 1397 (m), 1310 (m), 1284 (m), 1240 (m), 1089 (s), 1008 (m), 828 (s). MS (m/z): 398,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 217

N(3)-(3-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (54 μl , 0,39 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e 3-bromoanilina (42 μl , 0,38 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 59%). P.F.: 176-178°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,69 (s, 1H); 8,00 (d, J = 2,1, 1H); 7,66 (d, J = 7,5, 2H); 7,61 (br. d, J = 7,5, 1H); 7,47 (d, J = 7,5, 2H); 7,25-7,17 (m, 2H); 3,80 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,16 (d, J

= 8,7, 1H); 2,03 (d, J = 7,8, 2H); 1,76 (d, J = 8,7, 1H); 1,26 (d, J = 7,2, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3292 (m), 2987 (w), 2865 (w), 1675 (s), 1587 (s), 1497 (s), 1481 (s), 1409 (m), 1397 (m), 1355 (m), 1306 (m), 1233 (m), 1157 (m), 1091 (m), 874 (w), 825.

Exemplo 218

N(3)-(2-Metoxifenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (48 μl , 0,35 mmol), reagente BOP (153 mg, 0,35 mmol) e o-anisidina (39 μl , 0,35 mmol) proporcionaram o composto do título (100 mg, 74%). P.F.: 149-151°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 9,32 (br. s, 1H); 8,54 (dd, J = 8,1, 2,1, 1H); 7,69 (d, J = 9,0, 2H); 7,47 (d, J = 9,0, 2H); 7,10-7,02 (m, 2H); 6,92 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,81 (br. s, 1H); 3,71 (br. s, 1H); 2,17 (d, J = 7,8, 1H); 2,02 (br. d, J = 8,4, 2H); 1,76 (d, J = 8,7, 1H); 1,40-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3380 (m), 2873 (w), 1684 (s), 1601 (m), 1541 (s), 1499 (s), 1479 (s), 1461 (s), 1349 (m), 1247 (m), 1219 (m), 1118 (m), 1089 (m), 1044 (m), 1027 (m), 838 (m). MS (m/z): 394,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 219

N(3)-(4-ter-Butilfenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (54 μl , 0,39 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e 4-ter-butilanilina (62 μl , 0,38 mmol) produziram o composto do título (100 mg, 69%). P.F.: 76-78°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,65 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,7, 2H); 7,63 (d, J = 8,7, 2H); 7,47 (d, J = 8,7, 2H); 7,37 (d, J = 9,0, 2H); 3,81 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,16 (d, J = 9,0, 1H); 2,02 (d, J = 8,4, 2H); 1,75 (d, J = 9,0, 1H); 1,33 (s, 9H); 1,40-1,20 (m, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 2962 (m), 2868 (m),

1685 (s), 1589 (m), 1537 (s), 1519 (s), 1492 (s), 1407 (m), 1349 (m), 1243 (m), 1219 (m), 1134 (w), 1121 (w), 1091 (s), 1047 (w), 1009 (w), 830 (s). MS (m/z): 420,1 ([M+H]⁺).

5 Exemplo 220

N(3)-Benzil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 10 16 (100mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (152mg, 0,35 mmol) e benzilamina (37 µl, 0,35 mmol) proporcionaram o composto do título (67mg, 51%). P.F.: 112-115°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,61 (d, J = 9,0, 2H); 7,45-7,20 (m, 8H); 4,63 (br. d, J = 5,7, 2H); 3,78 (s, 1H); 3,68 (s, 1H); 2,14 (br. d, J = 8,5, 1H); 2,05-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, J = 8,5, 1H);
 15 1,35-1,17 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3318 (m), 2995 (m), 2930 (m), 1652 (s), 1548 (s), 1501 (s), 1352 (m), 1275 (m), 1239 (m), 1120 (m), 1089 (m), 830 (m), 701(w), 508
 20 (w). MS (m/z): 378,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 221

N(3)-(2-Clorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 25 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e 2-clorobenzilamina (41 µl, 0,35 mmol) proporcionaram o composto do título (91 mg, 64%). P.F.: 119-122°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,63 (d, J = 9,0, 2H); 7,43 (d, J = 9,0, 2H); 7,51-7,20 (m, 5H); 4,72 (d, J = 6,3, 2H); 3,76 (s, 1H); 3,67 (s, 1H); 2,12 (br d, J = 8,6, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, J = 8,6, 1H); 1,35-1,19 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3319 (m), 2955 (m), 2868 (m),
 30 1651 (s), 1595 (m), 1547 (m), 1490 (s), 1442 (m), 1352 (m), 1277 (m), 1237 (m), 1160 (m), 1123 (m), 1091 (m), 1007 (m), 993 (m), 835 (m). MS (m/z): 412,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 222

N(3)-(4-Clorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e 4-clorobenzilamina (42 µl, 0,35 mmol) produziram o composto do título (104 mg, 73%). P.F.: 157-160°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,61 (d, J = 8,7, 2H); 7,42 (d, J = 8,7, 2H); 7,31 (s, 4H); 7,23 (br. s, 1H); 4,59 (d, J = 5,6, 2H); 3,77 (s, 1H); 3,68 (s, 1H); 2,14 (br. d, J = 8,6, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, J = 8,6, 1H); 1,35-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3324 (m), 2979 (m), 2951 (m), 2875 (m), 1649 (s), 1560 (s), 1513 (s), 1444 (m), 1406 (m), 1354 (m), 1244 (m), 1160 (m), 1144 (m), 1092 (s), 1007 (m), 980 (m), 946 (m), 835 (s), 626 (m), 509 (w). MS (m/z): 412,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 223

N(3)-(2,4-Diclorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e 2,4-diclorobenzilamina (46 µl, 0,35 mmol) proporcionaram o composto do título (104 mg, 67%). P.F.: 108-111°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,62 (d, J = 8,7, 2H); 7,50-7,30 (m, 4H); 7,34 (br. s, 1H); 4,70 (d, J = 6,3, 2H); 3,75 (s, 1H); 3,68 (s, 1H); 2,13 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,40-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3294 (m), 2988 (w), 2949 (w), 1652 (s), 1554 (m), 1502 (s), 1491 (s), 1356 (m), 1252 (m), 1092 (m), 831 (s). MS (m/z): 447,9 ([M+H]⁺).

Exemplo 224

N(3)-(2-Bromobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (0,10 ml, 0,69 mmol), reagente BOP (0,153 g, 0,35 mmol) e hidrocloreto de 2-bromobenzilamina (77 mg, 0,35 mmol) para proporcionar o composto do título (105 mg, 67%). P.F.: 141-142°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,60-7,50 (m, 3H); 7,50-7,22 (m, 5H); 7,14 (td, J = 7,8, 1,5, 1H); 4,70 (d, J = 6,3, 2H); 3,80 (s, 1H); 3,70 (s, 1H); 2,14 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,10-1,80 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,35-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3322 (m), 2954 (w), 2867 (w), 1651 (s), 1548 (m), 1503 (s), 1350 (m), 1277 (w), 1236 (w), 1091 (s), 835 (m). MS (m/z): 458,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 225

N(3)-(4-Bromobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (0,096 ml, 0,69 mmol), reagente BOP (0,153 g, 0,35 mmol) e hidrocloreto de 4-bromobenzilamina (77 mg, 0,35 mmol) forneceram o composto do título (118 mg, 64%). P.F.: 181-183°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,60 (d, J = 6,9, 2H); 7,50-7,40 (m, 4H); 7,30-7,20 (m, 2H); 4,60 (br. d, J = 5,1, 2H); 3,80 (s, 1H); 3,70 (s, 1H); 2,14 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,07-1,92 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,30-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3325 (m), 2979 (m), 2950 (m), 1648 (s), 1558 (m), 1505 (s), 1489 (s), 1353 (m), 1253 (m), 1092 (m), 835 (s). MS (m/z): 458,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 226

N(3)-(4-Fluorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (48 μl, 0,35

mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e 4-fluorobenzilamina (39 μ l, 0,35 mmol) produziram o composto do título (95 mg, 69%). P.F.: 104-107°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,61 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,42 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,35 (dd, $J = 8,6$, 5,7, 2H); 7,21 (br. s, 1H); 7,02 (t, $J = 8,6$, 2H); 4,59 (d, $J = 6,0$, 2H); 3,77 (s, 1H); 3,68 (s, 1H); 2,13 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 1,40-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3314 (m), 2968 (m), 2940 (m), 2872 (w), 1647 (s), 1554 (m), 1509 (s), 1357 (m), 1218 (m), 1091 (s), 832 (s), 626 (w), 564 (w). MS (m/z): 396,1 ([M+H] $^+$).

Exemplo 227

N(3)-(4-Trifluorometilbenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (48 μ l, 0,35 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e 4-trifluorometilbenzilamina (49 μ l, 0,35 mmol) para fornecer o composto do título (104 mg, 68%). P.F.: 165-168°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,67-7,57 (m, 4H); 7,48 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,43 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,30 (br. t, $J = 6,0$, 1H); 4,68 (d, $J = 5,7$, 2H); 3,77 (s, 1H); 3,69 (s, 1H); 2,13 (br. d, $J = 8,4$, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, $J = 7,2$, 1H); 1,30-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3323 (m), 2969 (m), 2953 (m), 2874 (w), 1648 (s), 1557 (m), 1504 (s), 1439 (m), 1406 (m), 1417 (m), 1325 (s), 1282 (m), 1245 (m), 1161 (s), 1122 (s), 1110 (s), 1092 (s), 1064 (s), 847 (m), 832 (m), 625 (w), 509 (w). MS (m/z): 446,0 ([M+H] $^+$).

Exemplo 228

N(3)-Fenilamino-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (48 μ l, 0,35

mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e fenilhidrazina (34 μ l, 0,35 mmol) proporcionaram o composto do título (92 mg, 70%). P.F.: 138-141°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,55 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,5, 2H); 7,46 (d, J = 8,5, 2H); 7,24 (t, J = 7,5, 2H); 6,95 (d, J = 8,4, 2H); 6,90 (t, J = 7,5); 3,71 (br. s, 2H); 2,13 (br. d, J = 8,1, 1H); 2,10-1,95 (m, 2H); 1,73 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,40-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3258 (m), 2951 (m), 1660 (s), 1603 (s), 1500 (s), 1358 (m), 1306 (m), 1277 (m), 1127 (m), 1092 (s), 892 (w), 828 (m), 749 (m), 691 (m), 510 (m). MS (m/z): 379,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 229

N(3)-[(4-Clorofenil)amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (48 μ l, 0,35 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e hidrocloreto de 4-clorofenilhidrazina (61 mg, 0,35 mmol) para proporcionar o composto do título (98 mg, 69%). P.F.: 202-205°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,60 (s, 1H); 7,66 (d, J = 9,0, 2H); 7,47 (d, J = 9,0, 2H); 7,18 (d, J = 8,6, 2H); 6,87 (d, J = 8,6, 2H); 3,71 (s, 2H); 2,13 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,38-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3256 (m), 2995 (m), 2950 (m), 2870 (m), 1661 (s), 1595 (m), 1500 (s), 1357 (m), 1278 (m), 1236 (m), 1128 (m), 1092 (s), 894 (w), 826 (m), 658 (w), 610 (w), 503 (w). MS (m/z): 413,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 230

N(3)-[(2,4-Diclorofenil)amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (57 μ l, 0,42 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,35 mmol) e hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina (73 mg, 0,35 mmol) forneceram o

composto do título (53 mg, 34%). P.F. = 180-182°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,54 (d, J = 3,0, 1H); 7,66 (d, J = 8,7, 2H); 7,47 (d, J = 8,7, 2H); 7,31 (d, J = 2,1, 1H); 7,11 (dd, J = 8,7, 2,1, 1H); 6,96 (d, J = 8,7, 1H); 6,51 (d, J = 3,0, 1H); 3,71 (br. s, 2H); 2,13 (br. d, J = 7,8, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,74 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,232-1,25 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3301 (m), 2993 (m), 2873 (m), 1674 (s), 1595 (w), 1542 (m), 1499 (s), 1352 (m), 1304 (m), 1232 (m), 1021 (m), 1049 (m), 814 (m).

10 Exemplo 231

N(3)-[(3,4-Diclorofenil)amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

15 16 (200 mg, 0,69 mmol), DMF (2,0 ml), Et_3N (0,193 ml, 1,38 mmol), reagente BOP (306 mg, 0,69 mmol) e hidrocloreto de 3,4-diclorofenilhidrazina (148 mg, 0,69 mmol) proporcionaram o composto do título (222 mg, 64,5%). P.F.: 235-237°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz):
 20 8,50 (s, 1H); 7,67 (d, J = 9,0, 2H); 7,48 (d, J = 9,0, 2H); 7,28 (d, J = 8,4, 1H); 7,05 (d, J = 2,4, 1H); 6,79 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 6,19 (br. s, 1H); 3,70 (s, 2H); 2,14 (br. d, J = 8,5, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,7 (br. d, J = 8,5, 1H); 1,30-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3250
 25 (m), 2995 (w), 2968 (w), 2946 (w), 2869 (m), 1667 (s), 1650 (s), 1598 (m), 1500 (s), 1475 (s), 1353 (m), 1277 (m), 1092 (m), 828 (m), 610 (w). MS (m/z): 449,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 232

30 N(3)-[(2-Fluorofenil)amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

16 (200 mg, 0,69 mmol), DMF (2,0 ml), Et_3N (0,193 ml, 1,38 mmol), reagente BOP (306 mg, 0,69 mmol) e hidrocloreto de 2-fluorofenilhidrazina (113 mg, 0,69 mmol) proporcionaram o composto do título (240 mg, 87%).

P.F.: 91°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,50 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 7,2$, 2H); 7,46 (d, $J = 7,2$, 2H); 6,95-7,10 (m, 3H); 6,80-6,90 (m, 1H); 6,40 (br. s, 1H); 3,70 (br. s, 2H); 2,14 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 2,05-1,90 (m, 2H); 1,70 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 1,30-1,17 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3292 (m), 2925 (m), 2870 (m), 1676 (s), 1502 (s), 1351 (m), 1276 (m), 1194 (m), 1091 (s), 831 (s). MS (m/z): 397,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 233

10 N(3)-[(3-Fluorofenil)amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (200 mg, 0,69 mmol), DMF (2,0 ml), Et_3N (0,193 ml, 1,38 mmol), reagente BOP (306 mg, 0,69 mmol) e hidrocloreto de 3-fluorofenilhidrazina (113 mg, 0,69 mmol) produziram o composto do título (158 mg, 58%). P.F.: 199°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,50 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,50 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,30-7,10 (m, 1H); 6,70-6,50 (m, 3H); 6,20 (br. s, 1H); 3,70 (s, 2H); 2,14 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 1,35-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3257 (m), 2952 (w), 2872 (w), 1663 (s), 1619 (m), 1597 (m), 1501 (s), 1358 (m), 1266 (m), 1092 (m), 827 (m). MS (m/z): 397,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 234

30 N(3)-[(4-Fluorofenil)amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 16 (200 mg, 0,69 mmol), DMF (2,0 ml), Et_3N (0,193 ml, 1,38 mmol), reagente BOP (306 mg, 0,69 mmol) e hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina (113 mg, 0,69 mmol) forneceram o composto do título (179 mg, 65%). P.F.: 212°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,50 (s, 1H); 7,70 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,50 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,00-6,80 (m, 4H); 3,70 (s, 2H); 2,14 (br. d, $J = 9,0$, 1H);

2,07-1,90 (m, 2H); 1,73 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 1,35-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3268 (m), 2986 (w), 2950 (w), 1663 (m), 1502 (s), 1359 (m), 1214 (w), 1092 (m), 827 (m), 504 (w). MS (m/z): 397,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 Exemplo 235

N(3)-[(2,4-Difluorofenil)amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 10 16 (200 mg, 0,69 mmol), DMF (2,0 ml), Et_3N (0,19 ml, 1,38 mmol), reagente BOP (306 mg, 0,69 mmol) e hidrocloreto de 2,4-difluorofenilhidrazina (113 mg, 0,69 mmol) para proporcionar o composto do título (160 mg, 56%). P.F.: 118-120°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,50 (br. s, 1H); 7,70 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,50 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,10-6,70 (m, 3H); 6,25 (br. s, 1H); 3,70 (s, 2H); 2,14 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,08-1,95 (m, 2H); 1,70 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 1,35-1,20 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3422 (m), 3286 (m), 2925 (m), 2871 (w), 1666 (m), 1501 (s), 1093
 20 (m), 961 (m), 831 (m). MS (m/z): 417,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 236

N(3)-(N',N'-Difenilamino)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 25 16 (200 mg, 0,69 mmol), DMF (2,0 ml), Et_3N (0,19 ml, 1,38 mmol), reagente BOP (306 mg, 0,69 mmol) e hidrocloreto de N,N-difenilhidrazina (113mg, 0,69 mmol) proporcionaram o composto do título (250 mg, 79.4%). P.F.: 193-195°C. ^1H -
 30 RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,98 (s, 1H); 7,66 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,45 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,40-7,20 (m, 8H); 7,00 (m, 2H); 3,74 (br. s, 1H); 3,71 (br. s, 1H); 2,14 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,05-1,95 (m, 2H); 1,70 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 1,30-1,18 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3232 (w), 2924
 35 (m), 1664 (m), 1590 (m), 1497 (s), 1357 (m), 1223 (m), 1092 (m), 828 (w). MS (m/z): 455,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 237

N(3)-Ciclohexil-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 5 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (43 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e ciclohexilamina (33 µl, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (104 mg, 83%). P.F.: 157-160°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,55 (s, 1H); 7,46 (d, J = 8,0, 1H); 7,37 (d, J =
 10 8,0, 1H); 6,70 (br. d, J = 8,1, 1H); 4,05 - 3,85 (m, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,36 (br. s, 1H); 2,13 (d, J = 8,1, 1H); 2,00-1,85 (m, 4H); 1,70-1,58 (m, 4H); 1,46-1,15 (m, 7H). IV (KBr, cm⁻¹): 3398 (m), 2923 (m), 2850 (m), 1658 (s), 1543 (s), 1520 (s), 1485 (m), 1343 (m), 1249 (m),
 15 1122 (m), 1105 (m), 836 (m).

Exemplo 238

N(3)-Ciclohexilmetil-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 20 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (51 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e ciclohexanometilamina (40 µl, 0,31 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 69%). P.F.: 111-113°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,56 (br. s, 1H); 7,45 (d, J = 8,7, 1H); 7,39 (br. d, J = 8,7, 1H); 6,88 (br. t, J = 6,3, 1H); 3,77 (br. s, 1H); 3,36 (br. s, 1H); 3,32-3,18 (m, 2H); 2,13 (br. d, J = 8,6, 1H); 2,00-1,50 (m, 9H); 1,25-1,11 (m, 5H); 1,00-0,80 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹):
 25 3291 (m), 2922 (s), 2948 (m), 1643 (s), 1553 (m), 1501 (s), 1486 (s), 1445 (m), 1351 (m), 1274 (m), 1241 (m), 1107 (m), 1074 (m), 869 (m), 831 (m), 800 (m), 623 (m). MS (m/z): 418,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 239

35 N(3)-(N,N-Diciclohexilamino)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento

similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (51 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e N,N-diciclohexilhidrazina (121 mg, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (70 mg, 45%). P.F.: 127-130°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,56 (d, J = 2,1, 1H); 7,48 (d, J = 8,7, 1H); 7,35 (dd, J = 8,7, 2,1, 1H); 7,33 (br. s, 1H); 3,78 (s, 1H); 3,37 (s, 1H); 2,84 (br. s, 2H); 2,12 (br. d, J = 8,4, 1H); 1,97-1,80 (m, 6H); 1,80-1,58 (m, 6H); 1,40-1,00 (m, 13H). IV (KBr, cm⁻¹): 3328 (m), 2932 (s), 2854 (s), 1693 (s), 1537 (m), 1501 (m), 1482 (m), 1345 (m), 1229 (m), 1102 (m), 1079 (m), 867 (m), 837 (m). MS (m/z): 501,50 ([M+H]⁺).

Exemplo 240

15 N(3)-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (42 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 4-amino-1,2,4-triazol (26 mg, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (38 mg, 32%). P.F.: 231-233°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 1195 (s, 1H); 8,72 (s, 2H); 8,0 (d, J = 2,1, 1H); 7,71 (d, J = 8,4, 1H); 7,67 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 3,58 (br. s, 1H); 3,41 (s, 1H); 2,05 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,98-1,90 (m, 2H); 1,71 (d, J = 8,7, 1H); 1,24-1,08 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3125 (w), 3090 (m), 2997 (m), 2876 (m), 1699 (s), 1506 (s), 1350 (m), 1129 (m), 1065 (s), 923 (w), 826 (w). MS (m/z): 389,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 241

N(3)-(1,3,3-Trimetil biciclo[2,2,1]hepta-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
35 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (51 µl, 0,37

mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e (1S)-2endo-amino-1,3,3-trimetilbiciclo[2,2,1]heptano [preparado como descrito por Suchocki e outros em J. Med. Chem. 1991,34,1003-1010 (46 mg, 0,34 mmol)] proporcionaram o
 5 composto do título (76 mg, 54%). P.F.: 156-159°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,56 (d, J = 2,1, 1H); 7,47 (d, J = 8,4, 1H); 7,38 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 6,91 (br. d, J = 8,4, 1H); 3,76 (br. s, 2H); 3,38 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, J = 7,5, 1H); 2,00-1,84 (m, 2H); 1,80-1,58 (m, 4H);
 10 1,02 (m, 12H); 0,85 (s, 3H). IV (KBr, cm⁻¹): 3420 (m), 2954 (s), 2869 (m), 1677 (s), 1538 (s), 1483 (s), 1386 (m), 1229 (m), 1161 (m), 1113 (m), 1078 (s), 823 (w), 798 (w). MS (m/z): 458,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 242

15 N(3)-(Adamantan-1il)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (0,51 µl, 0,37
 20 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 1-adamantilamina (46 mg, 0,31 mmol) forneceram o composto do título (108 mg, 76%). P.F.: 201-204°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,55 (d, J = 1,8, 1H); 7,45 (d, J = 8,4, 2H); 7,37 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 6,60 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,13 (br. s, 10H); 2,02-1,80 (m, 2H); 1,70 (br. s, 7H); 1,40-1,13 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3400 (s), 2907 (s), 2851 (m), 1667 (s), 1542 (s), 1516 (s), 1483 (s), 1452 (m), 1359 (m), 1289 (w), 1230 (m), 1105 (m), 862 (w), 832 (m). MS (m/z): 456,3
 25 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,13 (br. s, 10H); 2,02-1,80 (m, 2H); 1,70 (br. s, 7H); 1,40-1,13 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3400 (s), 2907 (s), 2851 (m), 1667 (s), 1542 (s), 1516 (s), 1483 (s), 1452 (m), 1359 (m), 1289 (w), 1230 (m), 1105 (m), 862 (w), 832 (m). MS (m/z): 456,3
 30 ([M+H]⁺).

Exemplo 243

N(3)-Fenil-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (42 µl, 0,30
 35 mmol), reagente BOP (121 mg, 0,31 mmol) e anilina (28 µl,

0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (90 mg, 71%). P.F.: 66-68°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,63 (br. s, 1H); 7,68 (d, $J = 8,1$, 2H); 7,59 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,49 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,41 (dd, $J = 8,4$, 2,1, 1H);
 5 7,34 (t, $J = 8,1$, 2H); 7,11 (t, $J = 7,5$, 1H); 3,81 (br. s, 1H); 3,39 (br. s, 1H); 2,16 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 2,05-1,86 (m, 2H); 1,73 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,35-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3382 (m), 2948 (m), 2869 (m), 1681 (s), 1596 (s), 1542 (s), 1500 (s), 1434 (s), 1380 (m),
 10 1347 (m), 1321 (m), 1282 (m), 1237 (m), 1218 (m), 1159 (m), 1096 (m), 1077 (m), 810 (m). MS (m/z): 398,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 244

N(3)-(2,4-Difluorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
 15 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (57 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 2,4-difluoroanilina (31 μl , 0,31 mmol) produziram o composto do título (62 mg, 46%). P.F.: 152-155°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,79 (br. s, 1H); 8,50-8,40 (m, 1H); 7,59 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,48 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,41 (dd, $J = 8,4$, 2,1, 1H); 6,95-6,82 (m, 2H); 3,79 (br. s, 1H);
 20 3,40 (br. s, 1H); 2,17 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,35-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3389 (s), 2993 (m), 2874 (m), 1685 (s), 1543 (s), 1505 (s), 1428 (m), 1345 (m), 1123 (m), 1102 (m), 1085 (m), 961 (w), 852 (w), 619 (w). MS (m/z): 434,0
 25 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
 30

Exemplo 245

N(3)-(2-Fluorobenzil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento
 35 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (51 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 2-

fluorobenzilamina (35 μ l, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (55 mg, 41%). P.F.: 54°C (se funde). ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,55 (br. s, 1H); 7,50-7,30 (m, 3H); 7,28-7,20 (m, 2H); 7,15-7,00 (m, 2H); 4,65 (br. d, $J = 5,1$, 2H); 3,77 (br. s, 1H); 3,37 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, $J = 7,5$, 1H); 1,99-1,84 (m, 2H); 1,69 (br. d, $J = 8,4$, 1H); 1,28-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3419 (m), 2950 (m), 2874 (m), 1668 (s), 1548 (s), 1487 (s), 1455 (s), 1346 (m), 1275 (m), 1229 (s), 1107 (s), 832 (m). MS (m/z): 430,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 246

N(3)-(4-Fluorobenzil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (43 μ l, 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 4-fluorobenzilamina (35 μ l, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (90 mg, 68%). P.F.: 106-108°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,55 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,41 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,39-7,25 (m, 3H); 7,15 (br. t, $J = 6,6$, 1H); 7,00 (t, $J = 8,7$, 2H); 4,54 (dd, $J = 17,0$, 6,6, 1H); 4,59 (dd, $J = 17,0$, 6,6, 1H); 3,77 (br. s, 1H); 3,36 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 2,10-1,82 (m, 2H); 1,70 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 1,32-1,10 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3277 (m), 2951 (m), 2979 (m), 2871 (m), 1648 (s), 1551 (m), 1510 (s), 1350 (m), 1273 (m), 1223 (s), 1108 (m), 1076 (w), 833 (m). MS (m/z): 432,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 247

N(3)-(2,4-Difluorobenzil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (51 μ l, 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 2,4-difluorobenzilamina (36 μ l, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (93 mg, 67%). P.F.: 73-76°C. ^1H -RMN (δ

ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,55 (d, $J = 1,8$, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,20 (br. s, 1H); 6,90-6,75 (m, 2H); 4,50-4,70 (m, 2H); 3,77 (br. s, 1H); 3,36 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,02-1,86 (m, 2H); 1,69 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,14 (br. d, $J = 9,0$, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3421 (w), 3283 (m), 2996 (m), 2926 (w), 1648 (s), 1552 (m), 1505 (s), 1487 (s), 1455 (s), 1280 (m), 1138 (m), 1117 (m), 1098 (m), 832 (m), 964 (w), 851 (w), 832 (w). MS (m/z): 448,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Exemplo 248

N(3)-(2,6-Difluorobenzil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (0,51 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 2,6-difluorobenzilamina (36 mg, 0,31 mmol) forneceram o composto do título (74 mg, 53%). P.F.: 130-133°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,50-7,33 (m, 2H); 7,29-7,06 (m, 2H); 6,94-6,82 (m, 2H); 4,78-4,61 (m, 2H); 3,78 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,10 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,04-1,81 (m, 2H); 1,68 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,38-1,10 (m, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3305 (m), 2988 (w), 2971 (w), 2945 (w), 2868 (w), 1672 (s), 1660 (s), 1593 (s), 1545 (s), 1498 (s), 1406 (m), 1397 (m), 1355 (m), 1310 (w), 1240 (m), 1218 (w), 1120 (w), 1189 (s), 1048 (w), 1008 (w), 829 (s). MS (m/z): 448,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 249

N(3)-(2-Clorobenzil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (43 μl , 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 2-clorobenzilamina (37 μl , 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (102 mg, 74%). P.F.: 117-120°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,55 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,50-7,30

(m, 4H); 7,30-7,16 (m, 3H); 4,67 (dd, $J = 17, 6,3, 1H$); 4.72 (dd, $J = 17,0, 6,3, 1H$); 3,77 (br. s, 1H); 3,36 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, $J = 8,6, 1H$); 2,00-1,86 (m, 2H); 1,68 (br. d, $J = 8,6, 1H$); 1,31-1,13 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3309 (m), 2998 (m), 2968 (m), 2951 (m), 2925 (m), 2869 (m), 1640 (s), 1564 (s), 1504 (s), 1487 (s), 1442 (m), 1346 (m), 1281 (m), 1241 (m), 1110 (m), 1056 (m), 870 (m), 832 (m). MS (m/z): 448,1 ($[M+H]^+$).

Exemplo 250

10 N(3)-(4-Clorobenzil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (43 μl , 0,31 mmol), reagente BOP (136mg, 0,31 mmol) e 4-clorobenzilamina (37 μl , 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (108 mg, 78%). P.F.: 139-142°C. 1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 7,56 (d, $J = 2,2, 1H$); 7,42 (d, 8,4, 1H); 7,36 (dd, $J = 8,4, 2,2, 1H$); 7,29 (s, 4H); 7,16 (br. t, $J = 5,1, 1H$); 4,65-4,47 (m, 2H); 3,77 (br. s, 1H); 3,36 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, $J = 8,6, 1H$); 2,0-1,85 (m, 2H); 1,70 (br. d, $J = 8,6, 1H$); 1,32-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3290 (m), 2934 (m), 2869 (m), 1652 (s), 1553 (s), 1489 (s), 1436 (m), 1351 (m), 1276 (m), 1249 (m), 1142 (m), 1076 (m), 851 (m), 799 (m), 707 (m), 654 (m), 623 (m). MS (m/z): 448,2 ($[M+H]^+$).

Exemplo 251

30 N(3)-(2,4-Diclorobenzil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (43 μl , 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 2,4-diclorobenzilamina (41 μl , 0,31 mmol) proporcionaram o

35 composto do título (118 mg, 79%). P.F.: 57-59°C. 1H -RMN (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 7,56 (s, 1H); 7,45-7,37 (m, 4H); 7,27-7,20 (m, 3H); 4,60 (br. d, $J = 4,8, 2H$); 3,76 (s,

1H); 3,37 (s, 1H); 2,12 (br. d, J = 8,4, 1H); 2,05-1,86 (m, 2H); 1,71-1,65 (br. d, J = 8,4, 1H); 1,26-1,13 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3337 (m), 2948 (m), 2870 (m), 1737 (m), 1666 (s), 1545 (s), 1483 (s), 1381 (m), 1347 (m),
 5 1236 (s), 1104 (s), 1078 (m), 1046 (m), 865 (m), 832 (s). MS (m/z): 482,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 252

N(3)-[S-(1-feniletil)]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

10 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (51 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e S-(-)-1-feniletilamina (39 μl , 0,31 mmol) proporcionaram o
 15 composto do título (74 mg, 66%). P.F.: 91-94°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,56 (d, J = 2,1, 1H); 7,47-7,20 (m, 7H); 7,08 (d, J = 7,5, 1H); 5,38-5,22 (m, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,11 (br. t, J = 8,7, 1H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,69 (br. s, 1H), 1,58 (d, J = 6,9,
 20 3H); 1,40-1,08 (m, 1H). MS (m/z): 426,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 253

N(3)-[R-(1-feniletil)]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
 25 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (51 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e R-(+)-1-fenotilamina (33 μl , 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (66 mg, 50%). P.F.: 89-92°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,55 (d, J = 2,1, 1H); 7,50-7,20 (m,
 30 7H); 7,08 (d, J = 7,8, 1H); 5,30 (m, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,10 (t, J = 9,0, 1H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,69 (br. s, 1H); 1,58 (d, J = 6,9, 3H); 1,40-1,10 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3411 (m), 3247 (m), 2972 (m), 2952 (m), 2870 (m), 1638 (s), 1545 (m), 1502 (s),
 35 1483 (s), 1448 (m), 1378 (m), 1359 (m), 1239 (m), 1262 (m), 1138 (m), 1101 (m), 1076 (m), 815 (w), 699 (m). MS

(m/z): 426,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 254

N(3)-(2-feniletil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

- 5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (43 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e fenotilamina (38 µl, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título
- 10 (70 mg, 53%) como um sólido ceroso. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,55 (d, J = 1,8, 1H); 7,43 (d, J = 8,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,35-7,19 (m, 5H); 6,91 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,70-3,60 (m, 2H); 3,36 (br. s, 1H); 2,90 (t, J = 7,2, 2H); 2,12 (br. d, J = 8,6, 1H);
- 15 2,01-1,84 (m, 2H); 1,69 (br. d, J = 8,6, 1H); 1,31-1,13 (m, 2H).

Exemplo 255

N(3)-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

- 20 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (43 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 4-fluorofenotilamina (40 µl, 0,31 mmol) produziram o
- 25 composto do título (100 mg, 73%) como uma pasta vítrea. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,56 (d, J = 2,1, 1H); 7,41 (d, J = 8,4, 1H); 7,37 (d, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,19 (dd, J = 8,4, 5,4, 2H); 6,98 (t, J = 8,7, 2H); 6,90 (br. t, J = 4,6, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,71-3,57 (m, 2H);
- 30 3,36 (br. s, 1H); 2,90 (t, J = 7,5, 2H); 2,12 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,02-1,86 (m, 2H); 1,69 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,31-1,13 (m, 2H).

Exemplo 256

- 35 N(3)-Fenilamino-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (51 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e hidrocloreto de fenilhidrazina (30 µl, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (84 mg, 66%). P.F.: 182-185°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,48 (br. s, 1H); 7,58 (d, J = 1,8, 1H); 7,48 (d, J = 8,5, 1H); 7,40 (dd, J = 8,5, 1,8, 1H); 7,26-7,20 (m, 3H); 7,00-6,82 (m, 3H); 3,73 (br. s, 1H); 3,40 (br. s, 1H); 2,13 (br. d, J = 8,1, 1H); 1,97-1,90 (m, 2H); 1,71 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,30-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3251 (s), 2996 (m), 2947 (m), 2870 (m), 1663 (s), 1604 (m), 1542 (m), 1498 (s), 1483 (s), 1352 (m), 1279 (m), 1230 (m), 1231 (m), 1111 (m), 1083 (m), 1060 (m), 937 (m), 899 (m), 889 (m), 867 (m). MS (m/z): 413,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 257

N(3)-[(2-Clorofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (107 µl, 0,77 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e hidrocloreto de 2-clorofenilhidrazina (55 mg, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (78 mg, 57%). P.F.: 180-183°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,49 (br. s, 1H); 7,59 (d, J = 2,4, 1H); 7,48 (d, J = 8,4, 1H); 7,41 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,29 (d, J = 8,0, 1H); 7,14 (t, J = 7,8, 1H); 7,03 (d, J = 8,1, 1H); 6,83 (t, J = 8,0, 1H); 6,55 (br. s, 1H); 3,73 (br. s, 1H); 3,40 (br. s, 1H); 2,13 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,01-1,87 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,30-1,16 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3255 (br., m), 2959 (w), 2874 (w), 1667 (s), 1508 (s), 1346 (m), 1279 (m), 1110 (m), 1079 (m), 1066 (m), 862 (w). MS (m/z): 448,9 ([M+H]⁺).

Exemplo 258

N(3)-[N-(2-Clorofenil)-N-metilamino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (0,51 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e hidrocloreto de N-(2-clorofenil)-N-metilhidrazina (59 mg, 0,31 mmol) forneceram o composto do título (104 mg, 70%). P.F.: 121-124°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (br. s, 1H); 7,56 (d, J = 2,1, 2H); 7,45 (d, J = 8,4, 1H); 7,42 (dd, J = 8,1, 1,5, 1H); 7,38 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,31 (dd, J = 8,1, 1,5, 1H); 7,24 (td, J = 8,1, 1,5, 1H); 6,99 (td, J = 8,1, 1,5, 1H); 3,70 (br. s, 1H); 3,37 (br. s, 4H); 2,09 (br. d, J = 8,4, 1H); 2,00-1,82 (m, 2H); 1,67 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,30-1,10 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3404 (s), 3253 (m), 2951 (w), 2868 (w), 1654 (s), 1587 (w), 1545 (w), 1500 (s), 1484 (s), 1475 (s), 1443 (m), 1348 (w), 1276 (m), 1236 (m), 1122 (m), 1107 (m), 1052 (m), 832 (s). MS (m/z): 461,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 259

N(3)-[(4-Clorofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (200 mg, 0,62 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (189 µl, 1,36 mmol), reagente BOP (273 mg, 0,62 mmol) e hidrocloreto de 4-clorofenilhidrazina (110 mg, 0,62 mmol) proporcionaram o composto do título (195 mg, 70%). P.F.: 141-144°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,47 (s, 1H); 7,59 (d, J = 1,8, 1H); 7,48 (d, J = 8,3, 1H); 7,40 (dd, J = 8,3, 1,8, 1H); 7,18 (d, J = 8,7, 2H); 6,87 (d, J = 8,7, 2H); 6,17 (br. s, 1H); 3,72 (s, 1H); 3,40 (s, 1H); 2,15 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,99-1,88 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,26-1,19 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3271 (s), 2991 (m), 1667 (m), 1596 (m), 1505 (m), 1491 (m), 1348 (m), 1276 (m), 1230 (m), 1080 (m), 1065 (m), 889 (m), 824 (s). MS (m/z): 447,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 260

N(3)-[(2,4-Diclorofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (200 mg, 0,62 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (189 µl, 1,36 mmol), reagente BOP (273 mg, 0,62 mmol) e hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina (132 mg, 0,62 mmol) para proporcionar o composto do título (205 mg, 69%). P.F.: 187-190°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,47 (d, J = 3,0, 1H); 7,59 (d, J = 2,1, 1H); 7,47 (d, J = 8,6, 1H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,1, 1H); 7,30 (d, J = 2,4, 1H); 7,11 (dd, J = 8,7, 1H); 6,95 (d, J = 9,0, 1H); 6,49 (d, J = 3,0, 1H); 3,71 (s, 1H); 3,39 (s, 1H); 2,12 (br. d, J = 9,3, 1H); 1,97-1,90 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 9,3, 1H); 1,25-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3348 (m), 3191 (m), 2984 (m), 2968 (m), 2873 (w), 1661 (s), 1588 (m), 1557 (m), 1495 (s), 1343 (m), 1279 (m), 1108 (m), 1078 (m), 1068 (m), 861 (m).

Exemplo 261

N(3)-[(2,4-diclorofenil)-N-metilamino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (0,51 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e N-(2,4-diclorofenil)-N-metilhidrazina (59 mg, 0,31 mmol) forneceram o composto do título (97 mg, 63%). P.F.: 135-138°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,81 (br. s, 1H); 7,57 (d, J = 1,8, 1H); 7,42 (d, J = 8,3, 1H); 7,40 (dd, J = 8,3, 1,8, 1H); 7,35 (d, J = 8,3, 1H); 7,31 (d, J = 2,4, 1H); 7,21 (dd, J = 8,3, 2,4, 1H); 3,69 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 4H); 2,09 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,67 (br. d, J = 9,0, 1H); 1,35-1,20 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3348 (s), 3081 (w), 2963 (m), 2871 (w), 1683 (s), 1586 (w), 1565 (w), 1533 (m), 1505 (s), 1482 (s), 1470 (s), 1438 (m), 1345 (m), 1122 (m), 1105 (m), 1085 (m), 1464 (s), 1049 (m), 814 (m). MS (m/z): 495,0

([M+H]⁺).

Exemplo 262

N(3)-[(3,4-Diclorofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (200 mg, 0,619 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (189 µl, 1,361 mmol), reagente BOP (273 mg, 0,619 mmol) e hidrocloreto de 3,4-diclorofenilhidrazina (132 mg, 0,619
10 mmol) forneceram o composto do título (205 mg, 69%). P.F.: 176-179°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,48 (s, 1H); 7,59 (d, J = 2,1, 1H); 7,48 (d, J = 8,4, 1H); 7,40 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,26 (d, J = 8,7, 1H); 7,03 (d, J = 2,7, 1H); 6,77 (dd, J = 8,7, 2,7, 1H); 6,22 (br. s, 1H); 3,72 (br. s, 1H); 3,40 (br. s, 1H); 2,13 (br. d, J = 9,0, 1H); 2,03-1,88 (m, 2H); 1,70 (br d, J = 9,0, 1H); 1,30-1,16 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3314 (m), 2951 (m), 2870 (m), 1678 (s), 1602 (m), 1511 (s), 1475 (s), 1384 (m), 1339 (m), 1253 (m), 1225 (m), 1126 (s), 1062 (s),
15 863 (m), 819 (s). MS (m/z): 481,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 263

N(3)-[(2-Bromofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (103 µl, 0,74 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e hidrocloreto de 2-bromofenilhidrazina (69 mg, 0,31 mmol) produziram o composto do título (115 mg, 76%). P.F.: 159°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,50 (d, J = 3,3, 1H); 7,59 (d, J = 2,4, 1H); 7,50-7,39 (m, 3 H); 7,20 (t, J = 7,7, 1H); 7,01 (d, J = 6,9, 1H); 6,77 (t, J = 7,5, 1H); 6,52 (d, J = 3,3, 1H); 3,73 (s, 1H); 3,40 (s, 1H); 2,14 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,02-1,91 (m, 2H); 1,70 (br d, J = 8,7, 1H);
25 1,30-1,19 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3256 (m), 2925 (m), 2859 (m), 1666 (s), 1505 (s), 1344 (m), 1278 (m), 1232 (m), 1110 (m), 1079 (m), 1064 (m), 742 (m). MS (m/z):
30
35

491,0 ($[M+H]^+$).

Exemplo 264

N(3)-[(2-Fluorofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (200 mg, 0,62 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (0,2,0 ml, 1,49 mmol), reagente BOP (273 mg, 0,62 mmol) e hidrocloreto de 2-fluorofenilhidrazina (100 mg, 0,62
10 mmol) proporcionaram o composto do título (96 mg, 72%). P.F.: 131-134°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,51 (br. s, 1H); 7,59 (d, J = 2,1, 1H); 7,48 (d, J = 8,6, 1H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,1, 1H); 7,10-6,95 (m, 3H); 6,90-6,80 (m, 1H); 3,73 (br. s, 1H); 3,40 (br. s, 1H); 2,14 (br. d,
15 J = 9,0, 1H); 2,02-1,85 (m, 2H); 1,70 (d, J = 9,0, 1H); 1,30-1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3256 (br. s), 2989 (m), 2959 (m), 2873 (w), 1666 (s), 1618 (m), 1508 (s), 1456 (m), 1345 (m), 1279 (m), 1243 (m), 1194 (m), 1099 (s), 1063 (m), 863 (m).

20 Exemplo 265

N(3)-[(2,4-Difluorofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
25 17 (150 mg, 0,46 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (154 μl, 1,11 mmol), reagente BOP (205 mg, 0,46 mmol) e hidrocloreto de 2,4-difluorofenilhidrazina (83 mg, 0,46 mmol) forneceram o composto do título (143 mg, 69%). P.F.: 157-160°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,50 (br. s, 1H); 7,59 (d, J
30 = 1,8, 1H); 7,47 (d, J = 8,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,00 (dt, J = 9,0, 5,4, 1H); 6,82 (td, J = 8,4, 2,7, 1H); 6,72 (br. t, J = 8,1, 1H); 3,72 (br. s, 1H); 3,40 (br. s, 1H); 2,13 (br. d, J = 8,4, 1H); 2,05-1,85 (m, 2H); 1,70 (d, J = 8,4, 1H); 1,30-1,15 (m, 2H). IV
35 (KBr, cm⁻¹): 3358 (m), 3198 (m), 3061 (m), 2989 (m), 2874 (m), 1664 (s), 1565 (m), 1520 (s), 1468 (m), 1382 (m), 1320 (m), 1281 (m), 1262 (m), 1207 (m), 1123 (m), 1108

(m), 1077 (m), 959 (m), 798 (m). MS (m/z): 449,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 266

N(3)-[(3-Fluorofenil)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (103 µl, 0,74 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e hidrocloreto de 3-fluorofenilhidrazina (50 mg, 0,31 mmol) produziram o composto do título (98 mg, 74%). P.F.: 190°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,46 (s, 1H); 7,59 (d, J = 2,4, 1H); 7,49 (d, J = 8,4, 1H); 7,40 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H); 7,21-7,13 (m, 1H); 6,77-6,47 (m, 3H); 6,20 (br. s, 1H); 3,73 (s, 1H); 3,40 (s, 1H); 2,14 (br. d, J = 8,6, 1H); 2,02-1,88 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 8,6, 1H); 1,31-1,16 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3411 (s), 3277 (s), 2986 (m), 2940 (m), 2870 (m), 1670 (s), 1615 (s), 1544 (s), 1504 (s), 1469 (s), 1444 (s), 1475 (s), 1341 (m), 1273 (m), 1237 (m), 1105 (m), 1081 (m), 835 (m). MS (m/z): 431,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 267

N(3)-[(3-cloropiridin-2-il)amino]-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (51 µl, 0,32 mmol), reagente BOP (129 mg, 0,32 mmol) e 3-cloro-2-hidrazinopiridina (44 mg, 0,31 mmol) para proporcionar o composto do título (50 mg, 36%). P.F.: 95°C (se funde). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 9,40 (br. s, 1H); 8,10 (br. d, J = 4,8, 1H); 7,60 (br. d, J = 7,8, 2H); 7,58-7,50 (m, 1H); 7,39 (br. d, J = 8,1, 2H); 6,78 (dt, J = 7,5, 2,4, 1H); 3,72 (br. s, 1H); 3,41 (br. s, 1H); 2,15 (t, J = 8,7, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H); 1,69 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,20-1,10 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3368 (br. m), 2954 (m), 2870 (m), 1677 (s), 1591 (s), 1537 (m),

1498 (s), 1470 (s), 1406 (m), 1252 (m), 1227 (m), 1125 (s), 1080 (m), 1033 (m), 866 (w), 832 (m). MS (m/z): 448,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 268

- 5 N(5)-piperidino-3-(2',4'-diclorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
- O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1 ml),
- 10 trietilamina (0,04 ml, 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg, 0,31 mmol) e 1-aminopiperidina (0,033 ml, 0,31 mmol) para proporcionar o composto do título (62 mg, 50%). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,56 (d, J = 2,1, 1H); 7,45 (d, J = 8,4, 1H); 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 3,76 (br. s, 1H); 3,36
- 15 (br. s, 1H); 2,91 (br. s, 4H); 2,12 (br. d, J = 10,2, 1H); 2,04-1,82 (m, 2H); 1,81-1,56 (m, 5H); 1,50-1,38 (m, 2H); 1,34-1,10 (m, 2H).

Exemplo 269

- N(5)-benzil-3-(2',4'-diclorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
- O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 101 usando o intermediário 17 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1 ml), trietilamina (0,04 ml, 0,31 mmol), reagente BOP (136 mg,
- 25 0,31 mmol) e benzilamina (0,033ml, 0,31 mmol) para proporcionar o composto do título (94 mg, 74%). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃): 7,55 (d, J = 2,1, 1H); 7,42 (d, J = 8,4, 1H); 7,37-7,23 (m, 6H); 7,15 (br. s, 1H); 4,63 (dd, J = 110, 5,0, 1H); 4,57 (dd, J = 110, 5,0, 1H); 3,78 (br. s,
- 30 1H); 3,36 (br. s, 1H); 2,13 (br. d, J = 8,4, 1H); 2,04-1,82 (m, 2H); 1,70 (br. d, J = 8,4, 1H); 1,35-1,11 (m, 2H).

Exemplo 270

- N(3)-Piperidino-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
- 35 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

18 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (50 μ l, 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e 1-aminopiperidina (32 μ l, 0,30 mmol) proporcionaram o composto do título (52 mg, 42%). P.F.: 236°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,73 (d, J = 8,4, 1H); 7,58 (br. s, 1H); 7,39-7,46 (m, 2H); 7,36-7,30 (m, 1H); 3,77 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,85 (br. s, 4H); 2,15 (br. d, J = 7,8, 1H); 2,00-1,71 (m, 6H); 1,44-1,16 (m, 5H). IV (KBr, cm⁻¹): 3308 (m), 3000 (m), 2940 (s), 2864 (m), 2793 (m), 1685 (s), 1540 (s), 1511 (s), 1484 (s), 1449 (m), 1340 (w), 1229 (m), 1133 (m), 1123 (m), 1036 (m), 986 (m), 904 (m), 832 (w). MS (m/z): 415,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 271

N(3)-Ciclohexil-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 18 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (50 μ l, 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e ciclohexilamina (39 μ l, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (100 mg, 80%). P.F.: 178°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,26 (d, J = 8,1, 1H); 7,51-7,40 (m, 2H); 7,33 (br. t, J = 8,1, 1H); 6,73 (br. d, J = 8,4, 1H); 3,85-4,05 (m, 1H); 3,77 (br. s, 1H); 3,35 (br. s, 1H); 2,15 (br. d, J = 7,2, 1H); 2,00-1,85 (m, 4H); 1,80-1,65 (m, 4H); 1,50-1,14 (m, 7H). IV (KBr, cm⁻¹): 3413 (m), 2938 (s), 2854 (m), 1662 (s), 1541 (s), 1512 (s), 1480 (s), 1450 (s), 1341 (m), 1299 (m), 1222 (m), 1159 (m), 1125 (m). MS (m/z): 414,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 272

N(3)-Benzil-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 18 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (50 μ l, 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e benzilamina (32 μ l, 0,30 mmol) proporcionaram o composto do título (60

mg, 47%). P.F.: 110°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,70 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,45-7,16 (m, 9H); 4,61 (m, 2H); 3,79 (br. s, 1H); 3,56 (br. s, 1H); 2,16 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 2,05-1,80 (m, 2H); 1,70 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 1,35-
 5 1,15 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3419 (w), 3020 (s), 2401 (w), 1661 (w), 1549 (w), 1516 (w), 1484 (w), 1427 (w), 1343 (w), 1216 (s). MS (m/z): 422,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 273

N(3)-Fenilamino-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 10 4,7-metano-indazol-3-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 18 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (50 μl , 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e fenilhidrazina
 15 (30 μl , 0,30 mmol) proporcionaram o composto do título (101 mg, 80%). P.F.: 219°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,51 (br. s, 1H); 7,50 (d, $J = 7,8$, 1H); 7,60-7,41 (m, 2H); 7,36 (br. t, $J = 8,4$, 1H); 7,34 (t, $J = 7,8$, 2H); 6,95 (d, $J = 7,8$, 2H); 6,89 (t, $J = 7,5$, 1H); 3,73
 20 (br. s, 1H); 3,39 (br. s, 1H); 2,16 (br. d, $J = 7,2$, 1H); 2,00-1,85 (m, 2H); 7,70 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,28-1,20 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3283 (m), 2992 (m), 2959 (m), 2863 (w), 1675 (s), 1603 (m), 1542 (m), 1511 (s), 1497 (s), 1438 (m), 1348 (m), 1281 (m), 1240 (m), 1136 (m), 1123
 25 (m), 1084 (m), 1029 (m), 888 (m). MS (m/z): 423,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 274

N(3)-Piperidino-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida
 30 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 19 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (50 μl , 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e 1-aminopiperidina (33 μl , 0,30 mmol) forneceram o composto
 35 do título (124 mg, 99%). P.F.: 173°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,60 (br. s, 4H); 3,70 (br. s, 1H); 3,65 (br. s, 1H); 2,90 (br. s, 4H); 2,20 (br. d, $J = 7,14$,

1H); 2,00 (br. d, $J = 8,6$, 2H); 1,90-1,60 (m, 6H); 1,30-1,20 (m, 3H). IV (KBr, cm^{-1}): 3408 (w), 3308 (w), 2929 (s), 2859 (m), 2780 (m), 1692 (s), 1591 (m), 1541 (s), 1503 (s), 1489 (s), 1440 (m), 1401 (m), 1348 (s), 1268 (m), 1226 (s), 1154 (m), 1122 (s), 1064 (m), 1006 (m), 827 (s). MS (m/z): 415,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 275

N(3)-Ciclohexil-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 19 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (50 μl , 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e ciclohexilamina (34 μl , 0,30 mmol) proporcionaram o composto do título (91 mg, 73%). P.F.: 164°C . ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,58 (s, 4H); 6,75 (br. d, $J = 8,1$, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,67 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, $J = 8,4$, 1H); 2,10-1,90 (m, 4H); 1,80-1,70 (m, 3H); 1,60-1,20 (m, 8H). IV (KBr, cm^{-1}): 3410 (m), 2922 (m), 2848 (m), 1667 (s), 1591 (w), 1546 (s), 1504 (s), 1486 (s), 1450 (m), 1349 (m), 1224 (m), 1160 (m), 1122 (m), 1065 (m), 1006 (m), 827 (m). MS (m/z): 414,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 276

N(3)-Benzil-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 19 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (50 μl , 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e benzil amina (33 μl , 0,30 mmol) produziram o composto do título (107 mg, 85%). P.F.: 89°C . ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,56 (br. s, 4H); 7,40-7,22 (m, 6H); 4,64 (d, $J = 5,4$, 2H); 3,80 (br. s, 1H); 3,68 (br. s, 1H); 2,14 (br. d, $J = 8,1$, 1H); 2,00 (br. d, $J = 5,7$, 2H); 1,74 (d, $J = 8,4$, 1H); 1,26-1,20 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3321 (m), 2937 (m), 2868 (m), 1649 (s), 1590 (m), 1551 (s), 1499 (s), 1455 (m), 1347 (s), 1275 (m), 1241 (m), 1121 (m), 1070 (m),

1005 (m), 975 (m), 825 (m). MS (m/z): 422,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 277

N(3)-Fenilamino-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

- 5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 19 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (50 µl, 0,36 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e fenilhidrazina (29 µl, 0,30 mmol) forneceram o composto do título (90
- 10 mg, 71%). P.F.: 138°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,54 (br. s, 1H); 7,61 (s, 4H); 7,24 (t, J = 7,8, 2H); 6,95 (d, J = 8,4, 2H); 6,90 (t, J = 7,2, 1H); 3,72 (br. , 2H); 2,13 (br. d, J = 8,0, 1H); 1,99 (br. d, J = 7,8, 2H); 1,73 (br. d, J = 8,0, 1H); 1,40-1,15 (m, 2H). IV
- 15 (KBr, cm⁻¹): 3262 (m), 2948 (m), 2869 (m), 1666 (s), 1603 (s), 1591 (s), 1545 (m), 1497 (s), 1401 (m), 1357 (m), 1279 (m), 1252 (m), 1227 (m), 1124 (m), 1083 (m), 1070 (m), 1005 (m), 894 (m). MS (m/z): 422,9 ([M+H]⁺).

Exemplo 278

- 20 N(3)-[(2-Fluorofenil)amino]-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
- O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 19 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (63 µl, 0,45
- 25 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e hidrocloreto de 2-fluorofenilhidrazina (48 mg, 0,30 mmol) forneceram o composto do título (50 mg, 38%). P.F.: 123°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,57 (br. s, 1H); 7,61 (s, 4H); 7,10-6,70 (m, 3H); 7,00-6,80 (m, 1H); 3,71 (s, 2H); 2,17
- 30 (br. d, J = 8,4, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,73 (d, J = 8,7, 1H); 1,35-1,15 (m, 2H). MS (m/z): 441,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 279

N(3)-Ciclohexil-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

- 35 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 20 (100 mg, 0,37 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (61 µl, 0,44

mmol), reagente BOP (178 mg, 0,40 mmol) e ciclohexilamina (42 μ l, 0,37 mmol) proporcionaram o composto do título (72 mg, 56%). P.F.: 127°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,64-7,62 (m, 2H); 7,17 (t, J = 8,4, 2H); 6,75 (br. d, J = 7,7, 1H); 4,05-3,80 (m, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,64 (br. s, 1H); 2,20-1,90 (br. s, 5H); 1,74-1,66 (m, 5H); 1,44-1,10 (m, 6H). IV (KBr, cm^{-1}): 3352 (m), 3310 (w), 2934 (m), 2834 (m), 1656 (s), 1642 (s), 1517 (s), 1499 (s), 1451 (m), 1350 (m), 1276 (w), 1252 (w), 1223 (s), 1163 (m), 1123 (m), 842 (m). MS (m/z): 354,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 280

N(3)-Benzil-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 20 (100 mg, 0,37 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (61 μ l, 0,44 mmol), reagente BOP (178 mg, 0,40 mmol) e benzilamina (39 μ l, 0,36 mmol) proporcionaram o composto do título (43 mg, 33%). P.F.: 104°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,62 (br. s, 2H); 7,38-7,00 (m, 8H); 4,63 (br. d, J = 5,1, 2H); 3,78 (br. s, 1H); 3,66 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, J = 8,4, 1H); 1,90-2,10 (m, 2H); 1,73 (d, J = 8,4, 1H); 1,40-1,10 (m, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3411 (m), 3009 (w), 2869 (w), 1670 (s), 1543 (s), 1500 (s), 1492 (s), 1454 (m), 1416 (m), 1349 (s), 1276 (m), 1226 (s), 1212 (s), 1164 (m), 1124 (m), 954 (w); 835 (s). MS (m/z): 362,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 281

N5-(Adamantan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5,2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 20 (100 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (124 μ l, 0,88 mmol), reagente BOP (170 mg, 0,38 mmol) e hidrocloreto de 2-adamantilamina (103 mg, 0,55 mmol) forneceram o composto do título (120 mg, 80%). P.F.: 196-198°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,69-7,63 (m, 2H); 7,17 (t, J =

8,1, 2H); 4,23 (d, $J = 8,4$, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,65 (br. s, 1H), 2,14-1,87 (m, 14H), 1,78-1,54 (m, 4H), 1,26-1,21 (m, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3414 (s), 2979 (w), 2901 (s), 2851 (s), 1663 (s), 1542 (s), 1517 (s), 1488 (s), 1454 (m), 1445 (m), 1347 (w), 1255 (w), 1224 (m), 1213 (s), 1159 (m), 1126 (m), 1091 (m), 953 (w), 833 (m). MS (m/z): 406,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 282

N5-(1-Metil-1-feniletil)-3-(4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5,2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 20 (100 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (41 μl , 0,40 mmol), reagente BOP (170 mg, 0,38 mmol) e α,α -dimetilbenzilamina (75 mg, 0,55 mmol) forneceram o composto do título (77 mg, 54%). P.F.: 119-122°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,68-7,62 (m, 2H); 7,51-7,46 (m, 2H); 7,37-7,30 (m, 2H); 7,27-7,13 (m, 3H); 3,70 (br. s, 1H); 3,63 (br. s, 1H); 2,08 (d, $J = 9,0$, 1H), 1,95 (d, $J = 7,8$, 2H); 1,84 (s, 6H); 1,68 (d, $J = 8,4$, 1H), 1,23 (d, $J = 12,0$, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3358 (m), 2972 (m), 2927 (m), 2870 (m), 1664 (s), 1605 (w), 1542 (m), 1515 (s), 1489 (m), 1383 (w), 1357 (m), 1276 (m), 1219 (m), 1136 (m), 1117 (m), 1093 (m), 1031 (w), 1088 (w), 949 (w), 858 (w), 839 (m). MS (m/z): 390,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 283

N5-(Adamantan-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 20 (100 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (41 μl , 0,40 mmol), reagente BOP (170 g, 0,38 mmol) e 1-adamantilamina (83 mg, 0,54 mmol) forneceram o composto do título (127 mg, 85%). P.F.: 189-191°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,66-7,60 (m, 2H); 7,19-7,12 (m, 2H); 6,66 (br. s, 1H); 3,74 (br. s, 1H); 3,63 (br. s, 1H); 2,15-2,10 (m, 9H); 1,97 (d, $J = 8,7$, 2H); 1,75-1,68 (m, 8H); 1,30-1,20 (m,

2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3361 (m), 2986 (m), 2909 (s), 2849 (m), 1658 (s), 1517 (s), 1550 (s), 1493 (s), 1445 (m), 1412 (m), 1308 (w), 1289 (w), 1278 (w), 1256 (s), 1219 (s), 868 (m). MS (m/z): 406,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 Exemplo 284

N(3)-Fenilamino-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 10 20 (100 mg, 0,37 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (61 μl , 0,44 mmol), reagente BOP (178 mg, 0,40 mmol) e fenilhidrazina (36 μl , 0,37 mmol) proporcionaram o composto do título (72 mg, 54%). P.F.: 163°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,55 (s, 1H); 7,69 (dd, $J = 9,3, 5,2$, 2H); 7,27-7,16 (m, 4H);
 15 6,95 (d, $J = 7,5$, 2H); 6,90 (t, $J = 7,2$, 1H); 3,73 (br. s, 1H); 3,69 (br. s, 1H); 2,15 (br. d, $J = 9,0$, 1H); 2,06-1,99 (m, 2H); 1,73 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,25 (br. d, $J = 7,2$, 2H). IV (KBr, cm^{-1}): 3376 (m), 2991 (m), 2952 (m), 2871 (m), 1674 (s), 1604 (s), 1517 (s), 1497 (s); 1441
 20 (m), 1350 (m), 1279 (m), 1223 (s), 1154 (m), 1127 (m), 1093 (m), 1083 (m), 1066 (m), 1041 (w), 889 (m), 841 (m). MS (m/z): 363,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 285

N(3)-Fenilamino-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 25 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 21 (100 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (44 μl , 0,32 mmol), reagente BOP (125 mg, 0,28 mmol) e fenilhidrazina
 30 (34 μl , 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (87 mg, 44%). P.F.: 161°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8,50 (br. s, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,24 (t, $J = 7,8$, 2H); 7,09-6,99 (m, 2H); 6,99-6,86 (m, 3H); 3,72 (br. s, 1H); 3,48 (br. s, 1H); 2,09 (br. d, $J = 8,4$, 1H), 1,97 (br. d, $J = 9,3$, 2H);
 35 1,69 (br. d, $J = 8,7$, 1H); 1,27 (br. d, $J = 9,3$, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3274 (s), 2991 (m), 2957 (m), 1672 (s), 1605 (s), 1525 (s), 1497 (s), 1441 (m), 1352

(m), 1273 (s), 1230 (m), 1146 (m), 1126 (m), 1085 (m), 966 (m), 889 (m), 851 (m). MS (m/z): 381,0 ($[M+H]^+$).

Exemplo 286

N(3)-[(2-Clorofenil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (114 µl, 0,83 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e hidrocloreto de 2-clorofenilhidrazina (61 mg, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (108 mg, 76%). P.F.: 126-129°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,55 (br. s, 1H); 7,75-7,65 (m, 1H); 7,29 (d, J = 7,2, 1H); 7,14 (t, J = 8,1, 1H); 7,04 (br. t, J = 8,1, 3H); 6,83 (t, J = 6,9, 1H); 3,71 (br. s, 1H); 3,49 (br. s, 1H); 2,09 (d, J = 9,0, 1H); 1,97 (d, J = 9,0, 2H); 1,70 (d, J = 9,0, 1H); 1,26 (br. d, J = 8,4, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3247 (br. m), 2956 (m), 2873 (m), 1670 (s), 1595 (m), 1524 (s), 1494 (s), 1439 (m), 1349 (m), 1270 (s), 1254 (m), 1141 (m), 1048 (m), 1034 (m), 964 (m), 887 (w), 848 (m), 750 (s). MS (m/z): 415,10 ($[M+H]^+$).

Exemplo 287

N(3)-[(2-bromofenil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (114 µl, 0,83 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e hidrocloreto de 2-bromofenilhidrazina (76 mg, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (125 mg, 79%). P.F.: 134-137°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,57 (br. s, 1H); 7,74-7,65 (m, 1H); 7,46 (d, J = 7,8, 1H); 7,19 (t, J = 7,8, 1H); 7,10-6,90 (m, 3H); 6,77 (t, J = 8,1, 1H); 3,72 (br. s, 1H); 3,49 (br. s, 1H); 2,12 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,97 (br. d, J = 9,0, 2H); 1,70 (br. d, J = 8,7, 1H); 1,27 (br. d, J = 9,0, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3327 (s), 3295 (m), 2969 (m), 2869 (m), 1656 (s), 1609 (m), 1594 (m), 1524 (s), 1481

(s), 1449 (m), 1353 (m), 1271 (s), 1229 (m), 1093 (s), 1071 (m), 1046 (m), 1021 (m), 846 (s).

Exemplo 288

N(3)-[(2-Fluorofenil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-

5 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (114 µl, 0,83 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e hidrocloreto de 10 2-fluorofenilhidrazina (55 mg, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (94 mg, 69%). P.F.: 172-175°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,54 (br. s, 1H); 7,71 (dt, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,10-6,96 (m, 5H); 6,90-6,80 (m, 1H); 3,72 (br. s, 1H); 3,49 (br. s, 1H); 2,11 (br. d, J = 7,2, 15 1H); 1,97 (d, J = 9,3, 2H); 1,71 (d, J = 9,0, 1H); 1,30-1,25 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3339 (s), 2989 (m), 2871 (m), 1685 (s), 1614 (m), 1523 (s), 1498 (s), 1439 (s), 1271 (m), 1233 (m), 1192 (m), 1143 (m), 1061 (m), 1027 (m), 966 (m), 862 (m). MS (m/z): 399.10 ([M+H]⁺).

20 Exemplo 289

N(3)-Piperidino-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 25 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (58 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (166 mg, 0,38 mmol) e 1-aminopiperidina (37 µl, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (42 mg, 33%). P.F.: 143°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,72-7,61 (m, 1H); 7,58 (br. s, 30 1H); 7,02 (t, J = 8,4, 2H); 3,75 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H), 2,88 (br. s, 4H); 2,09 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,10-1,90 (m, 2H); 1,78-1,65 (m, 5H); 1,50-1,34 (m, 2H); 1,34-1,08 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3263 (m), 2994 (m), 2942 (m), 2872 (m), 2853 (m), 1658 (s), 1611 (m), 1521 35 (s), 1444 (m); 1353 (m), 1269 (s), 1233 (m), 1143 (m), 1121 (m), 1089 (m), 965 (m), 907 (m). MS (m/z): 373,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 290

N(3)-Ciclohexil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (57 µl, 0,42 mmol), reagente BOP (166 mg, 0,38 mmol) e ciclohexilamina (39 µl, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (41 mg, 32%). P.F.: 119°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,60 (m, 1H); 7,01 (t, J = 7,8, 2H); 6,72 (br. d, J = 8,1, 1H); 4,03-3,85 (m, 1H); 3,75 (br. s, 1H), 3,44 (br. s, 1H); 2,10-1,95 (m, 5H); 1,80-1,42 (m, 5H); 1,40-1,15 (m, 6H). IV (KBr, cm⁻¹): 3294 (m), 2995 (m), 2933 (s), 2853 (m), 1641 (s), 1610 (m), 1548 (s), 1520 (s), 1499 (s), 1451 (m), 1352 (m), 1269 (m), 1251 (m), 1239 (m), 1160 (m), 1142 (m), 1122 (m), 1090 (m), 964 (m), 851 (m). MS (m/z): 372,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 291

N(3)-(Ciclohexilmetil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (57 µl, 0,41 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e 2-ciclohexilmetil amina (44 µl, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (87 mg, 65%). P.F.: 94-97°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,67 (m, 1H); 7,01 (t, J = 8,1, 2H); 6,91 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 3,26 (t, J = 6,6, 2H); 2,08 (br. d, J = 8,7, 1H); 2,05-1,85 (m, 2H); 1,83-1,50 (m, 6H); 1,26-1,18 (m, 6H); 1,05-0,85 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3379 (m), 2926 (s), 2848 (m), 1655 (s), 1556 (m), 1519 (s), 1499 (m), 1450 (m), 1271 (m), 1241 (m), 1142 (m), 1088 (m), 962 (w), 852 (w). MS (m/z): 386,20 ([M+H]⁺).

Exemplo 292

N(3)-[S-(1-Feniletile)]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (57 µl, 0,41 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e S-(-)-1-fenotilamina (44 µl, 0,34 mmol) proporcionaram o composto do título (85 mg, 63%). P.F.: 54-57°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,66 (dt, J = 9,0, 5,7, 1H); 7,40-7,20 (m, 5H); 7,11 (br. d, J = 7,5, 1H); 7,00 (t, J = 8,7, 2H); 5,35-5,28 (m, 1H); 3,74 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,07 (br. t, J = 8,6, 1H); 1,94 (br. s, 2H); 1,70-1,55 (m, 4H); 1,33-1,25 (m, 2H). IV (KBr, cm⁻¹): 3412 (m), 3310 (w), 2971 (m), 2872 (m), 1664 (s), 1611 (m), 1523 (s), 1493 (s), 1447 (s), 1359 (m), 1271 (s), 1232 (m), 1180 (m), 1144 (s), 1121 (m), 1091 (m), 965 (m), 850 (m). MS (m/z): 394,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 293

N(3)-(R-1-feniletil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,38 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,36 mmol) e R-1-feniletilamina (44 µl, 0,37 mmol) forneceram o composto do título (75 mg, 56%). P.F.: 40-45°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,72-7,60 (m, 1H); 7,46-7,19 (m, 5H); 7,15-6,90 (m, 3H); 5,31 (br. s, 1H); 3,74 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H); 2,07 (br. s, 1H); 1,95 (br. s, 2H); 1,72-1,51 (m, 4H); 1,44-1,17 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3412 (s), 3062 (m), 3029 (m), 2970 (s), 29230 (s), 2872 (m), 1663 (s), 1610 (s), 1523 (s), 1493 (s), 1447 (s), 1358 (m), 1326 (m), 1270 (s), 1252 (s), 1232 (s), 1210 (m), 1160 (s), 1143 (s), 1121 (s), 1191 (s), 965 (m) 850 (m), 831 (m). MS (m/z): 394,2 (87, [M+H]⁺); 290,2 (100).

Exemplo 294

N(3)-(1-Metil-1-feniletil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento

similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,38 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,36 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (56 mg, 0,41 mmol) forneceram o composto do título (80 mg, 58%). P.F.: 105°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,69 (dt, J = 9.6, 6.0, 1H); 7,49 (d, J = 7.8, 2H); 7,34 (t, J = 7.8, 2H); 7,28-7,18 (m, 2H); 7,06-6,96 (m, 2H); 3,70 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H); 2,06 (br. d, J = 8.7, 1H); 2,00-1,86 (m, 2H); 1,66 (br. d, J = 8.4, 1H); 1,35-1,17 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3334 (s), 2965 (s), 2929 (s), 2873 (m), 1656 (s), 1609 (s), 1522 (s), 1495 (s), 1449 (s), 1385 (m), 1362 (m), 1326 (w), 1308 (m), 1271 (s), 1252 (s), 1237 (s), 1194 (m), 1156 (w), 1143 (m), 1121 (m), 1106 (m), 1091 (m), 965 (m), 848 (m), 831 (m). MS (m/z): 408,1 (40, [M+H]⁺); 290,3 (100).

Exemplo 295

N5-[1-(2-Clorofenil)-1-metiletil]-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,37 mmol) e 2-(2-clorofenil)-prop-2-ilamina (87 mg, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (87 mg, 57%). P.F.: 176-179°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,75-7,60 (m, 1H); 7,58 (d, J = 7.8, 1H); 7,41-7,12 (m, 4H); 7,06-6,95 (m, 2H); 3,64 (s, 1H); 3,42 (s, 1H); 2,04 (d, J = 8.4, 1H); 1,95-1,85 (m, 8H); 1,62 (d, J = 9.3, 1H); 1,23 (d, J = 9.0, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3413 (m), 2975 (m), 2871 (m), 1675 (s), 1613 (w), 1522 (s), 1491 (m), 1447 (m), 1383 (w), 1362 (w), 1270 (s), 1244 (m), 1144 (m), 1091 (w), 1037 (w), 965 (w), 853 (w), 755 (w). MS (m/z): 442,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 296

N(3)-(1,3,3-Trimetilbiciclo[2,2,1]hepta-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4,7-metano-indazol-

3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (120 mg, 0,41 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (137 µl, 0,99 mmol), reagente BOP (182 mg, 0,41 mmol) e hidrocloreto de 1S, 2endo-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hepta-2-ilamina (77 mg, 0,41 mmol) forneceram o composto do título (86 mg, 49%). P.F.: 114-117°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 7,86-7,76 (m, 1H), 7,60 (br. t, J = 9,3, 1H); 7,29 (br. t, J = 8,1, 1H); 7,00 (d, J = 9,6, 1H); 3,63 (d, J = 9,3, 1H); 3,52 (br. s, 1H); 3,46 (br. s, 1H); 2,05-1,85 (m, 3H); 1,75-1,55 (m, 4H); 1,50-1,35 (m, 2H); 1,25-0,95 (m, 10H); 0,77 (d, J = 5,1, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3390 (m), 2952 (s), 2873 (m), 1658 (s), 1607 (w), 1520 (s), 1496 (s), 1451 (m), 1475 (m), 1368 (w), 1329 (m), 1252 (m), 1232 (m), 1158 (m), 1148 (m), 964 (m), 822 (w). MS (m/z): 426,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 297

N5-(2-Clorobenzil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (57 µl, 0,41 mmol), reagente BOP (167 mg, 0,37 mmol) e 2-clorobenzilamina (41 µl, 0,34 mmol) forneceram o composto do título (100 mg, 68%). P.F.: 102-105°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8,67-8,73 (m, 1H), 7,89-7,77 (m, 1H); 7,66-7,57 (m, 1H); 7,44 (d, J = 7,2, 1H); 7,34-7,30 (m, 4H); 4,49 (br. s, 2H); 3,55 (br. s, 1H); 3,47 (br. s, 1H); 2,00-1,92 (m, 3H); 1,66 (d, J = 8,7, 1H); 1,17-1,05 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3337 (m), 2965 (m), 2868 (w), 1657 (m), 1645 (s), 1623 (m), 1526 (s), 1271 (m), 1243 (w), 1234 (w), 1160 (m), 846 (m), 738 (w).

Exemplo 298

N5-(4-Clorobenzil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento

similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (50 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e 4-clorobenzilamina (63 µl, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (96 mg, 67%). P.F.: 121-125°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,67-7,57 (m, 1H); 7,30-7,25 (m, 4H); 7,20-7,15 (m, 1H); 7,05-6,95 (m, 2H); 4,57 (d, J = 4,8, 2H); 3,76 (br. s, 1H); 3,45 (br. s, 1H), 2,09 (d, J = 9,0, 1H); 2,00-1,93 (m, 2H); 1,69 (d, J = 9,0, 1H); 1,28-1,24 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3310 (m), 2964 (m), 2939 (m), 2874 (m), 1644 (s), 1607 (w), 1557 (s), 1520 (s), 1491 (s), 1454 (m), 1407 (w), 1358 (m), 1326 (w), 1272 (m), 1254 (m), 1232 (m), 1160 (m), 1142 (m), 1088 (m), 1013 (m), 962 (m), 853 (m). MS (m/z): 412,25 (100%), 414,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 299

N5-(1-Etil-1-fenilpropil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e α,α-dietilbenzilamina (72 mg, 0,44 mmol) forneceram o composto do título (85 mg, 86%). P.F.: 45-48°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,76-7,66 (m, 1H), 7,42-7,10 (m, 6H); 7,07-6,96 (m, 2H); 3,70 (br. s, 1H); 3,45 (br. s, 1H); 2,23 (q, J = 7,2, 4H); 2,06 (d, J = 9,0, 1H); 1,93 (d, J = 8,4, 2H); 1,66 (d, J = 8,7, 1H); 1,26 (d, J = 5,4, 2H); 0,78 (t, J = 7,2, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): 3407 (m), 3059 (m), 2968 (s), 2975 (s), 2935 (s), 1681 (s), 1610 (m), 1583 (s), 1524 (s), 1491 (m), 1447 (m), 1377 (w), 1327 (w), 1270 (m), 1234 (m), 1144 (m), 1091 (m), 965 (m), 850 (m), 756 (m), 698 (m). MS (m/z): 436,0 [M+H]⁺.

Exemplo 300

N5-[(1S)-1-Fenilpropil]-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e (s)-(α)-
 5 etilbenzil amina (51 mg, 0,37 mmol) forneceram o composto do título (70 mg, 50%). P.F.: 100-103°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,71-7,62 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H); 7,23-6,96 (m, 3H); 5,05 (quinteto, J = 7,8, 1H); 3,72 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H); 2,10-1,85 (m, 5H); 1,66
 10 (d, J = 9,0, 1H); 1,27-1,19 (m, 2H); 1,00-0,92 (m, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3282 (m), 2968 (m), 2874 (m), 1641 (s), 1614 (m), 1522 (s), 1494 (s), 1454 (m), 1359 (m), 1269 (m), 1231 (m), 1159 (m), 1140 (m), 1120 (m), 1094 (m), 963 (m), 847 (m), 701 (m). MS (m/z): 290 (100%), 408,2
 15 (M+H⁺).

Exemplo 301

Metil(2S)-2-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]-2-feniletanoato

20 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (510 mg, 1,76 mmol), DMF (4,0 ml), Et₃N (580 µl, 4,20 mmol), reagente BOP (777 mg, 1,76 mmol) e metil éster hidrocloreto de (S)-(+)-2-fenilglicina (354 mg, 1,76
 25 mmol) forneceram o composto do título (420 mg, 55%). P.F.: 72-75°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,47 (d, J = 7,5, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H); 7,61 (t, J = 8,4, 1H); 7,45-7,29 (m, 6H); 5,65 (d, J = 6,9, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,52 (br. s, 1H); 3,47 (br. s, 1H); 1,94 (br. s, 3H); 1,67
 30 (br. s, 1H); 1,25-1,05 (m, 2H); IV (cm⁻¹, KBr): 3412 (m), 2953 (m), 2872 (m), 1745 (s), 1674 (s), 1610 (m), 1524 (s), 1488 (s), 1452 (m), 1358 (m), 1328 (w), 1295 (w), 1270 (s), 1211 (m), 1160 (m), 1144 (m), 1121 (m), 1092 (m), 965 (m), 850 (w), 698 (m). MS (m/z): 438,2 (M+H⁺).

35 Exemplo 302

N5-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-

carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 191. A uma solução do Exemplo 301 (290 mg, 0662 mmol) em TF (3 ml) foi
 5 adicionado LiBH_4 (32 mg, 1,52 mmol) e a mistura foi refluxada a durante a noite. Após a evaporação do solvente, o resíduo oleoso foi diluído com água e acidificado com HCl 1 N e extraído com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com
 10 salmoura e secadas sobre Na_2SO_4 . FC (3: 7 AcOEt/éter de petróleo) proporcionou o composto do título (170 mg, 63%). P.F.: 91°C . ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,71-7,61 (m, 1H); 7,46-7,29 (m, 6H); 7,00 (t, $J = 8,4$, 2H); 5,23 (br. q, $J = 5,1$, 1H), 3,98 (br. s, 2H); 3,73 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,92 (br. s, 1H); 2,14-1,93 (m, 3H); 1,69 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,32-1,24 (m, 2H). MS (m/z): 410,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 303

N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7 - metano-indazol-3-carboxamida
 20 [N5-(ter-butil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0²⁶]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida]
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 25 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (57 μl , 0,40 mmol), reagente BOP (165 mg, 0,37 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (36 μl , 0,34 mmol) forneceram o composto do título (31 mg, 26%). P.F.: $109-111^\circ\text{C}$. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,71-7,62 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H);
 30 6,74 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H); 2,10-2,04 (m, 1H); 2,01-1,90 (m, 2H); 1,67 (d, $J = 8,4$, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,33-1,19 (m, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 3323 (m), 2968 (m), 1652 (s), 1609 (s), 1547 (s), 1522 (s), 1495 (w), 1448 (m), 1391 (w), 1360 (m), 1272 (m)
 35 1258 (w), 1145 (w), 1109 (m), 965 (m), 849 (m). MS (m/z): 346,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 304 e Exemplo 305

(4R,7S) e (4S,7R) N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7 - metano-indazol-3-carboxamida

Preparação I: O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101.

5 Intermediário 21a (enantiômero de eluição retardada, 100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (57 µl, 0,41 mmol), reagente BOP (167 mg, 0,37 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (36 µl, 0,34 mmol) forneceram o composto do título (91 mg, 76%). HPLC: R_t (coluna CHIRALCEL OD-H, dimensões: 250
10 × 4,6 mm, tamanho de partícula: 5µ, eluente: isopropanol a 0.2% em n-hexano, taxa de fluxo: 1 ml/min) = 26,59 min.; e.e = 92,3%. P.F.: 89-92°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,72-7,60 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H); 6,74 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H); 2,07 (d, J =
15 8,1, 1H); 2,01-1,90 (m, 2H); 1,67 (d, J = 8,7, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,33-1,19 (m, 2H).

Preparação II: O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21b (enantiômero de eluição rápida, 70
20 mg, 0,24 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (38 µl, 0,28 mmol), reagente BOP (118 mg, 0,26 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (25 µl, 0,24 mmol) forneceram o composto do título (63 mg, 75%). HPLC: R_t (coluna CHIRALCEL OD-H, dimensões: 250 × 4,6 mm, tamanho de partícula: 5µ, eluente: isopropanol
25 a 0.2% em n-hexano, taxa de fluxo: 1 ml/min) = 24.73 min.; e.e.: 90%. P.F.: 89-90°C. O Exemplo 305 era criptoquiral a 25°C em clorofórmio (C=0,5). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,72-7,62 (m, 1H), 7,00 (t, J = 10,8, 2H); 6,74 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,43 (br.
30 s, 1H); 2,07 (d, J = 8,4, 1H); 2,01-1,89 (m, 2H); 1,67 (d, J = 8,1, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,33-1,19 (m, 2H).

Exemplo 306

N5-n-Pentil-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-

diazatriciclo[5.2.1.0^{2',6'}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

35 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37

mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e n-pentilamina (32 mg, 0,37 mmol) forneceram o composto do título (50 mg, 40%). P.F.: 75-78°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,61 (m, 1H), 7,01 (t, J = 8,4, 2H), 6,83 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,43-3,36 (m, 3H); 2,08 (d, J = 8,7, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,68 (d, J = 8,7, 1H), 1,62-1,56 (m, 2H); 1,38-1,24 (m, 6H); 0,94 (t, J = 7,2, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3338 (m), 2960 (m), 2932 (m), 2872 (m), 2857 (m), 1648 (s), 1607 (w), 1552 (s), 1453 (s), 1519 (m), 1356 (m), 1251 (m), 1235 (m), 1159 (m), 1142 (m), 1112 (w), 1144 (m), 1087 (m), 1013 (m), 853 (m), 624 (m). MS (m/z): 360,1 (M+H⁺).

Exemplo 307

N5-(2,4-Diclorobenzil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e 2,4-diclorobezilamina (66 mg, 0,34 mmol) forneceram o composto do título (110 mg, 71%). P.F.: 105-108°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,69-7,60 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,8, 1H); 7,39 (d, J = 1,8, 2H); 7,29-7,19 (m, 2H); 7,00 (t, J = 8,1, 2H), 4,65 (d, J = 6,3, 2H); 3,74 (br. s, 1H); 3,45 (br. s, 1H), 2,08 (d, J = 8,4, 1H); 1,98-1,93 (m, 2H); 1,68 (d, J = 8,4, 1H); 1,56 (d, J = 8,4, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3394 (m), 2973 (m), 2933 (m), 2871 (m), 1660 (s), 1607 (w), 1551 (w), 1587 (m), 1519 (s), 1493 (m), 1350 (m), 1326 (w), 1270 (m), 1231 (m), 1162 (m), 1142 (m), 1125 (m), 1091 (m), 1050 (m), 985 (w), 961 (m), 856 (m), 824 (m). MS (m/z): 448,1 (M+H⁺).

Exemplo 308

N5-(1-fenilciclopropil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37

mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e α,α -ciclopropilbenzilamina (59 mg, 0,44 mmol) forneceram o composto do título (55 mg, 40%). P.F.: 90°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,72-7,61 (m, 1H), 7,51 (br. s, 1H); 7,35-7,14 (m, 5H); 7,06-6,96 (m, 2H); 3,73 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,06 (d, $J = 8,7$, 1H); 2,00-1,92 (m, 2H); 1,67 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,43-1,23 (m, 6H). IV (cm^{-1} , KBr): 3407 (w), 3296 (m), 3088 (w), 3056 (w), 2953 (m), 1660 (s), 1607 (m), 1522 (s), 1491 (m), 1453 (m), 1355 (m), 1322 (w), 1270 (m), 1230 (m), 1158 (m), 1142 (m), 1089 (m), 965 (m), 851 (w). MS (m/z): 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 309

N5-(2-Adamantil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-

diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (54 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e hidrocloreto de 2-adamantanamina (71 mg, 0,37 mmol) forneceram o composto do título (123 mg, 84%). P.F.: 159-161°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,74-7,64 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H); 4,23 (d, $J = 8,4$, 1H); 3,73 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,10-1,79 (m, 13H); 1,77-1,55 (m, 7H). IV (cm^{-1} , KBr): 3414 (m), 2909 (s), 2855 (m), 1659 (s), 1614 (w), 1603 (w), 1545 (s), 1530 (s), 1494 (m), 1470 (w), 1448 (w), 1346 (w), 1290 (s), 1272 (m), 1226 (m), 1154 (m), 1122 (m), 967 (m), 869 (m). MS (m/z): 424,3 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Exemplo 310

N5-(2-Metil-2-adamantil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-

diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (54 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (152 mg, 0,34 mmol) e 2-metil-2-adamantilamina (73 mg, 0,44 mmol) forneceram o composto do título (110 mg, 73%). P.F.: 60°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 ,

300 MHz): 7,71-7,63 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H); 6,82 (br. s, 1H); 3,74 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,30 (br. s, 2H); 2,04-1,79 (m, 9H); 1,73-1,62 (m, 10H); 1,25 (s, 3H).
 IV (cm⁻¹, KBr): 3406 (m), 2920 (s), 2861 (s), 1672 (s),
 5 1610 (m), 1543 (s), 1524 (s), 1493 (s), 1446 (s), 1377 (w), 1368 (w), 1353 (m), 1270 (s), 1256 (m), 1227 (m), 1161 (m), 1144 (m), 1105 (m), 965 (m), 849 (m), 815 (w), 578 (m). MS (m/z): 438,1.

Exemplo 311

10 N7-(3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 15 21 (200 mg, 0,68 mmol), DMF (2,0 ml), Et₃N (110 µl, 0,82 mmol), reagente BOP (335 mg, 0,75 mmol) e 3-amino-1-adamantanol (115 mg, 0,68 mmol) forneceram o composto do título (185 mg, 55%). P.F.: 180-182°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,61 (m, 1H); 7,04-6,96 (m, 2H);
 20 6,69 (br. s, 1H); 3,72 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H), 2,30 (br. s, 2H); 2,13 (br. s, 2H); 2,10-1,94 (m, 7H); 1,73-1,51 (m, 8H); 1,33-1,19 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3418 (s), 3369 (s), 2913 (s), 2885 (s), 1651 (s), 1610 (m), 1548 (s), 1519 (s), 1495 (s), 1455 (m), 1421 (w),
 25 1359 (m), 1341 (w), 1314 (m), 1270 (s), 1233 (s), 1145 (m), 1115 (m), 1102 (m), 1049 (w), 1032 (w), 965 (m), 846 (m). MS (m/z): 440,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 312

4-[5-(2,4-Difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]morfolina

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (53 µl, 0,37
 35 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e 4-morfolinamina (115 mg, 0,68 mmol) forneceram o composto do título (100 mg, 78%). P.F.: 106-110°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz):

7,70-7,61 (m, 2H); 7,06-6,98 (m, 2H); 3,85 (t, J = 4,5, 4H); 3,74 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,96 (t, J = 4,5, 4H); 2,08 (d, J = 8,7, 1H); 1,97-1,94 (m, 2H); 1,69 (d, J = 9,0, 1H); 1,27-1,23 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3435 (m), 3262 (m), 3085 (w), 2954 (m), 2925 (m), 2870 (m), 1670 (s), 1614 (m), 1523 (s), 1498 (m), 1450 (m), 1387 (w), 1357 (m), 1326 (w), 1269 (s), 1232 (s), 1145 (m), 1108 (m), 1093 (m), 1002 (m), 966 (m), 847 (m). MS (m/z): 375,2 ([M+H]⁺).

10 Exemplo 313

N(3)-(ter-Pentil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (53 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e ter-amil amina (60 µl, 0,52 mmol) forneceram o composto do título (109 mg, 88%). P.F.: 78-80°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,71-7,61 (m, 1H); 7,04-7,02 (m, 2H); 6,66 (br. s, 1H); 3,74 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H), 2,07 (d, J = 8,4, 1H); 1,98-1,78 (m, 4H); 1,67 (d, J = 9,0, 1H); 1,41 (s, 6H); 1,26-1,20 (m, 2H); 0,91 (t, J = 7,2, 3H). MS (m/z): 360,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 314

25 N(3)-Ciclopropanmetil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (116 µl, 0,83 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e hidrocloreto de amino metil ciclopropano (55 mg, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (101 mg, 85%). P.F.: 113-115°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,72-7,62 (m, 1H); 7,06-6,92 (m, 3H); 3,75 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H), 3,28 (t, J = 5,7, 2H); 2,08 (d, 7,8, 1H); 1,96 (br. s, 2H); 1,68 (d, J = 9,3, 1H); 1,26 (br. s, 2H); 1,06-1,02 (m, 1H); 0,52 (d, J = 7,5, 2H); 0,26 (d, J = 4,2, 2H). MS (m/z): 344,1

([M+H]⁺).

Exemplo 315

N(3)-Ciclobutil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

- 5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (116 µl, 0,83 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e hidrocloreto de ciclobutil amina (115 mg, 0,68 mmol) forneceram o
- 10 composto do título (92 mg, 77%). P.F.: 123-125°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,62 (m, 1H); 7,06-6,96 (m, 3H); 4,56 (quinteto, J = 7,5, 1H); 3,74 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H); 2,07 (d, J = 7,8, 1H), 2,04-1,95 (m, 5H); 1,78-1,60 (m, 2H); 1,25 (br. s, 2H).
- 15 MS (m/z): 344,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 316

N(3)-(Tetrahidro-2H-4-piranmetil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

- O composto do título foi sintetizado por um procedimento
- 20 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e tetrahidro-2H-4-piranilmetilamina (60 mg, 0,51 mmol) forneceram o
- 25 composto do título (103 mg, 77%). P.F.: 107-109°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,60 (m, 1H); 7,05-6,96 (m, 3H); 4,10-3,94 (m, 2H); 3,75 (br. s, 1H); 3,46-3,29 (m, 5H), 2,12-2,02 (m, 1H); 2,00-1,62 (m, 5H); 1,44-1,20 (m, 5H). MS (m/z): 386,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 317

- 30 N(3)-Ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

- O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37
- 35 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e ciclopropilamina (36 µl, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (103 mg, 86%). P.F.: 59-61°C. ¹H-RMN (δ ppm,

CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,62 (m, 1H); 7,00 (t, J = 9.9, 2H); 6,90 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,43 (br. s, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H); 2,07 (d, J = 8,7, 1H); 2,02-1,90 (m, 2H); 1,68 (d, J = 8,7, 1H); 1,32-1,15 (m, 2H); 0,82 (d, J = 5,1, 2H); 0,62 (br. s, 2H). MS (m/z): 328,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 318

N(3)-(4-metilpiperazino)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

10 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (51 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (165 mg, 0,37 mmol) e N-amino-N-metil piperazina (61 µl, 0,51 mmol) forneceram o composto do
15 título (97 mg, 72%). P.F.: 154-156°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,70-7,62 (m, 1H); 7,58 (br. s, 1H); 7,08-6,96 (m, 2H); 3,74 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 4H); 2,76 (br. s, 4H); 2,41 (s, 3H); 2,08 (d, J = 9,3, 1H); 2,00-1,94 (m, 2H); 1,68 (d, J = 8,1,
20 1H); 1,30-1,24 (m, 2H).

Exemplo 319

Metil (2R)-2-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]-2-feniletanoato:

25 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (300 mg, 1,03 mmol), DMF (3,0 ml), Et₃N (343 µl, 2,48 mmol), reagente BOP (502 mg, 1,13 mmol) e hidrocloreto de R-(-)-2-fenilglicinmetiléster (208 mg, 1,03 mmol)
30 forneceram o composto do título (334 mg, 74%). P.F.: 61-63°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,78-7,64 (m, 2H); 7,45 (d, J = 7,8, 2H); 7,40-7,31 (m, 3H); 7,04-6,95 (m, 2H); 5,76 (dd, J = 2,1, 7,2, 1H); 3,76 (2s, 3H); 3,71 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,11-2,01 (m, 1H); 1,99-
35 1,90 (m, 2H); 1,66 (d, J = 8,7, 1H); 1,30-1,21 (m, 2H). IV (cm⁻¹, KBr): 3411 (m), 3065 (w), 2953 (m), 2872 (w), 1744 (s), 1672 (s), 1610 (m), 1541 (s), 1523 (s), 1489

(s), 1454 (m), 1358 (m), 1328 (w), 1295 (w), 1271 (s), 1213 (m), 1160 (m), 1145 (m), 1122 (m), 1093 (w), 966 (m), 851 (m). MS (m/z): 480,24 ([M+H]⁺).

Exemplo 320

5 N(3)-[(1R)-2-Hidroxi-1-feniletíl]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 191. Exemplo 319 (235 mg, 0,54 mmol), TF (4 ml) e LiBH₄ (24 mg, 1,09 mmol)
10 forneceram o composto do título (153 mg, 69%). P.F.: 68-70°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,25 (d, J = 9,0, 1H); 7,87-7,82 (m, 1H); 7,63-7,58 (m, 1H); 7,36-7,22 (m, 6H); 5,05-4,94 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H); 3,50 (br. s, 1H); 3,45 (br. s, 1H); 2,05-1,84 (m, 3H); 1,70-1,62 (m,
15 1H); 1,24-1,20 (m, 2H). MS (m/z): 452,17 (M+H⁺).

Exemplo 321

N(3)-(ter-Butil)-1-(4-clorohenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
20 16 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (52 µl, 0,38 mmol), reagente BOP (157 mg, 0,35 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (53 µl, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (56 mg, 47%). P.F.: 170-173°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,62 (d, J = 8,7, 2H); 7,43 (d, J = 8,7,
25 2H); 6,78 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,65 (br. s, 1H); 2,08-1,99 (m, 1H); 2,02-1,94 (m, 2H); 1,70 (d, J = 8,4, 1H); 1,47 (s, 9H); 1,28-0,99 (m, 2H).

Exemplo 322

30 N(3)-(Tetrahidro-2-furanilmetil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,37
35 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e tetrahidro-2-furanilmetilamina (54 µl, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (82 mg, 64%). P.F.: 91-93°C. ¹H-RMN (δ

ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,74-7,62 (m, 1H); 7,15 (br. s, 1H); 7,08-6,94 (m, 2H); 4,12-4,00 (m, 1H); 3,94-3,86 (m, 1H); 3,80-3,68 (m, 3H); 3,50-3,30 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 6H); 1,72-1,58 (m, 1H); 1,25 (br. s, 3H). MS (m/z): 374,2
5 ([M+H]⁺).

Exemplo 323

N(3)-(ter-Butil)-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
10 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
20 (100 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,40 mmol), reagente BOP (170 g, 0,38 mmol) e t-butilamina (57 µl, 0,55 mmol) forneceram o composto do título (102 mg, 85%). P.F.: 131-133°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz):
15 7,66-7,60 (m, 2H); 7,20-7,12 (m, 2H); 6,78 (br. s, 1H);
3,76 (br. s, 1H); 3,63 (br. s, 1H); 2,15-2,10 (m, 1H);
2,00-1,92 (m, 2H); 1,74-1,68 (m, 1H); 1,47 (s, 9H); 1,30-
1,16 (m, 2H). MS (m/z): 328,15 ([M+H]⁺).

Exemplo 324

20 N(3)-(ter-Butil)-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
19 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (45 µl, 0,33
25 mmol), reagente BOP (139 mg, 0,31 mmol) e 2-amino-2-
metilpropano (47 µl, 0,45 mmol) forneceram o composto do
título (87 mg, 75%). P.F.: 157-159°C. ¹H-RMN (δ ppm,
CDCl₃, 300 MHz): 7,57 (s, 4H); 6,78 (br. s, 1H); 3,75
(br. s, 1H); 3,65 (br. s, 1H); 2,18-2,07 (m, 1H); 2,02-
30 1,92 (m, 2H); 1,70 (d, J = 9,0, 1H); 1,47 (s, 9H); 1,28-
0,99 (m, 2H).

Exemplo 325

N(3)-(ter-Butil)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

35 O composto do título foi sintetizado por um procedimento
similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
29 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (47 µl, 0,34

mmol), reagente BOP (143 mg, 0,32 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (48 μ l, 0,46 mmol) forneceram o composto do título (77 mg, 66%). 205-207°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,83 (s, 1H); 7,52 (s, 2H); 6,77 (br. s, 1H); 3,75 (br. s, 1H); 3,67 (br. s, 1H); 2,11 (d, J = 8,7, 1H); 1,99 (d, 6,3, 2H); 1,71 (d, J = 8,7, 1H); 1,48 (s, 9H); 1,28-1,16 (m, 2H).

Exemplo 326

Metil (2S)-2-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]-2-(4-fluorofenil)etanoato

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (400 mg, 1,37 mmol), DMF (4,0 ml), Et_3N (450 μ l, 3,31 mmol), reagente BOP (670 mg, 1,51 mmol) e metil éster hidrocloreto de (S)-(-)-2-(4-fluorofenil)glicina (302 mg, 1,37 mmol) forneceram o composto do título (543 mg, 86%). P.F.: 51-52°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,78-7,68 (m, 2H); 7,44-7,41 (m, 2H); 7,06-6,95 (m, 4H); 5,63 (d, J = 6,9, 1H); 3,77, 3,76 (2s, 3H); 3,70 (brs, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,10-2,02 (m, 1H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,67 (d, J = 7,8, 1H); 1,30-1,19 (m, 2H).

Exemplo 327

N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 17 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (48 μ l, 0,34 mmol), reagente BOP (144 mg, 0,32 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (48 μ l, 0,46 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 77%). 129-131°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,55 (d, J = 2,4, 1H); 7,45 (d, J = 8,4, 1H); 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 6,71 (br. s, 1H); 3,76 (br. s, 1H); 3,34 (br. s, 1H); 2,11 (d, J = 9,0, 1H); 2,02-1,82 (m, 2H); 1,68 (d, J = 8,7, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,33-1,12 (m, 2H).

Exemplo 328

N(3)-(4-Hidroxifenil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (51 µl, 0,37 mmol), reagente BOP (160 mg, 0,36 mmol) e 4-amino-fenol (56 mg, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (112 mg, 85%). P.F.: 189-191°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,56 (br. s, 1H); 7,75-7,64 (m, 1H); 7,52 (d, J = 9,3, 2H); 7,08-6,99 (m, 2H); 6,82 (d, J = 8,7, 2H); 5,30 (br. s, 1H); 3,79 (br. s, 1H); 3,47 (br. s, 1H); 2,11 (d, J = 8,7, 1H); 2,00-1,94 (m, 2H); 1,71 (d, J = 8,7, 1H); 1,32-1,22 (m, 2H).

Exemplo 329

N(3)-(ter-Butil)-1-(2-etoxi,4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 30 (100 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (50 µl, 0,34 mmol), reagente BOP (146 mg, 0,33 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (40 µl, 0,37 mmol) forneceram o composto do título (96 mg, 82%). P.F.: 117-120°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,54-7,44 (m, 1H), 6,82-6,69 (m, 3H); 4,12-4,00 (m, 2H); 3,73 (br. s, 1H); 3,31 (br. s, 1H); 2,06 (d, J = 8,1, 1H); 1,98-1,82 (m, 2H); 1,65 (d, J = 8,4, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,38 (t, J = 6,9, 3H); 1,28-1,20 (m, 2H).

Exemplo 330

N(3)-(2-furilmetil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (57 µl, 0,41 mmol), reagente BOP (167 mg, 0,37 mmol) e furfurilamina (38 µl, 0,41 mmol) forneceram o composto do título (98 mg, 77%). P.F.: 99-100°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,71-7,61 (m, 1H); 7,36 (br. s, 1H); 7,19-7,11 (m, 1H);

7,00 (t, $J = 8,4$, 2H); 6,30 (d, $J = 7,5$, 2H); 4,60 (d, $J = 5,1$, 2H); 3,76 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,08 (d, $J = 7,5$, 1H); 2,02-1,90 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 8,1$, 1H); 1,32-1,22 (m, 2H).

5 Exemplo 331

N(3)-(2-tiofenometil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 10 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (57 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (167 mg, 0,37 mmol) e 2-tiofeno metilamina (42 μl , 0,41 mmol) forneceram o composto do título (106 mg, 80%). P.F.: 103-105°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,70-7,58 (m, 1H); 7,24-7,12 (m, 2H);
 15 7,05-6,94 (m, 4H); 4,78 (d, $J = 4,5$, 2H); 3,77 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,08 (d, $J = 6,3$, 1H); 2,02-1,89 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 9,0$, 1H); 1,34-1,20 (m, 2H).

Exemplo 332

N(3)-[(1S)-2-Hidroxi-1-(4-fluorofenil)etil]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 191. Exemplo 326 (400 mg, 0,87 mmol), TF (6 ml) e LiBH_4 (38 mg, 1,75 mmol)
 25 forneceram o composto do título (288 mg, 76%). P.F.: 116-119°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,65 (q, $J = 8,4$, 1H); 7,49-7,41 (m, 1H); 7,40-7,32 (m, 2H); 7,08-6,96 (m, 4H); 5,24-5,18 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 5,1$, 2H); 3,72 (br. s, 1H); 3,44 (br. s, 1H); 2,12-2,02 (m, 2H); 1,99-1,92
 30 (m, 2H); 1,68 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,28-1,20 (m, 2H).

Exemplo 333

Metil-(2S)-2-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-ilcarboxamido]-4-metilpentanoato:

35 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (104 μl , 0,74

mmol), reagente BOP (159 mg, 0,37 mmol) e metil éster hidrocloreto de L-leucina (75 mg, 0,50 mmol) forneceram o composto do título (87 mg, 60%) como um sólido ceroso. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,78-7,65 (m, 1H); 7,21-7,10 (m, 1H); 7,12-6,95 (m, 2H); 4,90-4,75 (m, 1H); 3,75 (s, 4H); 3,45 (br. s, 1H); 2,12-2,02 (m, 1H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,80-1,60 (m, 6H); 1,34-1,18 (m, 2H), 1,02-0,90 (m, 4H).

Exemplo 334

10 N(3)-(Adamantan-1il)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 21 (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (50 μl , 0,37 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e 1-adamantil amina (78 mg, 0,51 mmol) forneceram o composto do título (88 mg, 60%). P.F.: 146-148°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,72-7,60 (m, 1H); 7,04-6,94 (m, 2H); 6,61 (br. s, 1H); 3,73 (br. s, 1H); 3,42 (br. s, 1H); 2,20-2,03 (m, 10H); 1,98-1,92 (m, 2H); 1,80-1,52 (m, 4H); 1,44-1,19 (m, 5H).

Exemplo 335a

N(3)-(ter-butil)-1-(4-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

25 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 32a (100 mg, 0,34 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (55 μl , 0,39 mmol), reagente BOP (162 mg, 0,36 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (44 μl , 0,41 mmol) forneceram o composto do título (85 mg, 71%) como um óleo. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,24-7,14 (m, 2H); 7,04 (t, $J = 8,4$, 2H); 6,67 (br. s, 1H); 5,18 (s, 2H); 3,64 (br. s, 1H); 3,03 (br. s, 1H); 1,98-1,65 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 8,7$, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,18-1,08 (m, 1H); 0,86-0,74 (m, 1H).

35 Exemplo 335b

N(3)-(ter-butil)-2-(4-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 32b (50 mg, 0,17 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (30 µl, 0,19 mmol), reagente BOP (80 mg, 0,18 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (20 µl, 0,19 mmol) forneceram o composto do título (40 mg, 67%). P.F.: 130-134°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,30-7,20 (m, 2H); 6,94 (t, J = 8,7, 2H); 5,80 (d, J = 14,7, 1H); 5,72 (br. s, 1H); 5,43 (d, J = 14,4, 1H); 3,40 (br. s, 1H); 3,29 (br. s, 1H), 1,98-1,88 (m, 3H); 1,68 (d, J = 8,4, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,21 (d, J = 9,6, 2H).

Exemplo 336a

N(3)-(ter-butil)-1-(4-metilbenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 31a (100 mg, 0,35 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (55 µl, 0,39 mmol), reagente BOP (164 mg, 0,37 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (56 µl, 0,53 mmol) forneceram o composto do título (71 mg, 65%). ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,16 (d, J = 8,1, 2H); 7,10 (d, J = 8,1, 2H); 6,69 (br. s, 1H); 5,17 (s, 2H); 3,63 (br. s, 1H); 2,99 (br. s, 1H); 2,34 (s, 3H), 1,94-1,78 (m, 2H); 1,72-1,64 (m, 1H); 1,53 (d, J = 8,7, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,18-1,08 (m, 1H); 0,90-0,78 (m, 1H).

Exemplo 336b

N(3)-(ter-butil)-2-(4-metilbenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 32b (68 mg, 0,24 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (38 µl, 0,26 mmol), reagente BOP (111 mg, 0,25 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (38 µl, 0,41 mmol) forneceram o composto do título (44 mg, 54%). P.F.: 142-144°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,18 (d, J = 7,8, 2H); 7,07 (d, J = 7,8, 2H); 5,80 (d, J = 14,7, 1H); 5,71 (br. s, 1H); 5,41 (d, J = 14,7, 1H); 3,39 (br. s, 1H); 3,28 (br. s, 1H); 2,28 (s,

3H); 1,98-1,89 (m, 3H); 1,70-1,62 (m, 1H); 1,42 (s, 9H), 1,20 (d, J = 9,0, 2H).

Exemplo 401

N(3)-Fenil-1-(2,4-diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 22 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (43 µl, 0,30 mmol), reagente BOP (127 mg, 0,29 mmol) e anilina (28 µl, 0,30 mmol) forneceram o composto do título (85 mg, 71%). P.F.: 112-115°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,64 (br. s, 1H); 7,67 (d, J = 7,8, 2H); 7,59 (br. s, 1H); 7,47-7,25 (m, 4H); 7,09 (t, J = 7,5, 1H); 3,29 (d, J = 3,6, 1H); 2,22-2,08 (m, 1H); 1,83 (br. t, J = 9,3, 1H); 1,43-1,20 (m, 2H); 0,93 (s, 6H); 0,85 (s, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3274 (s), 3251 (s), 2955 (m), 2928 (s), 2869 (m), 1663 (s), 1517 (s), 1546 (s), 1533 (m), 1596 (s), 1502 (s), 1474 (m), 1436 (s), 1388 (m), 1345 (m), 1323 (s), 1252 (m), 1220 (m), 1229 (m), 1129 (m), 1117 (m), 1102 (m), 1077 (m), 1062 (s), 1014 (m), 1001 (m). MS (m/z): 440,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 402

N(3)-[(2-Fluorofenil)amino]-1-(2,4-Diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 22 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (43 µl, 0,30 mmol), reagente BOP (127 mg, 0,29 mmol) e 2-fluorofenil hidrazina (49 mg, 0,30 mmol) para proporcionar o composto do título (85 mg, 83%). P.F.: 72-80°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,54 (br. s, 1H); 7,60 (br. s, 1H); 7,42 (d, J = 8,4, 1H); 7,38 (d, J = 8,7, 1H); 7,14-6,95 (m, 3H); 6,87-6,78 (m, 1H); 3,21 (d, J = 3,3, 1H); 2,20-2,06 (m, 1H); 1,82 (br. t, J = 9,0, 1H); 1,41-1,18 (m, 2H); 0,93 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,82 (s, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3413 (m), 2912 (s), 2845 (m), 1667 (s), 1535 (s), 1497

(s), 1478 (s), 1352 (m), 1233 (m), 1219 (m), 1162 (m), 1103 (m), 1088 (m), 996 (m), 866 (w). MS (m/z): 473,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 403

5 N(3)-[(2,4-Difluorofenil)amino]-1-(2,4-Diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário
 10 22 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (43 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (127 mg, 0,29 mmol) e hidrocloreto de 3,5-difluorofenilhidrazina (55 mg, 0,31 mmol) proporcionaram o composto do título (90 mg, 67%). P.F.: 145-148°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,78 (br. s, 1H); 7,60 (d, J = 1,8, 1H); 7,45-7,35 (m, 2H); 7,10-6,98 (m, 1H); 6,86-6,70 (m, 2H); 3,22 (d, J = 3,6, 1H); 2,20-2,05 (m, 1H); 1,88-1,80 (m, 1H); 1,40-1,20 (m, 2H); 0,93, 0,88, 0,82 (3s, 9H). IV (cm⁻¹, KBr): 3339 (m), 3269 (m), 2979 (m), 2961 (m), 1678 (s), 1508 (s), 1472 (m), 1211
 15 (m), 1132 (m), 1102 (m), 959 (m), 844 (m). MS (m/z): 491,10 ([M+H]⁺).

Exemplo 404

N(3)-[(3-cloropiridin-2-il)amino]-1-(2,4-Diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida
 25

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 22 (100 mg, 0,27 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (43 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (127 mg, 0,29 mmol) e 3-cloro-2-hidrazinopiridina (45 mg, 0,31 mmol) para proporcionar o composto do título (75 mg, 56%). P.F.: 142-145°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 9,88 (br. s, 1H); 8,42 (br. s, 1H); 8,00 (d, J = 9.6, 2H); 7,30-7,55 (m, 3H); 6,75 (br. s, 1H); 3,05 (br. s, 1H); 2,09 (br. s, 1H); 1,80 (br. s, 1H); 1,40-1,05 (m, 2H); 0,88, 0,86, 0,80 (3s, 9H). IV (cm⁻¹, KBr): 3339 (m), 3269 (m), 2961 (m), 2979 (m), 1678 (s), 1508 (s), 1472 (m), 1437 (m), 1312 (m), 1211 (m),
 30
 35

1132 (m), 1102 (m), 959 (m), 844 (m). MS (m/z): 490,00 ([M+H]⁺).

Exemplo 405

N(3)-(Adamantan-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 23 (120 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (60 µl, 0,43 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e 1-adamantilamina (54 mg, 0,36 mmol) forneceram o composto do título (120 mg, 71%). P.F.: 162-165°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,50-7,40 (m, 1H); 7,03-6,93 (m, 2H); 6,59 (s, 1H); 3,21 (d, J = 3,6, 1H); 2,13-2,07 (m, 9H); 1,84-1,63 (m, 7H); 1,37-1,24 (m, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,77 (s, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3299 (m), 2958 (m), 2910 (s), 1652 (s), 1614 (m), 1605 (m), 1548 (s), 1524 (s), 1499 (s), 1454 (m), 1358 (m), 1324 (w), 1269 (m), 1224 (s), 1202 (m), 1143 (m), 1121 (w), 1017 (w), 981 (w), 945 (w), 847 (m). MS (m/z): 466,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 406

N(3)-(1,3,3-Trimetilbiciclo[2,2,1]hepta-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 23 (120 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (120 µl, 0,86 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e hidrocloreto de 1S,2endo-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hepta-2-ilamina (68 mg, 0,36 mmol) forneceram o composto do título (95 mg, 57%). P.F.: 171-173°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,56-7,45 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H); 6,89 (d, J = 9,0, 1H); 3,76 (d, J = 9,0, 1H); 3,22 (t, J = 3,9, 1H); 2,19-2,06 (m, 1H); 1,86-1,62 (m, 4H); 1,54-0,74 (m, 24H). IV (cm⁻¹, KBr): 3419 (m), 2954 (s), 2871 (s), 1672 (s), 1612 (m), 1542 (s), 1521 (s), 1493 (s), 1388 (m), 1328 (w), 1318 (w), 1220 (m), 1176 (w), 1117 (s), 1087 (m), 1018

(m), 962(m), 859 (m), 791(w). MS (m/z): 468,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 407

N(3)-(1-Metil-1-feniletil))-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 23 (120 mg, 0,36 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (60 µl, 0,43 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e 2-fenilprop-2-ilamina (48 mg, 0,36 mmol) forneceram o composto do título (107 mg, 66%). P.F.: 114-117°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,82-7,73 (m, 1H); 7,66-7,54 (m, 2H); 7,39 (d, J = 7,8, 2H); 7,35-7,26 (m, 3H); 7,22-7,15 (m, 1H); 2,95 (br. d, J = 2,7, 1H); 2,12-2,05 (m, 1H); 1,85-1,74 (m, 1H); 1,65 (d, J = 9.6, 2H); 1,30-0,95 (m, 1H); 0,90 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,71 (s, 3H). IV (cm⁻¹, KBr): 3390 (m), 2973 (m), 2931 (m), 2871 (m), 1605 (w), 1583 (w), 1542 (s), 1526(s), 1494 (s), 1446 (m), 1392 (w), 1378 (w), 1360 (w), 1319 (w), 1268 (m), 1108 (m), 928 (m), 870 (m), 766 (m). MS (m/z): 450,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 408

N(3)-ter-Butil-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-metano-indazol-3-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 23 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (46 µl, 0,33 mmol), reagente BOP (139 mg, 0,31 mmol) e ter-Butilamina (32 mg, 0,45 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 77%). P.F.: 150-154°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,53-7,43 (m, 1H); 7,03-6,95 (m, 2H); 6,71 (br. s, 1H); 3,22 (d, J = 3,9, 1H); 2,13-2,06 (m, 1H); 1,84-1,76 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,32-1,24 (m, 2H); 0,97, 0,90, 0,78 (3s, 9H). IV (cm⁻¹, KBr): 3402 (s), 3070 (w), 2966 (s), 2873 (m), 1671 (s), 1613 (m), 1549 (m), 1500 (s), 1472 (w), 1448 (m), 1390 (m), 1364 (m), 1322 (m), 1268 (s), 1219 (m), 1139 (s), 1116 (m), 1090 (m), 1018 (m), 961 (m), 861 (m), 846 (m). MS (m/z): 388,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 409

Metil (2R)-2-[1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamido]-2-feniletanoato:

- 5 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 23 (300 mg, 0,90 mmol), DMF (4,0 ml), Et₃N (284 µl, 0,33 mmol), reagente BOP (418 mg, 0,94 mmol) e metil éster hidrocloreto de (R)-(-)-2-fenilglicina (272 mg, 1,35 mmol) forneceram o composto do título (290 mg, 67%).
- 10 P.F.: 107-109°C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8,42-8,36 (m, 1H); 7,78-7,72 (m, 1H); 7,63-7,56 (m, 1H); 7,44-7,28 (m, 6H); 5,64 (d, J = 7,5, 1H); 3,65, 3,64 (2s, 3H); 3,03 (br. s, 1H); 2,12-2,02 (m, 1H); 1,84-1,76 (m, 1H);
- 15 1,26-1,20 (m, 1H); 1,12-1,00 (m, 1H); 0,91, 0,88 (2s, 6H); 0,74, 0,70 (2s, 3H). MS (m/z): 480,24 ([M+H]⁺).

Exemplo 410

N(3)-[(1R)-2-Hidroxi-1-feniletíl]-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida

20

- O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 192. Exemplo 409 (170 mg, 0,34 mmol), TF (3 ml) e LiBH₄ (15 mg, 0,68 mmol) forneceram o composto do título (120 mg, 75%). P.F.: 68-70°C.
- 25 ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,52-7,42 (m, 1H); 7,40-7,30 (m, 6H); 7,04-6,94 (m, 2H); 5,26-5,16 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H); 3,20 (d, J = 3,6, 1H); 3,02 (br. s, 1H); 2,13-2,06 (m, 1H); 1,84-1,76 (m, 1H); 1,34-1,20 (m, 2H); 0,98, 0,91 (2s, 6H); 0,79, 0,76 (2s, 3H). MS (m/z):
- 30 452,17 (M+H⁺).

Exemplo 411

(4S,7R)-N(3)-ter-Butil-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-metano-indazol-3-carboxamida

- 35 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 23 (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (45 µl, 0,33

mmol), reagente BOP (139 mg, 0,31 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (47 μ l, 0,45 mmol) forneceram o composto do título (65 mg, 56%). P.F.: 173-175°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,54-7,44 (m, 1H); 7,04-6,94 (m, 2H);
 5 6,73 (br. s, 1H); 3,22 (d, J = 3,6, 1H); 2,13-2,06 (m, 1H); 1,85-1,76 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,33-1,24 (m, 2H); 0,97, 0,90, 0,78 (3s, 9H).

Exemplo 501

N(12)-Benzil-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-
 10 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7},0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 24 (90 mg, 0,23 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (36 μ l, 0,26
 15 mmol), reagente BOP (103 mg, 0,23 mmol) e benzilamina (25 μ l, 0,23 mmol) produziram o composto do título (40 mg, 33%). P.F.: 164-166°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,60 (s, 1H); 7,40-7,22 (m, 8H); 7,20 - 7,00 (m, 4 H); 5,06 (s, 1H); 4,60 (d, J = 6,3, 2H); 4,28 (s, 1H); 2,00-
 20 1,70 (m, 4H). MS (m/z): 474,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 502

N(12)-Piperidino-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7},0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida
 25 O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 24 (90 mg, 0,23 mmol), DMF (1,0 ml), Et_3N (36 μ l, 0,26 mmol), reagente BOP (105 mg, 0,24 mmol) e 1-aminopiperidina (26 μ l, 0,23 mmol) produziram o composto
 30 do título (40 mg, 37%). P.F.: 164-166°C. ^1H -RMN (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7,61 (s, 1H); 7,44-7,32 (m, 3H); 7,16 - 7,05 (m, 4 H); 5,02 (s, 1H); 4,27 (s, 1H); 2,83 (br. s, 4H); 2,20-1,70 (m, 8H); 1,41 (br. s, 2H). IV (cm^{-1} , KBr): 2934 (s), 2854 (m), 1648 (s), 1551 (m), 1509 (s), 1488
 35 (s), 1441 (s), 1381 (m), 1355 (m), 1342 (m), 1146 (m), 1097 (m), 1070 (m), 898 (m), 818 (w). MS (m/z): 467,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 503

Hidrocloreto de N(12)-Piperidino -10-(2,4-diclorofenil)-
10,11-diazatetraciclo^[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-
2,4,6,9(13),11-pentaeno-12- carboxamida

- 5 Uma solução do Exemplo 502 (250 mg, 0,53 mmol) em éter (5 ml) foi tratada com éter saturado com HCl (10 ml) e mantida a TA por 1 hora e o sólido precipitado foi concentrado para produzir o composto do título (200 mg, 74%). P.F.: 100-110°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz):
10 7,61 (s, 1H); 7,58 (br. s, 1H); 7,41 (s, 2H); 7,33 (d, J = 7,5, 1H); 7,15-7,00 (m, 3H); 5,03 (br. s, 1H); 4,27 (br. s, 1H); 2,86 (br. s, 4H); 1,80-1,70 (m, 8H); 1,43 (br. s, 2H).

Exemplo 504

- 15 N(12)-[(N'-Ciclohexil-N'-metil)amino]-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo^[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

- O composto do título foi sintetizado por um procedimento
20 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 24 (100 mg, 0,26 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (121 mg, 0,27 mmol) e N-ciclohexil-N-metil hidrazina (37 mg, 0,29 mmol) para proporcionar o composto do título (70 mg, 55%). P.F.: 127-132°C. ¹H-RMN
25 (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,62 (s, 1H); 7,52 (br. s, 1H); 7,42-7,20 (m, 3H); 7,20-7,00 (m, 3H); 5,05 (s, 1H); 4,28 (s, 1H); 2,69 (s, 3H); 2,82-2,55 (m, 1H); 1,96 (br. s, 2H); 1,88-1,70 (m, 6H); 1,40-1,00 (m, 6H). IV (cm⁻¹, KBr): 3422 (s), 2930 (s), 2854 (s), 1667 (s), 1508 (s),
30 1474 (s), 1381 (m), 1354 (m), 1280 (m), 1248 (w), 1134 (m), 1118 (m), 1083 (m), 1012 (m), 815 (m). MS (m/z): 495,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 505

- N(12)-{N'-[(2,4-Diclorofenil)-N'-metil]amino}-10-(2,4-
35 diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo^[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 24 (100 mg, 0,26 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (40 µl, 0,29 mmol), reagente BOP (120 mg, 0,27 mmol) e N-(2,4-diclorofenil)-N-metilhidrazina (88 mg, 0,46 mmol) para proporcionar o composto do título (80 mg, 55%). P.F.: 220-223°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,82 (s, 1H); 7,61 (d, J = 1,2, 1H); 7,42-7,24 (m, 6 H); 7,15- 7,05 (m, 3H); 4,94 (s, 1H); 4,28 (s, 1H); 3,33 (s, 3H); 1,79-1,69 (m, 4H). IV (cm⁻¹, KBr): 3376 (s), 3005 (w), 2964 (m), 2867 (m), 1682 (s), 1546 (m), 1500 (s), 1471 (s), 1352 (m), 1271 (m), 1241 (m), 1116 (m), 1100 (m), 811 (m), 759 (m). MS (m/z) 556,9 ([M+H]⁺).

Exemplo 506

N(12)-(Adamantan-1-il)-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7},0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 24 (100 mg, 0,26 mmol), DMF (1 ml), Et₃N (40 µl, 0,28 mmol), reagente BOP (121 mg, 0,27 mmol) e 1-adamantilamina (43 mg, 0,28 mmol) forneceram o composto do título (80 mg, 59%). P.F.: 120-124°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,60 (s, 1H); 7,46-7,31 (m, 3H); 7,20-6,99 (m, 3H); 6,59 (br. s 3H); 5,04 (br. s, 1H); 4,26 (br. s, 1H); 2,12 (br. s, 9H); 1,90-1,54 (m, 10H). IV (cm⁻¹, KBr): 3396 (m), 2906 (s), 2849 (s), 1670 (s), 1548 (s), 1537 (s), 1508 (s), 1483 (s), 1457 (m), 1356 (m), 1279 (w), 1167 (m), 1072 (m), 818 (m). MS (m/z): 540.2 (100, [M+Na]⁺), 518,2 (25, [M+H]⁺).

Exemplo 507

N12-(1,3,3-Trimetilbiciclo[2,2,1]hepta-2-il)-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7},0^{9,13}]pentadeca-2(7),3,5,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

24 (100 mg, 0,26 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (40 µl, 0,28 mmol), reagente BOP (120 mg, 0,27 mmol) e 1S, 2endo-amino-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]heptano (43 mg, 0,28 mmol) forneceram o composto do título (95 mg, 70%). P.F.: 82-85°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,60 (br., s, 1H), 7,43-7,07 (m, 6H); 6,92 (d, J = 7,8, 1H); 5,04 (br. s, 1H); 4,29 (br. s, 1H); 3,77 (br. s, 1H); 1,92-1,58 (m, 8H); 1,42-0,76 (m, 12H).

Exemplo 508

10 N12-(1-Metil-1-feniletil)-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 15 24 (100 mg, 0,26 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (41 µl, 0,28 mmol), reagente BOP (120 mg, 0,27 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (56 mg, 0,41 mmol) forneceram o composto do título (70 mg, 53%). P.F.: 190°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,61 (br. s, 1H); 7,45-7,05 (m, 12H); 4,98 (br. s, 1H); 4,26 (br. s, 1H); 1,80 (s, 3H); 20 1,77 (s, 3H); 1,75-1,58 (m, 4H).

Exemplo 509

N12-(1-Metil-1-feniletil)-10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 25 (100 mg, 0,28 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (44 µl, 0,31 mmol), reagente BOP (131 mg, 0,29 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (58 mg, 0,42 mmol) forneceram o composto do título (78 mg, 58%). P.F.: 175-178 °C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,64-7,54 (m, 1H); 7,43 (d, J = 7,5, 2H); 7,35-7,02 (m, 10H); 4,98 (br. s, 1H); 4,35 (br. s, 1H); 1,81, 1,77 (2s, 6H); 1,80-1,68 (m, 4H). IV (cm⁻¹, 30 KBr): 3403 (s), 3077 (m), 2961 (m), 2973 (m), 1665 (s), 1609 (m), 1526 (s), 1493 (s), 1471 (m), 1446 (m), 1383 35 (w), 1361 (w), 1328 (w), 1269 (m), 1256 (m), 1160 (m),

1146 (m), 1095 (m), 846 (m), 758 (m), 699 (m). MS (m/z): 470,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 601

N(12)-Benzil-16-(4-clorofenil)-10-(2,4-diclorofenil)-

5 15,17-dioxo-10,11,16-

triazapentaciclo[6,5,5,0^{2,7},0^{9,13},0^{14,18}]octadeca-

2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

10 26 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (49 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (130 mg, 0,29 mmol) e α,α-dimetilbenzilamina (47 mg, 0,35 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 67%). P.F.: 84-87°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,92-7,79 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 15 1H); 7,41-7,15 (m, 8H); 6,98-6,90 (m, 2H); 4,43 (br. s, 1H); 4,36 (s, 1H); 2,88 (d, J = 7,8, 1H); 2,70 (d, J = 7,5, 1H); 1,66,1,64 (2s, 6H); IV (cm⁻¹, KBr): 3404 (m), 2974 (w), 2933 (w), 2867 (w), 1679 (s), 1608 (w), 1522 (s), 1507 (m), 1447 (m), 1382 (w), 1362 (w), 1347 (w), 20 1270 (m), 1257 (m), 1209 (m), 1133 (m), 1029 (w), 1006 (w), 965 (m), 847 (m), 786 (w), 761 (m). MS (m/z): 456,2 [M+H]⁺; 338,1 (100).

Exemplo 602

N(12)-Piperidino-16-(4-clorofenil)-10-(2,4-diclorofenil)-

25 15,17-dioxo-10,11,16-

triazapentaciclo[6,5,5,0^{2,7},0^{9,13},0^{14,18}]octadeca-

2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário

30 26 (100 mg, 0,18 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (30 µl, 0,20 mmol), reagente BOP (85 mg, 0,19 mmol) e 1-aminopiperidina (22 µl, 0,20 mmol) proporcionaram o composto do título (35 mg, 31%). P.F.: 150°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,66 (s, 1H); 7,60 (br. s, 1H); 35 7,46-7,40 (m, 3H); 7,26 - 7,17 (m, 5H); 6,44 (d, J = 8,4, 2H); 5,58 (d, J = 3,3, 1H); 4,81 (d, J = 3,3, 1H); 3,58 (dd, J = 8,4, 3,3, 1H); 3,46 (dd, J = 8,1, 3,3, 1H); 2,89-

1,20 (m, 10H). IV (cm^{-1} , KBr): MS (m/z): 646,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 701

N12-Benzil-10-(2,4-difluorofenil)-10,11-

diazatetraciclo[6,5,1,0^{2,7},0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-

5 pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 27 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (49 μl , 0,35 mmol), reagente BOP (130 mg, 0,29 mmol) e benzil amina
10 (32 μl , 0,29 mmol) forneceram o composto do título (90 mg, 71%). P.F.: 65-67°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8,70 (br. s, 1H); 7,85-7,75 (m, 1H); 7,65 (t, J = 9,0, 1H); 7,23-7,30 (m, 8H); 6,95 (br. d, J = 2,9, 2H); 4,39-4,47 (m, 4H); 2,89 (d, J = 7,5, 1H); 2,73 (d, J = 7,5,
15 1H). IV (cm^{-1} , KBr): 3404 (m), 3063 (w), 2974 (w), 2933 (w), 2867 (w), 1679 (s), 1608 (w), 1522 (s), 1507 (s), 1447 (m), 1382 (w), 1362 (w), 1347 (w), 1270 (m), 1257 (m), 1209 (m), 1133 (m), 965 (m), 847 (w), 761 (m). MS (m/z): 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Exemplo 702

N(12)-ter-Butil-10-(2,4-difluorofenil)-10,11-

diazatetraciclo[6,5,1,0^{2,7},0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-

pentaeno-12-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento
25 similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 27 (100 mg, 0,29 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (49 μl , 0,35 mmol), reagente BOP (143 mg, 0,32 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (31 μl , 0,29 mmol) forneceram o composto do título (91 mg, 78%). P.F.: 59°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300
30 MHz): 7,72-7,62 (m, 1H); 7,41 (d, J = 5,7, 1H); 7,32-7,26 (m, 1H); 7,07-6,92 (m, 4H); 6,65 (br. s, 1H); 4,62 (br. s, 1H); 4,29 (br. s, 1H); 2,96 (d, J = 7,5, 1H); 2,82 (d, J = 7,5, 1H); 1,43 (s, 9H).

Exemplo 801

35 N5-(ter-Butil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-

diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxamida

O composto do título foi sintetizado por um procedimento

similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 28 (100 mg, 0,32 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,35 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e 2-amino-2-metilpropano (34 µl, 0,32 mmol) forneceram o composto do título (96 mg, 81%). P.F.: 105-108°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,62-7,54 (m, 1H); 7,08-6,99 (m, 2H); 6,82 (br. s, 1H); 3,83 (br. s, 1H); 3,11 (br. s, 1H); 1,75 (d, J = 6,6, 4H); 1,52-1,26 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).

Exemplo 802

10 N(5)-(ter-Pentil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxamida
O composto do título foi sintetizado por um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 101. Intermediário 28 (100 mg, 0,32 mmol), DMF (1,0 ml), Et₃N (54 µl, 0,39 mmol), reagente BOP (159 mg, 0,36 mmol) e ter-amil amina (38 µl, 0,32 mmol) forneceram o composto do título (81 mg, 66%). P.F.: 102-105°C. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7,66-7,54 (m, 1H); 7,10-6,96 (m, 2H); 6,74 (br. s, 1H); 3,82 (br. s, 1H); 3,13 (br. s, 1H); 1,89-1,70 (m, 6H);
20 1,42 (s, 6H); 1,48-1,43 (m, 2H); 1,30-1,20 (m, 2H); 0,92 (t, J = 7,2, 3H). MS (m/z): 374,1 ([M+H]⁺).

Protocolos

I. Protocolo *in vitro* para ligação de receptor CB1 de rato usando membrana do cérebro

25 Neste ensaio, [³H]SR141716A (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-(1-piperidil)pirazol-3-carboxamida) foi usada para ligar o receptor CB1 presente em uma preparação de membrana de cérebro de rato que pode ser deslocado por ligantes não marcados tendo afinidade
30 com o receptor CB1.

O ensaio foi executado de acordo com o método modificado de Thomas e outros, 1998 (JPET 285: 285-292). A mistura da reação total (250 ml) continha tamponador Tris-BSA (Tris 50 mM, pH 7,4 com BSA a 1,5%) ou SR141716A não
35 marcado (1 mM) ou amostras de teste (1 mM), [³H]SR141716A (2 nM) e 100 mg de membrana de cérebro de rato. A ligação não específica foi definida por 1 mM de SR141716A. A

mistura do ensaio foi incubada a 37°C por 1 hora. A reação foi então interrompida por filtração rápida sob vácuo usando placa de micro filtro Whatman GF/B-96. Um coquetel de cintilação foi adicionado e contagens radioativas foram medidas usando um contator de cintilação Topcount beta.

As diluições standard e de amostra de teste foram produzidas em um tamponador de ensaio contendo ou etanol ou DMSO em uma concentração final de 1%.

O deslocamento porcentual (%) por um ligante de teste foi calculado comparando os valores limite específicos. Os resultados do ensaio são mostrados na Tabela II abaixo.

Neste ensaio, [³H]-CP-55.940 ((-)-3-[2-hidroxil-4-(1,1-dimetilheptil)-fenil]-4-[3-hidroxiopropil]cilohexan-1-ol)

foi usado como o rádioligante para ligar receptores CB1 humanos expressos na membrana a partir de células CHO (a linha de células nCB1-CHO foi gerada no próprio laboratório) que pode ser deslocado por ligantes não marcados tendo afinidade com o receptor CB1.

O ensaio foi executado de acordo com o método modificado de Ross e outros, 1999 (Br. J. Pharmacol. 128, 735-743). A reação foi preparada em um volume total de 200 µl em placas filtro Millipore GFB (Glass Fibre-B [Fibra de Vidro B]) pré-revestidas com PEI (Poli(etilenoimina))

(0,2%). Matérias-primas de 1 mM de compostos de teste foram preparadas em DMSO e testadas em uma concentração final de 300 mM. A ligação não específica foi determinada por CP-55.940 0,5 µM. A mistura da reação total continha tamponador Tris-BSA (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4 com BSA a 0,1%), CP-55.940 não marcado (0,5 µM) ou amostras de teste, [³H]-CP-55.940 k(0,75 nM) e 50 µg de preparação de receptor CB1 humano. A mistura do ensaio (com ou sem o composto de teste) foi incubada a 37°C por 1 hora. A reação foi interrompida por filtração rápida sob vácuo e a radioatividade sobre os filtros foi medida por contagem de cintilação líquida. Os resultados do ensaio são mostrados na Tabela II abaixo.

III. Protocolo in vitro para ligação de receptor CB2 de rato usando membrana do baço

Neste ensaio, [³H]CP55.940 foi usado para ligar o receptor CB2 presente em uma preparação de membrana do baço de rato que pode ser deslocado por ligantes não marcados tendo afinidade com o receptor CB2.

O ensaio foi executado de acordo com o método modificado de Rinaldi-Carmona e outros, 1998 (JPET 284: 644-650). A mistura da reação total (250 µl) continha tamponador Tris-BSA (Tris 50 mM, pH 7,4 com BSA a 1,5%) ou SR144528 não marcado (N-[(1S)-endo-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-5-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(4-metil-benzil)-pirazol-3-carboxamida]) (1 mM) ou amostras de teste (300 nM), [³H]CP55.940 (1 nM) e 100 mg de membrana de cérebro de rato. A ligação não específica foi definida por 1 mM de SR144528. A mistura do ensaio foi incubada a 37°C por 1 hora. A reação foi então interrompida por filtração rápida sob vácuo usando uma placa de micro filtro Whatman GF/B-96. Um coquetel de cintilação foi adicionado e contagens radioativas foram medidas usando um contador de cintilação Topcount beta. As diluições standard e da amostra de teste foram produzidas em um tamponador de ensaio contendo ou etanol ou DMSO em uma concentração final de 1%.

O deslocamento percentual (%) por um ligante de teste foi calculado comparando os valores limites específicos. Os resultados do ensaio são mostrados na Tabela II abaixo.

IV. Protocolo para ensaio in vitro usando membranas de hCB2-CHO:

Neste ensaio, [³H]-CP-55.940 foi usado como o radioligante para ligar receptor CB2 humano expresso nas membranas de células CHO (a linha de células hCB2-CHO foi gerada no próprio laboratório) que pode ser deslocado por ligantes não marcados tendo afinidade com o receptor CB2.

O ensaio foi executado de acordo com o método modificado de Ross e outros, 1999 (Br. J. Pharmacol. 128, 735-743). A reação foi preparada em um volume total de 200 µl em

placas de filtro Millipore GFB pré-revestidas com PEI (0,2%). Matérias-primas de 1 mM de compostos de teste foram preparadas em DMSO e testadas em uma concentração final de 300 nM. A ligação não específica foi determinada por CP-55.940 a 0,5 μ M. A mistura da reação total continha tamponador Tris-BSA (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4 com BSA a 0,1%), CP-55.940 não marcado (0,5 μ M) ou amostras de teste. [3H]-CP-55.940 (0,75 nM) e 25-50 μ g de preparação de receptor CB2 humano. A mistura do ensaio (com ou sem o composto de teste) foi incubada a 30°C por 1 hora. A reação foi interrompida por filtração rápida sob vácuo e a radioatividade nos filtros foi medida por contagem de cintilação líquida.

O deslocamento percentual (%) por um ligante de teste foi calculado comparando os valores limite específicos. Os resultados do ensaio são mostrados na Tabela II abaixo.

V. Modelo de hiperalgesia neuropática - Ligação do nervo ciático parcial (modelo de Seltzer)

Este protocolo foi executado com o composto do Exemplo 294 em 0,01, 0,1, 0,3, e 1 mg/kg (I.P.), e gabapentina a 100 mg/kg (I.P.) para avaliar a capacidade do composto do Exemplo 294 em reduzir hiperalgesia neuropática. O método de Seltzer também é geralmente descrito em Seltzer e outros, Pain [Dor] 1990, 43: 205-18.

1. Os ratos foram anestesiados usando cetamina/xilazina (40/5 mg/kg/ml, i.p.). Após a indução de anestesia, a coxa esquerda foi raspada e limpa.

2. O nervo ciático esquerdo foi exposto no nível médio da coxa através de uma pequena incisão.

3. O nervo foi destacado do tecido muscular aderente.

4. Metade da espessura do nervo foi firmemente ligada logo após a bifurcação do nervo ciático comum usando suturas de seda 7.0.

5. O ferimento foi fechado com suturas do músculo e da pele e povidona foi aplicada.

6. Os animais foram deixados a se recuperar por 12 a 15 dias pós-ligação.

7. Hiperálgia mecânica foi examinada no modelo de dor neuropática de rato, usando a técnica de pressão da pata (Analgesímetro de Ugo Basile, Cat. N° 37215, Comerio, Itália).

5 8. Os limites de remoção da pata foram registrados para as patas posteriores tanto ipsilateral quanto contralateral antes (pré-dose) e 0,5 e 1 hora após administração do fármaco ou veículo (pós-dose).

9. O corte foi definido em pressão de 150 g e o ponto final foi tomado como remoção da pata ou vocalização.

Análise dos dados:

Os valores da latência limite de remoção (natural, pré-dose e pós-dose) são representados com média $\pm$ SEM. Veja Walker KM, Urban LA, Medhurst SJ, Patel S, Panesar M, Fox
15 AJ e McIntyre P., "The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain" [A capsazepina antagonista VR1 inverte a hiperálgia mecânica em modelos de dor inflamatória e neuropática], J. Pharmacol.
20 Expt. Ther. 304: 56-62, 2003. A inversão percentual de hiperálgia mecânica neuropática foi calculada a partir dos valores de latência limite de remoção de acordo com a seguinte fórmula:

Inversão % = [(pós-dose Ipsilateral - pré-dose Ipsilateral) / (pré-dose Contralateral - pré-dose Ipsilateral)] x 100%

Análises estatísticas dos dados foram executadas sobre os valores de inversão percentual por ANOVA de sentido único seguida por teste de Tukey post hoc usando software
30 GraphPad Prism.

Os resultados são mostrados na figura 1. 1 mg/kg de composto do Exemplo 294 inverteu significativamente hiperálgia neuropática neste modelo.

VI. Injúria por constrição crônica (CCI) para Modelo do Nervo Ciático (Modelo CCI)

35 Este protocolo foi executado com o composto do Exemplo 294 a 0,1 mg/kg (p.o.) e gabapentina a 100 mg/kg (i.p.)

para avaliar a capacidade do composto do Exemplo 294 em reduzir hiperalgesia neuropática. Este método também é geralmente descrito em Miletic G e Miletic V, "Long-term changes in sciatic-evoked A-fiber dorsal horn field potentials accompany loose ligation of the sciatic nerve in rats" [Mudanças de longo prazo em potenciais de campo da ponta dorsal de fibra A provocadas pelo ciático acompanham a ligação frouxa do nervo ciático em ratos", Pain [Dor] 84: 353-359, 2000.

10 1. Os ratos foram anestesiados usando cetamina/xilazina (40/5 mg/kg/ml, i.p.). Após a indução de anestesia, a coxa esquerda foi raspada e limpa.

2. O nervo ciático esquerdo foi exposto no nível médio da coxa através de uma pequena incisão.

15 3. O nervo foi destacado do tecido muscular aderente.

4. Quatro ligaduras frouxas de tripa crômica Ethicon 4-0 (Johnson & Johnson) em espaço de 1 mm foram colocadas ao redor do nervo após a bifurcação do nervo ciático comum.

5. O ferimento foi fechado com suturas do músculo e da pele e povidona foi aplicada.

20 6. Os animais foram usados para experimento após 7 dias da ligação.

7. Hiperalgesia mecânica foi examinada no modelo de dor neuropática de rato, usando a técnica de pressão da pata (Analgesímetro de Ugo Basile, Cat. N° 37215, Comerio, Itália).

8. Os limites de remoção da pata foram registrados para as patas posteriores tanto ipsilateral quanto contralateral antes (pré-dose) e 0,5 e 1 hora após administração do fármaco ou veículo (pós-dose).

30 9. O corte foi definido em pressão de 150 g e o ponto final foi tomado como remoção da pata ou vocalização.

A análise dos dados foi executada como descrito no protocolo V. Os resultados são mostrados na figura 2.

35 VII. Teste de analgesia Tail-Flick em camundongos

A latência Tail-Flick (basal) foi medida em camundongos naturais a 55°C tratados com veículo, WIN 55212-2 (um

agonista de receptor CB1) (3 mg/kg i.p.), ou Exemplo 294 (0,3, 1, ou 3 mg/kg i.p.) usando um banho de água (Julabo, Alemanha). Veja Murielle J., Arnone M, Finance O., Soubrie P., e Le'Fur G., "SR147778 (5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-N-(1-peperidinil)-1H-pirazol-3-carboxamida), A New Potent and Selective Antagonist of the CB1 Cannabinoid Receptor: Biochemical and Pharmacological Characterization" [SR147778 (5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-N-(1-peperidinil)-1H-pirazol-3-carboxamida), Um novo potente e seletivo antagonista do receptor canabinóide CB1: Caracterização bioquímica e farmacológica", J. Pharmacol. exp. Ther., 310: 905-914, 2004. Aos camundongos foram dadas injeções intraperitoneais (i.p.) de veículo, fármaco standard ou de teste. A analgesia foi avaliada medindo a latência (reação) Tail-Flick em 1, 3, 6, 12, e 18 horas pós-dosagem. A latência da remoção foi definida em 10 segundos e o ponto final foi tomado como a resposta Tail-Flick da cauda.

20 Análise dos dados

Os valores da latência Tail-Flick (basal e reação) foram representados como média $\pm$ SEM. A analgesia máxima (% MPE) foi calculada de acordo com a seguinte fórmula:
 Efeito analgésico máximo possível % = [(latência da
 25 reação - latencia basal) / (latência de Remoção - latência basal)] x 100

Análises dos dados foram executadas sobre os valores MPE percentuais por um ANOVA de sentido único seguido por teste de Tukey *post hoc*. Os resultados são mostrados na
 30 figura 3.

VIII. Protocolo para ensaio de ligação de GTPyS (ensaio funcional de CB1 em membrana cerebelar de rato)

Neste ensaio de ligação de GTPyS, as ligações total, basal e não específica foram determinadas. Veja Griffin
 35 G., Atkinson P.J., Showalter V.M., Martin B.R. e Abood M.E., "Evaluation of cannabinoid receptor agonists and antagonists using the Guanosine-5'-O-(3-(³⁵S)tio)-

triphosphate binding assay in rat cerebellar membranes" [Avaliação de agonistas e antagonistas de receptores de canabinóides usando o ensaio de ligação de Guanosina-5'-O-(3-(³⁵S)tio)-trifosfato em membranas cerebelares de ratos], J. Pharmacol Exp Ther 285: 553-560, 1998. Três poços para ligação total, três poços para ligação basal, e três poços para ligação não específica em concentração de 0,2 nM de radioligante foram usados. A ligação basal foi definida por GDP 50 µM (difosfato de guanosina) e a

10 ligação não específica foi definida por GTPγS não marcado 10 µM. 10 µg de membrana de cerebello de ratos, 50 µM de GDP, WIN-55212-2 ou composto de teste (1 µM ou 300 nM), GTPγS não marcado 10 µM, e 0,2 nM de [³⁵S]GRPγS foram adicionados em uma placa de 96 poços e o volume final da

15 mistura da reação foi produzido com tamponador GTPγS (Tris 50 mM, anidro 3 mM, EGTA 0,2 mM e NaCl pH 7,4) para 200 µl. As placas foram incubadas a 30°C por 1 hora. Então a reação foi interrompida por filtração usando uma placa de microfiltro Whatman GF/B-96. Três lavagens foram

20 dadas usando Tris-HCl. A radioatividade ligada à membrana do cérebro ficou retida nos discos do filtro ao qual fluido de cintilação foi adicionado (Microscint OS). Então as placas foram lidas quanto às contagens de radioatividade usando um Contador de Cintilação Líquida

25 Beta (Packard Instruments, IL, EUA).

A membrana de cérebro cerebelar foi preparada como segue:

1. Sacrifício do rato e retirada de todo o cérebro e separação do cerebello tão rápido quanto possível e mantê-lo em gelo.
- 30 2. Tomar o peso do cerebello e homogenizar em 30 ml de tamponador homogenizante (Tris-HCl 50 mM contendo EDTA 1 mM e sucrose a 5%, pH 7,5) usando homogenizador em condição fria.
3. Centrifugar o cerebello homogenizado a 18.000 rpm
- 35 (38000 g) por 15 min a 4°C.
4. Re-suspender o pellet em 5 ml de Tris-HCL 50 mM contendo EDTA 1 mM e mantê-lo no gelo por 30 min.

5. Passar a membrana através de seringa de insulina para garantir a suspensão uniforme.

6. Centrifugar a membrana a 18.000 rpm a 4°C por 20 min.

7. Reconstituir o pellet em 3 ml de tamponador GTPγS e
5 estimar a proteína por ensaio de BCA e armazenar a membrana em alíquotas de 1000 μg de proteína.

Ensaio de seleção de atividade de agonista e antagonista de CB1

Os compostos de teste foram selecionados em uma
10 concentração final de 1 μM ou 300 nM na ausência e presença de 1 μM de WIN 55.212-2 da mesma maneira como descrita no ensaio de ligação de GTPγS.

Um agonista estimulará a ligação de GTPγS sobre o basal.

Um antagonista inibirá o WIN-55212-2 (agonista de CB1) e
15 induzirá a estimulação de ligação de GTPγS sem alterar significativamente a ligação basal.

Um agonista inverso diminuirá a ligação de GTPγS basal e/ou produzirá mais que 100% de inibição da estimulação induzida pelo agonista (WIN-55212-2).

20 Um agonista parcial produz somente a estimulação parcial sobre basal e também inibe parcialmente a estimulação de agonista (WIN-55212-2) de ligação de GTPγS.

Análise dos dados

A estimulação porcentual de ligação de GTPγS para cada
25 composto de teste em concentração de 1 μM ou 300 nM na ausência e presença de WIN 55-221-2 1 μM foi calculada comparando-a com valores limite específicos basais (ligação basal - ligação não específica).

Os resultados são mostrados na Tabela III abaixo.

30 IX. Ensaio para determinar atividade de agonista e antagonista para receptores CB1 e CB2

1. Antagonismo de receptores CB1/CB2 expresso em células CHO

Células h-CB1/CHO ou h-CB2/CHO foram desenvolvidas em
35 meio F12 DMEM da HAM (Sigma) com 10% de FBS (Hyclone), solução de penicilina-estreptomicina a 1% e 400 μg/ml de G418 (Sigma). 5000 células foram alimentadas por poço em

uma placa de 96 poços e incubadas por 24 horas a 37°C em CO₂ a 5%. No dia do ensaio, as células foram lavadas com tamponador Krebs aquecido contendo BSA (FAF) livre de ácidos graxos a 0,1% (Sigma) e re-suspensas no mesmo
5 tamponador contendo IBMX 1 mM. O antagonista de teste ou composto de referência (Am 251 (1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-iodofenil)-4-metil-N-(1-piperidil)pirazol-3-carboxamida) para CB1 e SR 144528 para CB2) diluído em FAFBSA + IBMX + tamponador Krebs foi adicionado às
10 células e incubadas por 10 minutos a temperatura ambiente. CP 55.940 (concentração final de 30 nM para teste de CB1 e 10 nM do mesmo para teste de CB2) foi adicionado às células seguido por forskolin (concentração final de 10 µM) e incubadas por 30 minutos a temperatura
15 ambiente. No final da incubação, as células foram lisadas usando reagente de lisis do kit de estimativa cAMP e cAMP foi quantificado pelo método de quimioluminescência descrito nas instruções do fabricante (DiscoverX). Os valores de EC₅₀ foram calculados a partir de curvas de
20 respostas às doses por análise de regressão não linear usando software PRISM.

2. Agonismo de receptores CB1/CB2 expresso em células CHO
Células hCB1/CHO ou h-CB2/CHO foram desenvolvidas em meio F12 DMEM da HAM (Sigma) com 10 % de FBS (Hyclone),
25 solução de penicilina-estreptomicina a 1% e 400 µg/ml de G418 (Sigma). 5000 células foram alimentadas por poço em uma placa de 96 poços e incubadas por 24 horas a 37°C em 5% de CO₂. No dia da avaliação, as células foram lavadas com Tamponador Krebs aquecido contendo BSA (FAF) livre de
30 ácidos graxos a 0,1% (Sigma) e re-suspensas no mesmo tamponador contendo IBMX 1 mM. O composto de teste ou CP 55.940 como composto de referência (concentração final de 30 nM para teste de CB1 e 10 nM do mesmo para teste de CB2) diluído em FFB + IBMX + tamponador Krebs foi
35 adicionado às células seguido por adição de forskolin (concentração final de 10 µM) e incubado por 30 minutos a temperatura ambiente. No final da incubação, as células

foram lisadas usando reagente de lisis do kit de estimativa cAMP e cAMP foi quantificado pelo método de químioluminescência descrito nas instruções do fabricante (DiscoverRX). Os valores de EC_{50} foram calculados a partir das curvas de respostas às doses por análise de regressão não linear usando software PRISM. Os resultados são mostrados na Tabela IV abaixo.

Tabela II

Exemplo n°	Deslocamento %			
	Protocolo I	Protocolo II	Protocolo III	Protocolo IV
101	28.8	5.75	--	0
102	27.3	18.56	--	0.74
103	22.2	0	--	6.99
104	--	5.41	--	20.24
105	--	15.03	--	22.35
106	78.6	15.07	--	75.06
107	97.4	82.49@1	--	--
108	82.5	23.19	--	37.15
109	--	8.36	--	63.05
110	--	37.69	--	60.7
111	110.6	32.19	--	--
112	59.9	25.76	--	--
113	55.9	27.70	--	17.02
114	--	25.27	--	31.67
115	--	39.62	--	--
116	24.9	1.85	--	--
117	--	80.08	59.8	--
118	--	45.43	--	61.23
119	--	89.21	85.2	--
120	30.4	15.43	--	9.18
121	65.4	3.01	--	29.8
122*	66.4	80.08	--	--
123	89.0	--	--	47.63
124	80.1	66.41	--	--
125	52.7	22.07	--	5.04
126	118.0	--	--	--
127	85.3	--	--	--
128	83	37.28	--	--
129	65.2	19.78	--	62.85
130	60.6	12.32	--	--
131	85.2	22.78	--	10.84
132	64.5	16.09	--	3.94
133	59.7	65.9@1	--	--
134	89.6	63.68	--	--

135	20.5	10.05	--	6.48
136	31.3	1.01	--	15.44
137	76.7	50.75	--	--
138	--	79.4	--	67.99
139	62.4	--	--	--
140	50.4	57.85	--	15.79
141	17	--	--	--
142	25	--	--	9.86
143	102.2	81.7	--	--
144	--	40.13	---	69.24
145	--	54.01	--	75.88
146	--	60.51	--	68.16
147	--	39.9	--	37.14
148	--	75.56	--	79.21
149	--	82.67	--	--
150	--	78.72	--	--
151	--	92.43	--	69.16
152	--	84.24	--	60.26
153	--	96.92	--	99.46
154	--	96.1	--	70.19
155	--	96.65	--	72.38
156	--	86.37	--	89.29
157	--	84.84	--	88.5
158	--	70.12	--	95.4
158a	--	--	--	94.62
159	--	81.31	--	97.65
160	10.0	7.32	--	20.75
161	27.9	22.54	--	39.35
162	38.9	9.52	--	33.8
163	--	17.3	--	14.46
164	8.2	19.15	--	13.15
165	14.2	6.64	--	45.27
166	--	8.7@ 1	--	18.16
167	61.3	44.72	--	24.59
168	37	11.47	--	--
169	19	29.65	--	--
170	40.0	29.49	--	27.16
171	0	19.37	--	0.56
172	59.2	--	--	25.11
173	67.1	--	--	--
174	76.4	21.69	--	22.53
175	66	25.7	--	18.48
176	65.6	39.34	--	30.48
177	75.6	--	--	15.26
178	47	--	--	6.04
179	48	30.88	--	18.21
180	40.6	28.65	--	13.19

181	16.4	--	--	--
182	39.9	19.35	--	12.78
183	45.9	17.24	--	18.23
184	41	3.24	--	8.76
185	--	51.98	--	60.66
186	17.2	16.13	--	59.06
187	6.0	15.66	--	0.7
188	19.5	12.5	--	36.01
189a	7	21.2	--	0.81
189b	3	24.03	--	2.56
190a	--	--	--	0
190b	--	100	--	96.07
191	--	78.71	--	62.18
192	--	--	--	19.12
201	9.0	24.91	--	19.79
202	28.2	16.53	--	70.13
203	-10.4	56.51	--	--
204	-10.3	23.84	--	10.53
205	-12.7	22.27	--	15.93
206	27.4	15.15	--	71.87
207	-1.2	9.39	--	--
208	-1.2	--	--	0
209	23.5	30.35	--	50.52
210	12.6	11.58	--	17.69
211	27.6	19.47	--	80.4
212	68.4	72.25	--	--
213	48.5	17.57	--	71.8
214	10.1	9.01	--	41.3
215	--	1.38	--	--
216	32.2	34.03	--	20.74
217	20.5	38.55	--	10.74
218	29.9	44.41	--	--
219	33.7	59.57	--	--
220	29.5	17.92	--	25.29
221	68.6	0	--	75.66
222	39.4	--	--	15.72
223	52.1	21.5	--	59.5
224	81.6	42.62	--	--
225	31.1	46.8	--	--
226	38.4	72.08	--	--
227	25.3	3.51	--	--
228	16.1	0	--	9.4
229	47.1	0.01	--	24.6
230	87.2	72.54@ 1 μ m	--	--
231	31.9	30.79	--	--
232	49.7	1.15	--	13.76

233	73.2	10.79	--	46.22
234	36.3	3.33	--	10.64
235	46.8	80.94	--	--
236	75.5	55.25	--	--
237	65.6	80.77	--	--
238	73.9	24.52	--	--
239	23.5	8.09	--	77.12
240	1.5	0	--	7.98
241	92.5	87.5	--	--
242	--	84.89	--	--
243	23.5	1.74	--	--
244	--	1.7	--	88.35
245	--	30.82	--	84.79
246	46.0	--	--	30.44
247	--	22.75	--	79.12
248	--	40.11	--	--
249	47.7	--	--	--
250	27.1	6.46	--	27.93
251	42.3	20.93	--	60.18
252	99.8	74.52	--	--
253	63.0	43.16	--	--
254	9.1	--	--	--
255	23.9	--	--	--
256	63.3	7.71	--	--
257	73.5	30.69	--	83.94
258	--	61.78	--	--
259	18.3	2.72	--	33.33
260	84.4	30.22	--	80.22
261	--	34.15	--	--
262	-1.6	21.54	--	32.58
263	69.1	26.73	--	79.04
264	85.6	60.85@ 1 μm	--	--
265	31.6	25.85	--	70.16
266	34.5	23.00	--	61.98
267	90.0	60.43	--	--
268	41.0	74.52	--	--
269	47.7	57.25	--	--
270	-14.6	18.04	--	8.62
271	11.7	17.7	--	45.96
272	-4.5	13.99	--	18.37
273	-5.9	8.94	--	26.25
274	25.7	7.83	--	35.42
275	38.8	7.02	--	72.28
276	25.3	3.97	--	14.11
277	-12.8	5.41	--	22.13
278	--	26.86	--	--

279	62.0	44.84	--	--
280	33.0	40.37	--	--
281	--	--	--	97.11
282	--	--	--	92.31
283	--	58.84	--	94.79
284	13.7	25.15	--	0.9
285	61.9	53.9@1 μ m	--	--
286	--	32.35	--	--
287	--	36.8	--	--
288	--	1.05	--	60.78
289	71.3	40.2	--	--
290	80.3	70.03	--	--
291	--	64.44	--	--
292	--	69.79	--	--
293	--	51.88	--	--
294	110.7	78.08	--	--
295	--	93	--	100
296	--	94.62	--	95.88
297	--	71.92	--	70.29
298	--	28.07	--	11.25
299	--	86.48	--	77.61
300	--	54.93	--	90.14
301	--	82.54	--	82.09
302	--	2.43	--	71.77
303	--	9.41	--	89.67
304	--	--	--	--
305	--	--	--	--
306	--	3.56	--	62.9
307	--	26.11	--	70.32
308	--	91.26	--	86.58
309	--	92.57	--	98.49
310	--	96.75	--	94.25
311	--	69.58	--	94.38
312	--	10.97	--	4.47
313	--	65.99	--	98.17
314	--	23.25	--	64.87
315	--	36.78	--	64.23
316	--	13.83	--	66.65
317	--	--	--	16.92
318	--	--	--	30.99
319	--	88.02	--	86.68
320	--	39.42	--	67.77
321	--	11.78	--	92.91
322	--	16.74	--	43.44
323	--	4.25	--	82.49
324	--	7.23	--	88.53
325	--	50.42	--	99.64

326	--	73.99	--	99.18
327	--	70.23	--	99.99
328	--	2.00	--	64.39
329	--	11.58	--	88.50
330	--	--	--	64.88
331	--	--	--	75.26
332	--	--	--	70.06
333	--	--	--	100.00
334	--	--	--	100.00
335a	--	--	--	96.49
335b	--	--	--	8.70
336b	--	--	--	26.46
401	--	12.04	--	--
402	--	16.52	--	2.66
403	--	26.52	--	13.35
404	--	24.34	--	23.79
405	--	63.21	--	87.87
406	--	72.49	--	94.3
407	--	87.28	--	88.44
408	--	24.93	--	61.92
409	--	85.98	--	65.34
410	--	--	--	15.5
411	--	--	--	49.68
501	82.5	70.15	--	--
502	81.3	52.76	--	--
503	81.2	56.25	--	--
504	79.7	62.9	--	--
505	90.6	77.51	--	--
506	--	0	--	52.4
507	--	76.33	--	91.7
508	--	95.97	--	67.67
509	--	93.35	--	67.18
601	2.8	--	--	0.99
602	4.1	--	--	16.4
701	--	46.7	--	28.34
702	--	--	--	33.00
802	--	81.33	--	100.00

Tabela III
PROTOCOLO-VIII

Exemplo n°	% de Estimulação Per Se	% de Inibição estimulação induzida por WIN-55212-2
106	-10.0 %	65.3 %
107	4.0 %	71.5 %
111	6.1 %	101.1 %
121	16.0 %	81.3 %
122	1.2 %	59.3 %
123	13.5 %	99.1 %
126	-7.9 %	104.1 %
127	18.0 %	100.2 %
131	-1.7 %	86.0 %
132	7.2 %	89.2 %
137	13.0 %	76.0 %
139	-8.5 %	109.1 %
140	24.9 %	71.9 %
143	43.1 %	45.0 %
170	17.5 %	80.3 %
172	-18.3 %	115.3 %
173	1.3 %	99.5 %
174	-20.8 %	75.5 %
177	9.7 %	109.1 %
178	-0.7 %	88.0 %
179	7.8 %	89.7 %
180	10.0 %	87.9 %
183	13.0 %	72.5 %
184	9.5 %	75.9 %
212	-13.8 %	97.4 %
221	-16.7 %	95.7 %
224	5.0 %	78.1 %
230	42.4 %	99.4 %
233	-16.3 %	79.5%
236	8.0 %	83.0 %
237	7.1 %	74.7 %
238	0.4 %	59.1 %
246	0.7 %	98.9 %
256	-21.5 %	69.7 %
257	-5.1 %	48.3 %
260	38.0 %	78.8 %
264	-0.1 %	94.5 %
268	29.1 %	55.3 %
269	6.0 %	91.4 %
290	3.8 %	35.3 %
501	53.7 %	40.1 %

502	1.8 %	91.1 %
503	1.5 %	92.0 %
505	15.6 %	94.4 %
Os exemplos acima foram testados em 1 μ M		
117	4.4 %	55.7 %
119	46.0 %	38.9 %
134	-6.0 %	58.1 %
162	-29.2 %	72.0 %
241	54.7 %	32.9 %
242	33.4 %	22.9 %
252	48.2	58.8
253	-9.3 %	79.9 %
267	12.3 %	43.6 %
294	102.8%	9.8 %
Os exemplos acima foram testados em 300 nM		

Tabela IV

Exemplo n°	DADOS DO ENSAIO FUNCIONAL			
	hCB1		hCB2	
	Agonismo	Antagonismo	Agonismo	Antagonismo
106	NT		0%	50.90%
109	NT		61.64 % at 10 μ M	NT
117	18.87 nM - IC_{50}	14.91%	NT	
119	38.33 nM- IC_{50}	18.42 % at 10 μ M	NT	
122*	NT	40.66 % at 10 μ M	NT	
134	75.61 % at 10 μ M	17.53 % at 10 μ M	NT	
140	48.88 % at 10 μ M	19.31 % at 10 μ M	NT	
149	79.86 % at 10 μ M	15.98 % at 10 μ M	NT	
150	61.1 % at 10 μ M	42.93 % at 10 μ M	NT	
186	29.4 % at 10 μ M	0 % at 10 μ M	8.51nM IC_{50}	21 % at 10 μ M
202	0 % at 10 μ M	0 % at 10 μ M	16.79	0
206	NT	NT	10.52 nM IC_{50}	15.96 % at 10 μ M
211	16.87 at 10 μ M	0 % at 10 μ M	40.65 nM IC_{50}	20.33 % at 10 μ M
212	NT	39.13 % at 10 μ M	NT	

213	0% at 10 uM	0% at 10 uM	12.67 nM IC ₅₀	22.05 % at 10 uM
219	NT	33.4 % at 10 uM	NT	
221	0 % at 10 uM	0% at 10 uM	36.43 nM IC ₅₀	30.07 % at 10 uM
223	NT	0% at 10 uM	1.49 nM IC ₅₀	24.37 % at 10 uM
226	NT	71.03 % at 10 uM	NT	
235	NT	59.85 % at 10 uM	NT	
238	NT		55.05 % at 10 uM	24.54 % at 10 uM
239	NT		42.52 nM IC ₅₀	64.1 % at 10 uM
244	0 % at 10 uM	61.52 % at 10 uM	5.66 nM IC ₅₀	25.33 % at 10 uM
245	0 % at 10 uM	70.67 % at 10 uM	50.42 nM IC ₅₀	32.91 % at 10 uM
247	0 % at 10 uM	75.31 % at 10 uM	5.44 nM IC ₅₀	29.24 % at 10 uM
251	37 % at 10 uM	0 % at 10 uM	40.24 nM IC ₅₀	40.78 % at 10 uM
257	0	0	3.7 nM IC ₅₀	37.53 % at 10 uM
260	0	0	4.1 nM IC ₅₀	34.83 % at 10 uM
263	16.19 % at 10 uM	72.13 % at 1 uM	2.5 nM IC ₅₀	27.08 % at 10 uM
265	NT		23.11 nM IC ₅₀	27.24 % at 10 uM
266	12.14% at 10 uM	0	14 nM IC ₅₀	27.71 % at 10 uM
268	50.9 % at 1 uM			
275	16.42 % at 10 uM	0 % at 10 uM	4.49 nM IC ₅₀	19.14 % at 10 uM
288	0 % at 10 uM	55.26 % at 10 uM	4.76 nM IC ₅₀	17.13 % at 10 uM
302	19 % at 10 uM	NT	9.75 nM IC ₅₀	0 % at 10 uM
303	857 nM IC ₅₀	0 % at 10 uM	0.61 nM IC ₅₀	17.6 % at 10 uM
304	55 % at 10 uM	0 % at 10 uM	0.93 nM IC ₅₀	51.60 % at 10 uM
305	20 % at 10 uM	0 % at 10 uM	2.16 nM IC ₅₀	37.45 % at 10 uM

306			11.95 nM IC ₅₀	14.36 % at 10 uM
307			0.81 nM IC ₅₀	21.64 % at 10 uM
314	3.41 % at 10 uM	0 % at 10 uM	8.52 nM IC ₅₀	22.88 % at 10 uM
315	12.59 % at 10 uM	1 % at 10 uM	0.16-1.76 nM IC ₅₀	16.09 % at 10 uM
316	18.53 % at 10 uM	2 % at 10 uM	1.2-4.27 nM IC ₅₀	37.63 % at 10 uM
320	29.08 % at 10 uM	0 % at 10 uM	0.76-1.25 nM IC ₅₀	22.48 % at 10 uM
323	0 % at 10 uM	0 % at 10 uM	14.12 nM IC ₅₀	18.03 % at 10 uM
408	NT		16.05 nM IC ₅₀	NT
506	NT		0 % at 10 uM	80.15 % at 10 uM

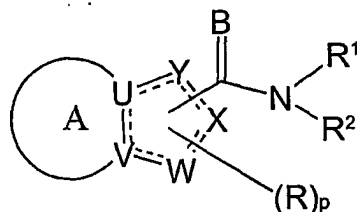
NT= não testado

Embora a invenção aqui tenha sido descrita com referência a configurações particulares, deve ser entendido que estas configurações são meramente ilustrativas dos princípios e aplicações da presente invenção. Deve portanto ser entendido que numerosas modificações podem ser feitas para as configurações ilustrativas e que outros arranjos podem ser previstos sem se desviar do espírito e escopo da presente invenção como reinvidicados nas reivindicações anexas.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados neste pedido de patente estão aqui incorporados por referência na mesma extensão como se cada individual publicação, patente, ou pedido de patente estivesse especificamente e individualmente indicado a estar incorporado aqui por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ter a fórmula:



(1)

um análogo do mesmo, um sal farmaceuticamente aceitável
do mesmo, um éster farmaceuticamente aceitável do mesmo,
um tautômero do mesmo, um regioisômero do mesmo, um
estereoisômero do mesmo, um enantiômero do mesmo, um
diastereômero do mesmo, um polimorfo do mesmo, ou um
solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que
cada uma das linhas pontilhadas na fórmula (1) representa
independentemente uma ligação dupla opcional;

U e V são independentemente C ou N;

W, X e Y são independentemente C, N, O, X ou -C(O) com a
ressalva que pelo menos dois de U, V, W, X ou Y sejam
independentemente selecionados de N, O, -C(O)- ou S;

R, R¹ e R² poderem ser iguais ou diferentes e ser
independentemente hidrogênio, nitro, ciano, formila,
acetila, halogênio, -OR³, -SR³, oxo, tio, alquila
substituído ou não substituído, alquenila substituído ou
não substituído, alquinila substituído ou não substituído,
cicloalquila substituído ou não substituído,
cicloalquilalquila substituído ou não substituído,
cicloalquenila substituído ou não substituído,
cicloalquenilalquila substituído ou não substituído,
arila substituído ou não substituído, arilalquila
substituído ou não substituído, heteroarila substituído
ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não
substituído, grupo heterocíclico substituído ou não
substituído, heterociclilalquila substituído ou não
substituído, -NR³R⁴, -C(=B)-R³, -C(O)O-R³, -C(O)NR³R⁴, -
S(O)_m-NR³R⁴, ou um grupo protetor ou R¹ e R² podem ser
unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou

insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S;

cada ocorrência de R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente e

5 são independentemente hidrogênio, halo, ciano, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não

10 substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila

15 substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-\text{C}(=\text{B})-\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, ou um grupo protetor de R^3 e R^4 , quando ligado a um átomo comum, pode

20 ser unido para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S;

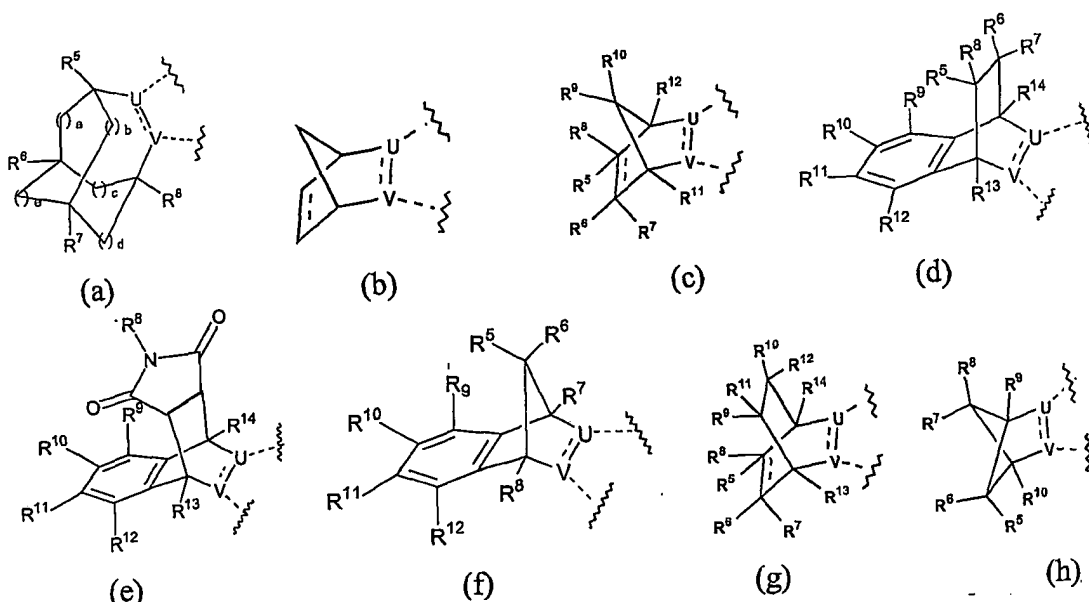
cada ocorrência de R^a e R^b pode ser igual ou diferente e

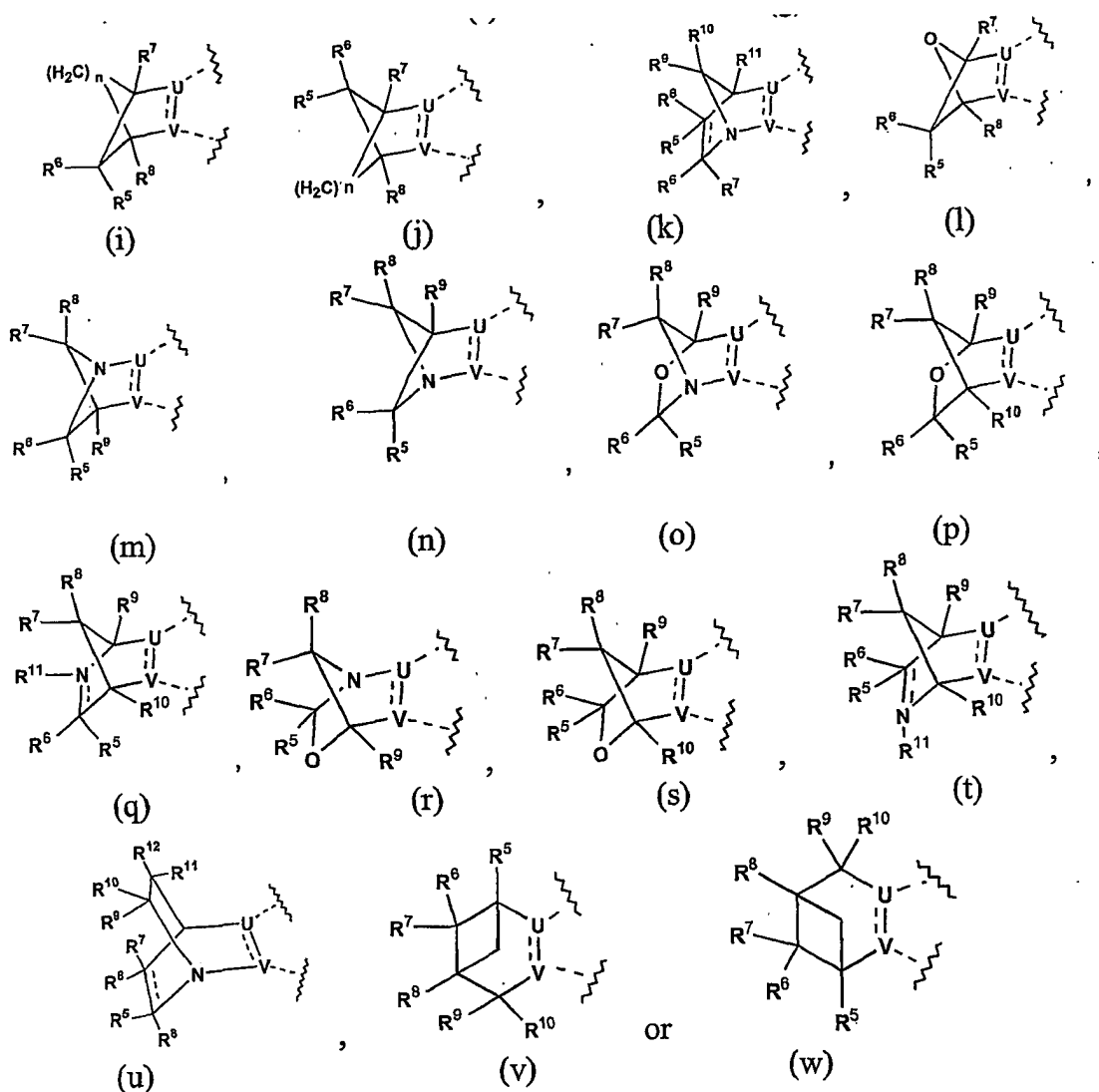
25 são independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, formila, acetila, oxo, tio, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OR}^c$, $-\text{SR}^c$, um grupo protetor, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila

30 substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído,

35 arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila

substituído ou não substituído, ou heteroarilalquila
 substituído ou não substituído;
 cada ocorrência de R^c e R^d pode ser igual ou diferente e
 são independentemente hidrogênio, halogênio, nitro,
 5 ciano, formila, acetila, oxo, tio, um grupo protetor,
 alquila substituído ou não substituído, alquenila
 substituído ou não substituído, alquinila substituído ou
 não substituído, cicloalquila substituído ou não
 substituído, cicloalquilalquila substituído ou não
 10 substituído, cicloalquenila substituído ou não
 substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não
 substituído, arila substituído ou não substituído,
 arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila
 substituído ou não substituído, grupo heterocíclico
 15 substituído ou não substituído, heterociclilalquila
 substituído ou não substituído, ou heteroarilalquila
 substituído ou não substituído;
 cada ocorrência de B ser independentemente O, S ou NR^3 ;
 p e m serem independentemente 0, 1 ou 2;
 20 A ser





onde:

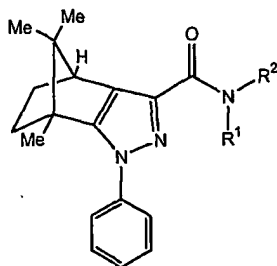
cada uma das linhas pontilhadas em A representa independentemente uma ligação dupla opcional;

- 5 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, e R¹⁴ são independentemente hidrogênio, nitro, ciano, formila, acetila, halogênio, -OR¹⁵, -SR¹⁵, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não
- 10
- 15

substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=B)-R^{15}$, $-C(O)O-R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_m-R^{15}$, $-S(O)_mNR^{15}R^{16}$, ou um grupo protetor;

- 5 R^5 e R^6 podem ser unidos entre si para formar um anel mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 3 a 11 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos um heteroátomo selecionado de O, NR^3 ou S;
- 10 R^9 e R^{10} podem ser unidos entre si para formar um anel mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 3 a 11 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos um heteroátomo selecionado de O, NR^3 ou S;
- 15 cada ocorrência de R^{15} e R^{16} pode ser igual ou diferente e são independentemente hidrogênio, nitro, halo, ciano, $-OR^3$, $-SR^3$, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído,
- 25 heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-C(=B)-R^3$, $-C(O)O-R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-S(O)_m-R^3$, $-S(O)_m-NR^3R^4$ ou
- 30 R^{15} e R^{16} , quando ligados a um átomo comum, podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode incluir opcionalmente pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S sendo que R^3 e R^4
- 35 são definidos como acima;
- n é 1, 2, 3, ou 4; e
- a , b , c , d e e são números inteiros selecionados

independentemente de 0 a 4,
com a ressalva que o composto não tenha a fórmula:



onde R^1 e R^2 são como definidos acima.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado pelo fato de U e V serem C.
3. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de W ser C
e Y e X serem N.
4. Composto, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de R
ser hidrogênio, alquila substituído ou não substituído,
arila substituído ou não substituído ou heteroarila
substituído ou não substituído.
5. Composto, de acordo com a reivindicação 4,
15 caracterizado pelo fato de R ser metila, fenila, 2-
clorofenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-
bromofenila, 4-bromofenila, 4-fluorofenila, 2,4-
difluorofenila, 4-metilfenila, 4-metoxifenila, 2-(4-
clorofenil)-fenila ou 5-cloropiridin-2-ila.
- 20 6. Composto, de acordo com as reivindicações 1-4 ou 5,
caracterizado pelo fato de R^1 ser hidrogênio.
7. Composto, de acordo com as reivindicações 1-5 ou 6,
caracterizado pelo fato de R^2 ser alquila substituído ou
não substituído, cicloalquila substituído ou não
25 substituído, cicloalquilalquila substituído ou não
substituído, arila substituído ou não substituído,
arilalquila substituído ou não substituído, grupo
heterocíclico substituído ou não substituído, grupo
heteroarila substituído ou não substituído,
30 heteroarilalquila substituído ou não substituído, ou
 NR^3R^4 .

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de R^2 ser t-butila, n-pentila, ciclo pentila, ciclohexila, adamantan-1-ila, 2-metiladamantan-2-ila, 3-hidroxi adamantan-1-ila, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-ila, 1-fenilciclopropila, ciclohexilmetila, fenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 3-bromofenila, 2-metoxi fenila, 4-ter-butilfenila, 2,4-difluorofenil benzila, 2-clorobenzila, 4-clorobenzila, 2,4-diclorobenzila, 2-fluorobenzila, 4-fluorobenzila, 2,4-difluorobenzila, 2,6-difluorobenzila, 2-bromobenzila, 4-bromobenzila, 4-trifluorometilbenzila, 1-feniletila, 1-metil-1-feniletila, 2-feniletila, 1-(2-clorofenil)etila, 2-(4-fluorofenil)etila, 1-fenilpropila, 1-etil-1-fenilpropila, 1-(2-clorofenil)1-metiletila, feniletanoato de metila, 2-hidroxi-1-feniletila, piperidinila, morfolinila, piridinila, 1,2,4-triazol-4-ila, 2-piridilmetila, 3-piridilmetila ou 4-piridilmetila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de R^2 ser NR^3R^4 ; onde R^3 é hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído ou cicloalquila substituído ou não substituído e R^4 é arila substituído ou não substituído, ou heteroarila substituído ou não substituído ou cicloalquila substituído ou não substituído.

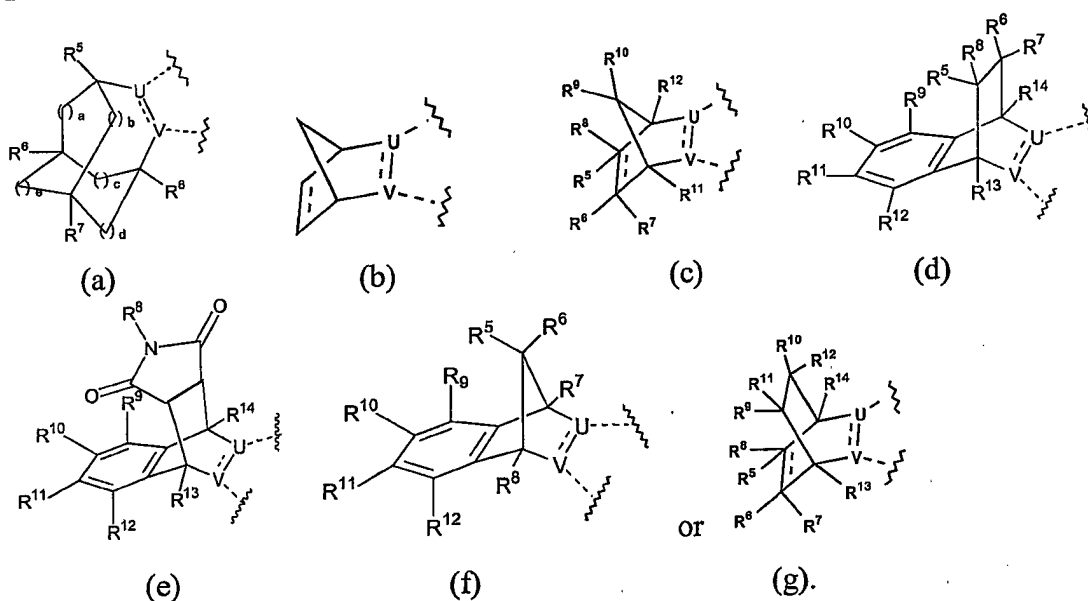
10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de R^3 ser metila, fenila, ciclohexila e R^4 ser fenila, 2-clorofenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 2-bromofenila, 3-cloropiridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila ou ciclohexila, ou R^3 e R^4 serem unidos entre si para formar piperidin-1-ila ou morfolin-4-ila.

11. Composto, de acordo com as reivindicações 1-4 ou 5, caracterizado pelo fato de R^1 e R^2 serem unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a

7 membros opcionalmente substituído o qual pode incluir opcionalmente pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de R^1 e R^2 serem unidos entre si para formar piperidin-1-ila ou morfolin-1-ila.

13. Composto, de acordo com as reivindicações 1-11 ou 12, caracterizado pelo fato de A ser



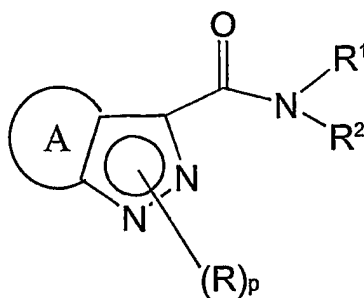
14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de cada ocorrência de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , e R^{14} ser independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não substituído ou arila substituído ou não substituído; a, b, c, e d serem 1 e cada uma das linhas pontilhadas em A representar uma ligação dupla opcional.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de cada um de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , e R^{14} representar independentemente hidrogênio ou metila.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de R^8 representar 4-cloro-fenila.

17. Composto, de acordo com as reivindicações 1-13 ou 14, caracterizado pelo fato de B ser oxigênio.

18. Composto, caracterizado pelo fato de ter Fórmula 1A



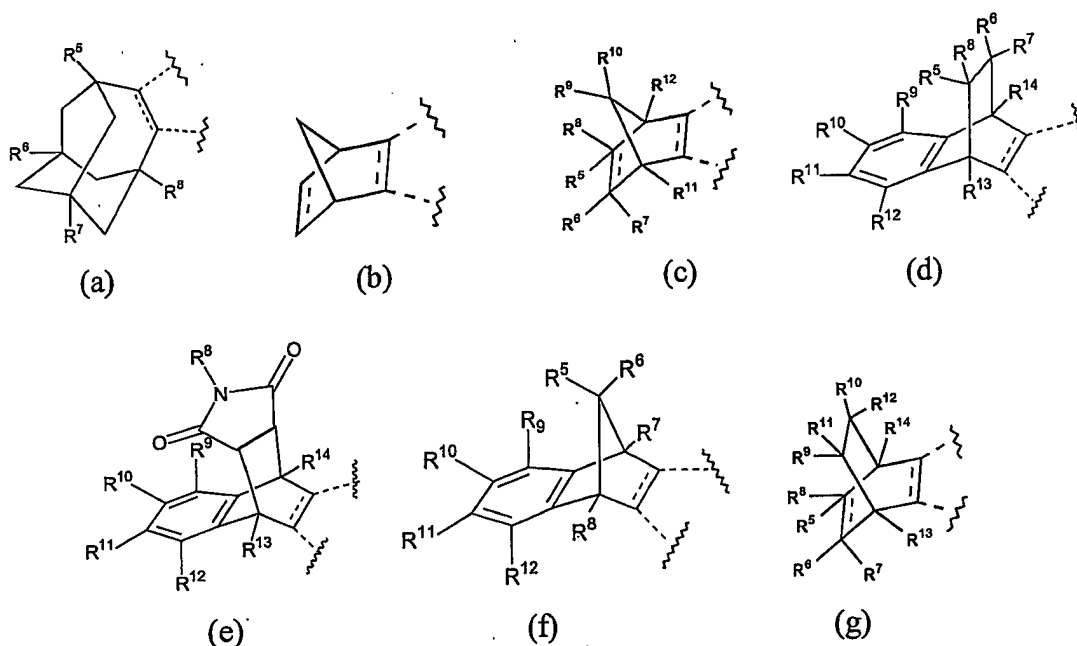
(1A)

um análogo do mesmo, sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, tautômero do mesmo, regioisômero do mesmo, estereoisômero do mesmo, enantiômero do mesmo, diastereômero do mesmo, polimorfo do mesmo, ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R, R^1 e R^2 podem ser iguais ou diferentes e ser independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, grupo heteroarila substituído ou não substituído ou heteroarilalquila substituído ou não substituído ou R^1 e R^2 poderem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode incluir opcionalmente pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S ou NR^3R^4 ;

cada ocorrência de R^3 e R^4 pode ser igual ou diferente e ser independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído ou grupo heterocíclico substituído ou não substituído ou R^3 e R^4 podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode incluir opcionalmente pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S;

p ser 1; e

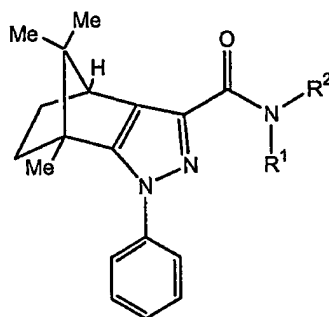
A ser



onde

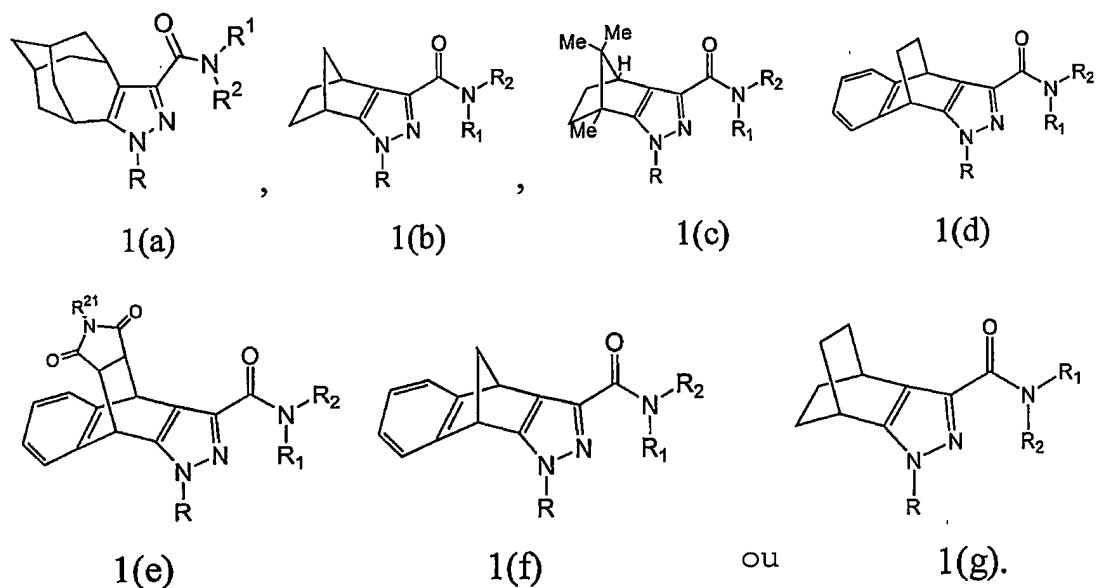
cada uma das linhas pontilhadas em A representa independentemente uma ligação dupla opcional, e cada ocorrência de $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ ou R^{14} é igual ou diferente e selecionada de hidrogênio, alquila substituído ou não substituído ou arila substituído ou não substituído;

com a ressalva que o composto não tenha a fórmula:



onde R^1 e R^2 são como definidos acima.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de o composto de Fórmula 1(A) ser:



20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:
- N(7)-Piperidino-5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 5 N(7)-Benzil-5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-Morfolino-5-(4-clorofenil)-5,6-
- 10 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-(3-Piridilmetil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- 15 N(7)-(4-Piridilmetil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-Ciclohexil-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
- 20 carboxamida,
- N(7)-(N-ciclohexil-N-metilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-Ciclohexilmetil-5-(4-clorofenil)-5,6-
- 25 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-

- carboxamida,
 N(7) - (Adamantan-1-il) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-dieno-7-
 carboxamida,
- 5 N(7) - (1S,2endo-1,3,3-Trimetil-biciclo[2.2.1]hepta-2-il) -
 5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-dieno-7-
 carboxamida,
- 10 N(7) - (2-Clorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-
 carboxamida,
- N(7) - (4-Clorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-dieno-7-
 carboxamida,
- 15 N(7) - (4-Fluorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) -6-dieno-7-
 carboxamida,
- N(7) - (2,4-Difluorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-
 20 carboxamida,
- N(7) - (2,6-Difluorobenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-
 carboxamida,
- 25 N(7) - (4-Trifluorometilbenzil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-
 carboxamida,
- N(7) - (1-Feniletil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-
 carboxamida,
- 30 N(7) - (R-1-Feniletil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-
 carboxamida,
- N(7) - (1-Metil-1-feniletil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-
 35 carboxamida,
- N(7) - (2-Piridilmetil) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8) ,6-dieno-7-

- carboxamida,
 N(7) - (N' -fenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
- 5 hidrocloreto de N(7) - (N' -fenilamino) -5- (4-clorofenil) -
 5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
 dieno-7-carboxamida,
 N(7) - (2-Clorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 10 carboxamida,
 hidrocloreto de N(7) - (2-Clorofenilamino) -5- (4-
 clorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-
 4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 N(7) - [(4-clorofenil) amino] -5- (4-clorofenil) -5,6-
 15 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) - (2,4-Diclorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
- 20 N(7) - [(2,4-Diclorofenil-N' -metilamino] -5- (4-clorofenil) -
 5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-
 dieno-7-carboxamida,
 hidrocloreto de N(7) - [(2,4-Diclorofenil-N' -metilamino] -5-
 (4-clorofenil) -5,6-
 25 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) - (2,4-Diclorofenil-N' -ciclohexilamino) -5- (4-
 clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 30 carboxamida,
 N(7) - (4-Fluorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 hidrocloreto de N(7) - (4-Fluorofenilamino) -5- (4-
 35 clorofenil) -5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-
 4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 N(7) - (2,4-Difluorofenilamino) -5- (4-clorofenil) -5,6-

- diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 N(7)-(3-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 5 N(7)-(3-Cloro-2-piridilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 N(7)-(5-Cloro-2-piridilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 10 N(7)-(2-Feniletil)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
 15 N(7)-(N',N'-Difenilamino)-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 N(7)-[1-(2-Clorofenil)etil]-5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 20 N(7)-Benzil-5-(4'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
 N(7)-Piperidino-5-(4'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
 25 7-(4'-Clorofenil)-6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-5-dien-5-il-piperidinometanona,
 30 N(7)-Fenil-5-(4'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
 N(7)-Piperidino-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
 35 N(7)-(Adamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-

- carboxamida,
 N(7) - (1S,2endo-1,3,3-Trimetil-biciclo[2.2.1]hepta-2-il) -
 5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
- 5 carboxamida,
 N(7) - (S-1-feniletil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) - (R-1-feniletil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
- 10 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) - (1-Metil-1-feniletil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
- 15 N(7) - (2-Clorobenzil) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) - (2,4- Diclorofenilamino) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
- 20 carboxamida,
 N(7) - [1- (2-Clorofenil)etil] -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) - [(S)-1-Fenilpropyl] -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
- 25 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N7- [1- (2-Clorofenil) -1-metiletil] -5- (2,4-difluorofenil) -
 5,6-diazatetraciclo[7.3.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-
 7-carboxamida,
- 30 Metil (2R) -2- [7- (2,4-difluorofenil) -6,7-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),5-dien-5-
 ilcarboxamido] -2-feniletanoato,
 Metil (2S) -2- [7- (2,4-difluorofenil) -6,7-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),5-dien-5-
- 35 ilcarboxamido] -2-feniletanoato,
 N7- (3-Hidroxiadamantan-1-il) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-

- carboxamida,
 N(7) - (1-Metil-1-feniletíl) -5- (4-fluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
- 5 N(7) - (Adamantan-1-il) -5- (2,4-difluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
 carboxamida,
 N7- (Adamantan-2-il) -5- (4-fluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 10 carboxamida,
 N7- (1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il) -5- (4-
 fluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
- 15 N(7) -Piperidino-5- (4-metilfenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) - (2,4-Diclorofenilamino) -5- (4-metilfenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 20 carboxamida,
 N(7) - (2-Clorobenzil) -5- (4-metilfenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) -Piperidino-5- (4-metoxifenil) -5,6-
 25 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N7- (2-Clorobenzil) -5- (4-metoxifenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
- 30 N(7) - (2,4- Diclorofenilamino) -5- (4-metoxifenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7) -Piperidino-5- [(2-clorofenil) fenil] -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 35 carboxamida,
 N(7) - [(2,4-Diclorofenil) amino] -5-fenil-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-

- carboxamida,
 N(7)-Fenil-5-fenil-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
 carboxamida,
- 5 N(7)-piperidino-5-fenil-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7)-Benzil-5-fenil-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
 10 carboxamida;
 7-fenil-6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-
 4(8)-5-dien-5-il-piperidinometanona;
 N(7)-(4-Fluorobenzil)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 15 carboxamida,
 N(7)-Fenilamino-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7)-(2-Clorofenilamino)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-
 20 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 25 N(7)-(2-Bromofenilamino)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7)-(N',N'-Difenilamino)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 30 carboxamida,
 N(7)-(2-Feniletil)-5-(2,4-diclorofenil)-5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7)-Benzil-5-(2',4'-diclorofenil)-5,6-
 35 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
 carboxamida,
 N(7)-piperidino-5-(2',4'-diclorofenil)-5,6-

- diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-(2,4-Diclorofenilamino)-5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
- 5 carboxamida,
- N(7)-Benzil-5-(2'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-ciclohexil-5-(2'-clorofenil)-5,6-
- 10 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-piperidino-5-(2'-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 15 N7-(2-Clorobenzil)-5-(5-cloro-2-piridil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-Benzil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 20 N(7)-piperidino-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- 6,7-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-5-dien-5-il-piperidinometanona;
- 25 N(7)-piperidino-6-metil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-piperidino-5-metil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-
- 30 carboxamida,
- N(7)-(1-metil-1-feniletil)-6-pentyl-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-(1-metil-1-feniletil)-5-pentyl-5,6-
- 35 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxamida,
- N(7)-[(1R)-2-Hidroxi-1-feniletil]-5-(2,4-difluorofenil)-

5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxamida,

N(7)-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-

5 dieno-7-carboxamida,

e seis farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:

10 N(3)-Piperidino-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-Ciclohexil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-Benzil-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

15 N(3)-Fenilamino-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-Piperidino-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

20 N(3)-Ciclohexil-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-Benzil-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-Fenilamino-1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

25 N(3)-Piperidino-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

1-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-il piperidino metanona,

30 N(3)-Ciclohexil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-Ciclopentil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-[(N-Ciclohexil-N-metil)amino]-1-(4-clorofenil)-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

35 N(3)-Fenil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

N(3)-(3-Clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-

- 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(4-Clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(3-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 5 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(2-Metoxifenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(4-ter-Butilfenil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 10 N(3)-Benzil-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
 metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(2-Clorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(4-Clorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 15 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(2,4-Diclorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(2-Bromobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 20 N(3)-(4-Bromobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(4-Fluorobenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(4-Trifluorometilbenzil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 25 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Fenilamino-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-[(4-Clorofenil) amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 30 N(3)-[(2,4-Diclorofenil) amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-[(3,4-Diclorofenil) amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-[(2-Fluorofenil) amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 35 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-[(3-Fluorofenil) amino]-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

- N(3) - [(4-Fluorofenil) amino] -1- (4-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(2,4-Difluorofenil) amino] -1- (4-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 5 N(3) - (N',N'-Difenilamino) -1- (4-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) -Ciclohexil-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) -Ciclohexilmetil-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 10 N(3) - (N,N-Diciclohexilamino) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (4H-1,2,4-triazol-4-il) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 15 N(3) - (1,3,3-Trimetil biciclo[2.2.1]hepta-2-il) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (Adamantan-1il) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 20 N(3) - Fenil-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (2,4-Difluorofenil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (2-Fluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 25 N(3) - (4-Fluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (2,4-Difluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 30 N(3) - (2,6-Difluorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (2-Clorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (4-Clorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 35 N(3) - (2,4-Diclorobenzil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

- N(3) - [S- (1-feniletil)] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [R- (1-feniletil)] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 5 N(3) - (2-feniletil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [2- (4-fluorofenil)etil] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - Fenilamino-1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
 10 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(2-Clorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [N- (2-Clorofenil) -N-metilamino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
 15 carboxamida,
 N(3) - [(4-Clorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(2,4-Diclorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 20 N(3) - [(2,4-diclorofenil) -N-metilamino] -1- (2,4-clorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(3,4-Diclorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 25 N(3) - [(2-Bromofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(2-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(2,4-Difluorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 30 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(3-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(3-cloropiridin-2-il) amino] -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 35 N(5) -piperidino-3- (2',4'-diclorofenil) -3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N(5) -benzil-3- (2',4'-diclorofenil) -3,4-

- diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N(3)-Piperidino-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Ciclohexil-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 5 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Benzil-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
 metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Fenilamino-1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 10 N(3)-Piperidino-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Ciclohexil-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Benzil-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
 15 metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Fenilamino-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-[(2-Fluorofenil)amino]-1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 20 N(3)-Ciclohexil-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Benzil-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
 metano-indazol-3-carboxamida,
 N5-(Adamantan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-3,4-
 25 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N5-(1-Metil-1-feniletil)-3-(4-fluorofenil)-3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N5-(Adamantan-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 30 N(3)-Fenilamino-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Fenilamino-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-[(2-Clorofenil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-
 35 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-[(2-bromofenil)amino]-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,

- N(3) - [(2-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-difluorofenil) -
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) -Piperidino-1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 5 N(3) -Ciclohexil-1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (Ciclohexilmetil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [S- (1-Feniletíl)] -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 10 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (R-1-feniletíl) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (1-Metil-1-feniletíl) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 15 N5- [1- (2-Clorofenil) -1-metiletíl] -3- (2,4-difluorofenil) -
 3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
 carboxamida,
 N(3) - (1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il) -1- (2,4-
 difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-
 20 3-carboxamida,
 N5- (2-Clorobenzil) -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N5- (4-Clorobenzil) -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 25 N5- (1-Etil-1-fenilpropil) -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N5- [(1S) -1-Fenilpropil] -3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 Metil (2S) -2- [5- (2,4-difluorofenil) -4,5-
 30 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-
 ilcarboxamido] -2-feniletanoato,
 N5- [(1S) -2-Hidroxi-1-feniletíl] -3- (2,4-difluorofenil) -
 3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-
 carboxamida,
 35 N(3) - (ter-Butil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 (4R,7S) -N(3) - (ter-Butil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-

- tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 (4S,7R)-N(3)-(ter-Butil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N5-n-Pentil-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-
 5 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N5-(2,4-Diclorobenzil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N5-(1-fenilciclopropil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 10 N5-(2-Adamantil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N5-(2-Metil-2-adamantil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 N7-(3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-5,6-
 15 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxamida,
 4-[5-(2,4-Difluorofenil)-4,5-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-
 ilcarboxamido]morfolina,
 20 N(3)-(ter-Pentil)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Ciclopropanmetil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Ciclobutil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 25 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(Tetrahidro-2H-4-piranmetil)-1-(2,4-difluorofenil)-
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-Ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 30 N(3)-(4-metilpiperazino)-1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 Metil(2R)-2-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-
 diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-
 ilcarboxamido]-2-feniletanoato,
 35 N(3)-[(1R)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(2,4-difluorofenil)-
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3)-(ter-Butil)-1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-

- 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (Tetrahidro-2-furanilmetil) -1- (2,4-difluorofenil) -
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (ter-Butil) -1- (4-fluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 5 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (ter-Butil) -1- (4-bromofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (ter-Butil) -1- (3,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 10 Metil (2S) -2- [5- (2,4-difluorofenil) -4,5-
 diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-
 ilcarboxamido] -2- (4-fluorofenil) etanoato,
 N(3) - (ter-Butil) -1- (2,4-diclorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 15 N(3) - (4-Hidroxifenil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (ter-Butil) -1- (2-etoxi,4-fluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (2-furilmetil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 20 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (2-tiofenometil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(1S) -2-Hidroxi-1- (4-fluorofenil) etil] -1- (2,4-
 difluorofenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-
 25 3-carboxamida,
 Metil - (2S) -2- [5- (2,4-difluorofenil) -4,5-
 diazatriciclo[5.2.1.0.^{2,6}]deca-2(6),3-dien-3-
 ilcarboxamido] -4-metilpentanoato,
 N(3) - (Adamantan-1il) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 30 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (ter-butil) -1- (4-fluorobenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (ter-butil) -2- (4-fluorobenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 35 N(3) - (ter-butil) -1- (4-metilbenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (2-hidroxietil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-

- tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (Tieniletil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (Isopropil) -1- (2,4-difluorofenil) -4,5,6,7-
 5 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - [(1S)-2-Metoxi-1-feniletil] -1- (2,4-difluorofenil) -
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 N(3) - (ter-butil) -2- (4-metilbenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 10 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.
22. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:
 N(3) - Fenil-1- (2,4-diclorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamida,
 15 N(3) - [(2-Fluorofenil) amino] -1- (2,4-Diclorofenil) -7,8,8-
 trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
 carboxamida,
 N(3) - [(2,4-Difluorofenil) amino] -1- (2,4-Diclorofenil) -
 7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-
 20 3-carboxamida,
 N(3) - [(3-cloropiridin-2-il) amino] -1- (2,4-Diclorofenil) -
 7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-
 3-carboxamida,
 N(3) - (Adamantan-1-il) -1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-
 25 trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
 carboxamida,
 N(3) - (1,3,3-Trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-il) -1- (2,4-
 difluorofenil) -7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
 metano-indazol-3-carboxamida,
 30 N(3) - (1-Metil-1-feniletil) -1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-
 trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-
 carboxamida,
 (4R,7S) -N(3) -ter-Butil-1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-
 trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-metano-indazol-3-
 35 carboxamida,
 Metil (2R) -2- [1- (2,4-difluorofenil) -7,8,8-trimetil-
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxamido] -

- 2-feniletanoato,
 N(3) - [(1R)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(2,4-difluorofenil)-
 7,8,8-trimetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-
 3-carboxamida,
- 5 N(3)-pentil-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-
 tetrahidro-1H-metano-indazol-3-carboxamida,
 (4S,7R)-N(3)-ter-Butil-1-(2,4-difluorofenil)-7,8,8-
 trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-metano-indazol-3-
 carboxamida,
- 10 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.
23. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:
- N(12)-Benzil-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-
 15 pentaeno-12-carboxamida,
 N(12)-Piperidino-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-
 pentaeno-12-carboxamida,
 hidrocloreto de N(12)-Piperidino-10-(2,4-diclorofenil)-
 20 10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-
 2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
 N(12)-[(N'-Ciclohexil-N'-metil)amino]-10-(2,4-
 diclorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-
 25 pentaeno-12-carboxamida,
 N(12)-{N'-[(2,4-Diclorofenil)-N'-metil]amino}-10-(2,4-
 diclorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-
 pentaeno-12-carboxamida,
 30 N(12)-(Adamantan-1il)-10-(2,4-diclorofenil)-10,11-
 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-
 pentaeno-12-carboxamida,
 N12-(1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]hepta-2-il)-10-(2,4-
 diclorofenil)-10,11-
 35 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-
 2(7),3,5,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
 N12-(1-Metil-1-feniletil)-10-(2,4,diclorofenil)-10,11-

- diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
 N12-(1-Metil-1-feniletil)-10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
 5 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.
24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de: N(12)-Benzil-16-(4-clorofenil)-10-(2,4-diclorofenil)-
 10 15,17-dioxo-10,11,16-triazapentaciclo[6.5.5.0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida ou
 N(12)-Piperidino-16-(4-clorofenil)-10-(2,4-diclorofenil)-15,17-dioxo-10,11,16-
 15 triazapentaciclo[6.5.5.0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
 e sais farmaceuticamente aceitável dos mesmos.
25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:
 20 N12-Benzil-10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
 N12-(1-Metil-1-feniletil)-10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-
 25 pentaeno-12-carboxamida,
 N(12)-tert-Butil-10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxamida,
 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.
- 30 26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de: N5-(tert-Butil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxamida,
 35 N(5)-(tert-Pentil)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxamida, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos

mesmos.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:
- Ácido 5-(2-bromofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico,
- 5 Ácido 5-(4-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico,
- 10 Ácido 5-(2,4-Difluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico,
- Ácido 5-(4-Fluorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
- 15 carboxílico,
- Ácido 5-(4-metilfenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico,
- Ácido 5-(4-Metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
- 20 carboxílico,
- Ácido 5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico,
- 25 Ácido 5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxílico,
- Ácido 5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
- 30 carboxílico,
- Ácido 5-(5-cloropiridil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-
- 35 4(8),6-dieno-7-carboxílico,
- Ácido 6-Pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-7-

- carboxílico,
 Ácido 5-Pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxílico,
- 5 Ácido 1-Fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(2-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-
- 10 indazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(2-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
- 15 Ácido 1-(4-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 1-(2,4-Difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
- 20 metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido (R ou S) 1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido (S ou R) 1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
- 25 Ácido 1-(2,4-Diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1,10,10-trimetil-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico,
 Ácido 10-(2,4-diclorofenil)-10,11-
- 30 diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxílico,
 Ácido 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxílico,
- 35 Ácido 13Endo,14endo-16-(4-clorofenil)-15,17-dioxo-10-(2,4-diclorofenil)-10,11,16-triazapentaciclo[6.5.5.0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-

- 2,4,6,9(13),11- pentaeno-12-carboxílico,
 Ácido 10- (2,4-Difluorofenil) -10,11-
 diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-
 pentaeno-12-carboxílico,
 5 Ácido 3- (2,4-difluorofenil) -3,4-
 diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-
 carboxílico,
 Ácido 3- (3,4-diclorofenil) -3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico,
 10 Ácido 3- (2-etoxi-4-fluorofenil) -3,4-
 diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxílico.
 Ácido 2- (4-Metilbenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-
 indazol-3-carboxílico,
 Ácido 3- (4-metilbenzil) -3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-
 15 2(6),4-dieno-5-carboxílico,
 Ácido 2- (4-Fluorobenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-
 metano-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 1- (4-Fluorobenzil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-
 metano-indazol-3-carboxílico,
 20 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.
 28. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:
 Etil 5- (2-bromofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 25 carboxilato,
 Etil 5- (4-clorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxilato,
 Etil 5- (2,4-Difluorofenil) -5,6-
 30 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxilato,
 Etil 5- (4-Fluorofenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxilato,
 35 Etil 5- (4-metilfenil) -5,6-
 diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-
 carboxilato,

- Etil 5-(4-Metoxifenil)-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- Etil 5-fenil-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- 5 Etil 5-(2,4-diclorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- 10 Etil 5-(2-clorofenil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- Etil 5-(5-cloropiridil)-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- 15 Etil 5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- Etil 6-metil-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- 20 Etil 5-metil-5,6-diazatetraciclo[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]tetradeca-4(8),6-dieno-7-carboxilato,
- Etil 6-pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4,7-dieno-7-carboxilato,
- 25 Etil 5-pentil-5,6-diazatetraciclo[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]tetradeca-4(8)-6-dieno-7-carboxilato,
- 30 Etil 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- Etil 1-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- Etil 1-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- 35 Etil 1-(2,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,

- Etil 1-(2-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- Etil 1-(4-bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- 5 Etil 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- Etil 1-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- Etil 1-(2,4-diclorofenil)-7,8,8-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- 10 Etil 3-(2,4-difluorofenil)-1,10,10-trimetil-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxilato,
- Etil 10-(2,4-diclorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxilato,
- 15 Etil 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxilato,
- Etil 13endo,14endo-16-(4-clorofenil)-15,17-dioxo-10-(2,4-diclorofenil)-10,11,16-triazapentaciclo[6.5.5.0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]octadeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxilato,
- 20 Etil 10-(2,4-difluorofenil)-10,11-diazatetraciclo[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]tetradeca-2,4,6,9(13),11-pentaeno-12-carboxilato,
- 25 Etil-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-2(6),4-dieno-5-carboxilato,
- Etil 3-(3,4-diclorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxilato,
- 30 Etil 3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-3,4-diazatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dieno-5-carboxilato,
- Etil 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- 35 Etil 2-(4-metilbenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,
- Etil 1-(4-metilbenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-

indazol-3-carboxilato,

Etil 2-(4-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,

5 Etil 1-(4-fluorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metano-indazol-3-carboxilato,

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser selecionado de:

Etil 2-oxo-(5-oxotriciclo[4.3.1.1.^{3,8}]undeca-4-il)acetato,

10 Etil 2-oxo-2(3-oxobiciclo[2.2.1]hepta-2-il) acetato,

Etil 2-(3-hidroxi-4,7,7-trimetil biciclo[2.2.1]hepta-2-en-2-il-2-oxoacetato,

Etil 2-oxo-2-(10-oxotriciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-9-il)acetato,

15 Etil 9endo,13endo-2-[11-(4-clorofenil)-10,12,15-trioxo-11-azatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6-trien-14-il]-2-oxoacetato,

Etil 2-oxo-2-(10-oxotriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trien-9-il)acetato,

20 Etil 2-hidroxi-2-(3-oxabiciclo[2.2.2]octa-2-iliden)acetato,

9-Endo,13-endo-11-(4-clorofenil)-11-

azatetraciclo[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]pentadeca-2,4,6-triene-10,12,14-triona,

25 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

30. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-29, seja como uma base livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de o excipiente farmaceuticamente aceitável ser um portador ou diluente.

32. Método para a fabricação de uma composição farmaceutica, caracterizado pelo fato de compreender misturar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-29 seja como uma base livre ou uma forma

de sal farmacêuticamente aceitável e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

33. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de ser
5 usado para preparar um medicamento para evitar, melhorar ou tratar uma doença, desordem ou síndrome mediada pelo receptor de canabinóide.

34. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de a doença, desordem ou síndrome
10 mediada por receptor canabinóide ser selecionada de desordens de apetite, desordens do metabolismo, desordens do catabolismo, diabetes, obesidade, doenças oftálmicas, desordens relacionadas com o social, desordens do humor, crises, abuso de substância, desordens de aprendizado,
15 desordens cognitivas, desordens da memória, contração de órgão, espasmo muscular, desordens respiratórias, desordens e doenças, desordens da atividade locomotora, desordens de movimento, desordens imune (tais como desordens auto-imune), inflamação, crescimento de
20 células, síndromes relacionadas com dor ou neurodegenerativas.

35. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de a doença, desordem ou síndrome
25 mediada por receptor canabinóide ser selecionada de desordens de apetite, desordens relacionadas com o social, síndromes, desordens e doenças e abuso de substância relacionada com auto-imune ou inflamação, dor e neurodegenerativas.

36. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de a doença, desordem ou síndrome
30 relacionada com apetite incluir obesidade, condições de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetite desregulado, síndromes, desordens, doenças ou sintomas relacionados com obesidade incluindo obesidade como um
35 resultado de genética; dieta; volume de admissão de alimentos; síndrome, desordem ou doença metabólica; desordem ou doença hipotalâmica; idade, distribuição

anormal de massa adiposa; distribuição anormal de compartimento adiposo; desordens de ingestão compulsiva; desordens motivacionais as quais incluem o desejo de consumir açúcares; carboidratos; álcoois ou fármacos ou qualquer ingrediente com atividade reduzida, valor hedônico.

37. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de a doença, desordem ou síndrome relacionada com o social ser depressão e incluir depressão bipolar, depressão unipolar, episódios depressivos maiores únicos ou recorrentes com ou sem características psicóticas, características catatônicas, características melancólicas, características atípicas ou desordem afetiva sazonal, de início de pós-parto, desordens distímicas com início cedo ou tardio e com ou sem características atípicas, depressão neurótica e fobia social, demência acompanhando depressão, ansiedade, psicose, desordens afetivas sociais, desordens cognitivas.

38. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de a doença, desordem ou síndrome auto-imune ou relacionada com inflamação incluir psoríase, lúpus eritematoso, doenças do tecido conectivo, síndrome de Sjögren, espondilartrite anquilosante, artrite reumatóide, artrite reacional, espondilartrite não diferenciada, doença de Behcet, anemia hemolítica auto-imune, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, amiloses, rejeição de enxerto ou doenças afetando a linha de células do plasma; doenças alérgicas; hipersensibilidade retardada ou imediata, rinite alérgica, dermatite de contato ou conjuntivite alérgica, doenças infecciosas parasíticas, virais ou bacterianas (tais como AIDS e meningite), doenças inflamatórias (tais como doenças das juntas incluindo, mas não limitadas a, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite, gota, vasculite, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino (IBD) e síndrome do intestino irritável (IBS))

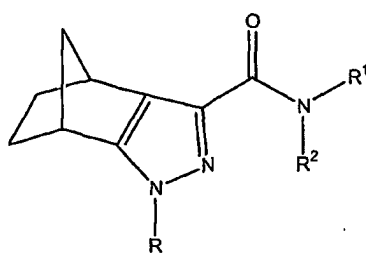
e osteoporose.

39. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de as síndromes, desordens e doenças relacionadas com dor e neurodegenerativas
5 incluïrem a dor mediada por trajetória central e periférica, dor de ossos e juntas, dor associada com dor de cabeça de enxaqueca, dor de câncer, cólicas menstruais, dor do parto, dor crônica do tipo inflamatória, alergias, artrite reumatóide, dermatite,
10 imunodeficiência, dor neuropática crônica, incluindo dor associada com neuropatia diabética; ciático; dor lombar não específica; fibromialgia; neuropatia relacionada com HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia do trigêmeos; dor resultante de trauma físico, dor dental, amputação,
15 câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas, doença de Hodgkin, miastenia grave, síndrome nefrótica, escleroderma e tiroidite.

40. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de as síndromes, desordens ou
20 doenças relacionadas com abuso de substância incluïrem abuso de drogas e supressão de drogas nas quais a substância de abuso ou dependência inclui álcool, anfetaminas, substâncias similares a anfetaminas, cafeína, maconha, cocaína, halucinógenos, inalantes,
25 opióides, nicotina, abuso de heroína, barbitúricos, fenciclidina ou seus derivados, sedativo-hipnóticos, benzodiazepinas, combinações de substâncias de abuso.

41. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de as doenças oftálmicas
30 incluïrem glaucoma, pressão intraocular associada com glaucoma, retinite, retinopatias, uveïtes, ferimento agudo no tecido ocular.

42. Agonista seletivo de CB2, caracterizado pelo fato de ter a fórmula:



1(b)

sendo que R, R¹ e R² poderem ser iguais ou diferentes e ser independentemente hidrogênio, nitro, ciano, formila, acetila, halogênio, -OR³, -SR³, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, -NR³R⁴, -C(=B)-R³, -C(O)O-R³, -C(O)NR³R⁴, -S(O)_m-NR³R⁴, ou um grupo protetor ou R¹ e R² podem ser unidos entre si para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR³ ou S; cada ocorrência de R³ e R⁴ pode ser igual ou diferente e são independentemente hidrogênio, halo, ciano, -OR^a, -SR^a, oxo, tio, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroarilalquila substituído ou não substituído, grupo heeterocíclico

substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, $-C(=B)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$, $-S(O)_m-NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, ou um grupo protetor de R^3 e R^4 , quando ligado a um átomo comum, pode

5 ser unido para formar um anel cíclico saturado ou insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, o qual pode opcionalmente incluir pelo menos dois heteroátomos selecionados de O, NR^3 ou S;

cada ocorrência de R^a e R^b pode ser igual ou diferente e

10 são independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, formila, acetila, oxo, tio, $-C(O)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-OR^c$, $-SR^c$, um grupo protetor, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila

15 substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído,

20 arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila substituído ou não substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não substituído;

25 cada ocorrência de R^c e R^d pode ser igual ou diferente e são independentemente hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, formila, acetila, oxo, tio, um grupo protetor, alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou

30 não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilalquila substituído ou não substituído, cicloalquenila substituído ou não substituído, cicloalquenilalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído,

35 arilalquila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquila

substituído ou não substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não substituído;

cada ocorrência de B ser independentemente O, S ou NR^3 ; m ser independentemente 0, 1 ou 2.

5 43. Agonista seletivo de CB_2 , de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de R ser um arila substituído ou não substituído.

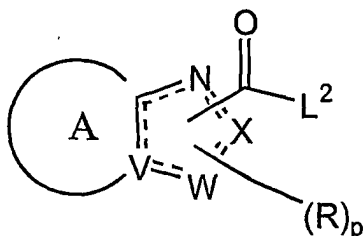
44. Agonista seletivo de CB_2 , caracterizado pelo fato de R ser um grupo fenila substituído com um ou dois átomos
10 de halogênio.

45. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelo fato de ser usado para preparar um medicamento para tratar uma doença oftálmica, desordem respiratória, desordem auto-
15 imune, inflamação, síndrome relacionada com dor ou neurodegenerativa.

46. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser utilizado em uma quantidade efetiva, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 42-44.

20 47. Uso, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de a dor ser dor neuropática.

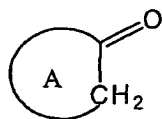
48. Processo para preparar um composto, como definido na reivindicação 1, onde Y é N, U é C, um de W, V, e X é N e os dois restantes são C, e B é O, caracterizado pelo fato
25 de compreender a etapa de acoplar uma amina da fórmula HNR^1R^2 com um composto da fórmula:



onde L^2 é um grupo partindo, para formar o composto de fórmula (1).

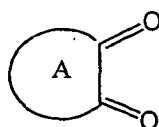
49. Processo para preparar um composto, como definido na reivindicação 1, onde W e Y são N, U, V, e X são C, e B é O, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(a) oxidar um composto de fórmula K:



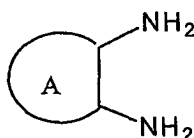
K

para produzir um composto de fórmula B:



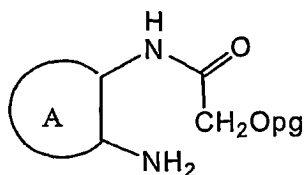
B

(b) submeter o composto de fórmula B a aminação redutiva
5 para formar a diamina vicinal de fórmula C:



C

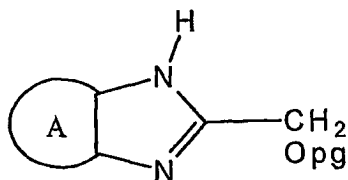
(c) monoacilar a diamina vicinal de fórmula C para formar
uma mono N-acil diamina de fórmula D:



D

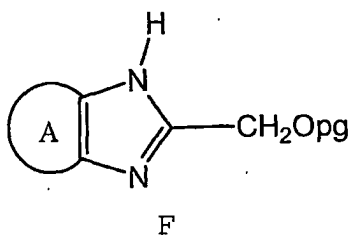
10 onde pg é um grupo protetor;

(d) submeter o composto de fórmula D a ciclização para
formar um composto de fórmula E:

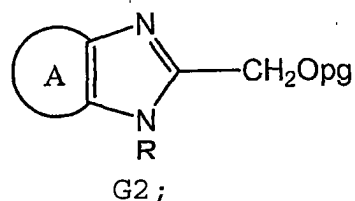
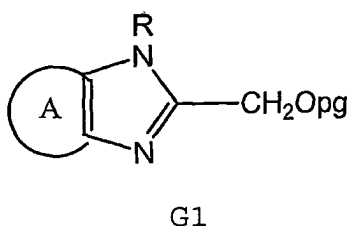


E

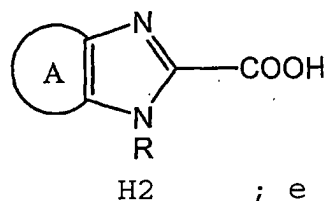
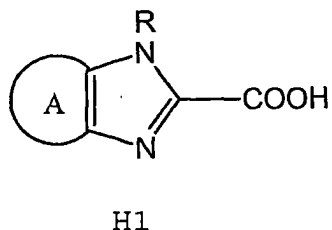
(e) desidrogenar o composto de fórmula E para formar um
15 composto de fórmula F:



(f) derivar o composto de fórmula F para formar o composto G1, composto G2, ou uma mistura dos mesmos:



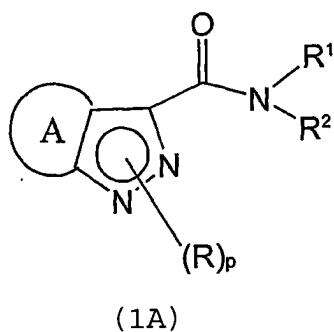
5 (g) hidrolizar o composto G1, composto G2, ou ambos para formar o composto H1, composto H2, ou ambos:



(h) acoplar uma amina da fórmula HNR^1R^2 com o composto H1, composto H2, ou ambos para formar o composto de fórmula (1).

10

50. Processo para a preparação de compostos, de fórmula 1A:

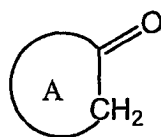


onde A, R, R^1 e R^2 são iguais aos definidos na reivindicação 1,

15

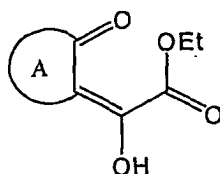
caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

a) desprotonar um composto de fórmula K:



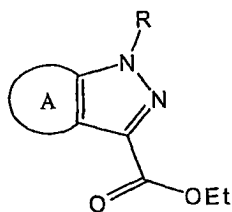
K

seguido por acilação para produzir um composto de fórmula L:

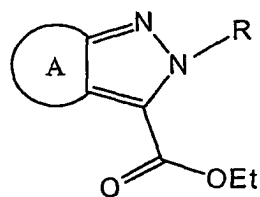


L

- 5 (b) reagir o composto de fórmula L com uma hidrazina tendo a fórmula $RNHNH_2$ para formar o composto M, composto N, ou ambos:



M

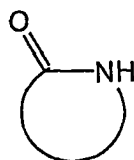


N ; e

- 10 (c) hidrolizar e acoplar o composto M, composto N, ou ambos com uma amina da fórmula HNR^1R^2 para formar o composto de fórmula (1).

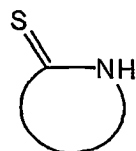
51. Processo para preparar um composto, de fórmula 1, onde V e Y são N, U, W, e X são C, B é O, e p é 0 ou 1, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

- 15 (a) converter um composto de fórmula O:



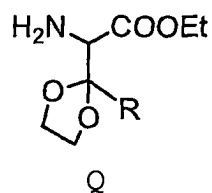
O

para um composto de fórmula P:

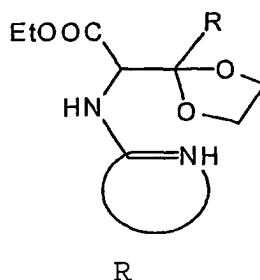


P

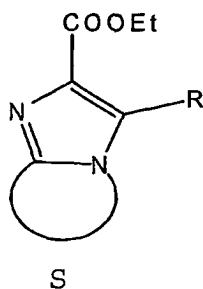
(b) acoplar o composto P com uma amina da fórmula Q:



para formar um composto de fórmula R:



5 (c) desprotonar o composto de fórmula R seguido por condensação para formar um composto de fórmula S:



(d) hidrolizar e acoplar o composto de fórmula S com uma amina da fórmula HNR^1R^2 para formar o composto de fórmula

10 (1).

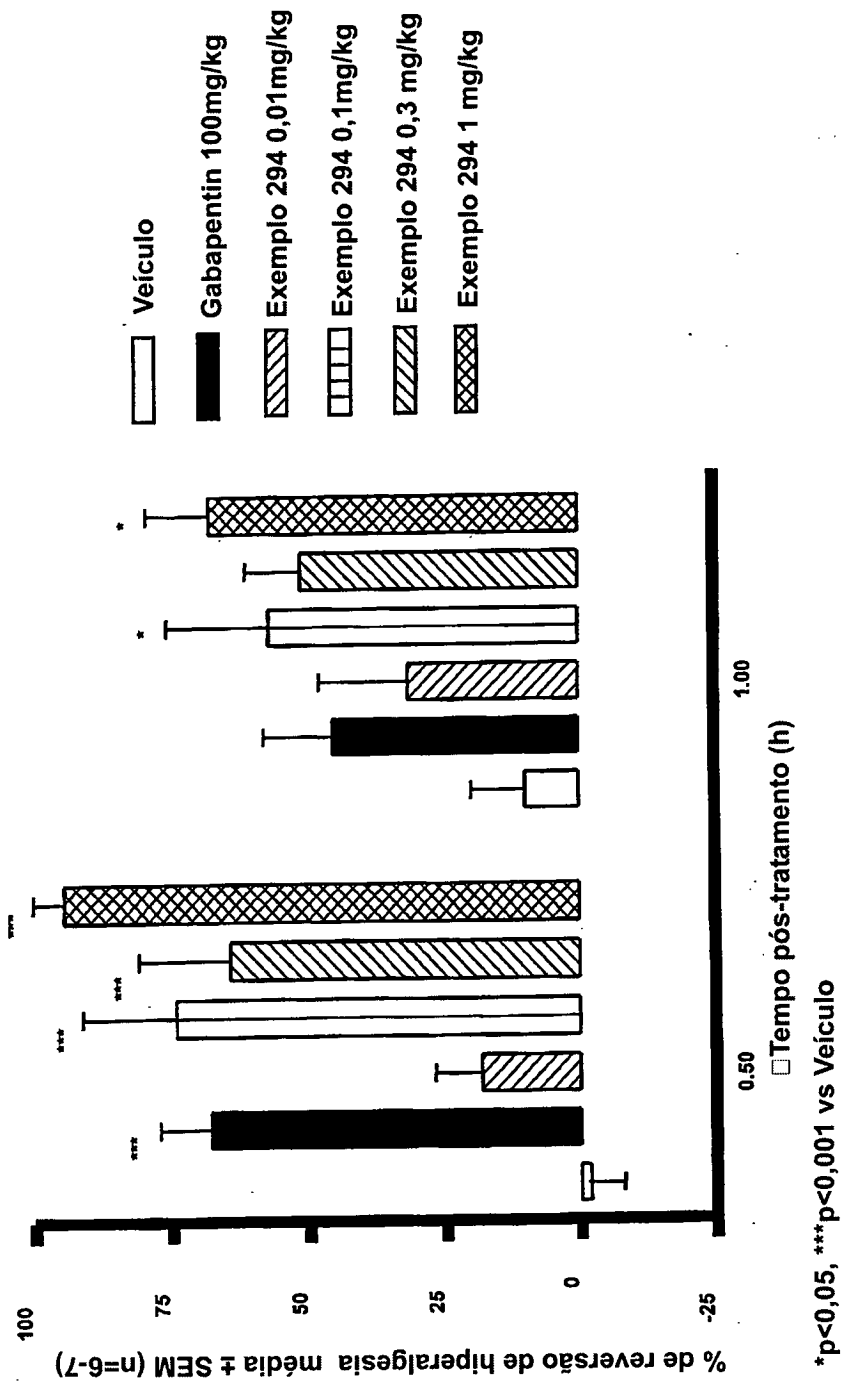


FIG.1

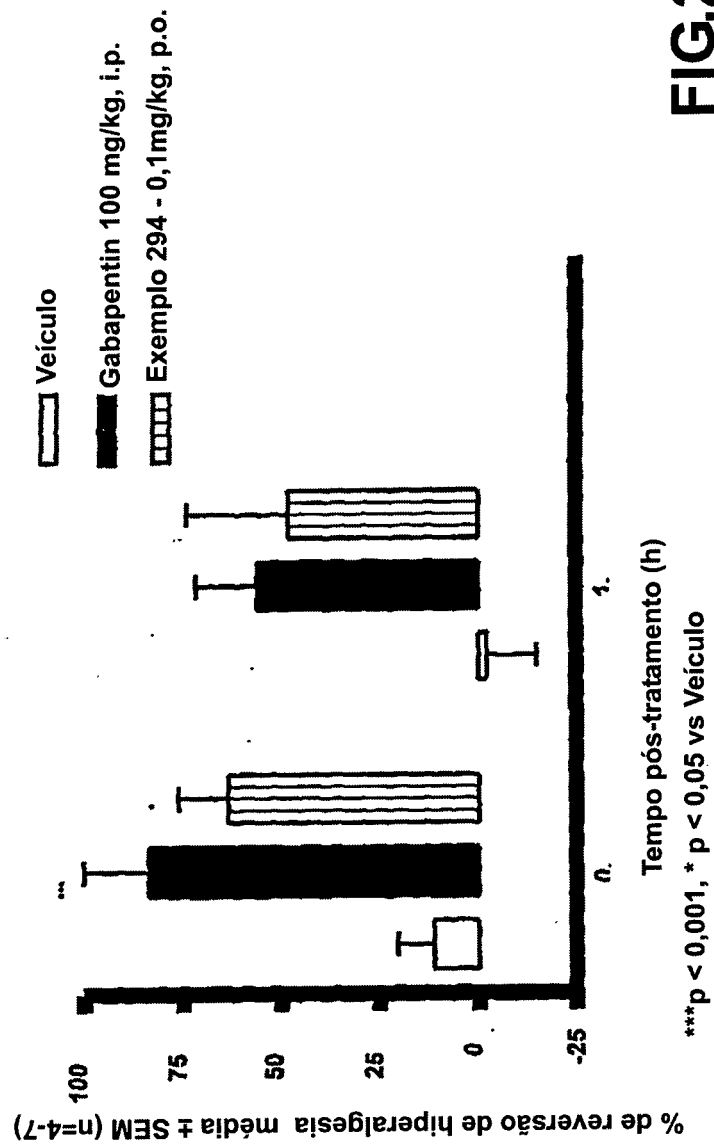
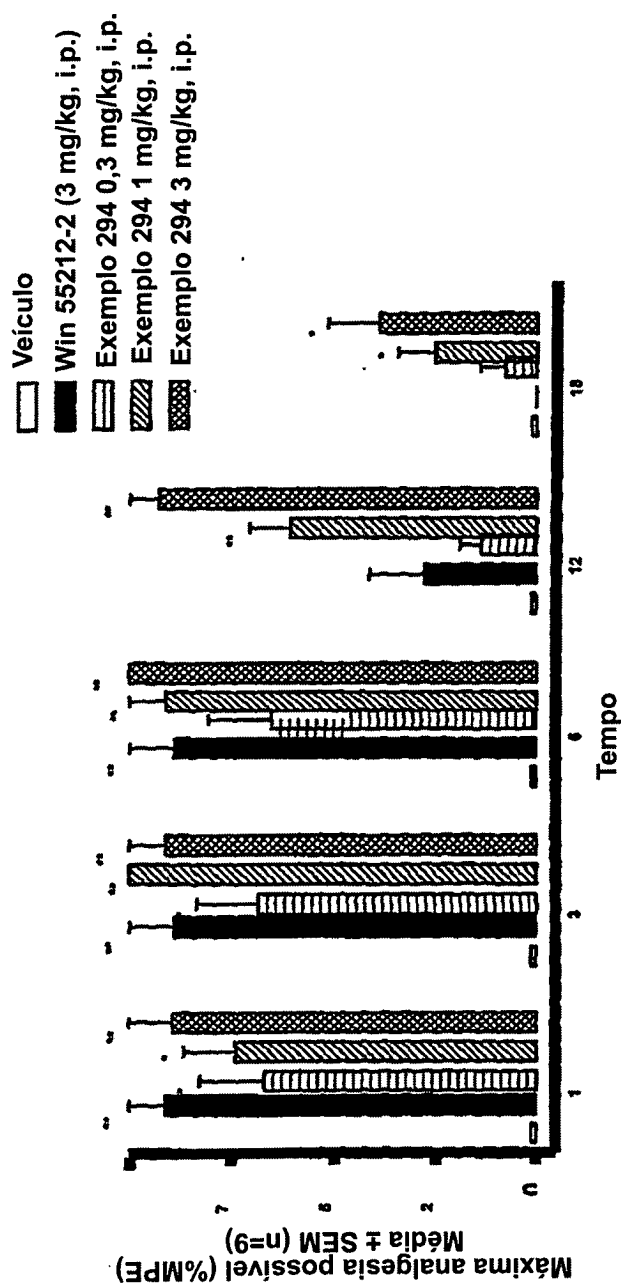


FIG.2



*p < 0,05 *** p < 0,01*** p < 0,001 vs WIN-55212-2 3mg/kg

FIG.3

RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA EVITAR, MELHORAR OU TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRBIO OU
5 SÍNDROME MEDIADA POR RECEPTOR DE CANABINÓIDE, AGONISTA SELETIVO DE CB2, USO DE UM COMPOSTO E PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO".

A presente invenção relaciona-se com novos moduladores de receptores de canabinóides, em particular moduladores de
10 receptor canabinóide 1 (CB1) ou canabinóide 2 (CB2), e usos dos mesmos para tratar doenças, condições e/ou distúrbios modulados por um receptor canabinóide (tal como dor, distúrbios neurodegenerativos, desordens de alimentação, perda ou controle de peso e obesidade).