



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

(21) **PI0619672-1 A2**

(22) Data de Depósito: 09/11/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/08
A61K 31/551
A61P 25/28

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 09/11/2005 US 60/734,761

(73) **Titular(es):** Memory Pharmaceuticals Corporation

(72) **Inventor(es):** Ashok Tehim, Brian Herbert, Jianguo Ma, Mihaela Diana Dança, Richard A Schumacher, Truc Minh Nguyen, Wenge Xie

(74) **Procurador(es):** David do Nascimento Advogados Associados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006043818 de 09/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/056582 de 18/05/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. A presente invenção refere-se de maneira geral ao campo dos ligantes para os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), à ativação dos receptores de nAChRs, e ao tratamento de condições de doenças associadas com os receptores nicotínicos de acetilcolina defeituosos ou funcionando mal, especialmente do cérebro. Além disso, a presente invenção refere-se a novos compostos (indazóis e benzotiazóis), que agem como ligantes para o subtipo de $\alpha 7$ nAChR, aos métodos de preparação de tais compostos, às composições que contêm tais compostos, e aos métodos de uso dos mesmos.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM
COMPOSTO

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se de maneira geral ao
5 campo dos ligantes para os receptores nicotínicos de
acetilcolina (nAChR), à ativação dos nAChRs, e ao tratamento
das condições de doença associadas com os receptores
nicotínicos de acetilcolina defeituosos ou funcionando mal,
especialmente do cérebro. Adicionalmente, a presente invenção
10 refere-se a novos compostos, os quais agem como ligantes para
o subtipo nAChR α 7, aos métodos para a preparação de tais
compostos, às composições que compreendem tais compostos, e
aos métodos de uso dos mesmos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 Há dois tipos de receptores para o
neurotransmissor, acetilcolina: receptores muscarínicos e
receptores nicotínicos, baseados na seletividade da ação da
muscarina e da nicotina, respectivamente. Os receptores
muscarínicos são receptores acoplados a proteína. Os
20 receptores nicotínicos são membros da família de canais de
íons unidas por ligantes. Quando ativados, a condutância dos
íons através dos canais de íons nicotínicos aumenta.

A proteína do receptor nicotínico alfa-7 forma um
canal homo-pentamérico in vitro que é altamente permeável a
25 uma variedade de cátions (por exemplo, Ca⁺⁺). Cada receptor
nicotínico alfa-7 tem quatro domínios de transmembrana,
denominados M1, M2, M3, e M4. Foi sugerido que o domínio M2
forma a parede que forra o canal. O alinhamento da sequência
mostra que o alfa-7 nicotínico é altamente conservado durante
30 a evolução. O domínio M2 que forra o canal é idêntico na
sequência da proteína da galinha ao ser humano. Para
discussões sobre o receptor alfa-7, consultar, por exemplo,
Revah et al. (1991), Nature, 353, 846-849; Galzi et al.

(1992), *Nature*, 359, 500-505; Fucile et al. (2000), *PNAS* 97(7), 3643-3648; Briggs et al. (1999), *Eur. J. Pharmacol.* 366 (2-3), 301-308; e Gopalakrishnan et al. (1995), *Eur. J. Pharmacol.* 290(3), 237-246.

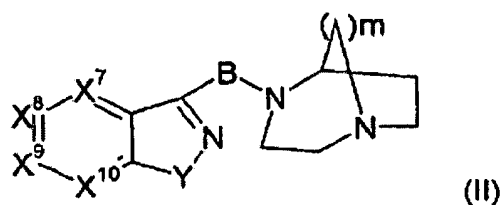
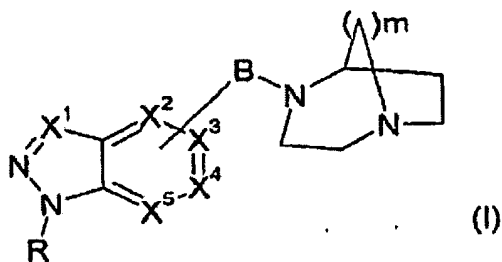
5 O canal do receptor nicotínico alfa-7 é expresso em várias regiões do cérebro e acredita-se que esteja envolvido em muitos processos biológicos importantes no sistema nervoso central (CNS), incluindo a aprendizagem e a memória. Os receptores nicotínicos alfa-7 ficam localizados em terminais
10 pré-sinápticos e pós-sinápticos, e foi sugerido que estão envolvidos na modulação da transmissão sináptica. Portanto, há um interesse no desenvolvimento de novos compostos que
ajam como ligantes para o subtipo de receptor nACh α 7, para o tratamento das condições de doenças associadas com os
15 receptores nicotínicos de acetilcolina defeituosos ou funcionando mal.

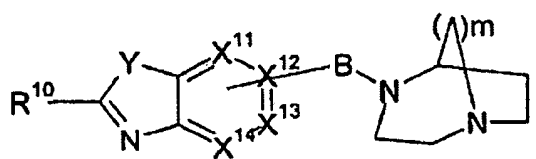
DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos, os quais agem como ligantes para o subtipo de receptor nACh α 7,
20 aos métodos para a preparação de tais compostos, às composições que compreendem tais compostos, e aos métodos de uso dos mesmos.

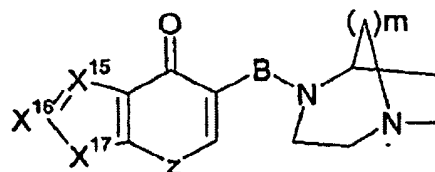
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção inclui compostos das Fórmulas
25 I, II, III, IV, V, VI, VII ou VIII:

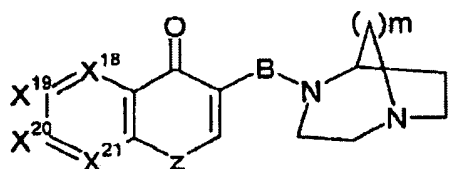




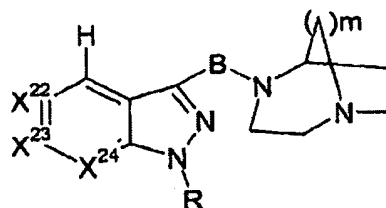
(III)



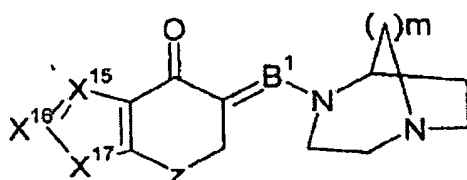
(IV)



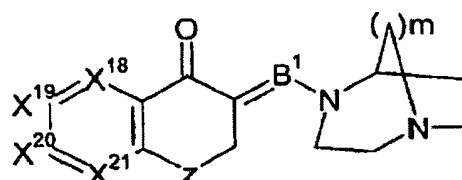
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

em que

X^1 é CH ou CR^1 ;

cada um de X^2 a X^5 é, independentemente, N, CH, CR^1 , ou C-, em que -C representa o ponto de ligação do grupo B, e em que no máximo um de X^2 a X^5 é N, e um de X^2 a X^5 é -C (preferivelmente X^3 ou X^4), preferivelmente X^1 é CH, ou CR^1 , X^2 e X^5 são N ou CH, e X^3 e X^4 são N, CH, CR^1 , ou C-;

cada um de X^7 a X^{10} é, independentemente, N, CH, ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 a X^{10} é N;

cada um de X^{11} a X^{14} é, independentemente N, CH, CR^3 , ou C-, em que -C representa o ponto de ligação do grupo B, e em que no máximo um de X^{11} a X^{14} é N, e um de X^{11} a X^{14} é -C (preferivelmente X^{12} ou X^{13});

cada um de X^{15} a X^{17} é, independentemente N, O, S, CH, ou CR^4 ;

cada um de X^{18} a X^{21} é, independentemente N, CH, ou CR^5 , em que no máximo um de X^{18} a X^{21} é N;

cada um de X^{22} e X^{23} é, independentemente, CH ou

CR^{12} , em que pelo menos um de X^{22} ou X^{23} é CR^{12} ;

X^{24} é CH ou N;

B é CH_2 , C=O, ou C=S;

B_1 é CH;

5 Y é O ou S;

Z é O ou NR^{11} ;

m é 1 ou 2;

R é H, alquila que contém um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que contém três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que contém quatro a sete átomos de carbono, ou C_{1-6} -alquila-Ar (por exemplo, benzila),

cada um de R^1 , R^2 , R^4 e R^5 é, independentemente,

15 C_{1-6} -alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, CH_3 , C_2H_5 , CF_3),

20 C_{2-6} -alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C_2H_3 , C_3H_5),

25 C_{2-6} -alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C_2H , C_3H_3),

30 C_{3-8} -cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila),

C_{4-10} -cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila

não-substituída, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, ou as combinações
 5 destes (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.),

halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, I),
 CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$,
 CONR^6R^7 , CSNR^6R^7 , COOR^6 , NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$,
 10 NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , OCONR^6R^7 , OCSNR^6R^7 ,

Ar (por exemplo, fenila),
 Het (por exemplo, tienila), ou
 OR^9 (por exemplo, hidroxila, alcóxi,
 cicloalquilóxi, cicloalquilalcóxi);

15 R^3 é halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, I), OR^{16}
 (por exemplo, OCH_3 , ciclopropilóxi, ciclopropilmetóxi, OCF_3 ,
 OCHF_2 , hidroxietóxi), CN, nitro, alquila que contém um a
 quatro átomos de carbono (por exemplo, CH_3 , C_2H_5), alquila
 halogenada que contém um a quatro átomos de carbono (por
 20 exemplo, CF_3), cicloalquila que contém três a sete átomos de
 carbono (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila,
 ciclopentila), cicloalquilalquila que contém quatro a sete
 átomos de carbono (por exemplo, ciclopentilmetila,
 ciclopropilmetila), hidroxialquila que contém um a quatro
 25 átomos de carbono (por exemplo, hidróxi metila, hidróxi
 etila), NH_2 , monoalquilamino que tem um a quatro átomos de
 carbono (por exemplo, metilamino), dialquilamino em que cada
 grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de
 carbono (por exemplo, dimetilamino), Ar (por exemplo, fenila)
 30 ou Het;

cada um de R^6 e R^7 é, independentemente,

H,

C_{1-6} -alquila que é não-substituída ou substituída

uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono (por exemplo, dietilamino), C₃₋₈-cicloalquila, Ar, Het, ou as
5 combinações destes (por exemplo, CH₃, C₂H₅, CF₃),

C₃₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono (por
10 exemplo, dietilamino), C₃₋₈-cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C₂H₃, C₃H₅),

C₃₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que
15 cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono (por exemplo, dietilamino), C₃₋₈-cicloalquila, Si(R⁸)₃, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C₂H, C₃H₃),

C₃₋₈-cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶,
20 monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono (por exemplo, dietilamino), C₃₋₈-cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila),

C₄₋₁₀-cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a
25 seis átomos de carbono (por exemplo, dietilamino), C₃₋₈-cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de
30 carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a

seis átomos de carbono (por exemplo, dietilamino), C₃₋₈-cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.),

Ar, ou

5

Het;

R⁸ é C₁₋₆-alquila (por exemplo, CH₃);

R⁹ é H,

C₁₋₆-alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as
10 combinações destes (por exemplo, CH₃, C₂H₅, CF₃),

C₃₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as
15 combinações destes (por exemplo, C₂H₃, C₃H₅),

C₃₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as
combinações destes (por exemplo, C₂H, C₃H₃),

C₃₋₈-cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila),
20

C₄₋₈-cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.),
25

30

Ar, ou

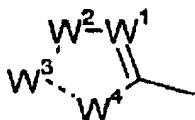
Het;

R¹⁰ é H, alquila que contém um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CH₃, C₂H₅), alquila halogenada que

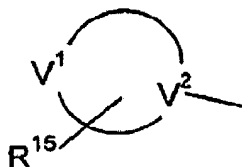
contém um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3),
 cicloalquila que contém três a sete átomos de carbono (por
 exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila), ou
 cicloalquilalquila que contém quatro a sete átomos de carbono
 5 (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.);

R^{11} é H, alquila que contém um a quatro átomos de
 carbono (que é não-substituída ou substituída uma ou mais
 vezes por halogênio, OR^{16} , C_{3-8} -cicloalquila, NR^6R^7 , Ar, ou
 Het), cicloalquila que contém três a sete átomos de carbono
 10 (que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por
 halogênio, OR^{16} , NR^6R^7 , Ar, ou Het), cicloalquilalquila que
 contém quatro a sete átomos de carbono (por exemplo,
 ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.), Ar ou Het (por
 exemplo, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , ciclopropila, ciclopentila, fenila);

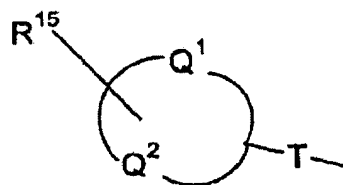
15 R^{12} é halogênio (por exemplo, F), C_{1-6} -alcóxi que é
 substituído um ou mais vez por F, $-\text{NHCONH}-\text{C}_{1-4}$ -alquila, Ar,
 Ar- C_{1-4} -alquila-O-, ou é selecionado das fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

em que a fórmula IX representa um heterociclo
 insaturado de cinco membros em que a ligação entre W^2 e W^3 é
 20 uma ligação simples e a ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação
 dupla, ou a ligação entre W^2 e W^3 é uma ligação dupla e a
 ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação simples, a Fórmula X
 representa um heterociclo de cinco a oito membros que é
 saturado ou parcialmente saturado e em que o anel
 25 heterocíclico pode ser ligado por um grupo alquileno
 divalente que tem um a três átomos de carbono e pode
 opcionalmente ser substituído por oxo, e a fórmula XI
 representa um heterociclo de cinco a oito membros que é

saturado, parcialmente saturado ou insaturado e em que o anel heterocíclico pode ser ligado por um grupo alquilenodivalente que tem um a três átomos de carbono;

Q^1 é O, S, N, NR^{13} , ou SO_2 ;

5 Q^2 é CH, CR^{14} , CHR^{14} , O, S, SO_2 , N, ou NR^{13} ;

T é O ou NR^{10} ;

V^1 é O, S, SO_2 , N, NR^{13} , CR^{14} , ou CHR^{14} ;

W^1 é N;

10 cada um de W^2 e W^3 é, independentemente, O, S, N, NR^{13} , CH, ou CR^1 , em que a ligação entre W^2 e W^3 é uma ligação simples e a ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação dupla, ou a ligação entre W^2 e W^3 é uma ligação dupla e a ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação simples;

W^4 é O, S, N, ou NR^{13} ;

15 V^2 é C, CH, C-OH, ou N;

R^{13} é H,

20 C_{1-6} -alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, CH_3 , C_2H_5 , CF_3),

C_{3-6} -alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C_2H_3 , C_3H_5),

25 C_{3-6} -alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C_2H , C_3H_3),

30 C_{3-8} -cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila),

C₄₋₁₀-cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.), SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.),

SO₂R⁶, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, CSOR⁶, COR⁷, CSR⁷,

Ar, ou

Het;

R¹⁴ é H,

C₁₋₆-alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, CH₃, C₂H₅, CF₃),

C₂₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C₂H₃, C₃H₅),

C₂₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C₂H, C₃H₃),

C₃₋₈-cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila),

C₄₋₁₀-cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F,

Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.),

halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, I),

CN, NO₂, NR⁶R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁶R⁷,

Ar,

Het, ou

OR⁹;

R¹⁵ é H,

C₁₋₆-alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, CH₃, C₂H₅, CF₃),

C₂₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C₂H₃, C₃H₅),

C₂₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, C₂H, C₃H₃),

C₃₋₈-cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila),

C₄₋₁₀-cicloalquilalquila que é não-substituída ou

substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes

5 por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.),

C_{3-8} -cicloalquilóxi que é não-substituído ou

10 substituído uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropilóxi, ciclopentilóxi),

halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, I),

15 oxo, tio, CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $NR^6SO_2R^7$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^6$, NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $NR^6CONR^6R^7$, $NR^6CSNR^6R^7$, NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , $CONR^6R^7$, $OCSNR^6R^7$,

Ar,

Het, ou

20 OR^9 ;

R^{16} é H,

C_{1-6} -alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações

25 destes (por exemplo, CH_3 , C_2H_5 , CF_3),

C_{3-8} -cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila), ou

30

C_{4-8} -cicloalquilalquila que é não-substituída ou

substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, ou as combinações destes (por exemplo, 5 ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.);

cada um de R^{17} e R^{18} é, independentemente, H, alquila que têm um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CH_3 , C_2H_5), alquila halogenada que têm um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), cicloalquila que têm três a sete 10 átomos de carbono (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila), ou cicloalquilalquila que contém quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopentilmetila, ciclopropilmetila, etc.);

R^{19} é H ou $\text{CONH-CH}_2\text{-Ar}$;

15 Ar é um grupo arila que contém seis a dez átomos de carbono que é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por

alquila que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a oito átomos de carbono, 20 halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl),

amino,
ciano,
hidroxila,
25 nitro,

alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono,

alcóxi halogenado que contém um a oito átomos de carbono,

30 hidroxialquila que contém um a oito átomos de carbono,

hidroxialcóxi que tem dois a oito átomos de carbono,

alcenilóxi que tem três a oito átomos de carbono,
monoalquilamino que tem um a oito átomos de
carbono,

dialquilamino em que cada uma das porções alquila
5 tem um a oito átomos de carbono,

carbóxi,

alcóxi carbonila,

alquilaminocarbonila,

acilamido (por exemplo, acetamido),

10 acilóxi (por exemplo, acetóxi),

alquiltio que tem um a oito átomos de carbono,

alquilsulfinila que tem um a oito átomos de
carbono,

alquilsulfonila que tem um a oito átomos de
15 carbono,

sulfo,

sulfonilamino,

Het,

cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem
20 três a sete átomos de C e é substituído opcionalmente por
halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila
que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada
que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um
a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a
25 porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino
em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de
carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

arilóxi em que a porção arila contém seis a dez
átomos de carbono (por exemplo, fenila, naftila, bifenila) e
30 é substituído opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I,
preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos
de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de
carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono,

amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano do alquila, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

5 ariltio em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono (por exemplo, fenila, naftila, bifenila) e é substituído opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de
10 carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

15 cicloalquilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é substituído opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um
20 a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio, ou
as combinações destes; e

25 Het é um grupo heterocíclico (por exemplo, furila, tienila, metiltienila, bitienila, benzilprazolila, tiazolila, imidazolila, metilimidazolila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, diazabicciclooctila, diazabiccicloheptila, diazabicciclononila), que é completamente saturado,
30 parcialmente saturado ou completamente insaturado, que contém cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, que é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por

alquila que contém um a oito átomos de carbono,
 alcóxi que contém um a oito átomos de carbono,
 cicloalquila que contém três a oito átomos de
 carbono,
 5 cicloalquilalquila que contém quatro a oito átomos
 de carbono,
 halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou
 Cl),
 amino,
 10 ciano,
 hidroxila,
 nitro,
 alquila halogenada que contém um a oito átomos de
 carbono,
 15 alcóxi halogenado que contém um a oito átomos de
 carbono,
 hidroxialquila que contém um a oito átomos de
 carbono,
 hidroxialcóxi que tem dois a oito átomos de
 20 carbono,
 alcenilóxi que tem três a oito átomos de carbono,
 monoalquilamino que tem um a oito átomos de
 carbono,
 dialquilamino em que cada uma das porções alquila
 25 tem um a oito átomos de carbono,
 carbóxi,
 alcóxi carbonila,
 alquilaminocarbonila,
 acilamido (por exemplo, acetamido),
 30 acilóxi (por exemplo, acetóxi),
 alquiltio que tem um a oito átomos de carbono,
 alquilsulfinila que tem um a oito átomos de
 carbono,

alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono,

sulfo,

oxo,

5 sulfonilamino,

cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila
10 halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro,
15 oxo, ou tio,

arila que contém seis a dez átomos de carbono (por exemplo, fenila, naftila, bifenila) e é substituída opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono,
20 alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano,
25 hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

um grupo aril-alquileno (por exemplo, benzila, fenetila, fenpropila) em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono e a porção alquileno contém um a quatro átomos de carbono, e é não-substituído ou substituído uma ou
30 mais vezes por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de C, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino

em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

5 arilóxi em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono (por exemplo, fenila, naftila, bifenila) e é substituído opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de
10 carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

15 ariltio em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono (por exemplo, fenila, naftila, bifenila) e é substituído opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de
20 carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

25 cicloalquilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono de C, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que
30 contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro,

oxo, ou tio,

um grupo heterocíclico, que é completamente saturado, parcialmente saturado ou completamente insaturado, que contém cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, que é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl), alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio, ou as combinações destes; e

e os seus sais ou solvatos (por exemplo, hidratos) farmacêuticamente aceitáveis, ou os solvatos de seus sais farmacêuticamente aceitáveis,

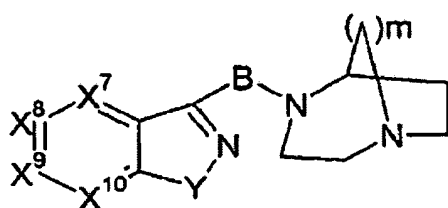
contanto que, quando R¹² é halogênio, X²⁴ é N.

Consultar também o pedido de patente norte-americano número de série 11/123.219, depositado em 06 de maio de 2005, WO 2004/033456, e WO 2005/077955.

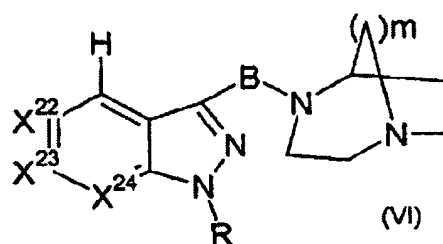
De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados das Fórmulas I-VIII em que os ditos compostos têm pelo menos um grupo Het substituído por cicloalquila ou cicloalquilalquila.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula VI e têm pelo menos um grupo R¹² que é halogênio, -NHCONH-C₁₋₄-alquila, Ar, ou Ar-C₁₋₄-alquil-O-

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula II ou da fórmula VI:



(II)



(VI)

em que

B, R, X^{22} , X^{23} , e X^{24} são tais como definidos anteriormente,

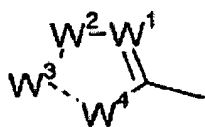
m é 2;

Y é S;

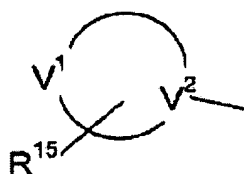
cada um de X^7 , X^8 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH, ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^8 , X^9 e X^{10} é N;

pelo menos um de X^8 ou X^9 é CR^2 em que R^2 é Het com exceção de imidazolidinila, ou R^2 é OR^9 em que R^9 é Het;

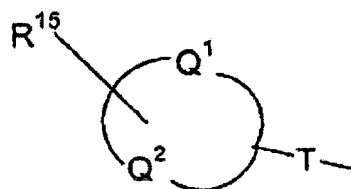
pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{12} em que R^{12} é halogênio, $-NHCO-NH-C_{1-4}$ -alquila ou é selecionado das fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

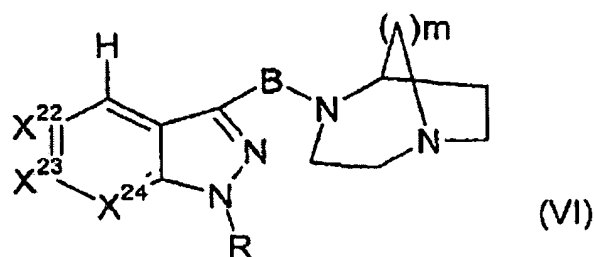
Q^1 , Q^2 , T, V^1 , W^1 , W^2 , W^3 e R^{15} são tais como definidos anteriormente,

W^4 é N ou NR^{13} ,

V^2 é N, e

R^{13} é tal como definido anteriormente.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula VI:

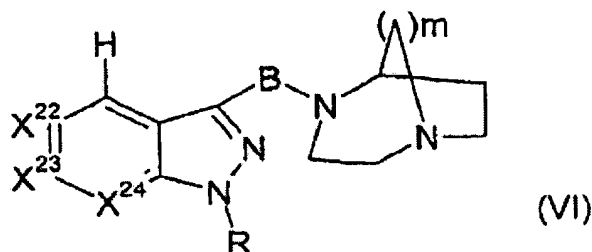


em que

B, R, X^{22} , X^{23} e m são tais como definidos anteriormente, e

X^{24} é N.

5 De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula VI:



em que

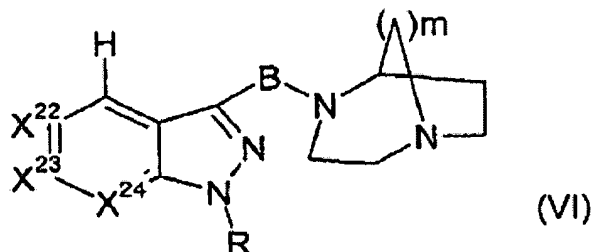
B, R, X^{22} e m são tais como definidos anteriormente, e

10 X^{24} é N,

X^{23} é CR^{20} , e

R^{20} é halogênio.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula VI:



15 em que

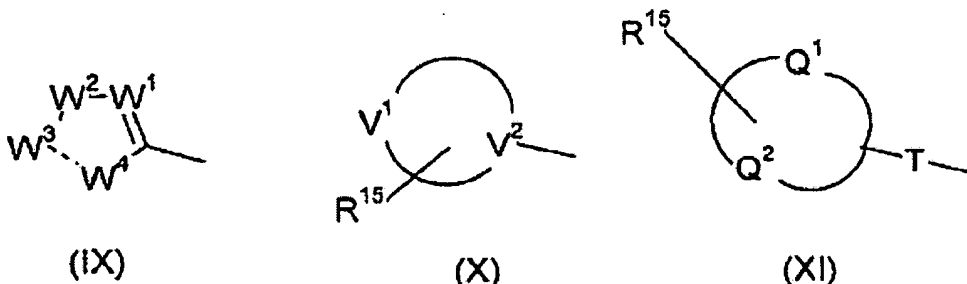
B, e R são tais como definidos anteriormente,

m é 2;

X^{24} é CH,

pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{21} em que R^{21} é

selecionado das fórmulas IX-XI



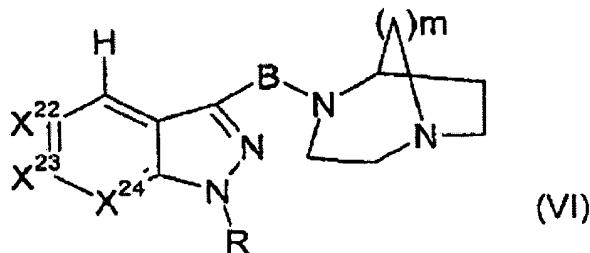
Q^1 , Q^2 , T , V^1 , W^1 , W^2 , W^3 e R^{15} são tais como definidos anteriormente,

W^4 é N ou NR^{13} ,

V^2 é N, e

R^{13} é tal como definido anteriormente.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula VI:



em que

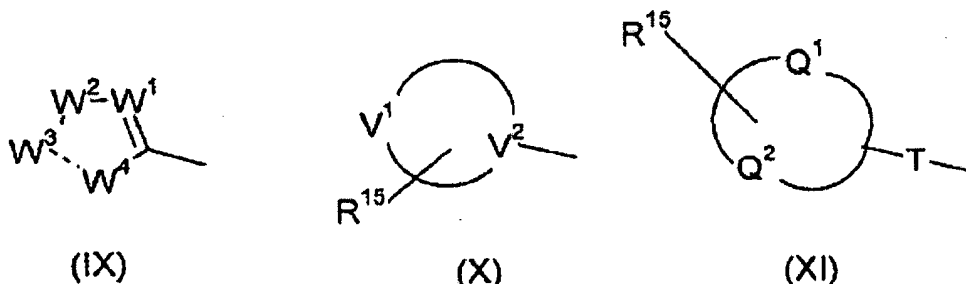
B , R e X^{22} são tais como definidos anteriormente,

m é 2;

X^{24} é CH ,

X^{23} é CR^{21} , e

R^{21} é selecionado das fórmulas IX-XI



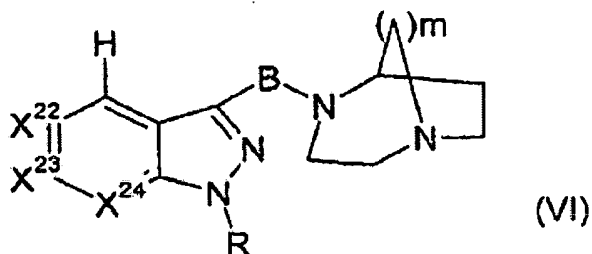
Q^1 , Q^2 , T , V^1 , W^1 , W^2 , W^3 e R^{15} são tais como definidos anteriormente,

W^4 é N ou NR^{13} ,

V^2 é N, e

R^{13} é tal como definido anteriormente.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula VI:



em que

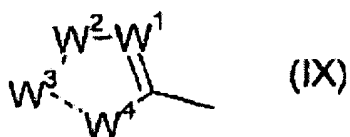
B, R e X^{22} são tais como definidos anteriormente,

m é 2;

X^{24} é CH,

X^{23} é CR^{21} , e

R^{21} é da fórmula IX

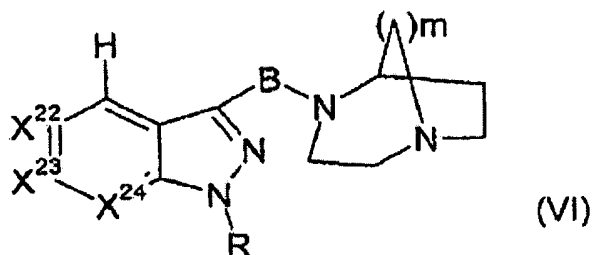


W^1 , W^2 e W^3 são tais como definidos anteriormente,

W^4 é N ou NR^{13} , e

R^{13} é tal como definido anteriormente.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula VI:



em que

B, R, X^{22} e m são tais como definidos anteriormente, e

X^{24} é CH,

X^{23} é CR^{21} , e

R^{21} é da fórmula X

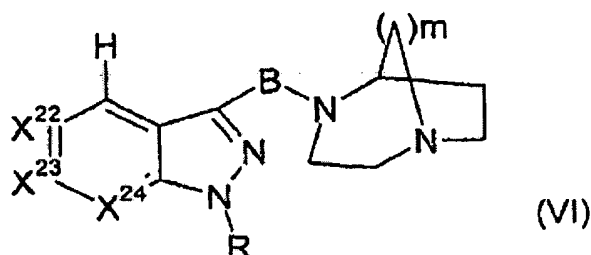


V^1 é tal como definido anteriormente,

V^2 é N, e

R^{15} é tal como definido anteriormente.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os
5 compostos são selecionados da fórmula VI:



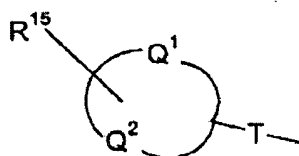
em que

B, R e m são tais como definidos anteriormente, e

X^{24} é CH,

pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{21} em que R^{21} é da

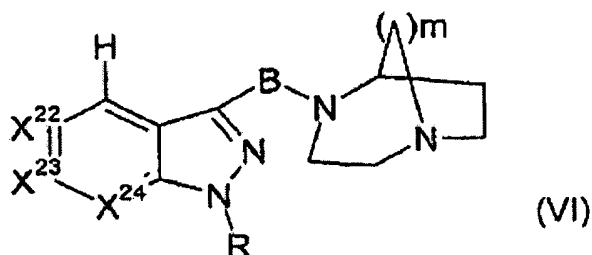
10 fórmula XI



(XI)

Q^1 , Q^2 , T, e R^{15} são tais como definidos anteriormente.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os
compostos são selecionados da fórmula VI:



15

em que

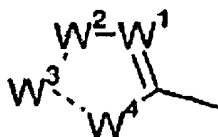
B e R são tais como definidos anteriormente,

m é 2;

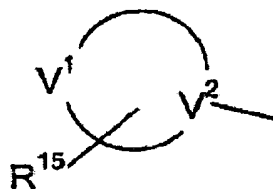
X^{24} é CH,

X^{23} é CR^{21} , e

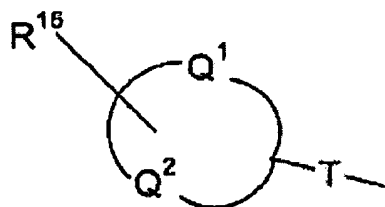
R^{21} é selecionado das fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

Q^1 , Q^2 , T, V^1 , W^1 , W^2 , W^3 e R^{15} são tais como

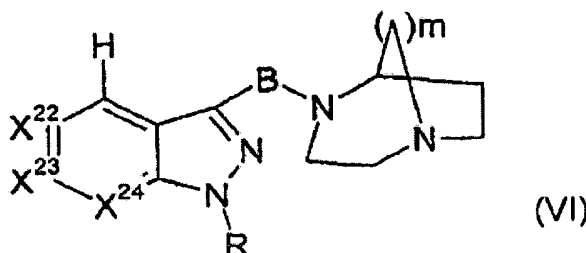
5 definidos anteriormente,

W^4 é N ou NR^{13} ,

V^2 é N, e

R^{13} é tal como definido anteriormente.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os
10 compostos são selecionados da fórmula VI:



(VI)

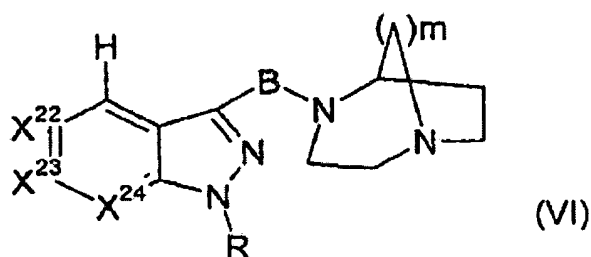
em que

B, R e m são tais como definidos anteriormente,

X^{24} é CH,

pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{12} em que R^{12} é -NHCO-
15 NH- C_{1-4} -alquila ou pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila,
piperazinila, diazepanila, oxazepanila, tetraidropiranolóxi,
diidroimidazolila, ou imidazolidinila (por exemplo, 3-
propilimidazolidin-2-ona) substituídos ou não-substituídos.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os
20 compostos são selecionados da fórmula VI:



em que

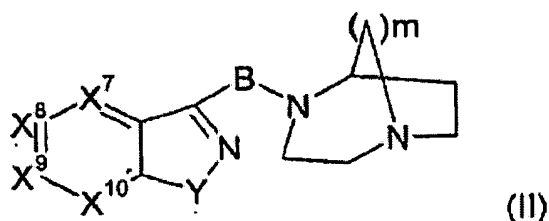
B, R e m são tais como definidos anteriormente,

X²⁴ é CH,

pelo menos um de X²² e X²³ é CR¹², e

5 R¹² é pirrolidinila que é substituída por alcóxi que contém um a seis átomos de carbono, amino, mononalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, ou dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono.

10 De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula II:



em que

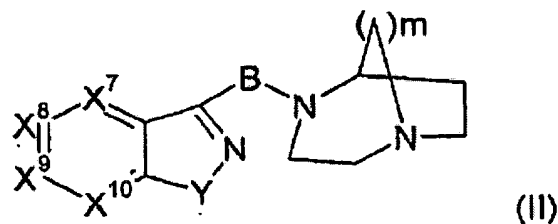
Y é S,

cada um de X⁷, X⁹ e X¹⁰ é, independentemente, N, CH,

15 ou CR², em que no máximo um de X⁷, X⁹ e X¹⁰ é N, e

X⁸ é CR².

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula II:

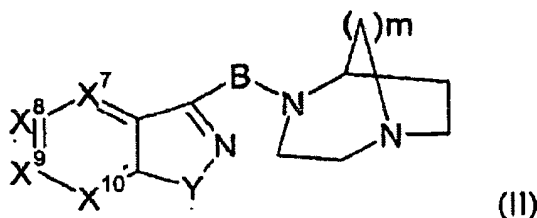


em que

Y é S,

cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH, ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^9 e X^{10} é N, e X^8 é COR^9 .

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os
5 compostos são selecionados da fórmula II:



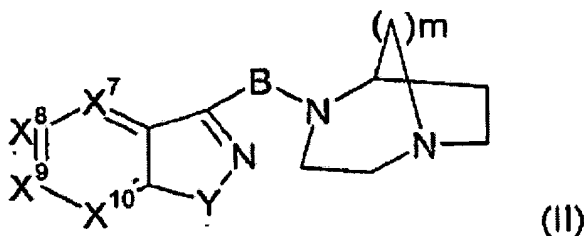
em que

Y é S,

cada um de X^7 , X^8 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH, ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^8 , X^9 e X^{10} é N, e

10 pelo menos um de X^8 ou X^9 é CR^2 em que R^2 é Het com exceção do imidazolidinila ou R^2 é OR^9 e R^9 é Het.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos são selecionados da fórmula II:



em que

15 Y é S,

cada um de X^7 , X^8 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH, ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^8 , X^9 e X^{10} é N, e

20 pelo menos um de X^8 ou X^9 é CR^2 em que R^2 é pirrolidinila, diazabicycloheptila, diazabicyclononila, piperazinila, diazepanila, hexaidropirrolpirazinila, diazabicyclooctila, pirrolidinilóxi, ou azabicyclooctilóxi substituídos ou não-substituídos.

Alquila, por toda parte, refere-se a um radical hidrocarboneto alifático de cadeia linear ou de cadeia

ramificada que tem preferivelmente um a quatro átomos de carbono, a menos que esteja indicado de alguma outra maneira. Os grupos alquila apropriados incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila e tert-butila. O grupo alquila
5 também pode ser substituído

Alquenila, por toda parte, refere-se a um radical alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada que tem preferivelmente dois a seis átomos de carbono, a menos que esteja indicado de alguma outra maneira, em que pelo menos um
10 grupo CH_2CH_2 é substituído por $\text{CH}=\text{CH}$. Os grupos alquenila apropriados incluem etenila, propenila, butenila, etc. O grupo alquenila também pode ser substituído.

Alquinila, por toda parte, refere-se a um radical alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada que tem preferivelmente dois a seis átomos de carbono, a menos que esteja indicado de alguma outra maneira, em que pelo menos um
15 grupo CH_2CH_2 é substituído por $\text{C}\equiv\text{C}$. Os grupos alquinila apropriados incluem etinila, propinila, butinila, etc. O grupo alquinila também pode ser substituído.

Alcóxi refere-se a grupos alquil-O- em que a porção alquila tem preferivelmente um a quatro átomos de carbono, a menos que esteja indicado de alguma outra maneira. Os grupos alcóxi apropriados incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, isobutóxi e sec-butóxi. O grupo alcóxi também
20 pode ser substituído. Por exemplo, o grupo alcóxi pode ser substituído uma ou mais vezes por F (por exemplo, OCF_3 , e OCHF_2).

Cicloalquila refere-se a um radical hidrocarboneto saturado cíclico, bicíclico ou tricíclico que tem três a oito
30 átomos de carbono, a menos que esteja indicado de alguma outra maneira. Os grupos cicloalquila apropriados incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. Outros grupos cicloalquila apropriados incluem espiropentila,

biciclo[2.2.1]heptila e biciclo[2.2.2]octila.

Os grupos cicloalquila podem ser substituídos, por exemplo, por F, Cl, Br, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, hidroxila, amino, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, e/ou dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono.

Cicloalquilalquila refere-se aos radicais cicloalquil-alquila em que as porções cicloalquila e alquila são de acordo com as discussões precedentes. Os exemplos apropriados incluem ciclopropilmetila e ciclopentilmetila.

Cicloalquilóxi refere-se aos radicais cicloalquilóxi em que a porção cicloalquila é de acordo com as discussões precedentes. Os exemplos apropriados incluem ciclopropilóxi e ciclopentilóxi.

Arila, como um grupo ou um substituinte per se ou como parte de um grupo ou de um substituinte, refere-se a um radical carbocíclico aromático que contém seis a dez átomos de carbono, a menos que esteja indicado de alguma outra maneira. Os grupos arila apropriados incluem fenila, naftila e bifenila. Os grupos arila substituídos incluem os grupos arila descritos acima que são substituídos uma ou mais vezes por halogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquila, hidroxialcóxi, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila, alquiltio, alquil sulfinila, alquil sulfonila, fenóxi e acilóxi (por exemplo, acetóxi).

Arilalquila refere-se a um radical aril-alquila em que as porções arila e alquila estão de acordo com as descrições precedentes. Os exemplos apropriados incluem benzila, 1-fenetila, 2-fenetila, fenpropila, fenbutila, fenpentila e naftilmetila.

Os grupos heterocíclicos referem-se grupos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados e

completamente insaturados que têm um, dois ou três anéis e um número total de cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um dos átomos do anel é um átomo de N, O ou S. Preferivelmente, o grupo heterocíclico contém um a três átomos de hetero-anel selecionados entre N, O e S. Os grupos heterocíclicos apropriados, saturados e parcialmente saturados incluem, mas sem ficar a eles limitados, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidropiranila, diidropiranila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, oxazolinila, isoxazolinila e outros ainda. Os grupos heteroarila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, furila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, benzopiranila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, naftiridinila e outros ainda. Outros exemplos de grupos heterocíclicos apropriados incluem 2-quinolinila, 1,3-benzodioxila, 2-tienila, 2-benzofuranila, 2-benzotiofenila, 3-tienila, 2,3-diidro-5-benzofuranila, 4-indoila, 4-piridila, 3-quinolinila, 4-quinolinila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 3-indoila, 2-pirrolila, benzopiran-6-ila, 5-indolila, 1,5-benzoxepin-8-ila, 3-piridila, 6-coumarinila, 5-benzofuranila, 2-isoimidazol-4-ila, 3-pirazolila, 3-carbazolila, 2-tiazolila, 2-oxazolila, 1-imidazolila, e 2-imidazolila.

Grupos heterocíclicos substituídos referem-se aos grupos heterocíclicos descritos acima, que são substituídos em um ou mais locais, por exemplo, por halogênio, arila, alquila, hidróxi, alcóxi, ciano, trifluorometila, nitro, oxo, amino, alquilamino, e dialquilamino.

Os radicais que são substituídos uma ou mais vezes têm preferivelmente um a três substituintes, especialmente um ou dois substituintes dos substituintes exemplificados. Radicais halogenados tais como alquilas halogenadas são preferivelmente fluoretados e incluem radicais perhalo, tal

como trifluorometila.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os grupos R preferidos incluem halogênios (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), nitro (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), NR^6R^7 (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} e R^{15}), amino (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), alquilamino (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), dialquilamino (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), fenila que é não-substituída ou substituída (R^1 , R^2 , R^4 a R^7 , R^9 , R^{11} , e R^{13} a R^{15}), $NR^6CONR^6R^7$ tal como feniluréia (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} e R^{15}), hidroxila (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), alcóxi (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), alcóxi halogenado (R^1 a R^5 , R^{14} e R^{15}), e alquilsulfonamida (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} e R^{15}) (por exemplo, nitro, amino, feniluréia, trifluorometóxi, metóxi, metansulfonamida, hidroxila, etc.).

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os grupos preferidos para os grupos heterocíclicos das Fórmulas IX a XI incluem pirrolidinila substituída ou não-substituída (por exemplo, pirrolidin-1-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), tiomorfolinila (por exemplo, tiomorfolin-4-ila), imidazolidinila (por exemplo, 3-propil-imidazolidin-2-ona), diidroimidazolila, piperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazin-1-ila), diazepanila (por exemplo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila), oxazepanila (por exemplo, 1,4-oxazepan-1-ila).

De acordo com um aspecto adicional da invenção, R nas fórmulas I e VI é preferivelmente H ou alquila que contém um a quatro átomos de carbono (por exemplo, metila ou etila), especialmente H.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, B nas fórmulas II e VI é preferivelmente $C=O$. Na fórmula V, B é preferivelmente CH_2 ou $C=O$.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, Y na fórmula II é preferivelmente S.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, o

subscrito "m" é preferivelmente 2.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os grupos R^{12} preferidos da fórmula X incluem pirrolidinila (por exemplo, pirrolidin-1-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila), tiomorfolinila (por exemplo, tiomorfolin-4-ila), imidazolidinila (por exemplo, 3-propil-imidazolidin-2-ona), diidroimidazolila, piperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazin-1-ila), diazepanila (por exemplo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila), e oxazepanila substituídas ou não-substituídas (por exemplo, 1,4-oxazepan-1-ila).

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os grupos R^2 preferidos são OCH_3 , OCF_3 , etóxi, ciclopropilmetóxi, e ciclopropila.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, R^5 é preferivelmente OCH_3 .

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos das Fórmulas II e VI são os preferidos, particularmente da Fórmula IV.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, os compostos preferidos são descritos pelas seguintes subfórmulas IIa-IIj e VIa-VIq, que correspondem às fórmulas II e VI, mas exibem os seguintes grupos preferidos:

IIa B é CO,

25 Y é S,

cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH, ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^9 e X^{10} é N, e

X^8 é CR^2 .

IIb B é CO,

30 Y é S,

m é 2,

cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH, ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^9 e X^{10} é N, e

X^8 é CR^2 .

IIc

B é CO,

Y é S,

cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH,

5 ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^9 e X^{10} é N, e

X^8 é COR^9 .

IId

B é CO,

Y é S,

m é 2,

10 cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, N, CH,

ou CR^2 , em que no máximo um de X^7 , X^9 e X^{10} é N, e

X^8 é COR^9 .

IIe

B é CO,

Y é S,

15 cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, CH ou

CR^2 , e

X^8 é CR^2 .

IIIf

B é CO,

Y é S,

20 cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, CH ou

CR^2 , e

X^8 é COR^9 .

IIg

B é CO,

Y é S,

25 m é 2,

cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, CH ou

CR^2 , e

X^8 é CR^2 .

IIh

B é CO,

30 Y é S,

m é 2,

cada um de X^7 , X^9 e X^{10} é, independentemente, CH ou

CR^2 , e

X^8 é COR^9 .

IIIi B é CO,

Y é S,

m é 2,

5 pelo menos um de X^8 ou X^9 é CR^2 em que R^2 é Het com exceção de imidazolidinila ou R^2 é OR^9 e R^9 é Het.

IIj B é CO,

Y é S,

m é 2,

10 pelo menos um de X^8 ou X^9 é CR^2 em que R^2 é pirrolidinila, diazabícicloheptila, diazabíciclononila, piperazinila, diazepanila, hexaidropirrolpirazinila, diazabíciclooctila, pirrolidinilóxi, ou azabíciclooctilóxi substituídos ou não-substituídos.

15 VIa B é CO,
R é H, e
 X^{24} é N.

VIb B é CO,
R é H,
20 X^{24} é N, e
m é 2.

VIc B é CO,
R é H,
 X^{24} é N, e
25 X^{23} é CR^{12} .

VIId B é CO,
R é H,
m é 2,
 X^{24} é N, e

30 X^{23} é CR^{12} .

VIe B é CO,
R é H,
 X^{24} é N,

		X^{23} é CR^{12} , e
		R^{12} é halogênio.
	VI f	B é CO,
		R é H,
5		m é 2,
		X^{24} é N,
		X^{23} é CR^{12} , e
		R^{12} é halogênio.
	VI g	B é CO,
10		R é H,
		X^{22} é CH,
		X^{24} é N, e
		X^{23} é CR^{12} .
	VI h	B é CO,
15		R é H,
		m é 2,
		X^{22} é CH,
		X^{24} é N, e
		X^{23} é CR^{12} .
20	VII i	B é CO,
		R é H,
		m é 2,
		X^{24} é CH,
		X^{23} é CR^{21} , e
25		R^{21} é selecionado das fórmulas IX-XI,
		W^4 é N ou NR^{13} , e
		V^2 é N.
	VI j	B é CO,
		R é H,
30		m é 2,
		X^{22} é CH,
		X^{24} é CH,
		X^{23} é CR^{21} , e

		R^{21} é selecionado das fórmulas IX-XI,
		W^4 é N ou NR^{13} , e
		V^2 é N.
5	VIk	B é CO,
		R é H,
		m é 2,
		X^{24} é CH,
		X^{23} é CR^{21} , e
10		R^{21} é da fórmula IX, e
		W^4 é N ou NR^{13} .
	VIl	B é CO,
		R é H,
		m é 2,
15		X^{22} é CH,
		X^{24} é CH,
		X^{23} é CR^{21} , e
		R^{21} é da fórmula IX, e
		W^4 é N ou NR^{13} .
20	VIIm	B é CO,
		R é H,
		X^{24} é CH,
		X^{23} é CR^{21} ,
		R^{21} é da fórmula X, e
		V^2 é N.
25	VIIn	B é CO,
		R é H,
		X^{22} é CH,
		X^{24} é CH,
		X^{23} é CR^{21} ,
30		R^{21} é da fórmula X, e
		V^2 é N.
	VIO	B é CO,
		R é H,

X^{24} é CH,

X^{23} é CR^{21} , e

R^{21} é pirrolidinila (por exemplo, pirrolidin-1-ila), morfolinila (por exemplo, morfolin-4-ila),
 5 tiomorfolinila (por exemplo, tiomorfolin-4-ila),
 imidazolidinila (por exemplo, 3-propil-imidazolidin-2-ona),
 piperazinila (por exemplo, 4-metilpiperazin-1-ila),
 diazepanila (por exemplo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila),
 oxazepanila substituídos ou não-substituídos (por exemplo,
 10 1,4-oxazepan-1-ila).

VIp B é CO,

R é H,

m é 2,

X^{24} é CH,

15 pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{21} em que R^{21} é -
 NHCO-NH- C_{1-4} -alquila ou pirrolidinila, morfolinila,
 tiomorfolinila, piperazinila, diazepanila, oxazepanila,
 tetraidropiranylóxi, diidroimidazolila, ou imidazolidinila
 substituídas ou não-substituídas (por exemplo, 3-
 20 propilimiazolidin-2-ona).

VIq B é CO,

R é H,

m é 2,

X^{24} é CH,

25 pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{21} , e R^{21} é
 pirrolidinila que é substituída por alcóxi que contém um a
 seis átomos de carbono, amino, mononalquilamino que tem um a
 seis átomos de carbono, ou dialquilamino em que cada grupo
 alquila tem um a seis átomos de carbono.

30 De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou
 do método da invenção, os compostos são selecionados entre:

1) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 pirrolidin-1-il-1H-indazol,

- 2) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1*H*-indazol,
- 3) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-morfolin-4-il-1*H*-indazol,
- 5 4) 1-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-6-il]-3-propilimidazolidin-2-ona,
- 5) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1*H*-indazol,
- 6) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-10 tiomorfolin-4-il-1*H*-indazol,
- 7) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-indazol,
- 8) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1*H*-indazol,
- 15 9) hidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-metóxi-1,2-benzisotiazol,
- 10) hidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina,
- 11) diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]20 non-4-ilcarbonil)-6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol,
- 12) diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol,
- 25 13) diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol,
- 14) diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-30 indazol,
- 15) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetraidro-2*H*-piran-3-ilóxi)-1*H*-indazol,
- 16) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol,

17) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

(tetraidro-2H-piran-3-ilóxi)-1H-indazol,

18) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

5 [(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol,

19) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-

fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol,

20) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol,

10 21) Hidroformato de N-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]

non-4-ilcarbonil)-1-metil-1H-indazol-6-il]-N'-propiluréia,

22) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-

etil-6-metóxi-1H-indazol,

23) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

15 fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,

24) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzi-
sotiazol,

25) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

20 [(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzi-
sotiazol,

26) 6-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il)-3-(1,4-

diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

27) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-

25 [4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-diazepan-1-il]-1H-indazol,

28) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol,

29) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol,

30 30) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol,

31) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol,

32) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol,

33) 6-[(1*S*,4*S*)-5-ciclopropila-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

34) 6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

35) (1*S*,4*S*)-5-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butila,

36) 6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

37) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(1-metilpirrolidin-3-ila)oxi]-1,2-benzisotiazol,

38) 6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

39) 6-(benziloxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol,

40) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1-metil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol,

em que os sais listados acima também podem estar na forma de base livre ou na forma de um outro sal farmacologicamente aceitável, e as formas de base livre listadas acima também podem estar na forma de um sal farmacologicamente aceitável,

em que um composto listado acima (em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável) também pode estar na forma de um solvato (tal como um hidrato),

em que um composto listado acima (em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável)

também pode estar na forma de um N-óxido,

em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou um solvato ou um N-óxido do mesmo, ou na forma de um sal ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, também pode estar na forma de um polimorfo, e

em que, se o composto exibir quiralidade ele pode estar na forma de uma mistura de enantiômeros ou uma mistura de diastereômeros, ou pode estar na forma de um único enantiômero ou de um único diastereômero.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, os compostos são selecionados de:

1) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol,

2) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-indazol,

3) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-morfolin-4-il-1H-indazol,

4) 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-6-il]-3-propylimidazolidin-2-ona,

5) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-indazol,

6) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-tiomorfolin-4-il-1H-indazol,

7) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol,

8) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-indazol,

9) hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-metoxi-1,2-benzisotiazol, e

10) hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,

em que os sais listados acima também podem estar na forma de base livre ou na forma de um outro sal

farmaceuticamente aceitável, e as formas de base livre listadas acima também podem estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável,

em que um composto listado acima (em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável) também pode estar na forma de um solvato (tal como um hidrato),

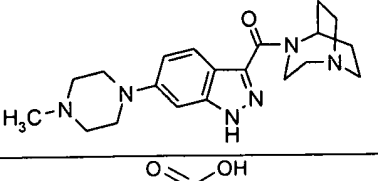
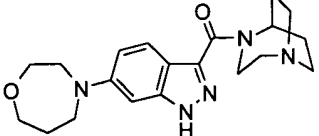
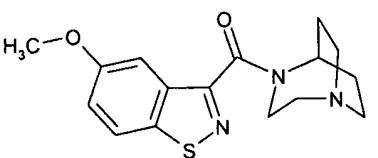
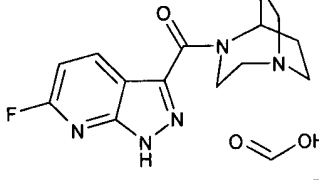
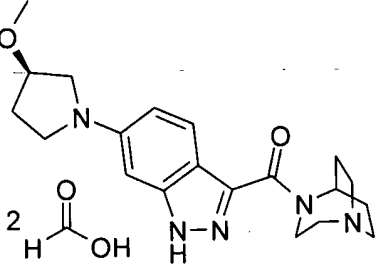
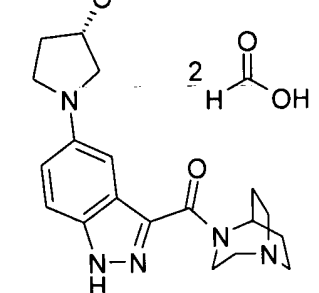
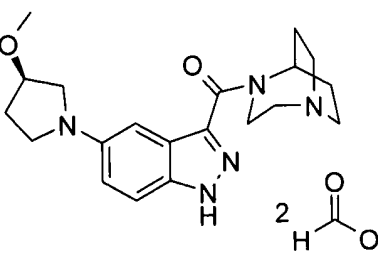
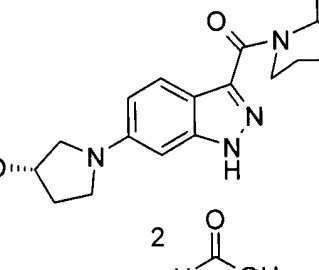
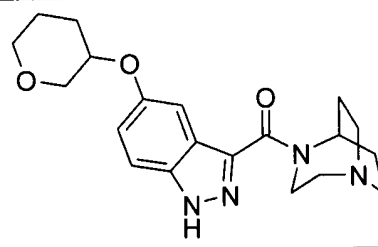
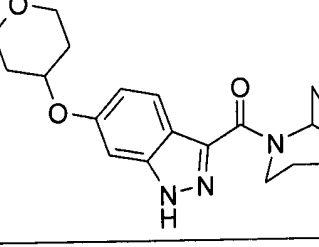
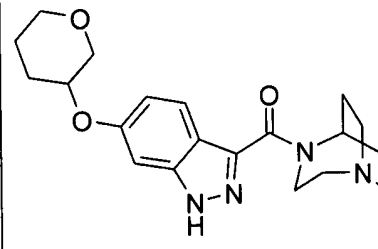
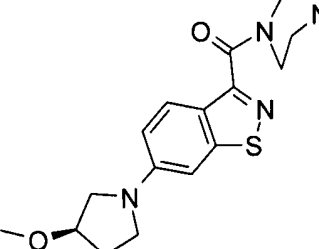
em que um composto listado acima (em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável) também pode estar na forma de um N-óxido,

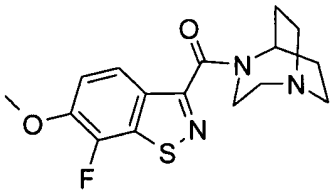
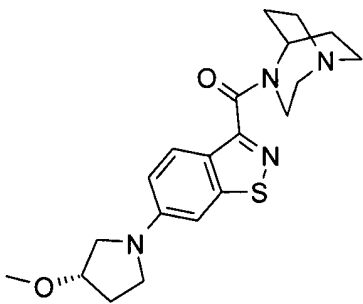
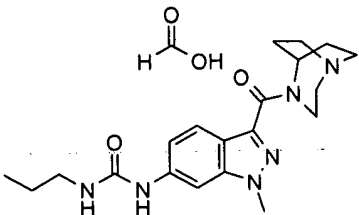
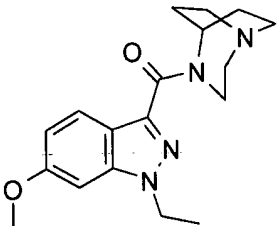
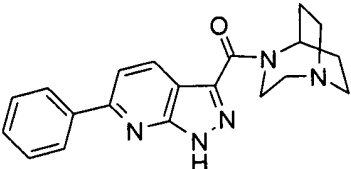
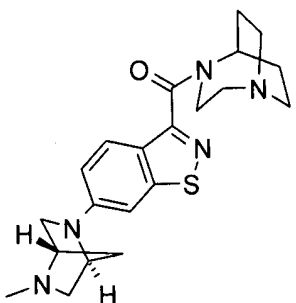
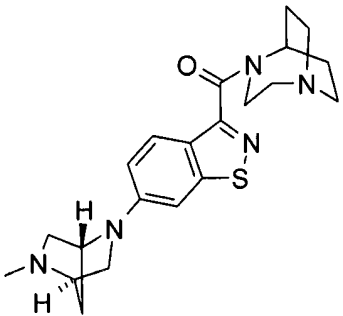
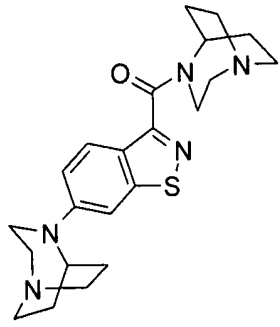
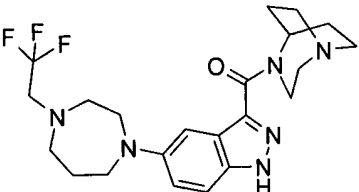
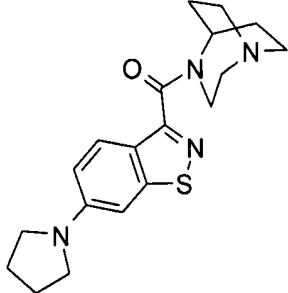
em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou um solvato ou um N-óxido do mesmo, ou na forma de um sal ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, também pode estar na forma de um polimorfo, e

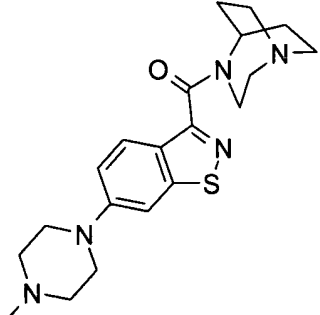
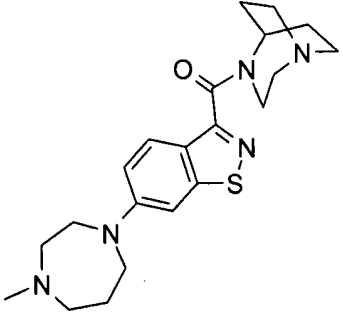
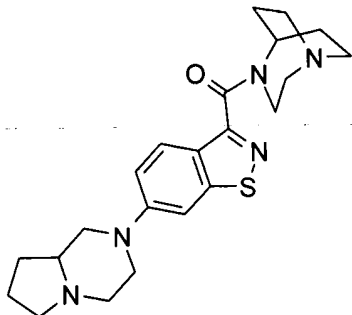
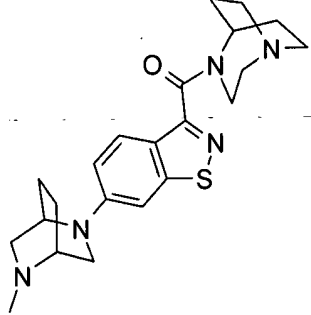
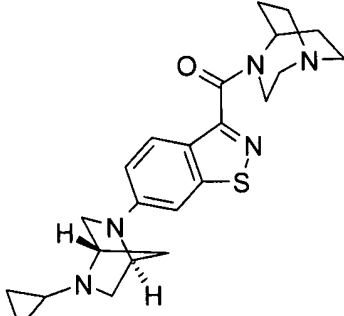
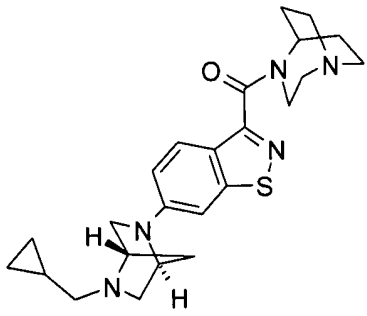
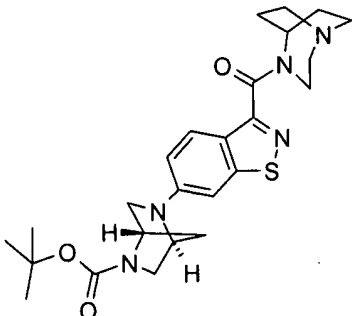
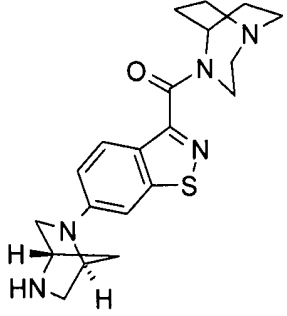
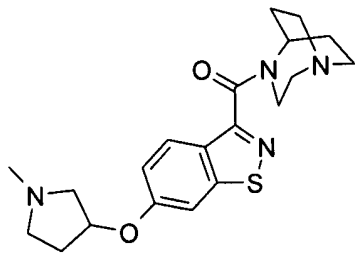
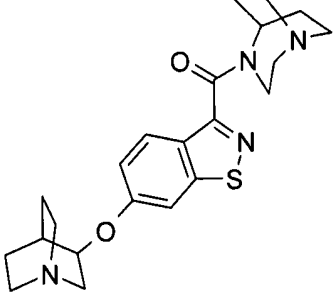
em que, se o composto exibir quiralidade ele pode estar na forma de uma mistura de enantiômeros ou uma mistura de diastereômeros, ou pode estar na forma de um único enantiômero ou de um único diastereômero.

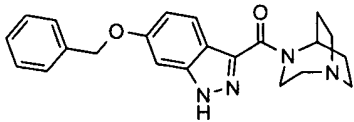
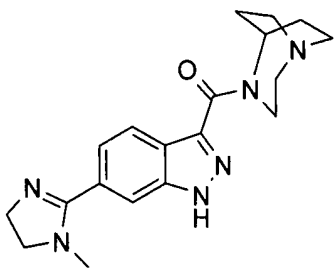
A seguinte tabela apresenta as estruturas para compostos selecionados das fórmulas I-VIII de acordo com a presente invenção:

Composto	Estrutura	Composto	Estrutura
1)		2)	
3)		4)	
5)		6)	

7)		8)	
9)		10)	
11)		12)	
13)		14)	
15)		16)	
17)		18)	

19)		20)	
21)		22)	
23)		24)	
25)		26)	
27)		28)	

29)		30)	
31)		32)	
33)		34)	
35)		36)	
37)		38)	

39)		40)	
-----	---	-----	---

Os aspectos preferidos incluem composições farmacêuticas que compreendem um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, um outro agente ativo tal como discutido

5 abaixo; um método para estimular ou ativar a inibição dos receptores nicotínicos alfa-7, por exemplo, tal como determinado por um ensaio convencional ou um ensaio descrito na presente invenção, *in vitro* ou *in vivo* (em um animal, por exemplo, em um modelo animal ou em um mamífero ou em um ser

10 humano); um método para tratar uma síndrome neurológica, por exemplo, perda da memória, especialmente a memória a longo prazo, danos ou declínio cognitivo, danos à memória, etc., um método para tratar um estado de doença modulado pela atividade nicotínica alfa-7, em um mamífero, por exemplo, um

15 ser humano, por exemplo, aqueles mencionados na presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados convencionalmente. Alguns dos processos conhecidos que podem ser utilizados são descritos abaixo. Todos os

20 materiais de partida são conhecidos ou podem ser convencionalmente preparados a partir de materiais de partida conhecidos.

A síntese de compostos similares é apresentada no pedido de patente copendente número de série 11/123.219, depositado em 06 de maio de 2005, que reivindica o benefício

25 do Pedido de Patente Norte-americano Provisório N°. 60/568.696, depositado em 07 de maio de 2004, do Pedido de

Patente Norte-americano Provisório N°. 60/574.712, depositado em 27 de maio de 2004, e do Pedido de Patente Norte-americano Provisório N°. 60/629.469, depositado em 10 de novembro de 2004, cujas citações integrais de cada um deles estão aqui
5 incorporadas a título de referência.

Os ácidos que foram utilizados na preparação das amidas de biciclobase estavam comercialmente disponíveis ou foram preparados pelos procedimentos conhecidos descritos na literatura ou tal como descrito abaixo. Por exemplo, o 6-
10 fluoro-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carboxilato de tert-butila estava comercialmente disponível (Maybridge). O ácido 6-bromoindazol-3-carboxílico e o ácido 5-bromoisotiazol-3-carboxílico, e seus ésteres de etila, foram preparados tal como descrito no Pedido de Patente Norte-americano pendente
15 N°. 11/123.219, depositado em 06 de maio de 2005, cuja citação é aqui incorporada a título de referência. Por exemplo, os ácidos de indazol protegidos por N(1) e N(2) foram preparados a partir do éster através da reação com cloreto de metoxietoximetila (MEM-Cl) ou cloreto de
20 trimetilsililetoximetila (SEM-Cl) e hidreto de sódio ou então di-isopropiletilamina, seguida por hidrólise. Os ácidos indazol-3-carboxílicos N(1)-alquilados foram preparados a partir dos ésteres de indazol correspondentes por meio de condições de alquilação padrão. Os aminoácidos de indazol
25 foram preparados utilizando uma reação de acoplamento cruzado mediada por paládio com aminas secundárias. Os derivados de fenol foram preparados a partir de metóxi ácidos correspondentes utilizando tribrometo de boro. Os ácidos 6-amino- e 6-fenil-7-azaindazol-3-carboxílicos foram preparados
30 a partir do material de 6-fluoro comercialmente disponível pela reação com uma amina secundária ou pelo acoplamento cruzado mediado por níquel com reagentes de Grignard de arila.

Diversos ácidos indazol-3 substituídos foram preparados a partir de derivados de benzeno. Por exemplo, o ácido 6-benziloxiindazol-3-carboxílico e o éster foram preparados a partir de 4-metoxinitrobenzeno pela nitroredução com proteção concomitante como amida, nitração, hidrólise de amida, reação de Sandmeyer com brometo de cobre (I) e desmetilação. O fenol foi alquilado com brometo de benzila e o brometo de arila foi submetido à reação com malonato de dietila, saponificação descarboxilativa, esterificação, redução do grupo nitro e diazotização. O análogo de 5-benzilóxi foi preparado de uma maneira similar a 4-benzilóxi-2-bromonitrobenzeno (Parker, K. A.; Mindt, T.L. Org. Lett. 2002, 4, 4265). O grupo benzila foi removido através de hidrogenólise e o fenol resultante foi transformado em derivados de éter através de alquilação ou de condições de reação de Mitsunobu. O 5-azaindazol-3-ácido foi preparado a partir de 4-cloropiridina através de metalação e pela captura com dietiloxalato, ciclização com hidrazina e saponificação. O 6-azaindazol-3-ácido foi preparado a partir de 4-cloro-3-nitropiridina pela reação com um ânion de malonato, descarboxilação, nitroredução, diazotização e saponificação.

Os ácidos benzisotiazol carboxílicos também foram preparados utilizando estratégias similares esboçadas para os ácidos de indazol. Por exemplo, o ácido 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico foi preparado a partir de 3-metoxitiofenol pela reação com o cloreto de oxalila e o cloreto de alumínio seguido pelo tratamento com a hidroxilamina, o peróxido de hidrogênio e o hidróxido de sódio. Os aminoácidos de benzisotiazol substituídos foram preparados a partir do brometo necessário por uma reação de acoplamento cruzado mediada por paládio com aminas secundárias ou benzofenona imina. As aminas primárias e secundárias geradas dessa maneira servem como intermediários

para outros ligantes. Por exemplo, as amins foram transformadas em amins terciárias e em amidas utilizando as reações redutoras de aminação e de acilação padrão praticadas por um técnico no assunto. O ácido 5-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico foi preparado a partir do brometo correspondente por uma formação de éster de boro mediada por paládio, oxidação, metilação e hidrólise subsequente do éster.

A bicicloamina que foi utilizada na preparação das amidas de biciclobase eram comercialmente disponíveis (Olainfarm). As amidas de biciclobase foram preparadas a partir de ácidos e de bicicloaminas utilizando agentes de acoplamento de peptídeo padrão, tais como o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HBTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU), hidroxibenzotriazol (HOBt) e *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), carbonil diimidazol (CDI) e hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CIP) ou ao converter os ácidos no cloreto ácido correspondente seguido pela reação com bicicloamina (Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R. A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; e J. E. Macor et al., "The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) was a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist", Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321). Os acoplamentos foram executados geralmente à temperatura ambiente por 18-24 horas. Os adutos resultantes foram isolados e purificados pelas técnicas padrão praticadas por um técnico no assunto, tais como a cromatografia ou a recristalização.

Os ligantes nicotínicos foram, alternativamente, preparados pela modificação de outros ligantes nicotínicos. Por exemplo, o ligante 6-(3-propilimidazolidin-2-ona) foi

preparado a partir do ligante de brometo correspondente por uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio. Outros ligantes halogênio-substituídos serviram como precursores para ligantes modificados onde apropriado. Como
5 um exemplo final, análogos de uréia foram preparados a partir de análogos substituídos por anilina.

Um técnico no assunto irá reconhecer que os compostos das Fórmulas I-VIII podem existir em formas isoméricas, tautoméricas e geométricas diferentes. Todos
10 estes compostos, incluindo os isômeros *cis*, isômeros *trans*, as misturas diastereômicas, os racematos, as misturas não racêmicas de enantiômeros, os entantiômeros substancialmente puros e enantiômeros puros, estão dentro do âmbito da presente invenção. Os enantiômeros substancialmente puros
15 contêm não mais do que 5% em peso/peso do enantiômero oposto correspondente, preferivelmente mais de 2%, e com a máxima preferência mais de 1%.

Os isômeros ópticos podem ser obtidos pela definição das misturas racêmicas de acordo com processos
20 convencionais, por exemplo, pela formação de sais diastereoisoméricos utilizando um ácido ou uma base opticamente ativa ou formação de diastereômeros covalentes. Os exemplos de ácidos apropriados incluem os ácidos tartárico, diacetil tartárico, dibenzoil tartárico, ditoluoil
25 tartárico e canforsulfônico. As misturas de diastereoisômeros podem ser separadas em seus diastereômeros individuais com base nas suas diferenças físicas e/ou químicas pelos métodos conhecidos por um técnico no assunto, por exemplo, pela cromatografia ou cristalização fracionária. As bases ou os
30 ácidos opticamente ativos são então liberados dos sais diastereoméricos separados. Um processo diferente para a separação de isômeros ópticos envolve o uso de cromatografia quiral (por exemplo, colunas de HPLC quirais), com ou sem a

derivação convencional, escolhida de um modo ideal para maximizar a separação dos enantiômeros. As colunas de HPLC quirais apropriadas são manufaturadas pela Diacel, por exemplo, Chiracel OD e Chiracel OJ entre muitas outras, todas
5 rotineiramente selecionáveis. As separações enzimáticas, com ou sem a derivatização, também são úteis. Os compostos opticamente ativos das Fórmulas I-VIII podem do mesmo modo ser obtidos utilizando materiais de partida opticamente ativos em processos de síntese quiral sob as condições da
10 reação que não causam a racemização.

Além disso, um técnico no assunto irá reconhecer que os compostos podem ser utilizados em formas isotópicas enriquecidas diferentes, por exemplo, enriquecidas no teor de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C e/ou ^{14}C . Em uma realização particular, os
15 compostos são deuterados. Tais formas deuteradas podem ser obtidas pelo procedimento descrito nas Patentes U.S. n°. 5.846.514 e 6.334.997. Conforme descrito nas Patentes U.S. n°. 5.846.514 e 6.334.997, a deuteração pode aumentar a eficácia e aumentar a duração da ação das drogas.

20 Os compostos substituídos por deutério podem ser sintetizados utilizando vários métodos, tal como descrito em: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000),
25 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; e Evans, E. Anthony.
30 Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

Onde aplicável, a presente invenção também se

refere a formas úteis dos compostos conforme descrito na presente invenção, tais como sais ou pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis de todos os compostos da presente invenção para os quais os sais ou as pró-drogas podem ser preparados. Os sais farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles obtidos pela reação do composto principal, funcionando como uma base, com um ácido inorgânico ou orgânico para formação de um sal, por exemplo, sais de ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfônico, ácido cânfora sulfônico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromídrico, ácido benzóico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico e ácido carbônico. Os sais farmacêuticamente aceitáveis também incluem aqueles em que os compostos principais funcionam como um ácido e reagem com uma base apropriada para a formação, por exemplo, de sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio e de colina. Um técnico no assunto também irá reconhecer que os sais de adição de ácido dos compostos reivindicados podem ser preparados pela reação dos compostos com o ácido inorgânico ou orgânico apropriado através de qualquer método de uma série de métodos conhecidos. Alternativamente, os sais de metais alcalinos e os sais de metais alcalinos terrosos podem ser preparados pela reação dos compostos da invenção com a base apropriada através de uma variedade de métodos conhecidos.

O que segue são exemplos adicionais de sais de ácidos que podem ser obtidos pela reação com ácidos inorgânicos ou orgânicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, benzenos ulfonatos, bissulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos,

heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobrometos, hidroiódetos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, nicotinato, 2-naftalenossulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenil
5 propionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartaratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos e undecanoatos.

Por exemplo, o sal farmacêuticamente aceitável pode ser um cloridreto, um bromidreto, um formidreto ou um maleato.

10 De preferência, os sais formados são farmacêuticamente aceitáveis para a administração a mamíferos. No entanto, os sais farmacêuticamente inaceitáveis dos compostos são apropriados como intermediários, por exemplo, para isolar o composto como um sal e então converter
15 o sal novamente no composto de base livre por meio do tratamento com um reagente alcalino. A base livre pode então, caso desejado, ser convertida em um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Um técnico no assunto também irá reconhecer que
20 quaisquer dos compostos das Fórmulas I-VIII podem existir em formas polimórficas diferentes. Tal como conhecido no estado da técnica, o polimorfismo é a capacidade de um composto se cristalizar como mais de uma espécie cristalina ou "polimórfica" distinta. Um polimorfo é uma fase cristalina
25 sólida de um composto com pelo menos dois arranjos diferentes ou formas polimórficas dessa molécula composta no estado sólido. As formas polimórficas de um composto qualquer são definidas pela mesma fórmula ou composição química e são tão distintas na estrutura química quanto as estruturas
30 cristalinas de dois compostos químicos diferentes.

Um técnico no assunto irá reconhecer adicionalmente que os compostos das Fórmulas I-VIII podem existir em formas de solvato diferentes. Os solvatos dos compostos da invenção

também podem se formar quando as moléculas de solventes são incorporadas na estrutura cristalina do arranjo de distribuição dos átomos da molécula composta durante o processo de cristalização.

5 Os compostos da invenção podem ser administrados individualmente ou como ingrediente ativo de uma formulação. Desse modo, a presente invenção inclui também composições farmacêuticas dos compostos das fórmulas I-VIII, contendo, por exemplo, um ou mais veículos farmaceuticamente
10 aceitáveis.

Numerosas referências padrão estão disponíveis, as quais descrevem procedimentos para a preparação de várias formulações apropriadas para administração dos compostos de acordo com a invenção. Os exemplos de formulações e de
15 preparações potenciais estão contidos, por exemplo, no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edição atual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) edição atual, publicada por Marcel Dekker, Inc., bem
20 como em Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (edição atual).

Em vista de sua atividade estimuladora de alfa-7 e, preferivelmente por seu elevado grau de seletividade, os compostos da presente invenção podem ser administrados a
25 qualquer um que necessite da estimulação dos receptores alfa-7. A administração pode ser realizada de acordo com as necessidades dos pacientes, por exemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intra-esternalmente e
30 por infusão) por inalação, retalmente, vaginalmente, topicamente e por administração ocular.

Várias formas de dosagem oral sólida podem ser utilizadas para a administração dos compostos da invenção

incluindo formas sólidas tais como comprimidos, cápsulas em gel, cápsulas, cápsulas revestidas, grânulos, pílulas e pós em massa. Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou combinados com vários veículos, 5 diluentes (tais como a sacarose, o manitol, a lactose, amidos) e excipientes farmacêuticamente aceitáveis conhecidos no estado da técnica, incluindo, mas sem ficar a eles limitados, agentes de suspensão, solubilizantes, agentes de tamponamento, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, 10 corantes, aromatizantes, lubrificantes e outros ainda. As cápsulas de liberação controlada, os tabletes e os géis também são vantajosos na administração dos compostos da presente invenção.

Várias formas de dosagem oral líquida também podem 15 ser utilizadas para a administração dos compostos das invenções, incluindo soluções, emulsões, suspensões, xaropes aquosos e não aquosos; e elixires. Tais formas de dosagem também podem conter os diluentes inertes apropriados conhecidos no estado da técnica, tais como a água e os 20 excipientes apropriados conhecidos no estado da técnica, tais como conservantes, agentes umectantes, adoçantes, aromatizantes, bem como os agentes para emulsionar e/ou para suspender os compostos da invenção. Os compostos da presente invenção podem ser injetados, por exemplo, intravenosamente, 25 na forma de uma solução isotônica estéril. Outros preparados também são possíveis.

Os supositórios para a administração retal dos compostos da presente invenção podem ser preparados ao misturar o composto com um excipiente apropriado tal como a 30 manteiga de cacau, os salicilatos e os polietileno glicóis. As formulações para a administração vaginal podem estar na forma de um pessário, tampão, creme, gel, pasta, espuma ou uma fórmula em spray contendo, além do ingrediente ativo,

veículos apropriados tais como são conhecidos no estado da técnica.

Para a administração tópica, a composição farmacêutica pode estar na forma de cremes, pomadas, ungüentos, loções, emulsões, suspensões, géis, soluções, pastas, pós, sprays e gotas apropriadas para a administração à pele, aos olhos, às orelhas ou ao nariz. A administração tópica também pode envolver a administração transdermal através de meios tais como emplastos transdermais.

As formulações em aerossol apropriadas para a administração através de inalação também podem ser obtidas. Por exemplo, para o tratamento de distúrbios das vias respiratórias, os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados pela inalação na forma de um pó (por exemplo, micronizado) ou na forma de soluções ou de suspensões atomizadas. A formulação em aerossol pode ser colocada em um propelente aceitável pressurizado.

Os compostos podem ser administrados como o único agente ativo ou em combinação com outros agentes farmacêuticos tais como outros agentes utilizados no tratamento de degeneração cognitiva e/ou perda da memória, por exemplo, outros agonistas α -7, inibidores de PDE4, bloqueadores de canais de cálcio, moduladores muscarínicos m1 e m2, moduladores do receptor de adenosina, ampaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de canabinóide e inibidores de colinesterase (por exemplo, donepezil, rivastigimina e glantamina). Em tais combinações, cada ingrediente ativo pode ser administrado de acordo com a sua faixa usual de dosagem ou uma dose abaixo de sua escala usual de dosagem.

Os compostos da invenção podem ser utilizados conjuntamente com os "moduladores positivos" que intensificam

a eficácia dos agonistas do receptor nicotínico. Vide, por exemplo, os moduladores positivos descritos nos pedidos de patente WO 99/56745, WO 01/32619 e em WO 01/32622. Tal terapia combinatória pode ser utilizada no tratamento de condições/doenças associadas com a transmissão nicotínica reduzida.

Adicionalmente, os compostos podem ser utilizados conjuntamente com os compostos que se ligam aos peptídeos AP e inibem desse modo a ligação dos peptídeos aos subtipos $\alpha 7$ nAChr. Vide, por exemplo, o pedido de patente WO 99/62505.

A presente invenção inclui adicionalmente os métodos de tratamento que envolvem a ativação dos receptores α -7 nicotínicos. Desse modo, a presente invenção inclui métodos de ativação/estimulação seletiva dos receptores α -7 nicotínicos em animais (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano), em que tal ativação/estimulação tem um efeito terapêutico, tal como onde tal ativação pode aliviar as condições que envolvem síndromes neurológicas, tais como a perda da memória, especialmente a memória de longa duração. Tais métodos compreendem a administração a um paciente com necessidade de tratamento (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano) de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I-VIII, sozinho ou como parte de uma formulação, conforme descrito na presente invenção.

De acordo com um aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento de um paciente (por exemplo, um mamífero tal como um ser humano) que sofre de um estado de doença (por exemplo, degeneração da memória), o qual compreende a administração ao paciente de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII. De preferência, o estado de doença envolve uma atividade do receptor nicotínico de acetilcolina diminuída.

De acordo com um aspecto do método da invenção, é

apresentado um método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou de uma condição resultante da disfunção da transmissão do receptor nicotínico de acetilcolina em um mamífero, por exemplo, um humano, o qual compreende a
5 administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

De acordo com um aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou de uma condição resultante de receptores
10 nicotínicos de acetilcolina defeituosos ou que estejam funcionando mal, particularmente receptores de $\alpha 7nACh$, em um paciente (por exemplo, um mamífero tal como um ser humano) o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

15 De acordo com um aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou de uma condição resultante da transmissão do receptor nicotínico de acetilcolina suprimida em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano), o qual
20 compreende a administração de uma quantidade de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII eficaz para ativar os receptores de $\alpha 7nACh$.

De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento ou a
25 profilaxia de um distúrbio psicótico, uma degeneração da cognição (por exemplo, degeneração da memória) ou doença neurodegenerativa em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano), o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as
30 Fórmulas I-VIII.

De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou de uma condição resultante da

perda de sinapses colinérgicas em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano), o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

5 De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento ou a profilaxia de um distúrbio neurodegenerativo pela ativação dos receptores de $\alpha 7nACh$ em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano), o qual compreende a
10 administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para proteção dos neurônios em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser
15 humano) contra a neurotoxicidade induzida pela ativação dos receptores de $\alpha 7nACh$, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento ou a
20 profilaxia de um distúrbio neurodegenerativo ao inibir a ligação de peptídeos de $A\beta$ a receptores de $\alpha 7nACh$ em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano), o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de
25 um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para a proteção dos neurônios em um paciente (por exemplo, um mamífero tal como um ser humano) contra a neurotoxicidade induzida pelos
30 peptídeos de $A\beta$, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para alívio da inibição da função colinérgica induzida por peptídeos de A β em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano),
5 o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

Um indivíduo ou paciente para o qual a administração do composto terapêutico é um regime terapêutico eficaz para uma doença ou um distúrbio é preferivelmente um
10 ser humano, mas pode ser qualquer animal, incluindo um animal de laboratório no contexto de uma experiência clínica ou de experimentação de seleção ou de atividade. Desse modo, como pode ser facilmente apreciado por um técnico no assunto, os métodos, os compostos e as composições da presente invenção
15 são adequados particularmente à administração a qualquer animal, particularmente um mamífero e incluem, mas sem ficar a eles limitados de nenhuma maneira, os seres humanos, animais domésticos, tais como pacientes felinos e caninos, animais de fazenda, tais como, mas sem ficar a eles
20 limitados, bovinos, equinos, caprinos, ovinos e suínos, animais selvagens (na selva ou em um zoológico), animais de pesquisa, tais como camundongos, ratos, coelhos, cabras, carneiros, porcos, cães, gatos, etc., espécies aviárias, tais como galinhas, perus, pássaros canoros, etc., isto é, para o
25 uso médico veterinário.

Os compostos da presente invenção são ligantes nicotínicos alfa-7, de preferência agonistas, especialmente agonistas parciais, para o receptor de acetilcolina alfa-7 nicotínico. Os ensaios para determinar a atividade nicotínica
30 da acetilcolina são conhecidos no estado da técnica. Vide, por exemplo, Davies, A.R., et al., Characterisation of the binding of [3H]methylyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine

receptors. *Neuropharmacology*, 1999.38(5): páginas 679-90. Como agonistas para $\alpha 7$ nACh, os compostos são úteis na profilaxia e no tratamento de uma variedade de doenças e de condições associadas com o sistema nervoso central. Os receptores nicotínicos de acetilcolina são os receptores do canal iônico do gastrol ligante que são compostos de cinco subunidades de proteínas que formam um poro condutor de íons central. Atualmente, há onze subunidades neuronais conhecidas de receptor de nACh ($\alpha 2$ - $\alpha 9$ e $\beta 2$ - $\beta 4$). Há também cinco subunidades adicionais expressas no sistema nervoso periférico ($\alpha 1$, $\beta 1$, γ , δ , ϵ).

Os subtipos do receptor de nAChR podem ser homopentaméricos ou heteropentaméricos. O subtipo que recebeu atenção considerável foi o subtipo homopentamérico do receptor $\alpha 7$ formado a partir de cinco subunidades $\alpha 7$. Os receptores de $\alpha 7$ nACh exibe uma afinidade elevada para a nicotina (agonista) e para a α -bungarotoxina (antagonista). Estudos mostraram que os agonistas receptores de $\alpha 7$ nACh podem ser úteis no tratamento de doenças psicóticas, doenças neurodegenerativas e danos cognitivos, entre outras coisas. Embora a nicotina seja um agonista conhecido, há a necessidade de desenvolvimento de outros agonistas de $\alpha 7$ nACh, especialmente os agonistas seletivos que sejam menos tóxicos ou exibem menos efeitos colaterais do que a nicotina.

O composto anabaseína, isto é, 2-(3-piridil)-3,4,5,6-tetraidropiridina, é uma toxina que ocorre naturalmente em determinados vermes marinhos (vermes nemertinos) e em formigas. Vide, por exemplo, Kem et al., *Toxicon*, 9:23, 1971. A anabaseína é um ativador potente dos receptores nicotínicos de mamíferos. Vide, por exemplo, Kem, *Amer. Zoologist*, 25, 99, 1985. Determinados análogos de anabaseína tais como anabasina e DMAB (3-[4-

(dimetilamino)benzilideno]-3,4,5,6-tetraidro-2',3'-

bipiridina) também são agonistas do receptor nicotínico conhecidos. Vide, por exemplo, a Patente U.S. nº. 5.602.257 e o pedido de patente WO 92/15306. Um análogo particular de
 5 anabaseína, (E-3-[2,4-dimetoxibenzilideno]-anabaseína, também conhecido como GTS-21 e DMXB (consultar, por exemplo, a Patente U.S. nº. 5.741.802), é um agonista receptor parcial seletivo de $\alpha 7$ nACh que foi extensivamente estudado. Por exemplo, a inibição sensória anormal é um déficit de
 10 processamento sensório em esquizofrênicos e foi verificado que GTS-21 aumenta a inibição sensória através da interação com receptores $\alpha 7$ nACh. Vide, por exemplo, Stevens et al., *Psychopharmacology*, 136: 320-27 (1998).

Um outro composto que é conhecido por ser um
 15 agonista seletivo de $\alpha 7$ nACh é Tropisetron, isto é, 1 α H, 5 α H-tropan-3 α -il indol-3-carboxilato. Vide J.E. Macor et al., *The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 319-321).

20 Os agentes que se ligam aos receptores nicotínicos de acetilcolina foram especificados como úteis na profilaxia e/ou no tratamento de várias doenças e condições, particularmente doenças psicóticas, doenças neurodegenerativas que envolvem uma disfunção do sistema
 25 colinérgico e condições de degeneração da memória e/ou à cognição, incluindo, por exemplo, esquizofrenia, ansiedade, mania, depressão, depressão maníaca [exemplos de distúrbios psicóticos], síndrome de Tourette, mal de Parkinson, mal de Huntington [exemplos de doenças neurodegenerativas],
 30 distúrbios cognitivos (tais como mal de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, degeneração da memória, perda da memória, déficit de cognição, déficit de atenção, Distúrbio de Hiperatividade com

Déficit de Atenção) e outros usos tal como tratamento da dependência de nicotina, a indução da interrupção do ato de fumar, o tratamento da dor (isto é, uso de analgésicos), a provisão de neuroproteção, o tratamento da tontura do fuso horário, inflamação ou sepse. Vide, por exemplo, os pedidos de patente WO 97/30998; WO 99/03850; WO 00/42044; WO 01/36417; Holladay et al., J. Med. Chem., 40:26,4169-94 (1997); Schmitt et al., Annual Reports Med. Chem., Capítulo 5, 41-51 (2000); Stevens et al., Psychopharmacology, (1998) 136: 320-27 (1998); e Shytle et al., Molecular Psychiatry, (2002), 7, páginas 525-535.

Desse modo, de acordo com a invenção, é apresentado um método para tratamento de um paciente, especialmente um ser humano, que sofre de doenças psicóticas, de doenças neurodegenerativas que envolvem uma disfunção do sistema colinérgico e de condições de danos à cognição e/ou à memória, incluindo, por exemplo, esquizofrenia, ansiedade, mania, depressão, depressão maníaca [exemplos de distúrbios psicóticos], síndrome de Tourette, mal de Parkinson, mal de Huntington [exemplos de doenças neurodegenerativas] e/ou distúrbios cognitivos (tais como mal de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, degeneração da memória, perda de memória, déficit de cognição, déficit de atenção, Distúrbio de Hiperatividade com Déficit de Atenção), o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

Os distúrbios neurodegenerativos incluídos nos métodos da presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, a profilaxia e/ou o tratamento do mal de Alzheimer, mal de Pick, doença com corpos de Lewy difusa, paralisia supranuclear progressiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneração multi-sistêmica (síndrome de Shy-

Drager), doenças incluindo esclerose lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, doenças neuromotoras, degeneração basal cortical, ELA-Parkinson-Demência complexa de Guam, panencefalite esclerosante subaguda, mal de Huntington, mal de Parkinson, sinucleinopatias, afasia progressiva primária, degeneração estriatonigral, mal de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelar de tipo 3, degenerações olivopontocerebelares, mal de Gilles De La Tourette, bulbarparalisia pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (mal de Kennedy), esclerose lateral primária, paraplegia espástica familiar, mal de Werdnig-Hoffmann, mal de Kugelberg-Welander, mal de Tay-Sach, mal de Sandhoff, doença espástica familiar, mal de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatia multifocal progressiva, doenças de prião (tais como mal de Creutzfeld-Jakob, mal de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru e insônia familiar fatal) e distúrbios neurodegenerativos resultantes de isquemia cerebral ou infarto, incluindo oclusão embólica e oclusão trombótica bem como hemorragia intracranial de qualquer tipo (incluindo, mas sem ficar a ela limitada, a hemorragia epidural, subdural, subaracnóide e intracerebral) e lesões intracraniais e intravertebrais (incluindo, mas sem ficar a elas limitadas, a contusão, penetração, corte, compressão e laceração).

Além disso, os agonistas de receptores de $\alpha 7nACh$, tais como os compostos da presente invenção, podem ser utilizados no tratamento de demência relacionada à idade e outras demências e condições com perda de memória, incluindo a perda de memória relacionada à idade, a senilidade, a demência vascular, a doença da substância branca difusa (doença de Binswanger), a demência de origem endócrina ou metabólica, a demência por traumatismo cranioencefálico e danos difusos ao cérebro, a demência pugilística e a demência

do lóbulo frontal. Vide, por exemplo, o pedido de patente WO 99/62505. Desse modo, de acordo com a invenção, é apresentado um método para tratamento de um paciente, especialmente um humano, que sofre de uma demência relacionada à idade e outras demências e condições com perda de memória, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

Desse modo, de acordo com uma realização adicional, a presente invenção inclui métodos para o tratamento dos pacientes que sofrem de degeneração da memória, por exemplo, devido a danos cognitivos leves devido ao envelhecimento, mal de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, mal de Huntington, mal de Pick, mal de Creutzfeld-Jakob, depressão, envelhecimento, traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, hipóxia do SNC, senilidade cerebral, demência por multi-infartos e a outras condições neurológicas, bem como o HIV e as doenças cardiovasculares, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

A proteína precursora de amilóide (APP) e os peptídeos de A β derivados das mesmas, por exemplo, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ e outros fragmentos, são conhecidos por estarem envolvidos na patologia do mal de Alzheimer. Os peptídeos A β ₁₋₄₂ estão implicados não somente na neurotoxicidade mas também são conhecidos por inibirem a função do transmissor colinérgico. Adicionalmente, foi determinado que os peptídeos A β se ligam a receptore de α 7nACh. Desse modo, os agentes que bloqueiam a ligação dos peptídeos de A β a α 7nAChRs são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Vide, por exemplo, o pedido de patente WO 99/62505. Além disso, receptores de α 7nACh de estimulação podem proteger os neurônios contra a citotoxicidade associada com peptídeos A β . Vide, por exemplo,

Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42, 159.

Desse modo, de acordo com uma realização da invenção, é apresentado um método para o tratamento e/ou a prevenção de demência em um paciente com Alzheimer, o qual
5 compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII para inibir a ligação de um peptídeo beta amilóide (de preferência, $A\beta_{1-42}$) com receptores nACh, de preferência receptores nACh α -7, com a máxima preferência,
10 receptores nACh α -7 humano (bem como um método para tratamento e/ou prevenção de outras manifestações clínicas do mal de Alzheimer que incluem, mas sem ficar a eles limitadas, déficits cognitivos e lingüísticos, apraxias, depressão, delírios e outros sintomas e sinais neuropsiquiátricos e
15 anomalias de movimento e de marcha).

A presente invenção também apresenta métodos para o tratamento de outras doenças amilóides, por exemplo, angiopatia cerebral hereditária, doença amilóide hereditária não neuropática, síndrome de Down, macroglobulinemia, febre
20 mediterrânea familiar secundária, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiplo, amiloidose com relação pancreática e cardíaca, hemodiálise crônica, antroptia e amiloidose da Finlândia e de Iowa.

Além disso, os receptores nicotínicos foram
25 implicados como desempenhando um papel na resposta do corpo à ingestão de álcool. Desse modo, os agonistas para receptores α 7nACh podem ser utilizados no tratamento da suspensão de álcool e na terapia de desintoxicação. Desse modo, de acordo com uma realização da invenção, é apresentado um método para
30 o tratamento de um paciente para a suspensão de álcool ou para tratamento de um paciente com a terapia de desintoxicação, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as

Fórmulas I-VIII.

Os agonistas para os subtipos de receptores de α -7nACh também podem ser utilizados para a neuroproteção contras danos associados com os acidentes vasculares cerebrais e a isquemia e a excitotoxicidade induzida por glutamato. Desse modo, de acordo com uma realização da invenção, é apresentado um método para tratamento de um paciente para conferir neuroproteção contras os danos associados com os acidentes vasculares cerebrais e a isquemia e a excitotoxicidade induzida por glutamato, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

Conforme observado acima, os agonistas para os subtipos de receptores de α -7nACh também podem ser utilizados no tratamento da dependência da nicotina, na indução da interrupção do ato de fumar, no tratamento da dor e no tratamento de tontura do fuso horário, da obesidade, de diabetes, de inflamação e da sepse. Desse modo, de acordo com uma realização da invenção, é apresentado um método para o tratamento de um paciente que sofre com a dependência de nicotina, de dor, de tontura do fuso horário, de diabetes, de obesidade e/ou ou um método para a indução de um paciente a parar de fumar, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

O reflexo inflamatório é uma resposta do sistema nervoso autônomo a um sinal inflamatório. Ao detectar um estímulo inflamatório, o sistema nervoso autônomo responde através do nervo vago liberando a acetilcolina e ativando os receptores nicotínicos α -7 nos macrófagos. Estes macrófagos por sua vez liberam citocinas. As disfunções neste caminho foram ligadas a doenças inflamatórias humanas incluindo a artrite reumatóide, o diabetes e a septicemia. Os macrófagos

expressam o receptor nicotínico α -7 e é provável que este receptor medie a resposta antiinflamatória colinérgica. Portanto, compostos com afinidade para o receptor α 7nACh em macrófagos podem ser úteis para as doenças inflamatórias humanas incluindo a artrite reumatóide, o diabetes e a septicemia. Vide, por exemplo, Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005, 257(2), 156-66.

Desse modo, de acordo com uma realização da invenção é apresentado um método de tratamento de um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano) que sofre de uma doença inflamatória, tal como, mas sem ficar a elas limitada, a artrite reumatóide, a diabetes ou a septicemia, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

Além disso, devido à sua afinidade aos receptores α 7nACh, derivados rotulados dos compostos das Fórmulas I-VIII (por exemplo, os derivados rotulados C^{11} ou F^{18}) podem ser utilizados na geração de neuroimagens dos receptores dentro, por exemplo, do cérebro. Desse modo, o uso de tais agentes rotulados na geração de imagens in vivo dos receptores pode ser executado utilizando, por exemplo, a geração de imagens PET.

A condição de degeneração da memória é manifestada pela degeneração da capacidade de aprender novas informações e/ou na incapacidade de recordar informações previamente aprendidas. A degeneração da memória é um sintoma primário da demência e também pode ser um sintoma associado com doenças tais como o mal de Alzheimer, a esquizofrenia, o mal de Parkinson, o mal de Huntington, o mal de Pick, o mal de Creutzfeldt-Jakob, HIV, doença cardiovascular e o traumatismo cranioencefálico bem como o declínio cognitivo relacionado com a idade.

Desse modo, de acordo com uma realização da

invenção é apresentado um método de tratamento de um paciente que sofre, por exemplo, de degeneração cognitiva leve (MCI), demência vascular (VaD), declínio cognitivo associado com a idade (AACD), amnésia associada com a cirurgia do coração aberto, parada cardíaca e/ou anestesia geral, déficits da memória por exposição anterior a agentes anestésicos, degeneração cognitiva induzida pela privação do sono, síndrome da fadiga crônica, narcolepsia, demência relacionada com a AIDS, degeneração cognitiva relacionada com a epilepsia, síndrome de Down, demência relacionada com o alcoolismo, degenerações da memória induzidas por drogas/substâncias, demência pugilística (Síndrome do Boxeador) e a demência animal (por exemplo, cães, gatos, cavalos, etc.), o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-VIII.

As dosagens dos compostos da presente invenção dependem de uma variedade de fatores incluindo a síndrome particular a ser tratada, a gravidade dos sintomas, a via de administração, a frequência do intervalo de dosagem, o composto particular utilizado, a eficácia, o perfil toxicológico, o perfil farmacocinético do composto e a presença de todos os efeitos colaterais deletérios, entre outras considerações.

Os compostos da invenção podem ser administrados a pacientes, por exemplo, mamíferos, particularmente seres humanos, em níveis típicos de dosagem habituais para os agonistas do receptor nicotínico α -7 tais como os compostos de agonistas do receptor nicotínico α -7 mencionados acima. Por exemplo, os compostos podem ser administrados, em dose única ou em doses múltiplas, mediante a administração oral em um nível de dosagem de, por exemplo, 0,0001-10 mg/kg/dia, por

exemplo, 0,01-10 mg/kg/dia. As formas de dosagem unitária podem conter, por exemplo, 1-200 mg, do composto ativo. Para a administração intravenosa, os compostos podem ser administrados em dosagem única ou em dosagens múltiplas.

5 Ao praticar os procedimentos da presente invenção, deve ficar naturalmente compreendido que referências a tampões, meios, reagentes, células, condições de cultura particulares e outros ainda não se prestam como limitadoras, mas devem ser lidas como incluindo todos os materiais
10 relacionados que um técnico no assunto deve reconhecer como sendo de interesse ou de valor no contexto particular em que essa discussão é apresentada. Por exemplo, é normalmente possível substituir um meio de sistema ou de cultura de tampão por outro e ainda assim atingir resultados similares,
15 quando não idênticos. Os técnicos no assunto deverão ter o conhecimento suficiente de tais sistemas e metodologias para poder, sem experimentação imprópria, fazer substituições para servir de um modo excelente a suas finalidades de uso dos métodos e dos procedimentos descritos na presente invenção.

20 Os compostos da invenção também são úteis como intermediários para a produção de outros compostos do gênero da invenção. Dessa maneira, por exemplo, os compostos que exibem uma atividade relativamente baixa também são úteis para a preparação de outros compostos dentro do gênero da
25 invenção.

A presente invenção será agora descrita adicionalmente por meio dos seguintes exemplos não limitadores. Ao aplicar a descrição destes exemplos, deve-se manter claramente em mente que outras realizações e
30 realizações diferentes dos métodos descritos de acordo com a presente invenção irão sem dúvida nenhuma sugerir a si mesmas aos técnicos no assunto relevante.

No acima exposto e nos exemplos seguintes, todas as

temperaturas são determinadas não corrigidas em graus Celsius; e, a menos que estejam indicadas de alguma outra maneira, todas as partes e porcentagens são em peso.

As descrições inteiras de todos os pedidos, patentes e publicações, citados acima e abaixo, são incorporadas na presente invenção a título de referência.

Utilizando os seguintes procedimentos e procedimentos adicionais descritos abaixo, os seguintes compostos foram preparados.

10

EXEMPLOS

Todos os espectros foram gravados a 300 MHz em um Bruker Instruments NMR, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira. As constantes de acoplamento (J) estão em Hertz (Hz) e os picos são listados em relação a TMS (δ 0,00 ppm). As reações de microondas foram executadas em um reator de microondas Personal Chemistry OptimizerTM em frascos de reator de microondas Personal Chemistry de 2,5 ml ou 5 ml. Todas as reações foram executadas a 200°C por 600 segundos com o tempo de controle fixo ligado, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira. As resinas de troca iônica do ácido sulfônico (SCX) foram adquiridas junto à Varian Technologies. A HPLC analítica foi executada em colunas de 4,6 mm x 100 mm Xterra RP₁₈ de 3,5 μ utilizando (i) um gradiente de 20/80 a 80/20 de água (ácido fórmico a 0,1%)/acetonitrila (ácido fórmico a 0,1%) durante seis minutos (Método A), (ii) um gradiente de 10/90 a 90/10 de água (ácido fórmico a 0,1%)/acetonitrila (ácido fórmico a 0,1%) durante oito minutos (Método B), ou (iii) um gradiente de 20/80 a 80/20 de água (ácido fórmico a 0,1%)/acetonitrila (ácido fórmico a 0,1%) durante oito minutos (Método C), ou (iv) um gradiente de 10/90 a 60/40 de água (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrila (0,1% de ácido fórmico) durante oito minutos (Método D). A HPLC preparativa foi executada em

colunas de 30 mm x 100 mm Xterra Prep RP₁₈ de 5 µ utilizando um gradiente de oito minutos de 5/0]95 a 80/20 de água (ácido fórmico a 0,1%)/acetonitrila (ácido fórmico a 0,1%), a menos que esteja indicado de alguma outra maneira. Sais de
5 cloridreto das biciclo amidas foram preparados através da adição de uma solução etérea de ácido clorídrico a uma solução metanólica da amida bicíclica, seguida pelo isolamento do precipitado resultante.

Procedimentos Representativos

10

I. Materiais de Partida

Exemplo 1

O Exemplo 1 apresenta uma preparação de ácidos benzisotiazol-3-carboxílicos substituídos a partir dos tiofenóis correspondentes.

15

A uma solução de 3-metoxitiofenol (26,7 mmol) em éter (20 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (43 mmol) por gotejamento. A mistura foi aquecida ao refluxo por uma hora e meia, resfriada até a temperatura ambiente (TA) e concentrada *in vacuo*. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em
20 diclorometano (50 ml), resfriado até 0°C e tratado com cloreto de alumínio (32,0 mmol) em porções. A mistura foi aquecida ao refluxo por trinta minutos, resfriada até a temperatura ambiente e despejada em água gelada com agitação. A camada orgânica foi separada e lavada sucessivamente com
25 bicarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (4/1 de acetato de etila/hexano), resultando desse modo em 6-metóxi-1-benzotiofeno-2,3-diona a
30 um rendimento de 47%, como um sólido alaranjado.

A uma mistura de diona (0,44 mmol) em uma solução aquosa a 30% de hidróxido de amônio (2,0 ml), foi adicionado peróxido de hidrogênio a 35% em solução aquosa (0,2 ml) e a

mistura de reação foi mantida por doze horas. Os sólidos cor-de-rosa precipitados foram isolados por meio de filtração, lavados com água e secados sob vácuo elevado, resultando desse modo na amida a um rendimento de 42%.

5 A uma solução de amida (5,46 mmol) em metanol (100 ml) foi adicionado hidróxido de sódio 10 N (12 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por doze horas, resfriada até a temperatura ambiente, e acidificada ao pH < 2 pela adição lenta de ácido clorídrico concentrado. A camada orgânica foi
10 extraída com diclorometano (duas vezes) e secada sobre sulfato de sódio. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia (300/50/1 de diclorometano/metanol/ácido fórmico), resultando desse modo no ácido em 89% como um sólido cor-de-rosa.

15 Os seguintes ácidos foram preparados utilizando esse método:

Ácido 6-bromobenzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 5-bromobenzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico.

20 Os seguintes ésteres foram preparados a partir do ácido utilizando etanol e ácido sulfúrico:

6-bromobenzisotiazol-3-carboxilato de etila.

5-bromobenzisotiazol-3-carboxilato de etila.

6-metoxibenzisotiazol-3-carboxilato de etila.

25 O seguinte procedimento foi utilizado para preparar ésteres *tert*-butílicos a partir do benzisotiazol:

Di-*tert*-butildicarbonato (128 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico (46,5 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (4,26 mmol)
30 em álcool *tert*-butílico (40,0 ml) e tetraidrofurano (40,0 ml), e a mistura de reação foi aquecida a 65°C por dezesseis horas. Houve uma evolução vigorosa do dióxido de carbono que diminuiu gradualmente à medida que a mistura foi se tornando

homogênea. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A solução de diclorometano foi filtrada através de gel de sílica (aproximadamente 50 g) e o eluente foi concentrado para resultar no produto do éster a um rendimento de 99%.

Os seguintes ésteres foram preparados utilizando este método:

5-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de *tert*-butila

10 6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de *tert*-butila.

Exemplo 2

O Exemplo 2 apresenta um método para a preparação do ácido 5-metóxi benzo[d]isotiazol-3-carboxílico

15 Acetato de potássio (119 mmol) e acetato de paládio (II) (1,20 mmol) foram adicionados a uma solução de 5-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de etila (39,84 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (250 ml) e a mistura de reação foi mantida por trinta minutos. Bis(pinacolato)diboro (43,7 mmol)
20 foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 85°C por cinco horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com água (1.000 ml) e a solução resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 250 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e
25 concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia (éter de petróleo/acetato de etila, 50:1) para obter o éster borônico a um rendimento de 52%.

Peróxido de hidrogênio (3,70 mmol) foi adicionado por gotejamento (a uma solução fria (0°C) do éster (3,00
30 mmol) em tetraidrofurano (4 ml) e água (2 ml). A solução resultante foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por cinco horas. A mistura de reação foi extraída com éter (3 x 10 ml) e as camadas orgânicas

combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para obter o fenol a um rendimento de 99%.

Iodometano (21,7 mmol) foi adicionado a uma suspensão de fenol (17,9 mmol) e carbonato de potássio (21,7 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (50 ml) e a mistura de reação foi mantida na temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com água (400 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 ml), salmoura (50 ml), e secadas (sulfato de magnésio). O resíduo foi purificado através de cromatografia (éter de petróleo/acetato de etila, 100/1 a 70/1) para obter o éter a um rendimento de 31%.

Uma solução de hidróxido de sódio (2 N, 12 ml) foi adicionada a uma solução do éster (5,06 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) e etanol (50 ml), e a solução resultante foi aquecida ao refluxo por três horas. A mistura de reação foi concentrada, re-dissolvida em água (12 ml), e o pH foi ajustado em 1-2 mediante a adição de ácido clorídrico a 5%. Os sólidos foram coletados através de filtração, lavados com água, e secados para obter o ácido a um rendimento de 96% como um sólido amarelo claro.

O seguinte ácido foi preparado utilizando esse método:

ácido 5-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico

25

Exemplo 3

O Exemplo 3 apresenta um método para a preparação de isatinas a partir de anilinas e para a conversão de isatinas em ácidos indazol-3-carboxílicos correspondentes.

Uma solução de anilina substituída (565 ml) em ácido clorídrico 6 N (106 ml) foi adicionada a uma suspensão de 2,2,2-tricloro-1-etoxietanol (678 ml) e sulfato de sódio (3,15 mol) em água (1,4 litro) e a mistura de reação foi agitada vigorosamente por uma hora. A solução de cloridreto

de hidroxilamina (2,08 mol) em água (650 ml) foi adicionada em uma porção e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por uma hora e meia. Essa mistura de reação foi resfriada até 10°C e os sólidos precipitados foram coletados através de
5 filtração, lavados com água e secados para resultar na amida a um rendimento de 91%.

A amida foi adicionada a ácido sulfúrico (1,9 litro) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por seis horas. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a
10 temperatura ambiente e despejada cuidadosamente em gelo (7 kg). Os sólidos precipitados foram coletados através de filtração, lavados com água e secados para resultar na isatina a um rendimento de 61%.

A conversão das isatinas substituídas em ácidos
15 indazol-3-carboxílicos correspondentes é essencialmente o mesmo método que aquele descrito para o ácido indazol-3-carboxílico: Snyder, H.R., et. al. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2009. A isatina substituída (22,1 mmol) foi diluída com hidróxido de sódio 1 N (24 ml) e aquecida a 50°C por trinta
20 minutos. A solução borronha foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e mantida por uma hora. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e tratada com uma solução a 0°C de nitrito de sódio (22,0 mmol) em água (5,5 ml). Essa
25 solução foi adicionada através de uma pipeta submersa abaixo da superfície de uma solução vigorosamente agitada de ácido sulfúrico (2,3 ml) em água (45 ml) a 0°C. A adição levou quinze minutos e a reação foi mantida por mais trinta minutos. Uma solução fria (0°C) de cloreto de estanho (II)
30 diidratada (52,7 mmol) em ácido clorídrico concentrado (20 ml) foi adicionada à mistura de reação durante dez minutos e a mistura de reação foi mantida por sessenta minutos. Os sólidos precipitados foram isolados através de filtração, lavados com água e secados para resultar em um equilíbrio em

massa quantitativo. Esse material tinha uma pureza suficiente (^1H NMR e LC/MS) para ser utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. Alternativamente, o ácido foi recristalizado a partir do ácido acético para resultar no material puro. Os ésteres de etila foram preparados a partir dos ácidos utilizando ácido sulfúrico em etanol.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

- 5-bromo-1*H*-indazol-3-ácido.
- 10 6-bromo-1*H*-indazol-3-ácido.
- 5-metoxi-1*H*-indazol-3-ácido.
- 6-metoxi-1*H*-indazol-3-ácido.
- 5-bromo-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.
- 6-bromo-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.
- 15 5-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.
- 6-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

Exemplo 4

O Exemplo 4 apresenta um método para a preparação de ácidos *N*-1-alquilados indazol-3-carboxílicos a partir do éster de indazol correspondente.

6-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (9,08 mmol) foi adicionado em porções a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 10,8 mmol) em tetraidrofurano (122 ml) a 0°C. A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por trinta minutos. Iodoetano (45,8 mmol) foi adicionado e a mistura foi mantida por dezesseis horas. A mistura de reação foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (25 ml), secada (sulfato de magnésio), e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia utilizando um gradiente de 9/1 a 7/3 de hexanos/acetato de etila para obter o éster purificado. O

éster foi dissolvido em etanol (20 ml) e 5,0 M de hidróxido de sódio em água (12 ml) foram adicionados. A mistura de reação foi mantida por dezesseis horas, diluída com água (100 ml) e acidificada com HCl 6 N. O material precipitado foi
5 coletado para obter o produto (54%) como um sólido branco.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

ácido 1-etil-6-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxílico.

ácido 6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

10

Exemplo 5

O Exemplo 5 apresenta um método para a captura de indazol aril lítios com cetonas e o acoplamento com a 3-aminoquinuclidina para a formação de derivados heterocíclicos.

15

6-Bromoindazol-3-carboxilato de *tert*-butila foi preparado a partir do ácido pela reação com um excesso de duas vezes de di-*tert*-butildicarbonato seguido pelo tratamento com o hidróxido de sódio. A uma suspensão de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral) (4,8
20 mmol) em tetraidrofurano (40 ml) a 0°C foi adicionada lentamente uma solução de 6-bromoindazol-3-carboxilato de *tert*-butila (4,0 mmol) em tetraidrofurano (4 ml). Após uma agitação por meia hora a 0°C, a mistura foi resfriada até -78°C e uma solução de *tert*-butil lítio 1,7 M em pentano (5,1
25 mmol) foi adicionada. Após meia hora a -78°C, uma solução de *N,N*-dimetilformamida (5 mmol) em tetraidrofurano (1 ml) foi adicionada por gotejamento. A mistura foi agitada a -78°C por uma hora e aquecida a 0°C. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com cloreto de amônio aquoso saturado e a mistura
30 foi dividida entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 ml), secada (sulfato de magnésio) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (70/30 de

hexanos/acetato de etila) para obter o aldeído como um sólido incolor.

Os seguintes ácidos e ésteres foram preparados utilizando este método:

5 6-formil-1*H*-indazol-3-carboxilato de *tert*-butila.

Exemplo 6

O Exemplo 6 apresenta uma preparação de ácidos indazol-3-carboxílicos substituídos por amidina a partir dos aldeídos correspondentes.

10 *N*-metil-1,2-etanodiamina (4,7 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-formil-1*H*-indazol-3-carboxilato de *tert*-butila (4,2 mmol) em *tert*-butanol (40 ml) e a mistura de reação foi mantida por trinta minutos. Carbonato de potássio (10 mmol) e iodo (5,3 mmol) foram adicionados e a pasta foi
15 aquecida a 70°C por três horas. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e esfriada bruscamente com tiosulfato de sódio aquoso (40 ml). A camada aquosa foi extraída com 9/1 de diclorometano/metanol e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de
20 magnésio) e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia [100/0 a 60/40 de diclorometano/(8/1/1 de diclorometano/metanol/7 M de amônia em metanol) para obter a amidina a um rendimento de 51%.

25 6-(1-metil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxilato de *tert*-butila (2,2 mmol) foi diluído com ácido trifluoroacético (3,7 ml) e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas na temperatura ambiente. O produto precipitado foi isolado por meio de filtração para obter o ácido a um rendimento de 93%.

30 O seguinte ácido foi preparado utilizando esse método:

 ácido 6-(1-metil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Exemplo 7

O Exemplo 7 apresenta uma preparação de ácidos benzisotiazol-3-carboxílicos fluoretados a partir do éster do ácido benzisotiazol-3-carboxílico correspondente.

5 Triflato de 1-fluoro-2,6-dicloropiridínio (2,25 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (1,87 mmol) em diclorometano (20,0 ml) e a mistura de reação foi mantida na temperatura ambiente por seis horas. A mistura de reação foi
10 filtrada através de gel de sílica (10 g, lavagem com diclorometano) e o eluente foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia com 90/10 a 70/30 de hexanos/acetato de etila para obter o produto a um rendimento de 22%.

15 Uma solução de 7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (0,177 mmol) em etanol (1,5 ml) foi tratada com uma solução de 5,0 M de hidróxido de sódio (3,0 mmol). Dentro de minutos, um sólido gelatinoso se precipitou. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e
20 acidificada com ácido clorídrico 6,0 N. O material precipitado foi coletado por meio de filtração para obter o produto a um rendimento de 80%. O ácido foi utilizado sem purificação adicional.

 O seguinte ácido foi preparado utilizando esse
25 método:
 ácido 7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Exemplo 8

O Exemplo 8 apresenta uma preparação de ácido 5-
30 azaindazol-3-carboxílico a partir de 4-cloropiridina.

Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada com cuidado a uma solução de cloridreto de 4-cloropiridina (56,7 mmol) em água (20 ml) até a solução ficar

básica. A mistura foi extraída com hexanos (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas a um volume de aproximadamente 25 ml para resultar numa solução de base livre.

5 *n*-Butillítio (2,0 M em pentano, 68 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de *N,N*-diisopropilamina (62,3 mmol) em tetraidrofurano (61,6 mmol) a 0°C e a mistura de reação foi mantida por trinta minutos. A mistura de reação foi resfriada a -78°C e a solução de
10 hexanos de 4-cloropiridina foi adicionada por gotejamento e a mistura foi mantida por uma hora. Oxalato de dietila (56,7 mmol) foi adicionado à solução homogênea alaranjada e a mistura foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente. A análise por LC/MS revelou que o produto principal não era o
15 oxalato de etila, mas a *N,N*-diisopropilamida. A reação foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml). As camadas foram separadas e as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi dissolvido em etanol (50,0 ml),
20 tratado com a hidrazina (160 mmol) e a mistura foi aquecida ao refluxo por uma hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi titulado com diclorometano para resultar em 1,20 g (8,6%) do produto da hidrazona.

Uma mistura de *N,N*-diisopropil-1*H*-pirazolo[4,3-
25 *c*]piridina-3-carboxamida (0,800 g, 0,00325 mol) e cloreto de hidrogênio aquoso (10 M, 3,00 ml) em um recipiente de reação de microondas foi aquecida a 120°C por dez minutos. A mistura teve que ser aquecida em um ajuste de absorbância elevado para evitar o acúmulo de pressão. A reação foi diluída com
30 água e neutralizada com hidróxido de sódio (3N). O precipitado branco resultante foi coletado, e foi verificado que era uma mistura de ácido (47%) e mono-isopropilamida (25%). A mistura foi utilizada sem purificação adicional.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este método:

Ácido 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3-carboxílico.

Exemplo 9

5 O Exemplo 9 apresenta um método para a preparação de ácidos benzilóxi-substituídos e ésteres de indazol-3-carboxílico a partir dos bromos nitrobenzenos correspondentes.

10 Anidrido acético (34 ml) e pó de zinco (4,59 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-metoxinitrobenzeno (230 mmol) em ácido acético glacial (34 ml) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por meia hora. A mistura de reação foi despejada em água (340 ml) e o pH da solução foi ajustado a 8 com hidróxido de sódio a 10%. Os sólidos precipitados
15 foram isolados através de filtração, lavados com água (100 ml) e secados para resultar na acetamida a um rendimento de 88%.

Ácido nítrico a 65% (22 ml) foi adicionado por gotejamento durante meia hora a uma solução de acetamida (200
20 mmol) em diclorometano (200 ml). A mistura de reação foi mantida por uma hora à temperatura ambiente e aquecida ao refluxo por uma hora. A mistura de reação foi lavada com água (200 ml), solução de carbonato de sódio saturado (100 ml) e água (200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas
25 (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar na nitroacetamida em 90% como um sólido amarelo.

A nitroacetamida (180 mmol) foi adicionada a hidróxido de sódio 4 M (180 ml) e a mistura de reação foi mantida por duas horas a 60°C. Os sólidos precipitados foram
30 isolados através de filtração, lavados com água e secados para resultar na nitroanilina a um rendimento de 70% como um sólido vermelho.

Uma solução de nitrito de sódio (11,8 g) em água

(28 ml) foi adicionada por gotejamento durante meia hora a uma solução de nitroanilina (125 mmol) em ácido bromídrico a 40% (110 g) a 10°C. A mistura de reação foi mantida por quarenta minutos a 0-10°C e filtrada. O material filtrado foi
5 adicionado por gotejamento durante uma hora a 0°C a uma solução roxa de brometo de cobre (I) (209 mmol) em ácido bromídrico (74 ml). A mistura de reação foi colocada para aquecer e mantida à temperatura ambiente por trinta minutos, mantida a 60°C por meia hora e aquecida ao refluxo por uma
10 hora. A mistura de reação foi dividida entre a água (2,0 litros) e o diclorometano (600 ml) e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com diclorometano (300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio a 10% (200 ml), água (600 ml), ácido clorídrico a 10%
15 (300 ml) e água (600 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no nitrobrometo a um rendimento de 83% como um óleo amarelo.

Uma solução de tribrometo de boro (250 mmol) em diclorometano (200 ml) foi adicionada por gotejamento durante
20 uma hora a uma solução de nitrobrometo (100 mmol) em diclorometano (250 ml) a -78°C. A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por trinta horas. A mistura de reação foi resfriada até 0°C, resfriada bruscamente com água (300 ml) e a camada aquosa foi
25 extraída com acetato de etila (2 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado (2 x 300 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no nitrofenol a um rendimento de 87% como um sólido cristalino marrom.

30 Brometo de benzila (131 mmol) e carbonato de potássio (130 mmol) foram adicionados a uma solução de nitrofenol (87,0 mmol) em 2/1 de acetonitrila/acetona (840 ml). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por

dezessete horas e concentrada até a secagem. O resíduo foi suspenso em acetato de etila (756 ml), filtrado, e a camada orgânica foi lavada com água (567 ml), ácido clorídrico 1 M (2 x 567 ml) e salmoura (567 ml). A camada orgânica foi
5 secada (sulfato de magnésio) e concentrada em éter benzílico a um rendimento de 78%.

Malonato de dietila (890 mmol) foi adicionado por gotejamento durante uma hora a uma suspensão de hidreto de sódio (520 mmol) em sulfóxido de dimetila (100 ml) a 0°C.
10 Éter benzílico (44,0 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 100°C por cinco horas. A mistura de reação foi despejada em água gelada e extraída com acetato de etila (3 x 70 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no
15 produto da adição de malonato de dietila. O produto da adição de malonato de dietila foi diluído com uma solução de hidróxido de sódio 4 M (100 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por seis horas. A solução foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml) e a camada aquosa foi ajustada ao
20 pH 1 com ácido clorídrico concentrado. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por uma hora, colocada para resfriar até a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar em ácido
25 fenilacético a um rendimento de 78% como um sólido.

O ácido fenilacético (350 mmol) foi adicionado a uma solução recém preparada de ácido clorídrico etanólico [cloreto de acetila (5 ml) foi adicionado a etanol (100 ml)] e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por vinte
30 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secagem e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado (200 ml) e acetato de etila (150 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml) e as camadas orgânicas

combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas para resultar no éster a um rendimento de 77%.

O nitro éster (27,0 mmol) foi dissolvido em ácido acético (60 ml) e anidrido acético (44 ml) e resfriado até 0°C. 5
Pó de zinco (153 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por duas horas. Quantidades adicionais de pó de zinco (2 x 45,9 mmol) foram adicionadas durante um período de tempo de três horas. Após uma hora, a mistura de reação foi 10
filtrada e a torta do filtro foi lavada com etanol (100 ml). Os materiais filtrados combinados foram concentrados e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado e acetato de etila (50 ml). A solução foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram 15
secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas para resultar na acetamida a um rendimento de 82%.

Nitrito de isoamila (47,2g) foi adicionado por gotejamento durante trinta minutos a uma solução de acetamida (21,0 mmol) em clorofórmio (80 ml) e anidrido acético (45 20
ml). Acetato de potássio sólido (7,13 mmol) foi adicionado em diversas porções e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por uma hora e meia. A mistura de reação foi lavada com água (2 x 80 ml) e salmoura (80 ml), secada (sulfato de magnésio) e concentrada para resultar no éster de indazol 25
acetilado a um rendimento de 68%.

O éster de indazol acetilado (15,0 mmol) foi suspenso em hidróxido de sódio 2 M (35 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por 24 horas. O pH da solução foi ajustado em 1-2 com ácido clorídrico concentrado e os sólidos 30
foram coletados através de filtração e secados para resultar no ácido 6-benzilóxi-1H-indazol-3-carboxílico a um rendimento de 28% como um sólido amarelo.

Ácido 6-benzilóxi-1H-indazol-3-carboxílico (1,85

mmol) foi adicionado a uma solução recém preparada de ácido clorídrico etanólico [preparado a partir de etanol (20 ml) e cloreto de acetila (5 ml)] e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 25 horas e concentrada. O resíduo foi dividido
 5 entre bicarbonato de sódio saturado (20 ml) e acetato de etila (20 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de
 10 cromatografia (300/1 de diclorometano/metanol) para resultar no produto a um rendimento de 36,4%. Alternativamente, o éster pode ser obtido a partir do éster de indazol acetilado ao manter o material acetilado em amônia 2 M em metanol por trinta minutos.

15 Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

Ácido 6-benziloxi-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-benziloxi-1*H*-indazol-3-carboxílico (a partir de 4-benzilóxi-2-bromonitrobenzeno: vide Parker, K.A.;
 20 Mindt, T.L. *Org. Lett.*, 2002, 4, 4265).

6-benziloxi-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

5-benziloxi-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

Exemplo 10

O Exemplo 10 apresenta um método para a preparação
 25 de *N*-metoxietoximetila e ácidos e ésteres de indazol protegidos de *N*-trimetilsililetoximetila a partir dos ésteres de indazol correspondentes utilizando condições de alquilação.

Procedimento Representativo para a N(1)-alquilação:

30 Uma solução de 5-(benziloxi)-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (2,70 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada por gotejamento a uma suspensão a 0°C de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 8,1 mmol) em

tetraidrofurano (54,0 ml). A reação foi mantida a 0°C por uma hora. Cloreto de [β -(trimetilsilil)etoxi]metila (3,2 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida por uma hora. A reação foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml) e a camada orgânica foi lavada com salmoura (25 ml), secada (sulfato de magnésio) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (95/5 a 85/15 de hexanos/acetato de etila) para resultar no indazol protegido a um rendimento de 89%.

10 Procedimento Representativo para a N(2)-alquilação:
Cloreto de 2-metoxietoximetila (48,0 mmol) foi adicionado lentamente a uma suspensão de 6-bromo-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (40,0 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (80,0 mmol) em cloreto de metileno (80,0 ml). A reação
15 tornou-se homogênea e foi mantida por quatro horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre água (50 ml) e acetato de etila (100 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura (25 ml), secada (sulfato de magnésio) e
20 concentrada para resultar no produto suficientemente puro (89%) como uma mistura 2/1 dos regioisômeros N(2)- e N(1)- como um óleo amarelo.

5,0 M de hidróxido de sódio (52 ml) foram adicionados a uma solução de 6-bromo-1-[(2-metoxietóxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (18,2 mmol) e a
25 mistura de reação foi mantida por dezesseis horas. A solução foi diluída com 50 ml de água (50 ml) e acidificada com ácido clorídrico 6,0 N. A pasta foi extraída com acetato de etila (50 ml) e a camada orgânica foi lavada com salmoura (25 ml),
30 secada (sulfato de magnésio) e concentrada. O resíduo foi recristalizado a partir do tolueno para resultar num sólido incolor (82%) como uma mistura de regioisômeros.

Os seguintes ésteres e ácidos foram preparados

utilizando este método:

Ácido 6-bromo-1-[(2-metoxietoxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxílico.

5 6-bromo-1-[(2-metoxietoxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

6-benzilóxi-1-[(2-metoxietoxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

Ácido 6-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

10 Ácido 5-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-bromo-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

15 Ácido 5-bromo-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido etil 6-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido etil 6-bromo-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

20 Ácido etil 5-bromo-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido etil 5-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

25 6-benzilóxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

5-benzilóxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

Exemplo 11

30 O Exemplo 11 apresenta um método para a preparação de ácidos de alcóxi indazol a partir dos ésteres de benzilóxi indazol correspondentes utilizando condições de Mitsunobu.

6-Benzilóxi-1-[(2-metoxietóxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (9,38 mmol) foi adicionado a uma

suspensão de 10% de paládio em carbono (249 mg) em etanol (66,7 ml). A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (50 psi) por quatro horas. A reação foi filtrada através de Celite e concentrada para resultar no fenol a um rendimento de 87% como um sólido branco.

Azodicarboxilato de diisopropila (0,841 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 6-hidróxi-1-[(2-metoxietóxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (0,765 mmol), 1-metil-3-pirrolidinol (0,917 mmol) e trifenilfosfina (1,15 mmol) em tetraidrofurano (4,6 ml). A reação foi mantida por dezesseis horas e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (100/0 a 90/10 de acetato de etila/[70/30/2 de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para resultar no produto do éter a um rendimento de 28%. O éster foi saponificado para resultar no ácido, o qual foi acoplado à biciclobase utilizando o procedimento A.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

6-Hidróxi-1-[(2-metoxietoxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila

Ácido 6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetraidro-2*H*-piran-3-iloxi)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol.

3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol.

3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-3-iloxi)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol.

Exemplo 12

O Exemplo 12 apresenta uma preparação de ácidos aminobenzisotiazol-3-carboxílicos a partir do éster.

Carbonato de cézio (3,18 mmol), acetato de paládio
5 (II) (0,24 mmol) e 2-dicicloexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenila (0,24 mmol) foram combinados em um recipiente de microondas e o recipiente foi nivelado com nitrogênio. Uma solução de (R)-(+)-3-pirrolidinol (3,18 mol) e 6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de *tert*-butila
10 (1,59 mol) em tetraidrofurano (20,0 ml) foi adicionada. O recipiente foi lacrado e aquecido a 135°C por trinta minutos. A mistura de reação foi filtrada através de Celite (acetato de etila) e o material filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (70/30 a 50/50 de
15 hexanos/acetato de etila) para resultar no éster purificado. O éster foi dissolvido em diclorometano/ácido trifluoroacético (4:1, 2,00 ml) e mantido por dezesseis horas. A mistura de reação foi concentrada para resultar no produto a um rendimento de 23%. O produto foi utilizado sem
20 purificação adicional.

Alternativamente, quando 6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila foi utilizado, uma solução de éster em etanol foi saponificada utilizando hidróxido de sódio 5 N. O ácido foi coletado através de filtração após a diluição com
25 água e neutralização com ácido acético.

Os seguintes ácidos e ésteres foram preparados utilizando esse método:

Ácido 6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

30 Ácido 6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

5 Ácido 6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxílico.

10 Ácido 6-[(1*S*,4*S*)-5-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[(1*R*,4*R*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

15 Ácido 6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(pirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

20 Ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(hexaidropirrólo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

25 Ácido 6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Os seguintes ésteres foram preparados dos intermediários de *N*-Boc utilizando o ácido trifluoroacético:

30 6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila.

5-(1,4-diazepan-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

O Exemplo 13 apresenta uma preparação de ácido 6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxílico a partir de 6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de *tert*-butila.

5 Cloreto de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II) (0,0999 mmol) e 6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de *tert*-butila (0,999 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (20,0 ml) e a mistura de reação foi resfriada até 0°C. Uma solução 1,00 M de brometo de fenilmagnésio em
10 tetraidrofurano (2,40 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por quatro horas. A reação foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml). As camadas foram separadas e as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura
15 (25 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (95/5 a 85/15 de hexanos/acetato de etila)) para resultar no produto a um rendimento de 56%.

6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de
20 *tert*-butila (0,555 mmol) foi dissolvido em uma solução de 4/1 de diclorometano/ácido trifluoroacético (2,00 ml) e a reação foi mantida por dezesseis horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com água (5 ml). A mistura de reação foi neutralizada a um pH 5-
25 7, agitada vigorosamente por uma hora e os sólidos precipitados foram coletados através de filtração para resultar no ácido a um rendimento de 92%.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este método:

30 Ácido 6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxílico.

Exemplo 14

O Exemplo 14 apresenta um método para a preparação

de ácidos substituídos por 2,2,2-trifluoroetila.

2,2,2-Trifluoroetilmetanesulfonato (0,330 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-(1,4-diazepan-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (0,165 mmol) em *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml) e acetonitrila (15 ml) e a
 5 mistura resultante foi mantida por dezesseis horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia (90/10 a 70/30 hexanos/acetato de etila) para obter o éster
 10 purificado. O éster foi dissolvido em etanol (5,0 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5,0 M, 2,0 ml) foi adicionada. A reação foi mantida à temperatura ambiente por quatro horas, e então diluída com água (50 ml) e neutralizada com ácido acético. O material precipitado foi coletado por
 15 meio de filtração para obter o ácido de trifluoroetilamino a um rendimento de 78%.

O seguinte ácido foi preparado utilizando esse procedimento:

ácido 5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-diazepan-1-il]-1*H*-indazol-3-carboxílico
 20

Exemplo 15

O Exemplo 15 apresenta uma preparação de ácidos *N*-alquil aminobenzisotiazol-3-carboxílicos a partir dos ésteres aminobenzisotiazol-3-carboxílicos correspondentes.

25 Cianoboridreto de sódio (8,57 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabíciclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (0,260 g, 0,857 mmol) e 1-etóxi-1-(trimetilsililoxi)ciclopropano (8,57 mmol) em etanol (11,2 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C
 30 por seis horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi

purificado por meio de cromatografia (acetato de etila) para resultar no éster. Uma solução de hidróxido de sódio 5,0 M em água (4,00 ml) foi adicionada a uma solução de éster em etanol (10,0 ml) e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas. A reação foi neutralizada com ácido acético e carregada em uma coluna de SCX. A coluna foi nivelada com água (200 ml) e metanol (100 ml) e o produto foi eluído com amônia 2,0 M em metanol (60 ml) para resultar no ácido a um rendimento de 56%. O ácido foi utilizado sem purificação adicional.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este método:

Ácido 6-[(1*S*,4*S*)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Exemplo 16

O Exemplo 16 apresenta uma preparação de ácidos *N*-alquil aminobenzisotiazol-3-carboxílicos a partir dos ésteres aminobenzisotiazol-3-carboxílicos correspondentes.

Brometo de ciclopropilmetila (1,71) foi adicionado a uma suspensão de 6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (0,857 mmol) e bicarbonato de sódio (3,43 mmol) em acetonitrila (10,0 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por seis horas. A acetonitrila foi decantada dos sólidos e os sólidos foram lavados com acetonitrila (2 x 5 ml). A solução de acetonitrila foi transferida a uma coluna de sílica gel e a mistura foi purificada por cromatografia {9/1 a 7/3 de acetato de etila/[(50/50/2) de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina]} para resultar no éster purificado. Uma solução de hidróxido de sódio 5,0 M em água (2,00 ml) foi adicionada a uma solução de éster em etanol (5,0 ml) e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas. A reação foi neutralizada com ácido acético e a

mistura de reação foi transferida a uma coluna de SCX (10 g). A coluna foi nivelada com água (200 ml) e metanol (100 ml) e o produto foi eluído com amônia 2,0 M em metanol para resultar no produto a um rendimento de 50%. O ácido foi
5 utilizado sem purificação adicional.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este método:

Ácido 6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

10

Exemplo 17

O Exemplo 17 apresenta um método para a preparação de uréias cíclicas a partir de diaminas.

Ácido carbônico e éster dimetílico (10,0 mmol) foram adicionados por gotejamento a uma mistura de *N*-propil-
15 1,2-etanodiamina (10,0 mmol) e carbonato de cério (2,00 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 70°C por uma hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi aquecido a 130°C por três horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia [(50/50 a
20 0/100) hexano/acetato de etila] para resultar no produto (60%) como um óleo.

A seguinte uréia cíclica foi preparada utilizando este método:

1-propilimidazolidin-2-ona.

25

Exemplo 18

O Exemplo 18 apresenta um método para a preparação de 3-alcoxipirrolidinas a partir de *N*-Boc-3-hidroxipirrolidina.

1-boc-3-hidroxipirrolidina (16,1 mmol) foi
30 adicionada em porções a uma suspensão de hidreto de sódio (22,0 mmol) em tetraidrofurano (40 ml) a 0°C. A mistura de reação foi diluída com tetraidrofurano (60 ml) e colocada para aquecer até a temperatura ambiente. Iodeto de metila

(21,0 mmol) foi adicionado à suspensão turva após uma hora e a mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por seis horas. A mistura de reação foi concentrada e novamente dissolvida em acetato de etila (100 ml). O extrato foi lavado
5 com cloreto de amônio saturado (20 ml), água (20 ml) e salmoura (20 ml) e secado (sulfato de sódio). O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (1/4 de acetato de etila/hexano) para resultar no éter. O produto de *N*-Boc foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml) e ácido clorídrico 6 N
10 (20 ml) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por uma hora e concentrada para resultar num óleo. Tolueno (10 ml) e etanol (10 ml) foram adicionados e a mistura foi concentrada para resultar em 1,79 g de um sólido amarronzado, muito higroscópico. O sólido foi suspenso em acetato de etila
15 e agitado vigorosamente por doze horas. Os sólidos foram coletados rapidamente através de filtração e secados sob vácuo elevado para resultar no produto (81%) como um sólido incolor.

Um procedimento alternativo utilizado para a
20 remoção dos grupos de *N*-Boc envolve a exposição ao ácido trifluoroacético por quatro horas, seguida pela concentração da mistura de reação. Esse procedimento pode ser útil para a produção da amina como uma base livre.

A seguinte amina foi preparada utilizando este
25 procedimento:

Cloridreto de 3-metoxipirrolidina.

A base livre foi obtida pela neutralização do resíduo de sal com carbonato de sódio saturado (5 ml), extração com 9/1 de diclorometano/metanol (3 x 20 ml),
30 secagem (carbonato de potássio) e concentração, seguida pela captura da amina em uma coluna de SCX e eluição com 2 M de amônia em metanol:

3-metoxipirrolidina.

(3R)-3-metoxipirrolidina.

(3S)-3-metoxipirrolidina.

II. Procedimentos de Acoplamento e Derivatização

Procedimento Representativo A.

5 O Procedimento A apresenta um método para o acoplamento entre biciclobases e ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonano (0,54 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (HATU) (0,58 mmol) e *N,N*-diisopropil etilamina (0,2 ml) foram adicionados a uma solução de ácido 5-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico (0,4 mmol) em tetraidrofurano (15 ml), e a reação foi mantida por dez horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*, e o
15 resíduo resultante foi carregado em uma coluna de SCX, lavado com metanol (100 ml), e o produto foi eluído ao utilizar uma solução 7 N de amônia em metanol (100 ml). O resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para obter o produto a um rendimento de 50%.

20 Nota: Foi verificado que o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil urônio (HBTU), o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil urônio (TBTU) e o carbonil diimidazol (CDI) são agentes de acoplamento alternativos apropriados e também
25 foram utilizados na obtenção dos produtos de amida empregando o procedimento acima. *N,N*-dimetil formamida foi utilizada em vez de tetraidrofurano para o acoplamento com ácidos de indazol.

30 Ao empregar esse procedimento geral, os seguintes compostos foram preparados:

9) Hidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-metoxi-1,2-benzisotiazol, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,45 (br, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,05

(m, 0,7H), 4,52 (m, 0,3H), 4,28 (m, 0,6H), 4,10 (m, 1,4H), 3,90 (s, 3H), 3,7-3,4 (m, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 2,79 min (Método A), m/z 318 ($M^+ + 1$).

10 10) Hidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, LC/MS (EI) t_R 2,59 min (Método A), m/z 290 ($M^+ + 1$).

18) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 3,54 min (Método C), m/z 387 ($M^+ + 1$).

10 19) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-fluoro-6-metoxi-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 3,30 min (Método C), m/z 336 ($M^+ + 1$).

15 20) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 3,50 min (Método C), m/z 387 ($M^+ + 1$).

22) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-etil-6-metoxi-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 2,92 min (Método C), m/z 329 ($M^+ + 1$).

20 23) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, LC/MS (EI) t_R 1,29 min (Método B), m/z 272 ($M^+ + 1$).

24) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, LC/MS (EI) t_R 3,99 min (Método C), m/z 348 ($M^+ + 1$).

25 25) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 1,60 min (Método B), m/z 398 ($M^+ + 1$).

30 26) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 3,13 min (Método D), m/z 398 ($M^+ + 1$).

27) 6-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il)-3-(1,4-

diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol, LC/MS
(EI) t_R 3,15 min (Método D), m/z 412 ($M^+ + 1$).

28) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-
[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-diazepan-1-il]-1*H*-indazol, LC/MS
5 (EI) t_R 4,26 min (Método D), m/z 451 ($M^+ + 1$).

29) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 4,48 min
(Método B), m/z 357 ($M^+ + 1$).

30) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
10 (4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 1,42
min (Método B), m/z 386 ($M^+ + 1$).

31) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R
1,51 min (Método B), m/z 400 ($M^+ + 1$).

15 32) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
(hexaidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-1,2-benzisotiazol,
LC/MS (EI) t_R 1,57 min (Método B), m/z 412 ($M^+ + 1$).

33) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol,
20 LC/MS (EI) t_R 1,54 min (Método B), m/z 412 ($M^+ + 1$).

34) 6-[(1*S*,4*S*)-5-ciclopropila-2,5-
diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-
4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 1,27 min
(Método C), m/z 424 ($M^+ + 1$).

25 35) 6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-
diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-
4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 1,29 min
(Método C), m/z 438 ($M^+ + 1$).

36) (1*S*,4*S*)-5-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il-
30 carbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-2,5-
diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butila,
LC/MS (EI) t_R 3,96 min (Método C), m/z 484 ($M^+ + 1$).

38) 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI)
 t_R 1,25 min (Método C), m/z 387 ($M^+ + 1$).

39) 6-(1-Azabíciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol, LC/MS
 5 (EI) t_R 1,29 min (Método C), m/z 413 ($M^+ + 1$).

40) 6-(Benziloxi)-3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 3,82 min (Método C),
 m/z 377 ($M^+ + 1$).

41) 3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 10 (1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol, LC/MS (EI)
 t_R 1,26 min (Método C), m/z 352 ($M^+ + 1$).

6-Bromo-3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol.

Os seguintes compostos foram preparados ao empregar
 15 esse procedimento geral seguido pela remoção do grupo de
 proteção utilizando fluoreto de *N,N,N,N*-tetrabutílamônio
 (TBAF) e purificação através de HPLC preparativa. A forma de
 base livre foi obtida pela troca de íons:

11) diidroformato de 3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-
 20 4-ilcarbonil)-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,
 LC/MS (EI) t_R 2,81 min (Método C), m/z 369 ($M^+ + 1$).

12) diidroformato de 3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-
 4-ilcarbonil)-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,
 LC/MS (EI) t_R 2,80 min (Método C), m/z 369 ($M^+ + 1$).

13) diidroformato de 3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-
 25 4-ilcarbonil)-5-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,
 LC/MS (EI) t_R 2,80 min (Método C), m/z 369 ($M^+ + 1$).

14) diidroformato de 3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-
 4-ilcarbonil)-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,
 30 LC/MS (EI) t_R 2,84 min (Método C), m/z 369 ($M^+ + 1$).

15) 3-(1,4-diazabíciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-
 (tetraidro-2H-piran-3-iloxi)-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 2,91
 min (Método C), m/z 371 ($M^+ + 1$).

16) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1*H*-indazol, LC/MS (EI) t_R 2,92 min (Método C), m/z 371 ($M^+ + 1$).

17) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-3-iloxi)-1*H*-indazol, LC/MS (EI) t_R 2,93 min (Método C), m/z 371 ($M^+ + 1$).

Os seguintes compostos foram preparados ao utilizar esse procedimento geral seguido pela remoção do grupo de proteção utilizando ácido trifluoroacético (TFA) e purificação pela troca de íons:

37) 6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol, LC/MS (EI) t_R 1,26 min (Método C), m/z 384 ($M^+ + 1$).

15 Procedimento Representativo B.

O procedimento B apresenta para o acoplamento entre carboxamidas brominadas de biciclobase e aminas cíclicas para formar derivados de amina.

Uma solução de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol (0,469 mmol) em tolueno (3,97 ml) foi adicionada a uma mistura de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenila (0,0282 mmol), acetato de paládio (II) (0,009 mmol), carbonato de cézio (1,41 mmol) e 1-metilpiperazina (1,41 mmol), e a reação foi aquecida a 80°C por três dias. O precipitado inorgânico foi removido por meio de filtração e a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia [100/0 a 80/20 de acetato de etila/(50:50:2) de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para obter um óleo. O resíduo foi diluído com tetraidrofurano (6 ml) e ácido clorídrico 6 N (4 ml), e a mistura foi mantida por uma hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada através de HPLC preparativa [90/10 a 50/50 de água

(ácido fórmico a 0,1%)/acetonitrila (ácido fórmico a 0,1%, gradiente de 10 minutos]. As frações do produto foram carregadas em uma coluna SCX (10 g) e lavadas com cinco volumes de metanol, e o produto foi eluído ao utilizar 2,0 M de amônia em metanol. O resíduo foi ainda purificado através de cromatografia [75/25 a 60/40 de acetato de etila/(50/50/2) de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para obter o produto a um rendimento de 2,3%.

Empregando esse procedimento geral, os seguintes compostos foram preparados:

7) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol, ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,76 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,17 (m, 1,4H), 4,05 (m, 0,6H), 3,27 (m, 2H), 3,2-3,0 (m, 6H), 2,67 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 1,27 min (Método C), m/z 369 (M^++1).

1) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 4,10 min (Método C), m/z 340 (M^++1).

2) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 3,94 min (Método C), m/z 370 (M^++1).

3) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-morfolin-4-il-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 3,51 min (Método C), m/z 356 (M^++1).

5) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 1,38 min (Método C), m/z 383 (M^++1).

6) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-tiomorfolin-4-il-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 3,99 min (Método C), m/z 372 (M^++1).

8) 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-indazol, LC/MS (EI) t_R 3,73 min

(Método B), m/z 370 ($M^+ + 1$).

Procedimento Representativo C.

O Procedimento C apresenta um método para a reação entre carboxamidas brominadas de biciclobase e uréias
5 cíclicas para formar derivados de uréia cíclicos.

Uma solução de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1H-indazol (0,469 mmol) em tolueno (3,97 ml) foi adicionada a uma
10 mistura de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenila (0,0282 mmol), acetato de paládio (II) (0,009 mmol), carbonato de cério (1,41 mmol) e 1-propilimidazolidin-2-ona (1,41 mmol), e da mistura de reação foi aquecida a 80°C por três dias. O precipitado inorgânico foi removido por meio de filtração e a mistura de reação foi concentrada. O resíduo
15 foi purificado através de cromatografia [100/0 a 80/20 de acetato de etila/(50:50:2) acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para obter um óleo. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (6 ml) e o ácido clorídrico 6 N (4 ml), e a mistura foi mantida por uma hora. A mistura de
20 reação foi concentrada e purificada através de HPLC preparativa [90/10 a 50/50 de água (ácido fórmico a 0,1%)/acetonitrila (ácido fórmico a 0,1%, gradiente de dez minutos)]. As frações do produto foram carregadas em uma coluna SCX (10 g) e lavadas com cinco volumes de metanol, e o
25 produto foi eluído ao utilizar 2,0 M de amônia em metanol. O resíduo ainda foi purificado por meio de cromatografia [75/25 a 60/40 de acetato de etila/(50/50/2) acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para obter o produto a um rendimento de 25%.

30 Utilizando esse procedimento geral, os seguintes compostos foram preparados:

4) 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-6-il]-3-propilimidazolidin-2-ona, ^1H NMR (CD_3OD)

δ 7,90 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,95 (m, 0,3H), 4,80 (m, 0,7H), 4,19 (m, 1,4H), 4,05 (m, 0,6H), 3,96 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,26 (t, $J = 7,3$, 2H), 3,2-3,0 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,62 (m, $J = 7,3$, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$, 3H); LC/MS (EI) t_R 4,09 min (Método B), m/z 397 ($M^+ + 1$).

Procedimento Representativo D.

O Procedimento D apresenta um método para a transformação de carboxamidas brominadas de biciclobase em anilinas e à reação subsequente com isocianatos para formar derivados de uréia.

A mistura sólida de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-metil-1*H*-indazol (1,10 mmol), acetato de paládio (0,207 mmol), carbonato de cério (2,20 mmol) e 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,112 mol) em um vaso de reação de microondas foi evacuada e colocada sob uma atmosfera de nitrogênio. Tetraidrofurano (6,7 ml) e benzofenona imina (1,10 mmol) foram adicionados e o vaso foi lacrado e aquecido a 140°C por 600 segundos. A mistura de reação foi filtrada e purificada através de cromatografia [9/1 a 7/3 de acetato de etila/(50:50:5) acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para obter o produto de imina purificado. A imina foi dissolvida em tetraidrofurano (6 ml), tratada com ácido clorídrico 3N (2 ml), e mantida por 60 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi carregada em uma coluna SCX (10 g) e purgada com cinco volumes de metanol. O produto (rendimento de 81%) foi eluído ao utilizar 2,0 M de amônia em metanol.

Isocianato de propila (0,217 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-metil-1*H*-indazol-6-amina (0,167 mmol) em uma mistura de piridina (2 ml) e *N,N*-dimetilformamida (0,9 ml), e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida a uma coluna

ISCO e purificada através de cromatografia [100/0 a 85/15 de acetato de etila/(1:1:0,1) acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para obter um produto ligeiramente impuro como um sólido branco. A mistura ainda foi purificada através de HPLC preparativa para obter o produto a um rendimento de 5% como um sólido branco.

Utilizando esse procedimento geral, os seguintes compostos foram preparados:

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-metil-1*H*-indazol-6-amina.

21) Hidroformato de N-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-metil-1*H*-indazol-6-il]-*N'*-propiluréia, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,45 (br, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,35 (m, 0,3H), 4,95 (m, 0,7H), 4,62 (m, 1,4H), 4,20 (m, 0,6H), 4,05 (s, 3H), 3,7-3,4 (m, 6H), 3,20 (t, *J* = 7,1Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,58 (m, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3Hz, 3H); LC/MS (EI) *t_R* 2,77 min (Método C), *m/z* 385 (*M*⁺+1).

Exemplo de Ligação: Ligação de MLA [³H]

20 Materiais:

Cérebro de Rato: Pel-Freez Biologicals, CAT N°. 56004-2

Tablete para coquetel inibidor de protease: Roche, CAT N°. 1697498

25 Preparação da membrana

Os cérebros de ratos em 20 vol (peso/volume) de sacarose 0,32 M gelada com inibidores de protease (um tablete por 50 ml) foram homogeneizados com um politron por dez segundos na configuração 11 e foram então centrifugados por dez minutos a 1.000 g, 4°C. O sobrenadante foi centrifugado outra vez por vinte minutos a 20.000 g, 4°C. As pelotas foram novamente suspensas em tampão de ligação (200 mM de TRIS-HCl, 20 mM de HEPES, pH 7,5, 144 mM de NaCl, 1,5 mM de KCl, 1 mM

de MgSO_4 , 2 mM de CaCl_2 , 0,1% (peso/volume) de BSA) e a preparação da membrana foi armazenada a -80°C .

Para o ensaio de saturação, a mistura de ensaio de 200 μl em tampão de ligação contém 200 μg da proteína da membrana, 0,2 a 44 nM de MLA [^3H]. A ligação não-específica foi definida utilizando 1 μM de MLA. O ensaio de competição foi realizado com 2 nM de MLA [^3H] e uma faixa desejável de compostos. A mistura de ensaio foi incubada a 22°C por duas horas, e foi então colhida com filtro GF/B pré-encharcado com 0,3% de PEI em tampão de ligação utilizando o coletor Tomtec. O filtro foi lavado três vezes com tampão de ligação e a radioatividade foi contada com Trilux.

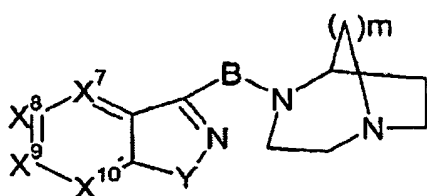
As afinidades de ligação para os compostos preferidos da invenção foram de 13 nM a 1,5 μM .

Os exemplos precedentes podem ser repetidos com sucesso similar ao substituir os reagentes e/ou as condições operacionais genérica ou especificamente descritos da presente invenção para aqueles utilizados nos exemplos precedentes

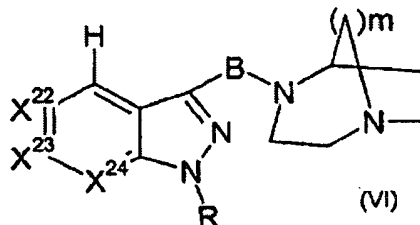
Embora a invenção tenha sido ilustrada com respeito à produção de compostos particulares, é imediatamente aparente um técnico no assunto que variações e modificações da invenção podem ser feitas sem que, se desvie do caráter ou do âmbito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a Fórmula II ou a Fórmula VI:



(II)



(VI)

em que

5 B é CH₂, C=O, ou C=S;

R é H, alquila que contém um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que contém três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que contém quatro a sete átomos de carbono, ou C₁₋₆-alquil-Ar,

m é 2;

Y é S;

15 cada um de X⁷, X⁸, X⁹ e X¹⁰ é, independentemente, N, CH ou CR², onde no máximo um de X⁷, X⁸, X⁹ e X¹⁰ é N, R¹ e R² são, independentemente,

C₁₋₆-alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

20 C₂₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

25 C₂₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, ou as combinações destes,

C₃₋₈-cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶,

NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

5 C₄₋₁₀-cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações
10 destes,

halogênio,

CN, NO₂, NR⁶R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁶R⁷,

15 Ar,
Het, ou
OR⁹;

R⁶ e R⁷ são, independentemente,

H,

20 C₁₋₆-alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono, C₃₋₈-cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes,

25 C₃₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono, C₃₋₈-cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes,

30 C₃₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono, C₃₋₈-

cicloalquila, $\text{Si}(\text{R}^8)_3$, Ar, Het, ou as combinações destes,

C_{3-8} -cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono, C_{3-8} -cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes,

C_{4-10} -cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono,

C_{3-8} -cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono, C_{3-8} -cicloalquila, Ar, Het, ou as combinações destes,

Ar, ou

Het;

R^8 é C_{1-6} -alquila;

R^9 é H,

C_{1-6} -alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO^2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

C_{3-6} -alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

C_{3-6} -alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, ou as

combinações destes,

C_{3-8} -cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

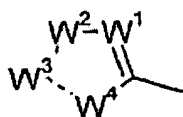
C_{4-8} -cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

Ar, ou

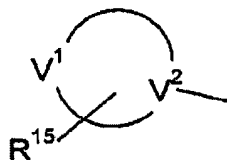
Het;

cada um de R^{22} e R^{23} é, independentemente, CH ou CR^{12} , em que pelo menos um de X^{22} ou X^{23} é CR^{12} ;

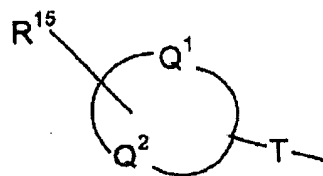
R^{12} é halogênio, C_{1-6} -alcóxi que é substituído uma ou mais vez por F, -NHCONH- C_{1-4} -alquila, Ar, Ar- C_{1-4} -alquila-O-, ou é selecionado das fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

em que a fórmula IX representa um heterociclo insaturado de cinco membros em que a ligação entre W^2 e W^3 é uma ligação simples e a ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação dupla, ou a ligação entre W^2 e W^3 é uma ligação dupla e a ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação simples, a Fórmula X representa um heterociclo de cinco a oito membros que é saturado ou parcialmente saturado e em que o anel heterocíclico pode ser ligado por um grupo alquileno divalente que tem um a três átomos de carbono e pode opcionalmente ser substituído por oxo, e a fórmula XI representa um heterociclo de cinco a oito membros que é saturado, parcialmente saturado ou insaturado e em que o anel

heterocíclico pode ser ligado por um grupo alquilenos divalente que tem um a três átomos de carbono;

Q^1 é O, S, N, NR^{13} , ou SO_2 ;

Q^2 é CH, CR^{14} , CHR^{14} , O, S, SO_2 , N, ou NR^{13} ;

5 T é O ou NR^{10} ;

V^1 é O, S, SO_2 , N, NR^{13} , CR^{14} , ou CHR^{14} ;

W^1 é N;

cada um de W^2 e W^3 é, independentemente, O, S, N, NR^{13} , CH, ou CR^1 , em que a ligação entre W^2 e W^3 é uma ligação

10 simples e a ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação dupla, ou a ligação entre W^2 e W^3 é uma ligação dupla e a ligação entre W^3 e W^4 é uma ligação simples;

W^4 é O, S, N, ou NR^{13} ;

V^2 é C, CH, C-OH, ou N;

15 R^{13} é H,

C_{1-6} -alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

20 C_{3-6} -alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

25 C_{3-6} -alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, ou as combinações destes,

30 C_{3-8} -cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

C_{4-10} -cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F,

Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-
 5 cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

SO₂R⁶, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, CSOR⁶, COR⁷, CSR⁷,

Ar, ou

Het;

10

R¹⁴ é H,

C₁₋₆-alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

15

C₂₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

20

C₂₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, ou as combinações destes,

25

C₃₋₈-cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

30

C₄₋₁₀-cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações

destes,

halogênio,

CN, NO₂, NR⁶R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷,
CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷,
5 NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁶R⁷,

Ar,

Het, ou

OR⁹;

R¹⁵ é H,

10

C₁₋₆-alquila que é não-substituída ou substituída
uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶,
SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as
combinações destes,

15

C₂₋₆-alquenila que é não-substituída ou substituída
uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶,
SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as
combinações destes,

20

C₂₋₆-alquinila que é não-substituída ou substituída
uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶,
SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, ou
as combinações destes,

25

C₃₋₈-cicloalquila que é não-substituída ou
substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶,
NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila não-substituída, SO₂R⁶,
SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações destes,

30

C₄₋₁₀-cicloalquilalquila que é não-substituída ou
substituída na porção cicloalquila uma ou mais vezes por F,
Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-cicloalquila
não-substituída, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações
destes, e/ou substituída na porção alquila uma ou mais vezes
por F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-
cicloalquila, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, ou as combinações
destes,

C_{3-8} -cicloalquilóxi que é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

5 halogênio,
 oxo, tio, CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$,
 $NR^6SO_2R^7$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^6$, NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $NR^6CONR^6R^7$,
 $NR^6CSNR^6R^7$, NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , $CONR^6R^7$, $OCSNR^6R^7$,

Ar,

10 Het, ou

OR^9 ;

R^{16} é H,

C_{1-6} -alquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes,

C_{3-8} -cicloalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes, ou

C_{4-8} -cicloalquilalquila que é não-substituída ou substituída uma ou mais vezes por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -cicloalquila não-substituída, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, ou as combinações destes;

Ar é um grupo arila que contém seis a dez átomos de carbono que é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por

alquila que contém um a oito átomos de carbono,
 alcóxi que contém um a oito átomos de carbono,
 halogênio,

amino,
ciano,
hidroxila,
nitro,
5 alquila halogenada que contém um a oito átomos de
carbono,
alcóxi halogenado que contém um a oito átomos de
carbono,
hidroxialquila que contém um a oito átomos de
10 carbono,
hidroxialcóxi que tem dois a oito átomos de
carbono,
alcenilóxi que tem três a oito átomos de carbono,
monoalquilamino que tem um a oito átomos de
15 carbono,
dialquilamino em que cada uma das porções alquila
tem um a oito átomos de carbono,
carbóxi,
alcóxi carbonila,
20 alquilaminocarbonila,
acilamido,
acilóxi,
alquiltio que tem um a oito átomos de carbono,
alquilsulfinila que tem um a oito átomos de
25 carbono,
alquilsulfonila que tem um a oito átomos de
carbono,
sulfo,
sulfonilamino,
30 Het,
cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem
três a sete átomos de C e é substituído opcionalmente por
halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono,

alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila
 5 tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

arilóxi em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono,
 10 alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano,
 15 hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

ariltio em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono,
 20 alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

25 cicloalquilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é substituído opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino,
 30 monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio, ou

as combinações destes; e

Het é um grupo heterocíclico, que é completamente saturado, parcialmente saturado ou completamente insaturado, que contém cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um
 5 átomo do anel é um átomo de N, O ou S, que é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por

alquila que contém um a oito átomos de carbono,
 alcóxi que contém um a oito átomos de carbono,
 cicloalquila ~~que contém três a oito átomos de~~
 10 carbono,

cicloalquilalquila que contém quatro a oito átomos de carbono,

halogênio (F, Cl, Br, ou I, preferivelmente F ou Cl),

15 amino,

ciano,

hidroxila,

nitro,

alquila halogenada que contém um a oito átomos de
 20 carbono,

alcóxi halogenado que contém um a oito átomos de carbono,

hidroxialquila que contém um a oito átomos de carbono,

25 hidroxialcóxi que tem dois a oito átomos de carbono,

alcenilóxi que tem três a oito átomos de carbono,

monoalquilamino que tem um a oito átomos de carbono,

30 dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono,

carbóxi,

alcóxi carbonila,

alquilaminocarbonila,

acilâmido,

acilóxi,

alquiltio que tem um a oito átomos de carbono,

5 alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono,

alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono,

sulfo,

10 oxo,

sulfonilamino,

cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, 20 hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

arila que contém seis a dez átomos de carbono e é substituída opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro 25 átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

um grupo aril-alquilenos em que a porção arila 30 contém seis a dez átomos de carbono e a porção alquilenos contém um a quatro átomos de carbono, e é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de C, alquila halogenada que contém

um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono,
5 COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

arilóxi em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono,
10 alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

ariltio em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino,
20 monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

cicloalquilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de carbono e é substituído opcionalmente por halogênio, alquila que contém um a oito átomos de carbono de C, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos
30 de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio,

um grupo heterocíclico, que é completamente

saturado, parcialmente saturado ou completamente insaturado, que contém cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, que é não-substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila que
 5 contém um a oito átomos de carbono, alquila halogenada que contém um a oito átomos de carbono, alcóxi que contém um a quatro átomos de carbono, amino, monoalquilamino em que a porção alquila tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de
 10 carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxila, nitro, oxo, ou tio, ou as combinações destes; e

em que pelo menos um de X⁸ ou X⁹ é CR² em que R² é Het com exceção de imidazolidinila, ou R² é OR⁹ em que R⁹ é Het; e

15 em que pelo menos um de X²² e X²³ é CR¹² em que R¹² é halogênio, -NHCO-NH-C₁₋₄-alquila ou é selecionado das fórmulas IX-XI em que W⁴ é N ou NR¹³ e V² é N; ou

um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um solvato
 20 de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

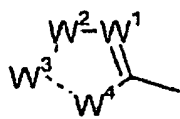
2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X²⁴ é N.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X²³ é CR²⁰ e R²⁰ é halogênio.

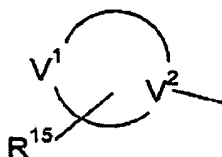
25 4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula VI em que:

X²⁴ é CH,

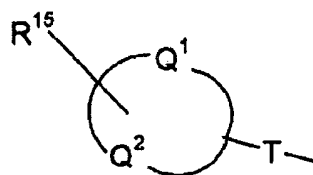
pelo menos um de X²² e X²³ é CR²¹ em que R²¹ é
 30 selecionado das fórmulas IX-XI



(IX)



(X)

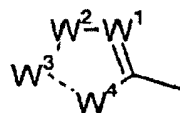


(XI)

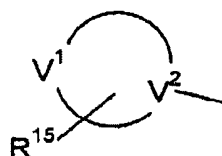
em que W^4 é N ou NR^{13} , e V^2 é N.

5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula VI em que:

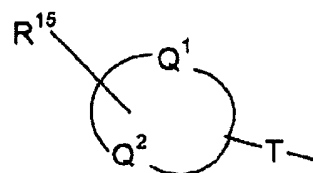
5 X^{23} é CR^{21} em que R^{21} é selecionado em que das fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

em que W^4 é N ou NR^{13} , e V^2 é N.

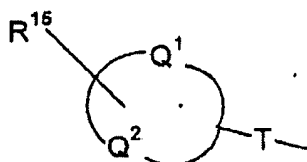
6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que X^{23} é CR^{21} em que R^{21} é da
10 fórmula X



(X)

em que V^2 é N.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que X^{23} é CR^{21} em que R^{21} é da
fórmula XI



(XI)

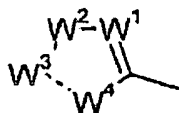
15 8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado

da fórmula VI em que:

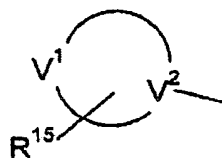
X^{24} é CH,

X^{23} é CR^{21} em que R^{21} é selecionado das fórmulas IX-

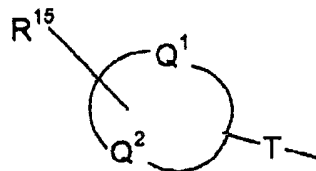
XI



(IX)



(X)



(XI)

5

em que W^4 é N ou NR^{13} , e V^2 é N.

10

9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula VI em que pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{12} em que R^{12} é -NHCO-NH- C_{1-4} -alquila ou pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, diazepanila, oxazepanila, tetraidropirranilóxi, diidroimidazolila, ou imidazolidinila substituídas ou não-substituídas.

15

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula VI em que pelo menos um de X^{22} e X^{23} é CR^{12} em que R^{21} é pirrolidinila que é substituída por alcóxi que contém um a seis átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a seis átomos de carbono, ou dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a seis átomos de carbono.

20

11. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula VI em que R é H ou alquila que contém um a quatro átomos de carbono.

25

12. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula VI em que R é H.

13. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que B é CO.

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula II em que pelo menos um de X^8 ou X^9 é CR^2 em que R^2 é Het com exceção de imidazolidinila, ou R^2 é OR^9 e R^9 é Het.

5 15. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado da fórmula II em que pelo menos um de X^8 ou X^9 é CR^2 em que R^2 é pirrolidinila, diazabicycloheptila, diazabicyclononila, piperazinila, diazepanila, hexaidropirrolpirazinila,
10 diazabicyclooctila, pirrolidinilóxi, ou azabicyclooctilóxi substituídos ou não-substituídos.

16. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 14 e 15, caracterizado pelo fato de que B é CO.

15 17. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado entre:

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol,

20 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-morfolin-4-il-1H-indazol,

25 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-6-il]-3-propylimidazolidin-2-ona,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-tiomorfolin-4-il-1H-indazol,

30 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-indazol,

hidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina,

diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol,

5 diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol,

diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol,

10 diidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetraidro-2*H*-piran-3-iloxi)-1*H*-indazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1*H*-indazol,

15 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-3-iloxi)-1*H*-indazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol,

20 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol,

hidroformato de *N*-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-metil-1*H*-indazol-6-il]-*N'*-propiluréia,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-

25 benzisotiazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(1*R*,4*R*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-

benzisotiazol, 6-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il)-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

30 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-diazepan-1-il]-1*H*-indazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol,

5 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol,

6-[(1*S*,4*S*)-5-ciclopropila-2, 5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

15 (1*S*,4*S*)-5-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1, 2-benzisotiazol-6-il]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butila,

6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

20 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1,2-benzisotiazol,

6-(1-Azabicciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol, e

25 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1-metil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, também pode estar na forma de um solvato,

30 em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, também pode estar na forma de um N-oxido,

em que um composto listado acima, em uma forma de

base livre ou um solvato ou um N-óxido do mesmo, ou na forma de um sal ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, também pode estar na forma de um polimorfo, e

em que, se o composto exibir quiralidade ele pode estar na forma de uma mistura de enantiômeros ou uma mistura de diastereômeros, ou pode estar na forma de um único enantiômero ou de um único diastereômero.

18. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de ser selecionado entre:

- 10 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-15 morfolin-4-il-1H-indazol,
- 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-6-il]-3-propilimidazolidin-2-ona,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-indazol,
- 20 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-tiomorfolin-4-il-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,4-25 oxazepan-4-il)-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-metoxi-1,2-benzisotiazol,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,
- 30 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,

- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-
 [(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 [(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol,
- 5 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-
 (tetraidro-2H-piran-3-iloxi)-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 (tetraidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 10 (tetraidro-2H-piran-3-iloxi)-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 [(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-
 fluoro-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,
- 15 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 [(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol,
- Hidroformato de N-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-
 ilcarbonil)-1-metil-1H-indazol-6-il]-N'-propiluréia,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1-etil-
 20 6-metóxi-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 [(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-
 25 benzisotiazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-
 [(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-
 benzisotiazol,
- 6-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il)-3-(1,4-
 30 diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-[4-
 (2,2,2-trifluoroetil)-1,4-diazepan-1-il]-1H-indazol,
- 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-

pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol,

5 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol,

10 6-[(1S,4S)-5-ciclopropila-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

6-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

15 (1S,4S)-5-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butila,

6-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

20 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1,2-benzisotiazol,

6-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

25 6-(Benziloxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

30 em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, também pode estar na forma de um solvato,

em que um composto listado acima, em uma forma de

base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, também pode estar na forma de um N-óxido,

em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou um solvato ou um N-óxido do mesmo, ou na forma
5 de um sal ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, também pode estar na forma de um polimorfo, e

em que, se o composto exibir quiralidade ele pode estar na forma de uma mistura de enantiômeros ou uma mistura de diastereômeros, ou pode estar na forma de um único
10 enantiômero ou de um único diastereômero.

19. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito composto está na forma de um sal de hidroformato do mesmo.

20. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado
15 entre:

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-indazol,
20

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-morfolin-4-il-1H-indazol,

1-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-6-il]-3-propilimidazolidin-2-ona,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-indazol,
25

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-tiomorfolin-4-il-1H-indazol,

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol,
30

3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-indazol,

hidroformato de 3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-

ilcarbonil)-5-metoxi-1,2-benzisotiazol, e

hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos,

5 em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, também pode estar na forma de um solvato,

em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável,
10 também pode estar na forma de um N-óxido,

em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou um solvato ou um N-óxido do mesmo, ou na forma de um sal ou um solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, também pode estar na forma de um polimorfo, e

15 em que, se o composto exibir quiralidade ele pode estar na forma de uma mistura de enantiômeros ou uma mistura de diastereômeros, ou pode estar na forma de um único enantiômero ou de um único diastereômero.

21. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada pelo
20 fato de compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

22. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por
25 ser na fabricação de um medicamento para a ativação/estimulação seletiva de receptores nicotínicos de α -7 em um paciente, em que tal ativação/estimulação tem um efeito terapêutico, em que a dita ativação/estimulação compreende a administração ao paciente com necessidade do
30 mesmo de uma quantidade eficaz do dito composto.

23. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um

paciente que sofre de uma doença psicótica, uma doença neurodegenerativa que envolve uma disfunção do sistema colinérgico, e/ou uma condição de degeneração da memória e/ou da cognição, em que o dito tratamento compreende a
5 administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

24. USO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o dito paciente está sofrendo de esquizofrenia, ansiedade, mania, depressão, depressão
10 maníaca, síndrome de Tourette, mal de Parkinson, mal de Huntington, mal de Alzheimer, demência de corpo de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, degeneração da memória, perda da memória, déficit de cognição, déficit de atenção, e/ou distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção.

15 25. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um paciente que sofre de demência e/ou uma outra condição com perda da memória, em que o dito tratamento compreende a
20 administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

26. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um
25 paciente que sofre de degeneração da memória devida à degeneração cognitiva suave devida ao envelhecimento, mal de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, mal de huntington, mal de pick, mal de Creutzfeldt-Jakob, depressão, envelhecimento, trauma na cabeça, acidente vascular cerebral,
30 hipoxia do SNC, senilidade cerebral, demência de multiinfarto, HIV e/ou doença cardiovascular, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

27. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou a prevenção da demência em um paciente com o mal de Alzheimer, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz do dito composto para inibir a ligação de um beta-peptídeo amilóide com receptores de nACh.

28. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um paciente para a retirada do álcool ou para o tratamento de um paciente com terapia anti-intoxicação, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

29. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um paciente para conferir neuroproteção contra os danos associados com acidentes vasculares cerebrais e isquemia e excitotoxicidade induzida por glutamato, em que o dito tratamento compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

30. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um paciente que sofre de vício de nicotina, dor, tontura de fuso horário, obesidade e/ou diabetes, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

31. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para a indução de um

paciente a parar de fumar, em que a dita indução compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

32. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em
5 qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por
ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um
paciente que sofre de degeneração cognitiva suave (MCI),
demência vascular (VAD), Declínio cognitivo associado com a
idade (AACD), amnésia associada com a cirurgia de coração
10 aberto, apreensão cardíaca, anestesia geral, déficits da
memória devido à exposição a agentes anestésicos, falta de
sono induzida por degeneração cognitiva, síndrome de fadiga
crônica, narcolepsia, demência relacionada com a AIDS,
degeneração cognitiva relacionada com a epilepsia, síndrome
15 de Down, demência relacionada com o alcoolismo, degeneração
da memória induzida por drogas/substâncias, demência
pugilística (síndrome do boxeador), ou demência animal, em
que o dito tratamento compreende a administração ao paciente
de uma quantidade eficaz do dito composto.

20 33. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em
qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por
ser na fabricação de um medicamento para o tratamento da
perda de memória, em que o dito tratamento compreender a
administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma
25 quantidade eficaz do dito composto.

34. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em
qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por
ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um
paciente que sofre de degeneração da memória, em que o dito
30 tratamento compreende a administração ao paciente do dito
composto.

35. USO, de acordo com a reivindicação 34,
caracterizado pelo fato de que a dita degeneração da memória

é devida à atividade diminuída do receptor nicotínico de acetilcolina.

36. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou uma condição resultante da disfunção da transmissão do receptor nicotínico de acetilcolina em um paciente, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

37. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou uma condição resultante de receptores nicotínicos de acetilcolina defeituosos ou funcionando mal em um paciente, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

38. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou uma condição resultante da transmissão suprimida do receptor nicotínico de acetilcolina em um paciente, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

39. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou uma condição resultante da perda de sinapses colinérgicas em um paciente, em que o dito tratamento compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

40. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para a proteção os neurônios em um paciente com neurotoxicidade induzida pela
5 ativação de receptores de $\alpha 7$ nACh, em que o dito tratamento compreende a administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

41. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por
10 ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de um distúrbio neurodegenerativo por meio da inibição da ligação de peptídeos A β a receptores de $\alpha 7$ nACh em um paciente, em que o dito tratamento compreende a administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz do
15 dito composto.

42. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de um paciente que sofre de uma doença inflamatória, em que o dito
20 tratamento compreende a administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz do dito composto.

43. USO, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a dita doença inflamatória é artrite reumatóide, diabetes ou sepse.

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM
COMPOSTO

A presente invenção refere-se de maneira geral ao
5 campo dos ligantes para os receptores nicotínicos de
acetilcolina (nAChR), à ativação dos receptores de nAChRs, e
ao tratamento de condições de doenças associadas com os
receptores nicotínicos de acetilcolina defeituosos ou
funcionando mal, especialmente do cérebro. Além disso, a
10 presente invenção refere-se a novos compostos (indazóis e
benzotiazóis), que agem como ligantes para o subtipo de $\alpha 7$
nAChR, aos métodos de preparação de tais compostos, às
composições que contêm tais compostos, e aos métodos de uso
dos mesmos.