



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

(21) PI 0712730-8 A2



(22) Data de Depósito: 25/05/2007

(43) Data da Publicação: 17/12/2013

(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:

C07D 231/56

C07D 403/12

A61K 31/416

A61K 31/454

A61P 25/28

(54) Título: COMPOSTO DA FÓRMULA I; MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADO OU AFETADO PELO RECEPTOR 5-HT6 EM UM PACIENTE QUE DELE NECESSITA; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA IA; E USO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA I

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 01/06/2006 US 60/810,014

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Albert Jean Robichaud, Hassan Mahmoud Elokda, Jennifer Rebecca Lo, Kevin Liu

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2007012570 de 25/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/142905 de 13/12/2007

"COMPOSTO DA FÓRMULA I; MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADO OU AFETADO PELO RECEPTOR 5-HT₆ EM UM PACIENTE QUE DELE NECESSITA; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; PROCESSO PARA A
5 PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA IA; E USO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA I"

CAMPO DA TÉCNICA DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a derivados de 1-sulfonil-indazolil-amina e -amida como ligantes de 5-hidróxi-
10 triptamina-6, processos para prepará-los, métodos para usá-los, e composições farmacêuticas que os contêm.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os receptores de serotonina (5-hidróxi-triptamina) (5-HT) desempenham um papel crítico em muitas funções
15 fisiológicas e comportamentais em humanos e animais. Estas funções são mediadas através de vários receptores de 5-HT distribuídos no corpo inteiro. Existem agora aproximadamente quinze subtipos diferentes de receptores de 5-HT humana que foram clonados, muitos com papéis bem definidos em humanos.
20 Um dos subtipos de receptores de 5-HT identificados mais recentemente é o receptor 5-HT₆, clonado pela primeira vez a partir do tecido do rato em 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327) e subseqüentemente a partir de tecido humano
25 (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). O receptor é um receptor acoplado à proteína G (GPCR) acoplado positivamente à adenilato ciclase (Ruat, M.;

Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-276). O receptor é encontrado quase que exclusivamente em áreas do sistema nervoso central (SNC) no rato e em seres humanos. Estudos de hibridização *in situ* do receptor 5-HT₆ no cérebro do rato, usando RNAm indicam que a localização principal é nas áreas de projeção de 5-HT, incluindo o estriado, núcleo acumbente, tubérculo olfativo, e formação hipocampal (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

Existem muitos usos terapêuticos potenciais para ligantes de 5-HT₆ em humanos, baseado nos efeitos diretos e nas indicações a partir de estudos científicos disponíveis. Estes estudos forneceram informações que incluem a localização do receptor, a afinidade de ligantes com atividade *in vivo* conhecida, e os resultados obtidos a partir de vários estudos animais conduzidos até agora (Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79).

Um uso terapêutico de moduladores da função do receptor 5-HT₆ é na intensificação de cognição e memória em doenças humanas, tais como a doença de Alzheimer. Os altos níveis de receptor encontrados em estruturas importantes no cérebro anterior, incluindo o caudado/putâmen, hipocampo, núcleo acumbente, e córtex indicam um papel para o receptor na memória e cognição, pois estas áreas reconhecidamente desempenham um papel vital na memória (Gerard, C.; Martres,

M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). A capacidade de os ligantes conhecidos do receptor 5-HT₆ intensificarem a transmissão colinérgica também fundamentou o uso em cognição (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Estudos demonstraram que um antagonista seletivo de conhecido de 5-HT₆ aumentou significativamente os níveis de glutamato e aspartato no córtex frontal sem elevar os níveis de noradrenalina, dopamina, ou 5-HT. Esta elevação seletiva de neuroquímicos que reconhecidamente está envolvida em memória e cognição indica o papel de ligantes de 5-HT₆ em cognição (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Estudos animais de memória e aprendizado com um antagonista conhecido de 5-HT₆ encontraram efeitos positivos (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680). Estudos mais recentes fundamentaram esta descoberta em vários modelos animais adicionais de cognição e memória, incluindo em um modelo inusitado de discriminação de objetos (King, M. V.; Sleight, A. J.; Wooley, M. L.; Topham, I. A.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Neuropharmacology* 2004, 47(2), 195-204; e Wooley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; Fone, K. C. F. *Psychopharmacology*, 2003, 170(4), 358-367) e em um modelo de labirinto em água (Rogers, D. C.; Hagan, J. J.

Psychopharmacology, 2001, 158(2), 114-119 e Foley, A. G.; Murphy, K. J.; Hirst, W. D.; Gallagher, H. C.; Hagan, J. J.; Upton, N.; Walsh, F. S.; Regan, C. M. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(1), 93-100).

5 Um uso terapêutico afim para ligantes de 5-HT₆ é o tratamento de distúrbios de déficit de atenção (ADD, também conhecido como Distúrbio de Déficit de Atenção com Hiperatividade ou ADHD) em crianças e também adultos. Devido ao fato de que os antagonistas de 5-HT₆ intensificam a
10 atividade da via nigroestriatal de dopamina e porque ADHD foi ligado a anormalidades no caudado (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), os antagonistas de 5-HT₆ atenuam os distúrbios de déficit de atenção.

15 Estudos antigos que examinaram a afinidade de vários ligantes do SNC com utilidade terapêutica conhecida ou uma forte semelhança estrutural com fármacos conhecidos implicam os ligantes de 5-HT₆ no tratamento de esquizofrenia e depressão. Por exemplo, a clozapina (um antipsicótico
20 clínico eficaz) tem alta afinidade pelo subtipo de receptor 5-HT₆. Além disso, vários antidepressivos clínicos têm alta afinidade pelo receptor também e atuam como antagonistas neste sítio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).

25 Além disso, estudos recentes *in vivo* em ratos indicam que os moduladores de 5-HT₆ são úteis no tratamento de distúrbios motores, incluindo epilepsia (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology*

1999, 127 Proc. Supplement 131P; e Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7),
 5 1606-1612).

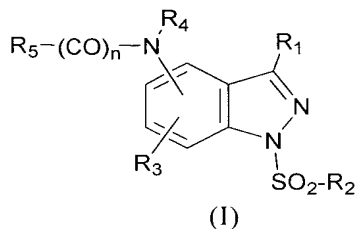
Portanto, é um objeto desta invenção fornecer compostos que são úteis como agentes terapêuticos no tratamento de uma série de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ou afetados pelo receptor 5-HT6.

10 É outro objeto desta invenção fornecer métodos terapêuticos e composições farmacêuticas úteis para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ou afetados pelo receptor 5-HT6.

É uma característica desta invenção que os
 15 compostos fornecidos podem ser usados também para estudar e elucidar ainda mais o receptor 5-HT6 receptor.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece um composto de indazolil-amina ou -amida da fórmula I



20 onde

R₁ é H, halogênio ou um grupo alquila, cicloalquila, alcóxi, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

R_2 é um grupo arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído ou um sistema anelar bicíclico ou tricíclico com 8 a 13 membros, tendo um átomo de N na cabeça da ponte e contendo opcionalmente 1, 2 ou 3
5 heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S;

R_3 é H, halogênio, NR_9R_{10} ou um grupo alquila, alcóxi, alquenila, alquinila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

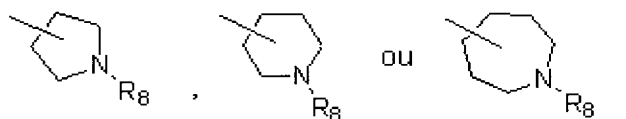
R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente
10 substituído;

n é 0 ou 1;

R_5 é $-(CH_2)_mNR_6R_7$ ou $-(CH_2)_mQ$ desde que quando n é 0 então R_5 deve ser $-(CH_2)_mQ$ e m devem ser 1, 2 ou 3;

m é 0, 1, 2 ou 3;

15 Q é



R_6 e R_7 são cada um independentemente H ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, ciclo-alquila, ciclo-hetero-alquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído, ou R_6 e R_7 podem ser juntados ao
20 átomo ao qual eles estão anexados para formar um anel com 3 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado entre O, N ou S;

R_8 é H ou um grupo alquila, ciclo-alquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

R_9 é um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; e

R_{10} é H ou um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; ou

um seu estereoisômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

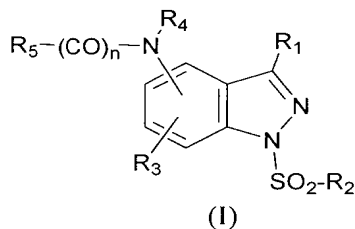
A presente invenção fornece também métodos e composições úteis para o tratamento terapêutico de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ou afetados pelo receptor 5-HT₆.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O receptor 5-hidróxi-triptamina-6 (5-HT₆) foi identificado por clonagem molecular. Sua capacidade de se ligar a uma ampla série de compostos terapêuticos usados em psiquiatria, além da sua distribuição intrigante no cérebro, estimularam o interesse significativo em novos compostos que são capazes de interagir ou afetar o dito receptor. Esforços significativos foram envidados para entender o papel da receptor 5-HT₆ em psiquiatria, disfunção cognitiva, função e controle motor, memória, humor e similares. Para esta finalidade, os compostos que demonstram uma afinidade de ligação pelo receptor 5-HT₆ são seriamente buscados como um auxílio no estudo do receptor 5-HT₆ e também como agentes terapêuticos potenciais no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central; vide, por exemplo, C. Reavill e D.

C. Rogers, "Current Opinion in Investigational Drugs", 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd. e Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79.

5 Surpreendentemente, descobriu-se agora que os compostos de 1-sulfonil-indazolil-amina e -amida da fórmula I demonstram afinidade por 5-HT₆ junto com seletividade significativa pelo subtipo. Vantajosamente, os ditos compostos da fórmula I são agentes terapêuticos eficazes
10 para o tratamento de distúrbios do sistema nervosa central (SNC) associados ou afetados pelo receptor 5-HT₆. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um composto de indazolil-amina ou -amida da fórmula I



onde

15 R₁ é H, halogênio ou um grupo alquila, cicloalquila, alcóxi, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

R₂ é um grupo arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído ou um sistema anelar
20 bicíclico ou tricíclico com 8 a 13 membros, tendo um átomo de N na cabeça da ponte e contendo opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S;

R_3 é H, halogênio, NR_9R_{10} ou um grupo alquila, alcóxi, alquenila, alquinila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

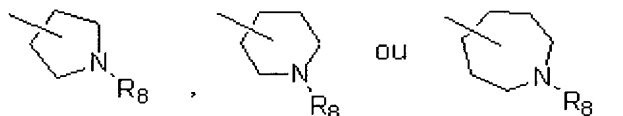
R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído;

n é 0 ou 1;

R_5 é $-(CH_2)_mNR_6R_7$ ou $-(CH_2)_mQ$ desde que quando n é 0 então R_5 deve ser $-(CH_2)_mQ$ e m deve ser 1, 2 ou 3;

m é 0, 1, 2 ou 3;

Q é



R_6 e R_7 são cada um independentemente H ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, ciclo-alquila, ciclo-heteroalquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído, ou R_6 e R_7 podem ser juntados ao átomo ao qual eles estão anexados para formar um anel com 3 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado entre O, N ou S;

R_8 é H ou um grupo alquila, ciclo-alquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

R_9 é um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; e

R_{10} é H ou um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; ou

um seu estereoisômeros ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os compostos preferidos da invenção são aqueles compostos da fórmula I onde R_1 é H. Outro grupo de compostos inclui os compostos da fórmula I onde R_2 é um grupo fenila ou naftila opcionalmente substituído. São preferidos também os compostos da fórmula I onde n é 1.

Os compostos mais preferidos da invenção são aqueles compostos da fórmula I onde R_2 é um grupo fenila ou naftila opcionalmente substituído e n é 1. Outro grupo de compostos mais preferidos inclui os compostos da fórmula I onde n é 1 e Q é piperidinila. Um outro grupo de compostos mais preferidos inclui aqueles compostos da fórmula I onde m é 2, n é 1 e R_6 e R_7 são, cada um, independentemente, H ou metila.

Dentre os compostos preferidos da invenção estão:

N^1 -[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida;

N^3 -metil-N-[1-(1-naftilsulfonil-1-H-indazol-6-yl)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida;

N^1 -[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N^3 -metil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N^1 -[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

N^3 -metil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

5 N^3, N^3 -dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

N^1 -[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

10 N^3 -metil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-piperidino-4-carboxamida;

15 N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-piperidino-4-carboxamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-piperidino-4-carboxamida;

20 N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-piperidino-4-carboxamida;

N^3 -ethyl-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dietil-N-[1-(1-naftilsulfonil-1-H-indazol-6-yl)]-beta-alaninamida;

25 N^3 -etil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dietil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N³-etil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-
beta-alaninamida;

N³,N³-dietil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

5 N³-etil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-
beta-alaninamida;

N³,N³-dietil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

10 N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-3-piperidin-1-il-propanamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-3-piperidin-1-il-propanamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-3-piperidin-1-il-propanamida;

15 1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-6-amina;

1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-4-amina;

20 1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-5-amina;

1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-7-amina;

um seu estereoisômero; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

25 Um grupamento opcionalmente substituído pode ser substituído com um ou mais substituintes. Os grupos Os substituintes, que estão opcionalmente presentes, podem ser um ou mais daqueles empregados costumeiramente no desenvol-

vimento de compostos farmacêuticos ou a modificação de tais compostos para influenciar sua estrutura/atividade, persistência, absorção, estabilidade ou outra propriedade benéfica. Os exemplos específicos desses substituintes
5 incluem átomos de halogênio, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxila, alquila, halo-alquila, alcóxi, halo-alcóxi, amino, alquil-amino, dialquil-amino, formila, alcóxi-carbonila, carboxila, alcanóila, alquil-tio, alquil-sufinila, alquil-sulfonila, carbamoíla, alquil-amido,
10 fenila, fenóxi, benzila, benzilóxi, heterociclíla ou ciclo-alquila, de preferência átomos de halogênio ou grupos alquila inferior, ou halo-alquila inferior. A menos que diferentemente especificado, tipicamente, 1-3 substituintes podem estar presentes. Por exemplo, os substituintes podem
15 incluir halogênio, CN, OH, fenila, carbamoíla, carbonila, alcóxi e arilóxi.

O termo "halo" ou "halogênio", como aqui utilizado, designa flúor, cloro, bromo, e iodo.

Como aqui utilizado, o termo "alquila", seja ele
20 utilizado isoladamente ou como parte de outro grupo, inclui grupamentos hidrocarboneto saturados monovalentes com cadeia linear (C_1-C_{10}) e ramificada (C_3-C_{12}). Um exemplo de alquila é alquila inferior, isto é, alquila com cadeia linear de C_1-C_6 ou alquila com cadeia ramificada de C_3-C_6 , por exemplo,
25 alquila com cadeia linear de C_1-C_4 ou alquila com cadeia ramificada de C_3-C_4 . Os exemplos de grupamentos alquila hidrocarbônicos saturados incluem, porém sem limitações, grupos químicos tais como metila, etila, n-propila,

isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila; homólogos superiores tais como n-pentil, n-hexila, e similares. Estão incluídos especificamente dentro da definição de "alquila" os grupos alquila que são
 5 opcionalmente substituídos. As substituições apropriadas de alquilas incluem, porém sem limitações, halogênio, CN, OH, fenila, carbamoila, carbonila, alcóxi ou arilóxi.

O termo "alcóxi", como aqui utilizado, refere-se ao grupo R-O-, onde R é um grupo alquila como aqui definido.

10 Como aqui utilizado, o termo "halo-alquila" designa um grupo C_nH_{2n+1} que tem $2n+1$ átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes. Os exemplos de grupos halo-alquila incluem CF_3 , CH_2Cl , C_2H_3BrCl , $C_3H_5F_2$, ou similares.

O termo "alquenila", como aqui utilizado, refere-se a grupamentos alquenila hidrocarbônicos monovalentes com
 15 cadeia linear (C_2-C_8) ou cadeia ramificada (C_3-C_{10}), contendo pelo menos uma ligação dupla. Tais grupamentos alquenila hidrocarbônicos podem ser mono- ou poliinsaturados, e podem existir nas configurações E ou Z. Os compostos desta
 20 invenção incluem todas as configurações E e Z possíveis. Os exemplos de grupamentos alquenila hidrocarbônicos mono- ou poliinsaturados incluem, porém sem limitações, grupos químicos tais como vinila, 2-propenila, isopropenila, crotila, 2-isopentenila, butadienila, 2-(butadienila), 2,4-
 25 pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), ou similares.

Similarmente, o termo "alquinila", como aqui utilizado, refere-se a um grupamento hidrocarbônico monovalente com cadeia linear (C_2-C_8) ou cadeia ramificada

(C₃-C₁₀), contendo pelo menos uma ligação tripla. Tais grupamentos alquinila hidrocarbônicos podem ser mono- ou poliinsaturados, e podem existir nas configurações E ou Z. Os compostos desta invenção incluem todas as configurações E e Z possíveis. Os exemplos de grupamentos alquinila hidrocarbônicos mono- ou poliinsaturados incluem, porém sem limitações, grupos químicos tais como 2-propinila, 3-pentinila, ou similares.

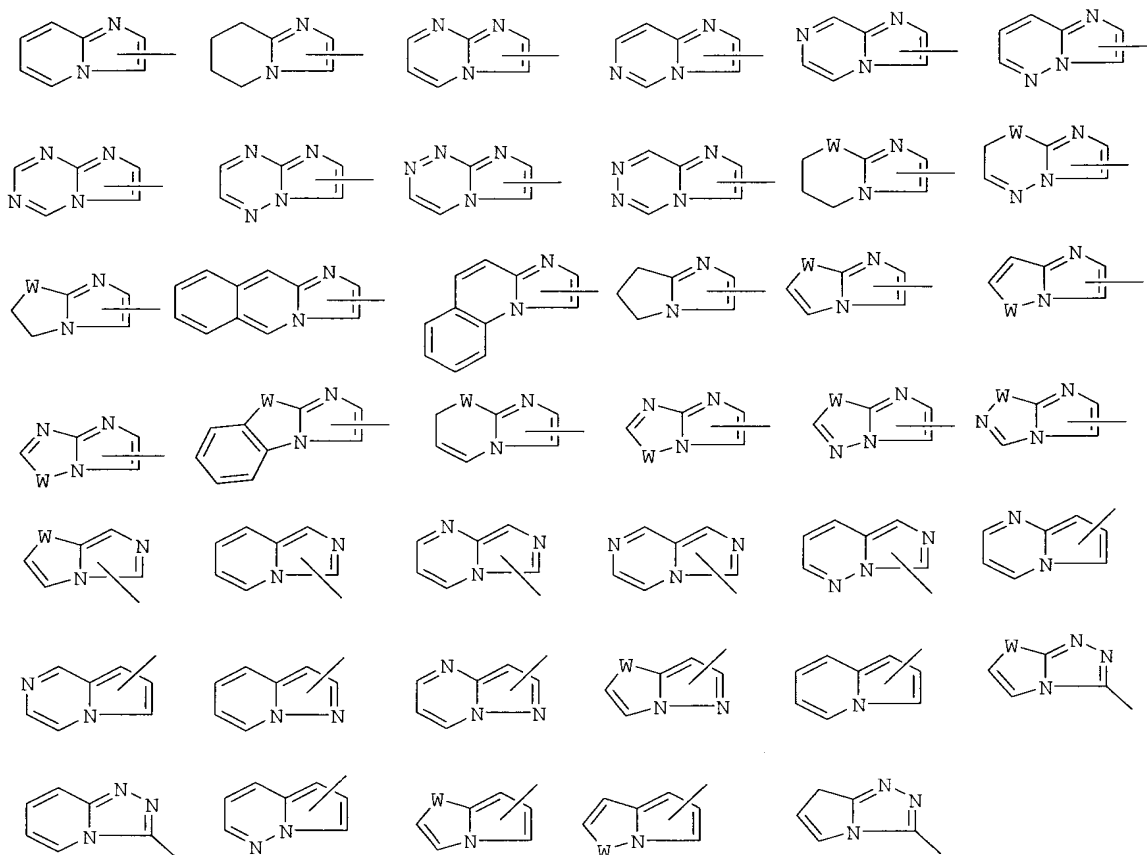
O termo "ciclo-alquila", como aqui utilizado, refere-se a um grupamento hidrocarbônico monocíclico, bicíclico, tricíclico, monovalente saturado, fundido, em ponte, ou espiro de 3-10 átomos de carbono. Os exemplos de grupamentos ciclo-alquila incluem, porém sem limitações, grupos químicos tais como ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, norbornila, adamantila, espiro[4.5]decanila, ou similares.

O termo "arila", como aqui utilizado, refere-se a um grupamento carbocíclico aromático, tendo até 20 átomos de carbono, que pode ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclico, até três anéis) fundidos entre si ou ligados de forma covalente. Os exemplos de grupamentos arila incluem, porém sem limitações, fenila, 1-naftila, 2-naftila, bifenila, antrila, fenantrila, fluorenila, indanila, bifenilenila, acenaftenila, acenaftilenila, e similares. Um grupo arila preferido é fenila. Outro grupo arila preferido é naftila.

O termo "heteroarila", como aqui utilizado, designa um sistema anelar heterocíclico aromático, que pode

ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclico, até três anéis) fundidos entre si ou ligados de forma covalente, e tendo, por exemplo, 5 a 20 membros nos anéis. De preferência, a heteroarila é um anel com 5 a 6
5 membros. Os anéis podem conter entre um e quatro heteroátomos selecionados entre N, O ou S, onde o átomo de nitrogênio ou enxofre é opcionalmente oxidado, ou o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado. Os exemplos de grupamentos heteroarila incluem, porém sem limitações,
10 furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, tiantreno, dibenzofurano, dibenzotiofeno, indol, indazol,
15 quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, purina, ou similares.

Os exemplos dos sistemas anelares bicíclicos ou tricíclicos com 8 a 13 membros, que têm um átomo de N na cabeça da ponte e contendo opcionalmente 1, 2 ou 3
20 heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S, incluídos no termo conforme aqui definido são os seguintes sistemas anelares, onde W é NR', O ou S; e R' é H ou um substituinte opcional:



Embora ilustrados sem respeitar a estereoquímica, os compostos da fórmula I incluem todas as formas estereoquímicas da estrutura, isto é, as configurações R e S para cada centro assimétrico. Portanto, os isômeros

5 estereoquímicos individuais, bem como as misturas enantioméricas e diastereoisoméricas dos presentes compostos estão incluídas dentro do âmbito da invenção. Os compostos desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos, e assim sendo, podem gerar isômeros ópticos e

10 diastereoisômeros. A presente invenção inclui tais isômeros ópticos e diastereoisômeros, bem como os estereoisômeros R e S puros em termos enantioméricos, racêmicos e resolvidos, bem como outras misturas dos estereoisômeros R e S e seus

sais farmaceuticamente aceitáveis. Quando um estereoisômero é preferido, ele pode ser, em algumas modalidades, fornecidos substancialmente isentos do enantiômero correspondente. Assim sendo, um enantiômero substancialmente isento do enantiômero correspondente refere-se a um composto que é isolado ou separado por intermédio de técnicas de separação ou preparado isento do enantiômero correspondente. O termo "substancialmente isento", como aqui utilizado, significa que o composto é constituído de uma proporção significativamente maior de um estereoisômero, de preferência menos do que cerca de 50%, mais preferivelmente menos do que cerca de 75%, e ainda mais preferivelmente, menos do que cerca de 90%.

As estruturas da Fórmula I aqui representadas pretendem incluir também compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos enriquecidos em termos isotópicos. Por exemplo, os compostos que têm a presente estrutura exceto pela substituição de um hidrogênio por um deutério ou trício, ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido em ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do âmbito desta invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser convertidos em sais, particularmente sais farmaceuticamente aceitáveis, usando procedimentos conhecidos nessas técnicas. Os sais apropriados com bases são, por exemplo, sais metálicos, tais como sais de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio, ou magnésio, ou sais com amônio ou uma amina orgânica, tais

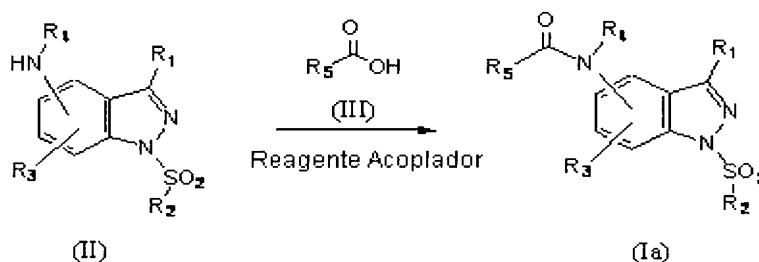
como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- ou tri-alquil(inferior)-amina, por exemplo, etil-t-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetil-propil-amina, ou uma mono-, di-, ou triidróxi-
5 alquil(inferior)-amina, por exemplo, mono-, di- ou trietanol-amina. Sais internos podem ser ainda formados. O termo "sal farmaceuticamente aceitável", como aqui utilizado, refere-se a sais derivados de ácidos orgânicos e inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido acético, ácido
10 propiônico, láctico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, ftálico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanossulfônico, naftalenosulfônico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, canfor-sulfônico, e ácidos similarmente conhecidos aceitáveis
15 quando um composto desta invenção contém um grupamento básico.

Os compostos da invenção incluem ésteres, carbamatos ou outras formas de pró-fármacos convencionais, que em geral, são derivados funcionais dos compostos da
20 invenção e que são facilmente convertidos em grupamento ativo da invenção *in vivo*. Correspondentemente, o método da invenção engloba o tratamento das várias condições aqui descritas acima com um composto da fórmula I ou com um composto que não está especificamente descrito, mas que,
25 após a administração, se converte em um composto da fórmula I *in vivo*.

Vantajosamente, a presente invenção fornece também um processo conveniente e eficaz para a preparação de um

composto da fórmula I, onde n é 1 e R₇ e R₈ são diferentes de H (Ia), compreendendo reagir um composto da fórmula II com um aminoácido da fórmula III na presença de um reagente acoplador, opcionalmente na presença de um solvente, para dar o composto da fórmula Ia. O processo está aqui ilustrado abaixo no fluxograma I, onde R₇ e R₈ são diferentes de H.

FLUXOGRAMA I



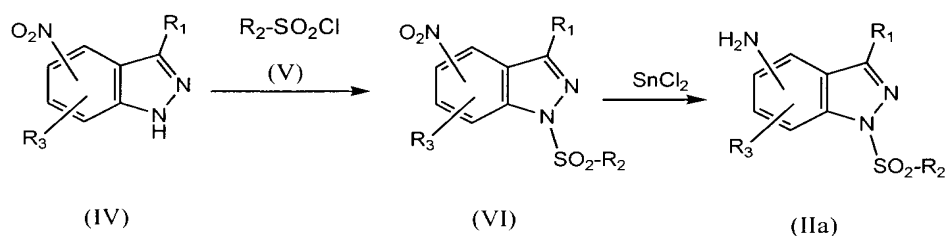
Os reagentes acopladores apropriados para uso no processo da invenção incluem carbodiimidas tais como cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida; carbonil-didimidazol, hexaflúor-fosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfônio (PyBOP) ou qualquer reagente acopladora convencional conhecido como sendo útil para a formação de ligações amida, de preferência uma carbodiimida.

Os solventes apropriados para uso no processo da invenção incluem solventes tais como acetonitrila, acetona, clorofórmio, cloreto de metileno, ou similares, ou uma mistura deles, de preferência acetonitrila.

Os compostos da fórmula II podem ser preparados usando métodos de síntese convencionais e, caso necessário, técnicas usuais de isolamento ou separação. Por exemplo, os compostos da fórmula II, onde R₄ é H (IIa) podem ser

preparados reagindo um nitroindazol da fórmula IV com um cloreto de aril-sulfonila da fórmula V, na presença de uma base, tal como t-butóxido de potássio, para dar o composto de 1-sulfonil-indazol da fórmula VI e reduzindo o dito
 5 composto da formula VI com um agente redutor, tal como cloreto estanoso, para dar o composto desejado da fórmula IIa. A reação está ilustrada no fluxograma II.

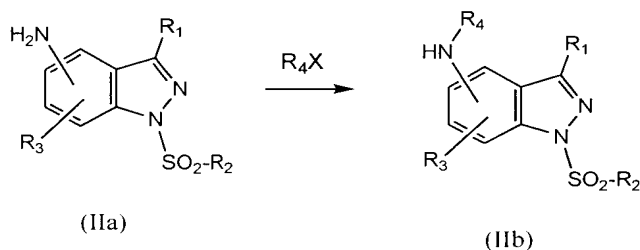
FLUXOGRAMA II



Os compostos da fórmula II nos quais R_4 é
 10 diferente de H (IIb) podem ser preparados reagindo a amina da fórmula IIa com um agente alquilante, tal como um halogeneto de alquila ou arila, R_4X , para dar o composto desejado da fórmula IIb. A reação está ilustrando fluxograma III, onde X é Cl, Br ou I.

15

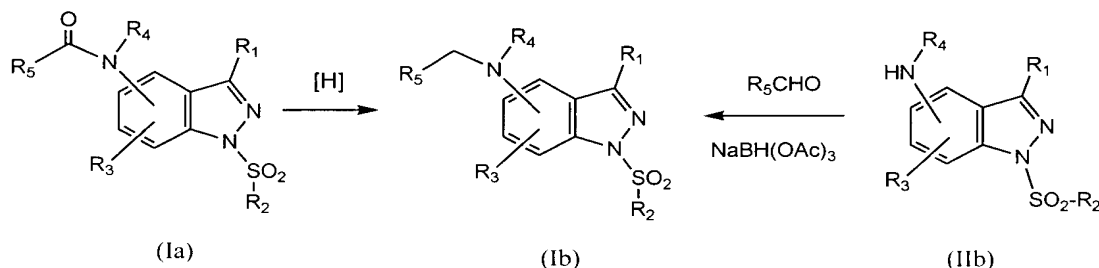
FLUXOGRAMA III



Os compostos da fórmula I nos quais n é 0 (Ib) podem ser preparados pela redução de um composto da fórmula Ia, usando um agente redutor apropriado, tal como LiAlH_4 ,

BH₃, LiBH₄, ou similares. Alternativamente, os compostos da fórmula Ib podem ser preparados por intermédio da aminação redutora de um composto da fórmula IIb, isto é, reagindo o dito composto IIb com um aldeído, R₅CHO, na presença de um
 5 agente redutor tal como NaBH(COCH₃)₃. As reações estão ilustradas no fluxograma IV.

FLUXOGRAMA IV



Vantajosamente, os compostos da fórmula I da invenção são úteis para o tratamento de distúrbios do SNC relacionados ou afetados pelo receptor 5-HT₆, incluindo
 10 distúrbio motor, do humor, personalidade, comportamental, psiquiátrico, cognitivo, neurodegenerativo, ou distúrbios similares, por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, distúrbio de déficit de atenção, ansiedade,
 15 epilepsia, depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbios do sono, distúrbios neurodegenerativos (tais como traumatismo craniano e acidente vascular cerebral), distúrbios alimentares (tais como anorexia ou bulimia), esquizofrenia, perda de memória, distúrbios associados à
 20 abstinência de drogas ou abuso de nicotina, ou similares, ou certos distúrbios gastrointestinais tais como síndrome do intestino irritável. Conseqüentemente, a presente invenção

fornece um método para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor 5-HT₆ em um paciente que dele necessita, compreendendo administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I como aqui descrito acima. Os compostos podem ser fornecidos por administração oral ou parenteral de qualquer maneira comum conhecida como sendo uma administração eficaz de um agente terapêutico a um paciente que dele necessita.

10 O termo "fornecer", como aqui utilizado, com relação ao fornecimento de um composto ou substância englobada pela invenção, designa administrar diretamente tal composto ou substância, ou administrando um pró-fármaco, derivado ou análogo que forma uma quantidade equivalente do
15 composto ou substância dentro do corpo.

 O método da invenção inclui: um método para o tratamento de esquizofrenia; um método para o tratamento de uma doença associada a um déficit na memória, cognição e/ou aprendizado ou um distúrbio cognitivo tal como doença de
20 Alzheimer ou distúrbio de déficit de atenção; um método para o tratamento de distúrbios de desenvolvimento, tal como esquizofrenia; síndrome de Down, síndrome do X Frágil, autismo ou similares; um método para o tratamento de distúrbios comportamentais, por exemplo, ansiedade,
25 depressão, ou transtorno obsessivo-compulsivo; um método para o tratamento de distúrbios de movimento ou motores tais como doença de Parkinson ou epilepsia; um método para o tratamento de um distúrbio neurodegenerativo, tal como

acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano ou abstinência de drogas incluindo abandono de nicotina, álcool, ou outras substâncias de abuso, ou qualquer outra doença ou distúrbio do SNC associado ou relacionado ao
5 receptor 5-HT₆.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar distúrbios de déficit de atenção (ADD, também conhecidos como Distúrbio de Déficit de Atenção com Hiperatividade ou ADHD) em crianças e também adultos.
10 Conseqüentemente, nesta modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar distúrbios de déficit de atenção em um paciente pediátrico.

A presente invenção fornece, portanto, um método para o tratamento de cada uma das condições listadas acima
15 em um paciente, de preferência em um ser humano, sendo que o dito método compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I como aqui descrito acima. Os compostos podem ser fornecidos por administração oral ou parenteral ou de
20 qualquer maneira conhecida como sendo uma administração eficaz de um agente terapêutico a um paciente que dele necessita.

A quantidade terapeuticamente eficaz fornecida no tratamento de um distúrbio específico do SNC pode variar de
25 acordo com a condição ou condições específicas que estão sendo tratadas, do porte, idade e padrão de resposta do paciente, gravidade do distúrbio, julgamento do médico atendente, e similares. Genericamente, as quantidades

eficazes para administração oral diária podem ser de cerca de 0,01 a 1.000 mg/kg, de preferência cerca de 0,5 a 500 mg/kg, e as quantidades eficazes para administração parenteral podem ser de cerca de 0,1 a 100 mg/kg, de preferência cerca de 0,5 a 50 mg/kg.

Na prática atual, os compostos da invenção são fornecidos administrando o composto ou um seu precursor em uma forma sólida ou líquida, seja puro ou em combinação com um ou mais carreadores ou excipientes farmacêuticos convencionais. Conseqüentemente, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I como aqui descrito acima.

Em uma modalidade, a invenção refere-se a composições que compreendem pelo menos um composto da fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um ou mais carreadores, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis. Tais composições incluem composições farmacêuticas para tratar ou controlar estados ou condições doentias do sistema nervoso central. Em certas modalidades, as composições compreendem misturas de um ou mais compostos da fórmula I.

Em certas modalidades, a invenção refere-se a composições que compreendem pelo menos um composto da fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um ou mais carreadores, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis. Tais composições são preparadas de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis. Os carreadores

farmaceuticamente aceitáveis são aqueles carreadores que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados por via oral ou parenteral, puros ou em combinação com carreadores farmacêuticos convencionais. Os carreadores sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que podem atuar também como sabores, lubrificantes, auxiliares de solubilização, agentes de suspensão, cargas, deslizantes, auxiliares de compressão, aglutinantes, agentes desintegradores de comprimidos, ou materiais para encapsulação. Em pós, o carreador é um sólido finamente dividido que fica em mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente ativo é misturado com um carreador que tem as propriedades de compressão necessárias em proporções apropriadas e compactados no formato e tamanho desejado. Os pós e comprimidos contêm, de preferência, até 99% do ingrediente ativo. Os carreadores sólidos apropriados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metal-celulose, carbóxi-metil-celulose sódica, poli(vinil-pirrolidona), ceras de baixo ponto de fusão e resinas trocadoras de íons.

Em certas modalidades, um composto da formula I é fornecido em uma formulação desintegradora de comprimidos apropriada para administração pediátrica.

Carreadores líquidos podem ser usados para preparar soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O ingrediente ativo pode ser dissolvido ou colocado em suspensão em um carreador líquido farmacêuticamente aceitável, tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou um óleo ou gordura farmacêuticamente aceitável. O carreador líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos apropriados tais como, por exemplo, auxiliares de solubilização, emulsificantes, tampões, conservantes, edulcorantes, sabores, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores da viscosidade, estabilizadores e reguladores da pressão osmótica. Os exemplos apropriados de carreadores líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente, contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, de preferência solução de carbóxi-metil-celulose sódica), álcoois (incluindo álcoois monoidroxilados e álcoois poli-idroxilados, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para administração parenteral, o carreador pode ser também um éster oleoso tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Os carreadores líquidos estéreis são usados em composições na forma líquida estéril para administração parenteral. O carreador líquido para composições pressurizadas podem ser hidrocarbonetos halogenados ou outro propelente farmacêuticamente aceitável.

Em certas modalidades, fornece-se uma composição farmacêutica líquida, onde a dita composição é apropriada para administração pediátrica. Em outras modalidades, a composição é um xarope ou suspensão.

5 As composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões estéreis podem ser administradas, por exemplo, por injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. As soluções estéreis podem ser administradas também por via intravenosa. As composições para
10 administração oral podem estar na forma líquida ou sólida.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados por via retal ou vaginal na forma de um supositório convencional. Para administração por inalação ou insuflação intranasal ou intrabrônquica, os compostos da fórmula I
15 podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa, que pode ser então utilizada na forma de um aerossol. Os compostos da fórmula I podem ser administrados também por via transdérmica através do uso de um emplastro transdérmico que contém o composto ativo e um carreador
20 inerte para o composto ativo, atóxico para a pele, e permite a distribuição do agente para absorção sistêmica dentro da corrente sanguínea por intermédio da pele. O carreador pode tomar uma série de formas tais como cremes e pomadas, pastas, géis, e dispositivos oclusivos. Os cremes e pomadas
25 podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. As pastas que compreendem pós a serem absorvidos dispersados em vaselina ou vaselina hidrofílica, contendo o ingrediente ativo, também podem ser

apropriadas. Uma série de dispositivos oclusivos pode ser usada para liberar o ingrediente ativo para dentro da corrente sangüínea, tal como uma membrana semipermeável que cobre um reservatório que contém o ingrediente ativo com ou
5 sem um carreador, ou uma matriz que contém o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

De preferência, a composição farmacêutica está em uma forma de dosagem unitária, como por exemplo,
10 comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos, ou supositórios. Nessa forma, a composição é subdividida em doses unitárias que contém quantidades apropriadas do ingrediente ativo; as formas de dosagem unitárias podem ser composições embaladas, por exemplo, pós-
15 empacotados, frascos, ampolas, seringas pré-carregadas ou sachês que contém líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou comprimido em si, ou ela pode ser o número apropriado de qualquer uma dessas composições na forma de embalagem.

20 A quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I fornecida a um paciente variará dependendo do que está sendo administrado, o propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, o estado do paciente, a maneira de administração, e similares. Em
25 aplicações terapêuticas, os compostos da fórmula I são fornecidos a um paciente que sofre de uma condição em uma quantidade suficiente para tratara ou tratar pelo menos parcialmente os sintomas da condição e suas complicações.

Uma quantidade adequada para conseguir isto é uma "quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui descrito anteriormente. A dosagem a ser usada no tratamento de um caso específico deve ser determinada subjetivamente pelo
5 médico atendente. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e o porte, idade, e padrão de resposta do paciente. O tratamento de abuso de substâncias segue o mesmo método de administração subjetiva do fármaco sob a orientação do medico atendente. Genericamente, uma dose de
10 partida é de cerca de 5 mg por dia com aumento gradual na dose diária até cerca de 150 mg por dia, para fornecer o nível desejado de dosagem no paciente.

A presente invenção fornece também o uso de um composto da fórmula I, como aqui descrito, na fabricação de
15 um medicamento para tratar um distúrbio do sistema nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor 5-HT₆, incluindo distúrbio motor, de humor, de personalidade, de comportamento, psiquiátrico, cognitivo, neurodegenerativo, ou distúrbios similares, por exemplo, doença de Alzheimer,
20 doença de Parkinson, distúrbio de déficit de atenção, ansiedade, epilepsia, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, distúrbios do sono, distúrbios neurodegenerativos (tais como traumatismo craniano ou acidente vascular cerebral), distúrbios alimentares (tais
25 como anorexia ou bulimia), esquizofrenia, perda de memória, distúrbios associados à abstinência de droga ou abuso de nicotina, ou similares, ou certos distúrbios gastrointestinais tais como síndrome do intestino irritável.

O uso inventivo inclui: o uso de um composto da fórmula I como aqui descrito na fabricação de um medicamento para tratar esquizofrenia; uma doença associada a um déficit de memória, cognição e/ou aprendizado ou um distúrbio cognitivo, tal como doença de Alzheimer ou distúrbio de déficit de atenção; um distúrbio de desenvolvimento tal como esquizofrenia; síndrome de Down, síndrome do X Frágil, autismo ou similares; um distúrbio comportamental, por exemplo, ansiedade, depressão, ou transtorno obsessivo-compulsivo; um distúrbio de movimento ou motor tal como doença de Parkinson ou epilepsia; um distúrbio neurodegenerativo, tal como acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano ou abstinência de drogas, incluindo abandono de nicotina, álcool, ou outras substâncias de abuso, ou qualquer outra doença ou distúrbio associado ou afetado pelo receptor 5-HT₆.

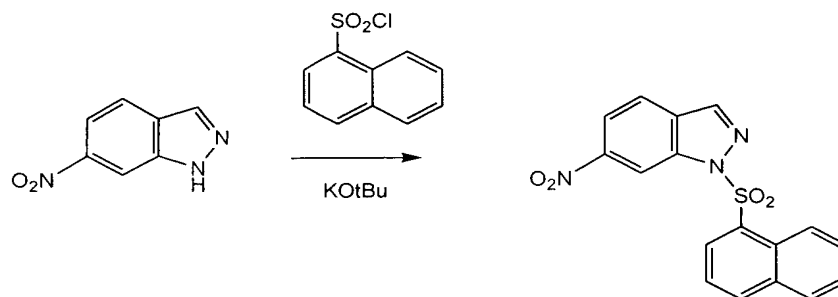
Em uma modalidade, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula I como aqui descrito na fabricação de um medicamento para tratar distúrbios de déficit de atenção (ADD, também conhecido como Distúrbio de Déficit de Atenção com Hiperatividade ou ADHD) em crianças e também adultos. Em certas modalidades, a presente invenção refere-se a pró-fármacos de compostos da fórmula I. O termo "pró-fármaco", como aqui utilizado, significa um composto que é convertível *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise) em um composto da fórmula I. Várias formas de pró-fármacos são conhecidas nessas técnicas como discutido, por exemplo, em Bundgaard, (editor), "Design of

Prodrugs", Elsevier (1985); Widder, et al. (editor), "Methods in Enzymology", volume 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (editor), "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development",
 5 Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 e seqüência (1988); e Higuchi e Stella (editores), "Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems", American Chemical Society (1975).

10 Para um entendimento mais claro, e para ilustrar a invenção mais claramente, os seus exemplos específicos estão aqui enunciados abaixo. Os exemplos que se seguem são meramente ilustrativos e não devem ser entendidos de forma alguma como limitativos do âmbito e dos princípios
 15 subjacentes da invenção. O termo HNMR designa ressonância magnética nuclear de prótons. O termo MS designa espectro de massas. O termo THF designa tetraidrofurano. Toda cromatografia é realizada usando SiO₂ como suporte. A menos que diferentemente assinalado, todas as partes são partes em
 20 peso. Nos desenhos químico, o termo Boc representa t-butóxi-carbonila.

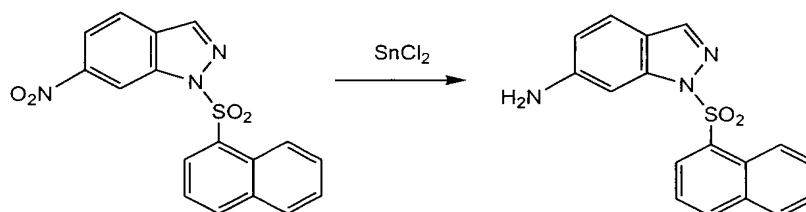
EXEMPLO 1

Preparação de 1-(1-naftil-sulfonil)-6-nitro-1H-indazol



Uma solução de 6-nitro-1H-indazol sob agitação (10,6 g, 64,8 mmol) em THF foi tratada seqüencialmente com uma solução 1 M de KOtBu em THF (77,8 mL) e uma solução de cloreto de 1-naftalenossulfonila (14,69 g, 64,8 mmol) em THF. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, vertida sobre água e filtrada. A torta do filtro foi lavada com água, secada sob vácuo, para produzir o composto do título, 19,0 g (83% de rendimento), caracterizado por RMN e análise espectral de massas.

10

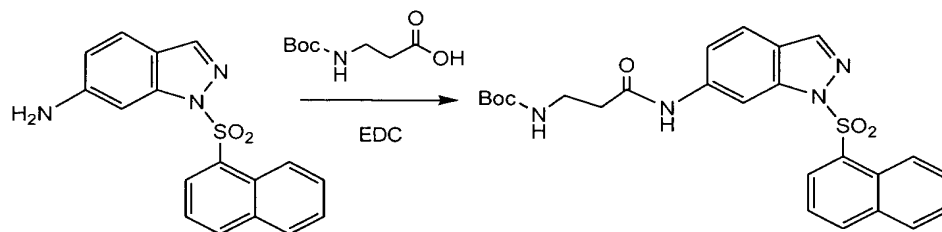
EXEMPLO 2Preparação de 1-(1-naftil-sulfonil)-1H-indazol-6-il-amina

Uma mistura de 1-(naftil-sulfonil)-6-nitro-1H-indazol (4,11 g, 11,6 mmol), SnCl_2 (13,1 g, 58,2 mmol) e HCl concentrado (1,45 mL) em etanol foi aquecida a 70 °C de um dia para o outro, neutralizada com NaOH 2 N e extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos foram combinados e filtrados através de um leito de sílica-gel. O filtrado foi concentrado até secar, para produzir o composto do título, 3,14 g (83% de rendimento), caracterizado por RMN e análises espectrais de massas.

20

EXEMPLO 3

Preparação de of {2-[1-(1-naftil-sulfonil)-1H-indazol-6-il-carbamoil]etil}-carbamato de t-butila

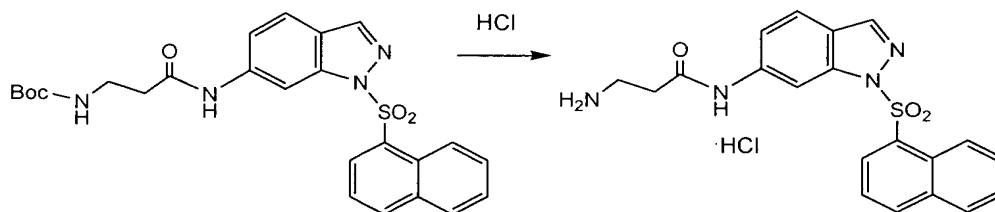


Uma mistura de 1-(naftil-sulfonil)-1H-indazol-6-il-amina (0,77 g, 2,38 mmol), N-Boc-L-alanina (0,586 g, 3,10 mmol), e cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida (EDC) (0,594 g, 3,10 mmol) em CH₃CN foi agitada à temperatura ambiente durante a noite inteira e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia com 1-15% de metanol em CH₂Cl₂ para produzir o composto do título, 0,81 g (69% de rendimento), caracterizado por RMN e análises espectrais de massas.

10

EXEMPLO 4

Preparação de cloridrato de N¹-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida



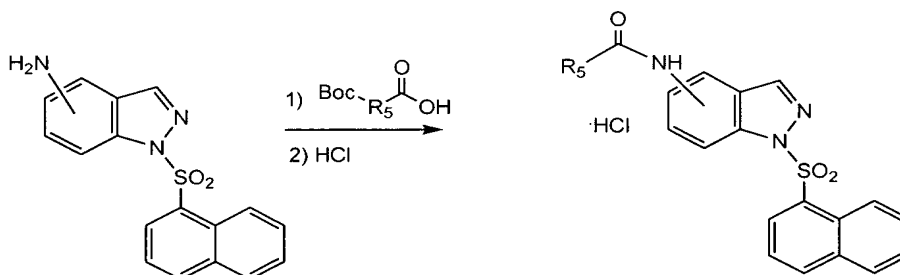
Uma mistura de {2-[1-(naftil-sulfonil)-1H-indazol-6-il-carbamoyl]etil}-carbamato de t-butila (0,15 g, 0,304 mmol) em HCl 4 M em dioxano (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, diluída com éter e filtrada. A torta do filtro foi secada sob vácuo, para produzir o composto do título como um sólido amarelo, 0,101 g (78% de rendimento),

caracterizado por RMN e análises espectrais de massas. MS (ES⁺) *m/e* 395 (MH⁺).

EXEMPLOS 5-12

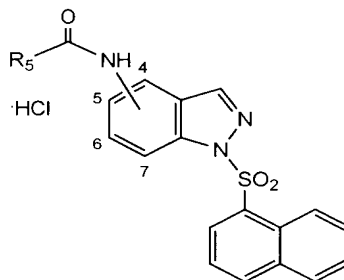
Preparação de Compostos de Cloridrato de [1-(1-naftil-sulfonyl)-1-H-indazolyl]carboxamida

5



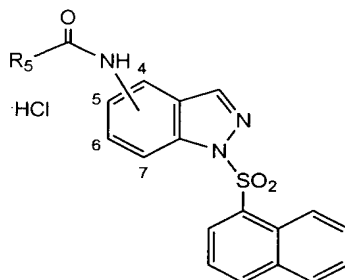
Usando essencialmente os mesmos procedimentos descritos nos Exemplos 3 e 4 e empregando a 1-(1-naftil-sulfonyl)-indazolil-amina desejada e o aminoácido protegido com Boc na Etapa 1, os compostos indicados na Tabela I foram obtidos e identificados por RMN e análises espectrais de massas.

Tabela I



Ex. Nº	Anel*	R5	[M+H] ⁺ <i>m/e</i>
5	4	CH ₂ CH ₂ NH ₂	395
6	5	CH ₂ CH ₂ NH ₂	395
7	6	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	409

Tabela I (continuação)

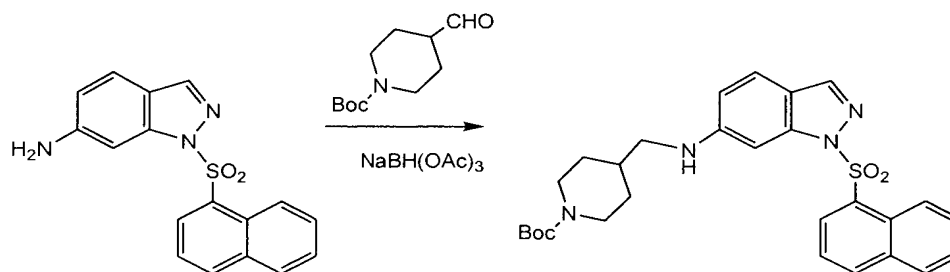


Ex. N°	Anel*	R5	[M+H] ⁺ m/e
8	6	4-piperidinila	435
9	6	3-piperidinila	435
10	6	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₃	423
11	6	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅)C ₂ H ₅	451
12	6	1-piperidinil-etila	463

*Posição no anel

EXEMPLO 13

Preparação de 4-{[1-(naftaleno-1-sulfonil)-1H-indazol-6-il-amino]-metil}-piperidino-1-carboxilato de t-butila



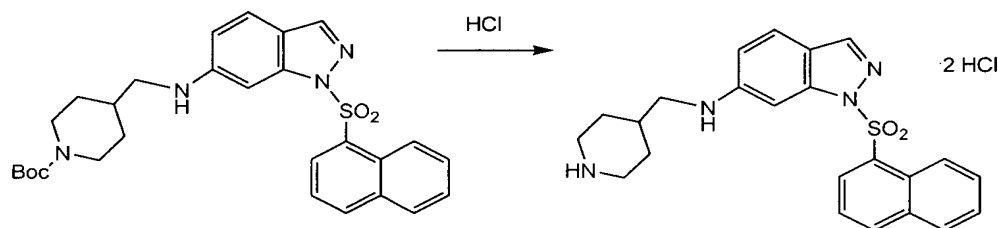
5 Uma mistura de 1-(1-naftil-sulfonil)-1H-indazol-6-il-amina (300 mg, 0,93 mmol), N-Boc-4-formil-piperidina (297 mg, 1,40 mmol), triacetóxi-boridreto de sódio (393 mg, 1,86 mmol) e ácido acético (111 mg, 1,86 mmol) em 1,2-dicloro-etano foi agitada à temperatura ambiente por 12 h e

concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia, para produzir o composto do título, 187 mg (39% de rendimento), caracterizado por RMN e análises espectrais de massas.

5

EXEMPLO 14

Preparação de Dicloridrato de of [1-(naftaleno-1-sulfonil)-1H-indazol-6-il]-piperidin-4-il-metil-amina



Uma mistura de 4-{{[1-(naftaleno-1-sulfonil)-1H-indazol-6-il-amino]-metil}-piperidino-1-carboxilato de t-butila ester (187 mg, 0,36 mmol) e HCl 4 M em dioxano foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, diluída com etóxi-etano e filtrada. A torta do filtro foi lavada com etóxi-etano e secada sob vácuo, para produzir o composto do título, 82 mg (54% de rendimento), caracterizado por RMN e análises espectrais de massas. MS (ES⁺) m/e 421 (MH⁺).

15

Exemplo 15

Avaliação Comparativa da Afinidade de Ligação de 5-HT₆ dos Compostos em Teste

A afinidade dos compostos em teste pelo receptor de serotonina 5-HT₆ foi avaliada da maneira que se segue. Células Hela cultivadas que expressam receptores 5-HT₆ clonados humanos foram colhidas e centrifugadas em baixa velocidade (1.000 x g) por 10,0 minutos para remover o meio

20

de cultura. As células colhidas foram colocadas em suspensão em metade do volume de solução salina fisiológica fresco tamponada com fosfato e centrifugadas novamente na mesma velocidade. Esta operação foi repetida. As células coletadas foram então homogeneizadas em dez volumes de Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) e EDTA 0,5 mM. O homogeneizado foi centrifugado a 40.000 x g por 30,0 min e o precipitado foi coletado. O pélete obtido foi recolocado em suspensão em 10 volumes de tampão Tris-HCl e centrifugado novamente na mesma velocidade. O pélete final foi recolocado em suspensão em um pequeno volume de tampão Tris-HCl e o teor protéico do tecido foi determinado em alíquotas com volumes de 10-25 µL. Albumina de soro bovino foi usada como padrão na determinação da proteína de acordo com o método descrito em Lowry et al., *J. Biol. Chem.*, 193: 265 (1951). O volume das membranas celulares em suspensão foi ajustado para dar a concentração de proteína no tecido de 1,0 mg/mL de suspensão. A suspensão de membrana preparada (concentrada 10 vezes) foi dividida em alíquotas com volumes de 1,0 mL e estocada a -70°C até ser usada em experimentos de ligação subsequentes.

Os experimentos de ligação foram realizados em um formato de placa de microtitulação com 96 poços, em um volume total de 200 µL. Adicionou-se a cada poço a seguinte mistura: 80,0 µL de tampão de incubação feito em tampão Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), contendo MgCl₂ 10,0 mM e EDTA 0,5 mM e 20 µL de [³H]-LSD (S.A., 86,0 Ci/mmol, disponível na Amersham Life Science), 3,0 nM. A constante de dissociação,

K_D , do [3H]LSD no receptor de serotonina humano 5-HT₆ foi 2.9 nM, determinado por ligação de saturação com concentrações crescentes de [3H]LSD. A reação foi iniciada pela adição final de 100,0 μ L de suspensão de tecido. A ligação
5 inespecífica foi medida na presença de metiotepina 10,0 μ M. Os compostos em teste foram adicionados em um volume de 20,0 μ L.

A reação foi deixada prosseguir no escuro por 120 minutos à temperatura ambiente, quando o complexo ligado
10 ligante-receptor foi removido por filtração em um Unifilter com 96 poços com um Coletor Packard Filtermate[®] 196. O complexo ligado retido no disco do filtro foi deixado secar ao ar e a radioatividade é medida em um Packard TopCount[®] equipado com seis detectores fotomultiplicadores, depois da
15 adição de 40,0 μ L do cintilante Microscint[®]-20 a cada poço raso. A placa do Unifilter foi selada a quente e contada em um PackardTopCount[®] com uma eficiência de trício de 31,0%.

A ligação específica ao receptor 5-HT₆ foi definida como a radioatividade total ligada menos a
20 quantidade ligada na presença de metiotepina 10,0 μ M não marcada. A ligação na presença de concentrações variadas do composto em teste foi expressa como uma porcentagem da ligação específica na ausência do composto em teste. Os resultados foram plotados como log % ligado versus log da
25 concentração do composto em teste. Uma análise de regressão não-linear dos pontos de dados com um programa Prism[®] auxiliado por computador produziu os valores de CI_{50} e de K_i dos compostos em teste com 95% de limites de confiança. Uma

linha de regressão linear dos pontos de dados foi plotada, a partir da qual o valor de CI_{50} é determinado e o valor de K_i é determinado baseado na seguinte equação:

$$K_i = CI_{50} / (1 + L/K_D)$$

onde L foi a concentração do ligante radioativo usado e K_D é a constante de dissociação do ligante para o receptor, ambas expressas em nM.

Usando este ensaio, os seguintes valores de K_i foram determinados. Os dados estão indicados na Tabela II abaixo.

10

TABELA II

Composto em Teste (Exemplo N ^o)	K_i de Ligação a 5-HT ₆ (nM)
4	0,5
5	7,9
6	49,5
7	1,2
8	2,3
9	3,4
10	1,8
11	2,1
12	15
14	18,4
Exemplos Comparativos	K_i de Ligação a 5-HT ₆ (nM)
Clozapina	6,0
Loxapina	41,4
Bromocriptina	23,0
Metiotepina	8,3

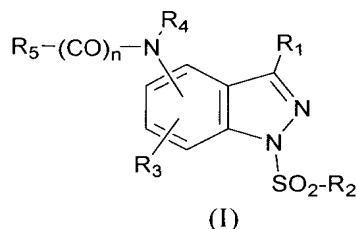
TABELA II (continuação)

Exemplos Comparativos	Ki de Ligação a 5-HT6 (nM)
Mianserina	44,2
Olanzepina	19,5

Como pode ser observado a partir dos dados indicados na Tabela II, os compostos da presente invenção demonstram afinidade significativa pelo receptor 5-HT6.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



caracterizado pelo fato de que

R_1 é H, halogênio ou um grupo alquila, ciclo-
5 alquila, alcóxi, arila ou heteroarila, cada um deles sendo
opcionalmente substituído;

R_2 é um grupo arila ou heteroarila, cada um deles
sendo opcionalmente substituído ou um sistema anelar
bicíclico ou tricíclico com 8 a 13 membros, tendo um átomo
10 de N na cabeça da ponte e contendo opcionalmente 1, 2 ou 3
heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S;

R_3 é H, halogênio, NR_9R_{10} ou um grupo alquila,
alcóxi, alquenila, alquinila ou ciclo-alquila, cada um deles
sendo opcionalmente substituído;

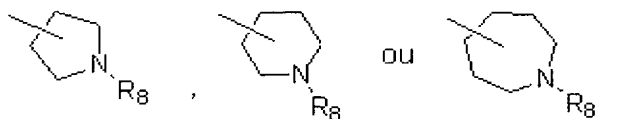
15 R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente
substituído;

n é 0 ou 1;

R_5 é $-(CH_2)_mNR_6R_7$ ou $-(CH_2)_mQ$ desde que quando n é 0
então R_5 deve ser $-(CH_2)_mQ$ e m deve ser 1, 2 ou 3;

20 m é 0, 1, 2 ou 3;

Q é



R₆ e R₇ são cada um independentemente H ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, ciclo-alquila, ciclo-heteroalquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído, ou R₆ e R₇ podem ser juntados ao
5 átomo ao qual eles estão anexados para formar um anel com 3 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado entre O, N ou S;

R₈ é H ou um grupo alquila, ciclo-alquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente
10 substituído;

R₉ é um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; e

R₁₀ é H ou um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; ou
15 um seu estereoisômero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que R₁ é H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou
20 reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R₂ é um grupo fenila ou naftila opcionalmente substituído

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **caracterizado** pelo fato de que n é 1.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das
25 reivindicações 1-3, **caracterizado** pelo fato de que n é 1 e Q é piperidinial.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que m é 2 e R₆ e R₇ são, cada um, independentemente, H ou metila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o grupamento N(R₄)COR₅ fica anexado na posição 6 do anel indazol.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que ele é selecionado no grupo que consiste essencialmente em:

10 N¹-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida;

N³-metil-N-[1-(1-naftilsulfonil-1-H-indazol-6-yl)]-beta-alaninamida;

15 N³,N³-dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida;

N¹-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N³-metil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

20 N³,N³-dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N¹-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

25 N³-metil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

N³,N³-dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

N^1 -[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

N^3 -metil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

5 N^3, N^3 -dimetil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-piperidino-4-carboxamida;

10 N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-piperidino-4-carboxamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-piperidino-4-carboxamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-piperidino-4-carboxamida;

15 N^3 -ethyl-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dietil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-beta-alaninamida;

20 N^3 -etil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dietil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-beta-alaninamida;

N^3 -etil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

25 N^3, N^3 -dietil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-beta-alaninamida;

N^3 -etil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

N^3, N^3 -dietil-N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-7-il)]-beta-alaninamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-6-il)]-3-piperidin-1-il-propanamida;

5 N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-4-il)]-3-piperidin-1-il-propanamida;

N-[1-(1-naftil-sulfonil-1-H-indazol-5-il)]-3-piperidin-1-il-propanamida;

10 1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-6-amina;

1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-4-amina;

1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-5-amina;

15 1-(1-naftil-sulfonil)-N-(piperidin-4-il-metil)-1-H-indazol-7-amina;

um seu estereoisômero; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Método para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor 5-HT₆ em um paciente que dele necessita, **caracterizado** pelo fato de que compreende fornecer ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-8.

25 10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o dito distúrbio é um distúrbio cognitivo, um distúrbio de desenvolvimento ou um distúrbio neurodegenerativo.

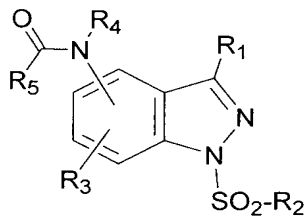
11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o dito distúrbio é um distúrbio cognitivo.

12. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o dito distúrbio é selecionado no grupo que consiste em: um distúrbio de aprendizado; um distúrbio de déficit de atenção; síndrome de Down, síndrome do X Frágil ou autismo.

13. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o dito distúrbio é acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano.

14. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um carreador farmacêuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-8.

15. Processo para a preparação de um composto da fórmula Ia



(Ia)

caracterizado pelo fato de que:

R_1 é H, halogênio ou um grupo alquila, cicloalquila, alcóxi, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

R_2 é um grupo arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído ou um sistema anelar bicíclico ou tricíclico com 8 a 13 membros, tendo um átomo de N na cabeça da ponte e contendo opcionalmente 1, 2 ou 3
5 heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S;

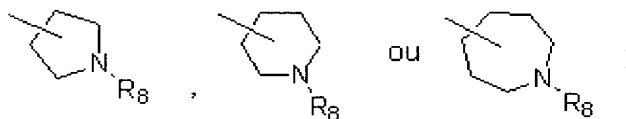
R_3 é H, halogênio, NR_9R_{10} ou um grupo alquila, alcóxi, alquenila, alquinila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído;

R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente
10 substituído;

n é 0 ou 1;

R_5 é $-(CH_2)_mNR_6R_7$ ou $-(CH_2)_mQ$ desde que quando n é 0 então R_5 deve ser $-(CH_2)_mQ$ e m deve ser 1, 2 ou 3;

m é 0, 1, 2 ou 3;



R_6 e R_7 são cada um independentemente H ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, ciclo-alquila, ciclo-heteroalquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente substituído, ou R_6 e R_7 podem ser juntados ao átomo ao qual eles estão anexados para formar um anel com 3
15 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado entre O, N ou S;

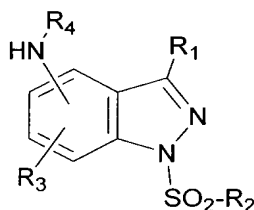
R_8 é H ou um grupo alquila, ciclo-alquila, arila ou heteroarila, cada um deles sendo opcionalmente
25 substituído;

R_9 é um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; e

R_{10} é H ou um grupo alquila ou ciclo-alquila, cada um deles sendo opcionalmente substituído; ou

5 um seu estereoisômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,

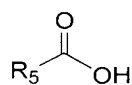
processo este que compreende reagir um composto da fórmula II



(II)

10

onde R_1 , R_2 , R_3 and R_4 são como descritos para a fórmula Ia, com um aminoácido da fórmula III



(III)

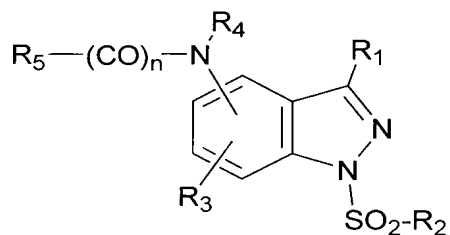
15 onde R_5 é como descrito para a fórmula Ia, na presença de um agente acoplador, opcionalmente na presença de um solvente.

16. Uso de um composto da fórmula I, como descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio do sistema nervoso central, **caracterizado** pelo fato de ser
20 relacionado ou afetado pelo receptor 5-HT6.

RESUMO

"COMPOSTO DA FÓRMULA I; MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADO OU AFETADO PELO RECEPTOR 5-HT6 EM UM PACIENTE QUE DELE
5 NECESSITA; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA IA; E USO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA I"

A presente invenção fornece um composto da fórmula I e o seu uso para o tratamento de um distúrbio do sistema
10 nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor 5-HT6.



(I)