

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

(21) **PI0617534-1 A2**

(22) Data de Depósito: 22/09/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 453/02 2006.01
A61K 31/435 2006.01
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A ATIVAÇÃO/ESTIMULAÇÃO SELETIVA DE RECEPTORES NICOTÍNICOS DE A-7 EM UM PACIENTE, MÉTODO 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, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE DEMÊNCIA E/OU UMA OUTRA CONDIÇÃO COM PERDA DA MEMÓRIA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM 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, HIPOXIA DO CNS, SENILIDADE CEREBRAL, DEMÊNCIA DE MULTIINFARTO, HIV E/OU DOENÇA CARDIOVASCULAR, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU A PREVENÇÃO DA DEMÊNCIA EM UM PACIENTE COM MAL DE ALZHEIMER, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA A RETIRADA DO ÁLCOOL OU PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE COM TERAPIA ANTI-INTOXICAÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA CONFERIR NEUROPROTEÇÃO CONTRA OS DANOS ASSOCIADOS COM ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS E ISQUEMIA E EXCITOTOXICIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE VÍCIO DE NICOTINA, DOR, TONTURA DE FUSO HORÁRIO, OBESIDADE E/OU DIABETES, MÉTODO DE INDUÇÃO DE UM PACIENTE A PARAR DE FUMAR, MÉTODO 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 ABERTO, APREENSÃO CARDÍACA, ANESTESIA GERAL, DÉFICITS DA MEMÓRIA DEVIDO À EXPOSIÇÃO A AGENTES ANESTÉSICOS, (...)

(30) Prioridade Unionista: 23/09/2005 US 60/719,552

(73) Titular(es): Memory Pharmaceuticals Corporation

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

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

(86) Pedido Internacional: PCT US06037142 de 22/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/038367 de 05/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A ATIVAÇÃO/ESTIMULAÇÃO SELETIVA DE RECEPTORES NICOTÍNICOS DE A-7 EM UM PACIENTE, MÉTODO 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, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE DEMÊNCIA E/OU UMA OUTRA CONDIÇÃO COM PERDA DA MEMÓRIA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM 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, HIPOXIA DO CNS, SENILIDADE CEREBRAL, DEMÊNCIA DE MULTIINFARTO, HIV E/OU DOENÇA CARDIOVASCULAR, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU A PREVENÇÃO DA DEMÊNCIA EM UM PACIENTE COM MAL DE ALZHEIMER, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA A RETIRADA DO ÁLCOOL OU PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE COM TERAPIA ANTI-INTOXICAÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA CONFERIR NEUROPROTEÇÃO CONTRA OS DANOS ASSOCIADOS COM ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS E ISQUEMIA E EXCITOTOXICIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE VÍCIO DE NICOTINA, DOR, TONTURA DE FUSO HORÁRIO, OBESIDADE E/OU DIABETES, MÉTODO DE INDUÇÃO DE UM PACIENTE A PARAR DE FUMAR, MÉTODO 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 ABERTO, APREENSÃO CARDÍACA, ANESTESIA GERAL, DÉFICITS DA MEMÓRIA DEVIDO À EXPOSIÇÃO A AGENTES ANESTÉSICOS(...)

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

**PI0617534-1**

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A
ATIVAÇÃO/ESTIMULAÇÃO SELETIVA DE RECEPTORES NICOTÍNICOS DE A-
7 EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE
SOFRE DE UMA DOENÇA PSICÓTICA, UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA
5 QUE ENVOLVE UMA DISFUNÇÃO DO SISTEMA COLINÉRGICO, E/OU UMA
CONDIÇÃO DE DEGENERAÇÃO DA MEMÓRIA E/OU DA COGNIÇÃO, MÉTODO
PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE DEMÊNCIA E/OU
UMA OUTRA CONDIÇÃO COM PERDA DA MEMÓRIA, MÉTODO PARA O
TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE DEGENERAÇÃO DA MEMÓRIA
10 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, HIPOXIA DO CNS,
15 SENILIDADE CEREBRAL, DEMÊNCIA DE MULTIINFARTO, HIV E/OU
DOENÇA CARDIOVASCULAR, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU A
PREVENÇÃO DA DEMÊNCIA EM UM PACIENTE COM MAL DE ALZHEIMER,
MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA A RETIRADA DO
ÁLCOOL OU PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE COM TERAPIA ANTI-
20 INTOXICAÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA
CONFERIR NEUROPROTEÇÃO CONTRA OS DANOS ASSOCIADOS COM
ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS E ISQUEMIA E EXCITOTOXICIDADE
INDUZIDA POR GLUTAMATO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM
PACIENTE QUE SOFRE DE VÍCIO DE NICOTINA, DOR, TONTURA DE FUSO
25 HORÁRIO, OBESIDADE E/OU DIABETES, MÉTODO DE INDUÇÃO DE UM
PACIENTE A PARAR DE FUMAR, MÉTODO 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
30 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 DE DOWN, DEMÊNCIA RELACIONADA COM O ALCOOLISMO, DEGENERAÇÃO DA MEMÓRIA INDUZIDA POR DROGAS/SUBSTÂNCIAS, DEMÊNCIA PUGILÍSTICA (SÍNDROME DO BOXEADOR), OU DEMÊNCIA ANIMAL, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DA PERDA DE MEMÓRIA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE DEGENERAÇÃO DA MEMÓRIA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DA DISFUNÇÃO DA TRANSMISSÃO DO RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETIL COLINA EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DE RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETIL COLINA DEFEITUOSOS OU FUNCIONANDO MAL EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DA TRANSMISSÃO SUPRIMIDA DO RECEPTOR DE ACETIL COLINA NICOTÍNICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DA PERDA DE SINAPSES COLINÉRGICAS EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA A PROTEÇÃO OS NEURÔNIOS EM UM PACIENTE COM NEUROTOXICIDADE INDUZIDA PELA ATIVAÇÃO DE RECEPTORES DE A7NACH, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UM DISTÚRBO NEURODEGENERATIVO POR MEIO DA INIBIÇÃO DA LIGAÇÃO DE PEPTÍDEOS A β A RECEPTORES DE A7NACH EM UM PACIENTE E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA

O presente pedido de patente reivindica o benefício do pedido de patente norte-americano provisório n°. de série 60/791.881, depositado em 14 de abril de 2006, e do pedido de patente norte-americano provisório n°. de série 60/719.552, depositado em 23 de setembro de 2005, cuja descrição integral é aqui incorporada a título de referência.

O presente pedido de patente também está relacionado ao pedido de patente norte-americano n°. de série 11/089.533, depositado em 25 de março de 2005 (que reivindica

o benefício do pedido de patente norte-americano provisório n°. de série 60/555.951, depositado em 25 de março de 2004, e do pedido de patente norte-americano provisório n°. de série 60/616.033, depositado em 06 de outubro de 2004) e do pedido
5 de patente norte-americano n°. de série 10/669.645, depositado em 25 de setembro de 2003 (que reivindica o benefício do pedido de patente norte-americano provisório n°. de Série 60/413.151, depositado em 25 de setembro de 2002, e do pedido de patente norte-americano provisório n°. de Série
10 60/448.469, depositado em 21 de fevereiro de 2003, cujas descrições integrais estão aqui incorporadas a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

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

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

25 Há dois tipos de receptores para o neurotransmissor, a acetil colina: receptores muscarínicos e receptores nicotínicos, baseados na seletividade da ação da muscarina e da nicotina, respectivamente. Os receptores muscarínicos são receptores acoplados por G-proteína. Os
30 receptores nicotínicos são membros da família de canais de íons unidas por ligandos. Quando ativados, a condutância dos íons através dos canais de íons nicotínicos aumenta.

A proteína do receptor alfa-7 nicotínico forma um canal homo-pentamérico in vitro que é altamente permeável a uma variedade de cátions (por exemplo, Ca^{++}). Cada receptor alfa-7 nicotínico 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 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.

O canal do receptor alfa-7 nicotínico 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 alfa-7 nicotínicos ficam localizados em terminais 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 ligandos para o subtipo de receptor $\alpha 7$ nACh, para o tratamento das condições de doença associadas com os receptores de acetil colina nicotínicos defeituosos ou funcionando mal.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

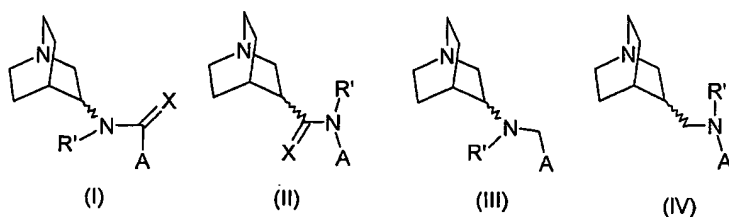
A presente invenção refere-se a novos compostos, os quais agem como ligandos para o subtipo de receptor $\alpha 7$ nACh, aos métodos para a preparação de tais compostos, às

composições que compreendem tais compostos, e aos métodos de uso dos mesmos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

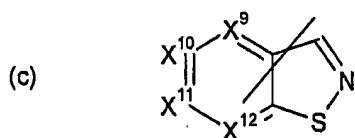
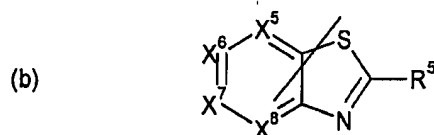
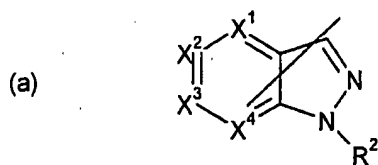
A presente invenção inclui compostos das fórmulas

5 Fórmula I, II, III, ou IV:

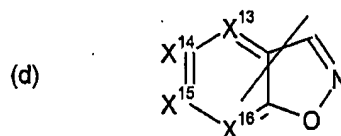


em que

A é



ou



X é O ou S;

10 cada um de X^1 a X^4 é, independentemente, N, CH, CR^1 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV) (por exemplo, cada um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é CH ou CR^1 , e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^1 , X^2 e X^3 é CH ou CR^1 , X^4 é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^1 , X^2 e X^4 é CH ou CR^1 , X^3 é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II),

(III) ou (IV), ou cada um de X^1 , X^3 e X^4 é CH ou CR^1 , X^2 é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

5 cada um de X^5 a X^8 é, independentemente, N, CH, CR^3 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV) (por exemplo, cada um de X^5 , X^6 e X^8 é CH ou CR^3 e X^7 é C-, por meio do que o grupo A é unido em sua posição 5 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV),
 10 ou cada um de X^5 , X^7 e X^8 é CH ou CR^3 e X^6 é C-, por meio do que o grupo A é unido em sua posição 6 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV));

cada um de X^9 a X^{12} é, independentemente, N, CH, CR^4 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo
 15 A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV) (por exemplo, cada um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é CH ou CR^4 , e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^9 , X^{10} e X^{11} é CH ou CR^4 , X^{12} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao
 20 restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^9 , X^{10} e X^{12} é CH ou CR^4 , X^{11} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^9 , X^{11} e X^{12} é CH ou CR^4 , X^{10} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da
 25 estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

cada um de X^{13} a X^{16} é, independentemente, N, CH, CR, ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV) (por exemplo, cada um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é CH ou CR, e
 30 o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^{13} , X^{14} e X^{15} é CH ou CR, X^{16} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV),

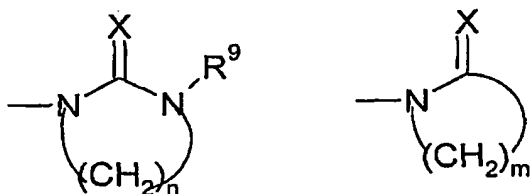
ou cada um de X^{13} , X^{14} e X^{16} é CH ou CR, X^{15} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^{13} , X^{15} e X^{16} é CH ou CR, X^{14} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da
5 estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

R' é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, ou cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de
10 carbono;

R é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-alquil-O)_{1-2}-C_{1-6}-alquila$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-$
15 $CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-N^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2)-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-alquil-NR^2$, $-O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila que tem dois a seis
20 átomos de carbono, alquinila que tem dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenilacetileno $C_6H_5-C\equiv C-$), cicloalquila que
25 tem três a sete átomos de carbono, cicloalquenila que tem cinco a oito átomos de carbono que é não substituída ou substituída por HCO-, C1-6-alcóxi, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-alcóxi$ carbonila, ou $-CO-R^{10}$, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila que tem seis a
30 nove átomos de carbono, alcóxi que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetóxi), alquiltio

que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi fluoretado que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada que tem um a
 5 quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi que tem dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada
 10 grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila que tem dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar- C_{1-6} -alquil-O-, Het- C_{1-6} -alquil-O-, Het-CO-Het-, Het- C_{1-6} -alquil- NR^2 -, ou Ar- C_{1-6} -alquil-Het-O-,

15 contanto que R não seja NH_2 ; ou
 R é de uma das seguintes fórmulas



n varia de 2 a 4;

m varia de 3 a 5; ou

dois R podem formar conjuntamente uma estrutura de
 20 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^1 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , COH, NR^6R^7 , carbóxi, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} ,
 25 SOR^{10} , $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}\text{-C}_{1-6}\text{-alquila}$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{-CO-C}_{1-6}\text{-alquil-Ar}$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-CO-O-R}^2$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$, alquila contendo um a quatro átomos de carbono,

alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os

5 grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{C-}$), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a

10 qual é não substituída ou então substituída por HCO- , $\text{C}_{1-6}\text{-alcóxi}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-alcóxi}$ carbonila, ou -CO-R^{10} , cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo,

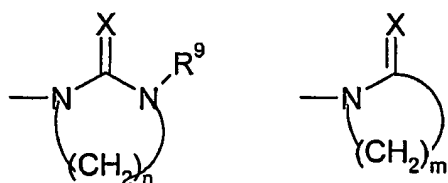
15 OCH_3), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por

20 exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado

25 contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, $\text{Ar-C}_{1-6}\text{-alquil-O-}$, Het-

30 $\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O-}$, Het-CO-Het- , $\text{Het-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2\text{-}$, ou $\text{Ar-C}_{1-6}\text{-alquil-Het-O-}$; ou

R^1 é uma das seguintes fórmulas



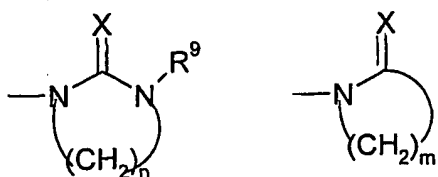
Ou dois R¹ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R² é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, C₁₋₄-alquil-CO- fluoretada, C₃₋₇-cicloalquil-CO-, C₁₋₄-alquil-NHCO-, C₃₋₇-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-alquil-, Ar-C₁₋₄-alquil-CO-, Ar-C₁₋₄-alquil-SO₂-, C₁₋₄-alquil-O-C₁₋₄-alquil- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), ou Ar-C₁₋₄-alquil-NH-CO-;

R³ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF₃), alquenila contendo dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno C₆H₅-C≡C-), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-

alcóxi, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou $-\text{CO-R}^{10}$,
 cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,
 cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
 alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo,
 5 OCH_3), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono,
 cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono
 (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo um a
 quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi
 fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por
 10 exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila contendo um a quatro
 átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a
 quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-
 hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi contendo
 dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado
 15 contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino
 contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que
 cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos
 de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de
 carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar- C_{1-6} -alquil-O-, Het-
 20 C_{1-6} -alquil-O-, Het-CO-Het-, Het- C_{1-6} -alquil- NR^2 -, ou Ar- C_{1-6} -
 alquil-Het-O-; ou

R^3 é uma das seguintes fórmulas



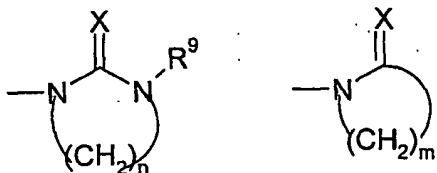
dois R^3 podem formar conjuntamente uma estrutura de
 25 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo
 de N;

R^4 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , COH,
 NR^6R^7 , carbóxi, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$,

$\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} ,
 SOR^{10} , $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}\text{-C}_{1-6}\text{-alquila}$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$,
 $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{-CO-C}_{1-6}\text{-alquil-Ar}$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-}$
 CO-O-R^2 , $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{-}$
5 $\text{alquil-NR}^6\text{R}^7$, alquila contendo um a quatro átomos de
carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de
carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo dois a seis
átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila,
pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos de carbono,
10 em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou
alquinila são em cada caso não substituídos ou então
substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{C-}$), cicloalquila contendo três a sete átomos de
carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de
15 carbono, a qual é não substituída ou então substituída por
 HCO- , $\text{C}_{1-6}\text{-alcóxi}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-alcóxi}$ carbonila, ou $-\text{CO-R}^{10}$,
cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de
carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de
carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por
20 exemplo, OCH_3), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de
carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de
carbono (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo
um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi
fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por
25 exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila contendo um a quatro
átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a
quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-
hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi contendo
dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado
30 contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino
contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que
cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos
de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de

carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

R⁴ é uma das seguintes fórmulas



5 dois R⁴ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R⁵ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰,
 10 NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF₃), alquenila contendo dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos
 15 de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno C₆H₅-C≡C-), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito
 20 átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de
 25 carbono (por exemplo, OCH₃), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH₃), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos

de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila
 contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila
 fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por
 exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etila),
 5 hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono,
 hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de
 carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de
 carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem
 independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi
 10 carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het,
 OAr ou OHet;

cada um de R^6 e R^7 é, independentemente, H, alquila
 contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi alquila
 contendo dois a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo
 15 três a sete átomos de carbono; ou cicloalquilalquila contendo
 quatro a sete átomos de carbono, ou R^6 e R^7 são conjuntamente
 um grupo alquilenos contendo quatro a seis átomos de carbono
 que forma um anel com o átomo de N (por exemplo, piperidinila,
 pirrolidinila);

20 R^8 é H, alquila contendo um a quatro átomos de
 carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de
 carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo três a seis
 átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de
 carbono (por exemplo, propinila, pentenila), em que os grupos
 25 alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em
 cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou
 Het (por exemplo, fenil acetileno $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{C-}$), cicloalquila
 contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila
 contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila
 30 contendo quatro a sete átomos de carbono,
 cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
 hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono,
 hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de

carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, Ar, ou Het;

5 R^9 é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, Ar, Ar-alquila em que a porção alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou Het;

R^{10} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo três a seis
10 átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono (por exemplo, propinila, pentenila), em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $C_6H_5-C\equiv C-$), cicloalquila
15 contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono,
20 hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar, ou Het;

25 Ar é um grupo arila contendo seis a dez átomos de carbono, o qual é não substituído ou então substituído uma ou mais vezes por alquila contendo um a oito átomos de carbono, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, halogênio (F, Cl, Br ou I, preferivelmente F ou Cl), dialquilamino em que
30 cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono, amino, ciano, hidroxila, nitro, alquila halogenada contendo um a oito átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito

átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a oito átomos de carbono, alcenilóxi contendo três a oito átomos de carbono, alquiltio contendo um a oito átomos de carbono, alquilsulfinila contendo um a oito átomos de carbono, 5 alquilsulfonila contendo um a oito átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a oito átomos de carbono, cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de carbono e é opcionalmente substituído, arilóxi em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono (por 10 exemplo, fenila, naftila, bifenila) e é opcionalmente substituído, ariltio em que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono (por exemplo, fenila, naftila, bifenila) e é opcionalmente substituído, cicloalcilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de carbono e é 15 opcionalmente substituído, sulfo, sulfonilamino, acilamido (por exemplo, acetamido), acilóxi (por exemplo, acetóxi), ou as combinações destes;

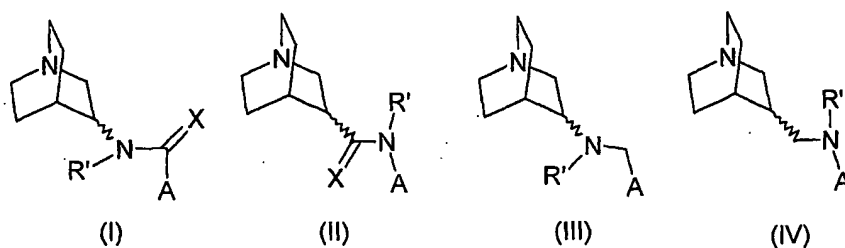
Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, 20 contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o qual é não substituído ou então substituído uma ou mais vezes por halogênio (F, Cl, Br ou I, preferivelmente F ou Cl), arila contendo seis a dez átomos de carbono (por exemplo, fenila, 25 naftila, bifenila) a qual é opcionalmente substituída, alquila contendo um a oito átomos de carbono, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, ciano, trifluorometila, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila contendo três a oito átomos de 30 carbono, amino, monoalquilamino contendo um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes;

Carbo é um grupo carbocíclico parcialmente insaturado contendo cinco a catorze átomos de carbono, o qual é não substituído ou então substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila contendo um a oito átomos de carbono, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi, nitro, ciano, oxo, ou as combinações destes (por exemplo, indanila, tetraidronaftenila, etc.); e

R^{11} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono (por exemplo, propinila, pentenila), em que os grupos alquila, alquila halogenada, alquenila ou alquinil são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $C_6H_5-C\equiv C-$), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, ou Ar;

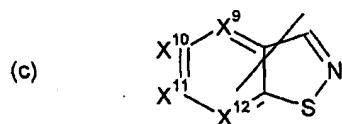
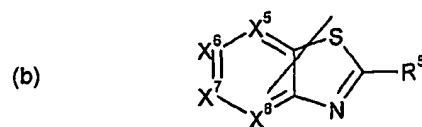
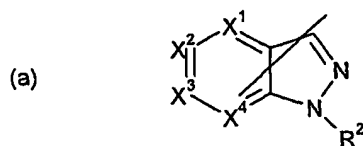
e seus sais ou solvatos (por exemplo, hidratos) ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de seus N-óxidos.

De acordo com um outro aspecto do composto e/ou método da invenção, o composto é selecionado das Fórmulas I, II, III ou IV:

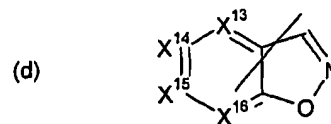


em que

A é



ou



X é O ou S;

5 cada um de X^1 a X^4 é, independentemente, N, CH, CR^1 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV) (por exemplo, cada um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é CH ou CR^1 , e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^1 , X^2 e X^3 é CH ou CR^1 , X^4 é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^1 , X^2 e X^4 é CH ou CR^1 , X^3 é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^1 , X^3 e X^4 é CH ou CR^1 , X^2 é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

15 cada um de X^5 a X^8 é, independentemente, N, CH, CR^3 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV)

20

(por exemplo, cada um de X^5 , X^6 e X^8 é CH ou CR^3 e X^7 é C-, por meio do que o grupo A é unido em sua posição 5 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^5 , X^7 e X^8 é CH ou CR^3 e X^6 é C-, por meio do

5 que o grupo A é unido em sua posição 6 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV));

cada um de X^9 a X^{12} é, independentemente, N, CH, CR^4 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou

10 (IV) (por exemplo, cada um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é CH ou CR^4 , e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^9 , X^{10} e X^{11} é CH ou CR^4 , X^{12} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV),

15 ou cada um de X^9 , X^{10} e X^{12} é CH ou CR^4 , X^{11} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^9 , X^{11} e X^{12} é CH ou CR^4 , X^{10} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

20 cada um de X^{13} a X^{16} é, independentemente, N, CH, CR, ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV) (por exemplo, cada um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é CH ou CR, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das

25 fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), cada um de X^{13} , X^{14} e X^{15} é CH ou CR, X^{16} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^{13} , X^{14} e X^{16} é CH ou CR, X^{15} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I),

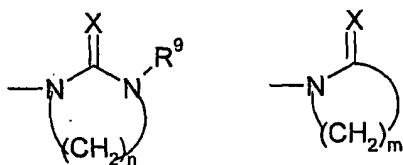
30 (II), (III) ou (IV), ou cada um de X^{13} , X^{15} e X^{16} é CH ou CR, X^{14} é N, e o grupo A é unido na posição 3 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

R' é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, ou cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono;

R é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , carbóxi, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}-\text{C}_{1-6}\text{-alquila}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-CO-O-R}_2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-N}^2-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2(\text{CO-O-R}_2)-\text{NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila que tem dois a seis átomos de carbono, alquinila que tem dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenilacetileno $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{C-}$), cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquenila que tem cinco a oito átomos de carbono que é não substituída ou substituída por HCO- , $\text{C}_{1-6}\text{-alcóxi}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-alcóxi}$ carbonila, ou $-\text{CO-R}^{10}$, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila que tem seis a nove átomos de carbono, alcóxi que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetóxi), alquiltio que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi fluoretado que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-

hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi que tem dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila que tem dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-,

10 contanto que R não seja NH₂; ou
R é de uma das seguintes fórmulas



n varia de 2 a 4;

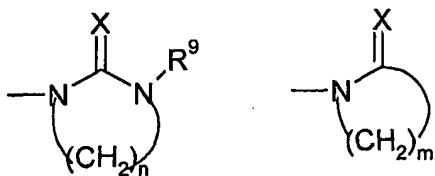
m varia de 3 a 5; ou

dois R podem formar conjuntamente uma estrutura de
15 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R¹ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰,
20 SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono,
25 (alquênica contendo dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquênica ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por

Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $C_6H_5-C\equiv C-$),
 cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono,
 cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a
 qual é não substituída ou então substituída por $HCO-$, C_{1-6} -
 alcóxi, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou $-CO-R^{10}$,
 5 cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,
 cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
 alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo,
 OCH_3), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono,
 10 cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono
 (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo um a
 quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi
 fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por
 exemplo, OCF_3 , $OCHF_2$), hidróxi alquila contendo um a quatro
 15 átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a
 quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-
 hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi contendo
 dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado
 contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino
 20 contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que
 cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos
 de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de
 carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar- C_{1-6} -alquil-O-, Het-
 C_{1-6} -alquil-O-, Het-CO-Het-, Het- C_{1-6} -alquil- NR^2 -, ou Ar- C_{1-6} -
 25 alquil-Het-O-; ou

R^1 é uma das seguintes fórmulas



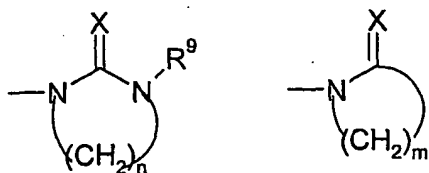
Ou dois R^1 podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^2 é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, C_{1-4} -alquil-CO- fluoretada, C_{3-7} -cicloalquil-CO-, C_{1-4} -alquil-NHCO-, C_{3-7} -cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -alquil-, Ar- C_{1-4} -alquil-CO-, Ar- C_{1-4} -alquil-SO₂-, C_{1-4} -alquil-O- C_{1-4} -alquil- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), ou Ar- C_{1-4} -alquil-NH-CO-;

R^3 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C_{1-6} -alquil-O)₁₋₂- C_{1-6} -alquila, NR²- C_{1-6} -alquil-NR⁶R⁷, NR²- C_{1-6} -alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO- C_{1-6} -alquil-Ar, NR²- C_{1-6} -alquil-CO-O-R², NR²- C_{1-6} -alquil-NR²(CO-O-R²), - C_{1-6} -alquil-NR², -O- C_{1-6} -alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF₃), alquenila contendo dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno C₆H₅-C≡C-), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C_{1-6} -alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH₃), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono,

cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH₃), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF₃, OCHF₂), hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

R³ é uma das seguintes fórmulas

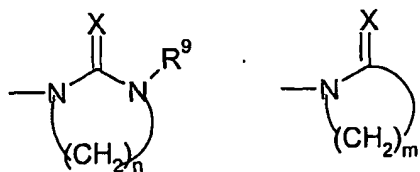


ou dois R³ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R⁴ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de

carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{C-}$), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO- , $\text{C}_{1-6}\text{-alcóxi}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-alcóxi carbonila}$, ou -CO-R^{10} , cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etila), hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O-}$, Het- $\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O-}$, Het-CO-Het-, Het- $\text{C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2\text{-}$, ou Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alquil-Het-O-}$; ou

R^4 é uma das seguintes fórmulas



ou dois R^4 podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^5 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo dois a seis átomos de carbono (por exemplo, etinila, propinila, pentenila), alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $C_6H_5-C\equiv C-$), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por $HCO-$, C_{1-6} -alcóxi, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou $-CO-R^{10}$, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropil metóxi), alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, SCH_3), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , $OCHF_2$), hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etila),

hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem
 5 independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr ou OHet;

cada um de R^6 e R^7 é, independentemente, H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxialquila
 10 contendo dois a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono; ou cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, ou R^6 e R^7 são conjuntamente um grupo alquilenos contendo quatro a seis átomos de carbono que forma um anel com o átomo de N (por exemplo, piperidinila,
 15 pirrolidinila);

R^8 é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de
 20 carbono (por exemplo, propinila, pentenila), em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $C_6H_5-C\equiv C-$), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila
 25 contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de
 30 carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, Ar, ou Het;

R^9 é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, Ar, Ar-alquila em que a porção alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou Het;

R^{10} é alquila contendo um a quatro átomos de
 5 carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de
 carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo três a seis
 átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de
 carbono (por exemplo, propinila, pentenila), em que os grupos
 alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em
 10 cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou
 Het (por exemplo, fenil acetileno $C_6H_5-C\equiv C-$), cicloalquila
 contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila
 contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila
 contendo quatro a sete átomos de carbono,
 15 cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
 hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono,
 hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de
 carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de
 carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem
 20 independentemente um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 ,
 Ar, ou Het;

Ar é um grupo arila contendo seis a dez átomos de
 carbono, o qual é não substituído ou então substituído uma ou
 mais vezes por alquila contendo um a oito átomos de carbono,
 25 alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, halogênio (F,
 Cl, Br ou I, preferivelmente F ou Cl), dialquilamino em que
 cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de carbono,
 amino, ciano, hidroxila, nitro, alquila halogenada contendo
 um a oito átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a
 30 oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito
 átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a oito átomos
 de carbono, alcenilóxi contendo três a oito átomos de
 carbono, alquiltio contendo um a oito átomos de carbono,

alquilsulfinila contendo um a oito átomos de carbono,
 alquilsulfonila contendo um a oito átomos de carbono,
 monoalquilamino contendo um a oito átomos de carbono,
 cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete
 5 átomos de carbono e é opcionalmente substituído, arilóxi em
 que a porção arila contém seis a dez átomos de carbono (por
 exemplo, fenila, naftila, bifenila) e é opcionalmente
 substituído, ariltio em que a porção arila contém seis a dez
 átomos de carbono (por exemplo, fenila, naftila, bifenila) e
 10 é opcionalmente substituído, cicloalcilóxi em que o grupo
 cicloalquila tem três a sete átomos de carbono e é
 opcionalmente substituído, sulfo, sulfonilamino, acilamido
 (por exemplo, acetamido), acilóxi (por exemplo, acetóxi), ou
 as combinações destes;

15 Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente
 saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado,
 contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um
 átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o qual é não
 substituído ou então substituído uma ou mais vezes por
 20 halogênio (F, Cl, Br ou I, preferivelmente F ou Cl), arila
 contendo seis a dez átomos de carbono (por exemplo, fenila,
 naftila, bifenila) a qual é opcionalmente substituída,
 alquila contendo um a oito átomos de carbono, alcóxi contendo
 um a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a
 25 sete átomos de carbono, ciano, trifluorometila, nitro, oxo,
 OH, alcóxi carbonil alquila contendo três a oito átomos de
 carbono, amino, monoalquilamino contendo um a oito átomos de
 carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a
 oito átomos de carbono, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou
 30 as combinações destes;

Carbo é um grupo carbocíclico parcialmente
 insaturado contendo cinco a catorze átomos de carbono, o qual
 é não substituído ou então substituído uma ou mais vezes por

halogênio, alquila contendo um a oito átomos de carbono, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi, nitro, ciano, oxo, ou as combinações destes (por exemplo, indanila, tetraidronaftenila, etc.); e

5 R^{11} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, CF_3), alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono (por exemplo, propinila, pentenila), em que os grupos
 10 alquila, alquila halogenada, alquenila ou alquinil são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het (por exemplo, fenil acetileno $C_6H_5-C\equiv C-$), cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila
 15 contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de
 20 carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, ou Ar;

e seus sais ou solvatos (por exemplo, hidratos) ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos de seus
 25 sais farmaceuticamente aceitáveis, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de seus N-óxidos;

contanto que o grupo 1-azabíciclo esteja na forma de um sal de amônio quaternário da sub-fórmula:



em que Z é alquila que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, metila, etila, propila), alquila halogenada que tem

um a quatro átomos de carbono (por exemplo, clorometila, cloroetila), cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetila), ou arilalquila que tem sete a dezesseis átomos de carbono (por exemplo, benzila), e o ânion A é, por exemplo, iodeto, brometo, cloreto, triflato, tosilato, ou mesilato.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, o composto é selecionado das fórmulas I-IV, em que:

10 R2, se estiver presente, é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, C1-4-alquil-CO- fluoretada, C3-7-cicloalquil-CO-,
15 C1-4-alquil-NH-CO-, C3-7-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C1-4-alquila-, Ar-C1-4-alquil-CO-, Ar-C1-4-alquil-SO2-, C1-4-alquil-O-C1-4-alquila- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), ou Ar-C1-4-alquil-NH-CO-; e

Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo 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, arila que tem seis a dez átomos de carbono que é opcionalmente substituída,
25 alquila que tem um a oito átomos de carbono, alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado que tem um a oito átomos de carbono, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito

átomos de carbono, ciano, alquila halogenada que tem um a
oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil
alquila que tem três a oito átomos de carbono, amino,
monoalquilamino que tem um a oito átomos de carbono,
5 dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos
de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidinil etila, ou as combinações
destes.

Nas fórmulas I-IV, o grupo A, por exemplo, um grupo
indazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila,
10 benzisoxazolila, pirazolo[3,4-b]piridinila, pirazolo[4,3-
c]piridinila, ou isotiazolo[5,4-b]piridinila, pode ser unido
ao restante da estrutura através de algum ponto de ligação
apropriado.

Na fórmula I, quando A é um grupo indazolila da
15 sub-fórmula (a), ele é unido preferivelmente ao restante do
composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente
através da posição 3. Quando A é um grupo benzotiazolila da
sub-fórmula (b), ele é unido preferivelmente ao restante do
composto através de sua posição 4 ou 7. Quando A é um grupo
20 da benzoisotiazolila da sub-fórmula (c), ele é unido
preferivelmente ao restante do composto através da sua
posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3.
Quando A é um grupo benzisoxazolila da sub-fórmula (d), ele é
unido preferivelmente ao restante do composto através da sua
25 posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3.

Analogamente, na fórmula II, quando A é um grupo
indazolila da sub-fórmula (a), ele é unido preferivelmente ao
restante do composto através da sua posição 3, 4 ou 7,
particularmente através da posição 3. Quando A é um grupo
30 benzotiazolila da sub-fórmula (b), ele é unido
preferivelmente ao restante do composto através de sua
posição 4 ou 7. Quando A é um grupo benzoisotiazolila da sub-
fórmula (c), ele é unido preferivelmente ao restante do

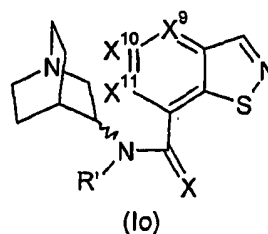
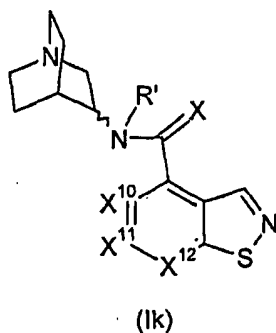
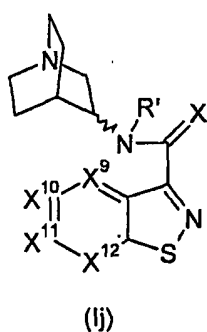
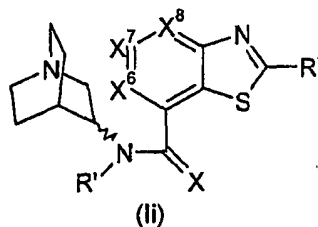
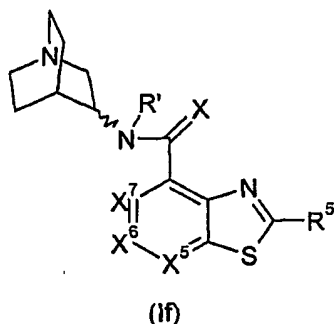
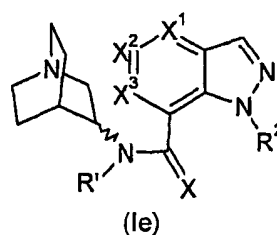
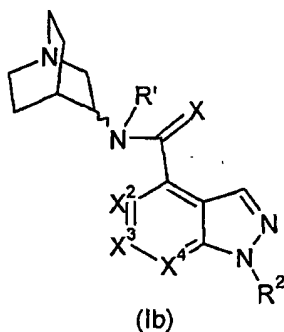
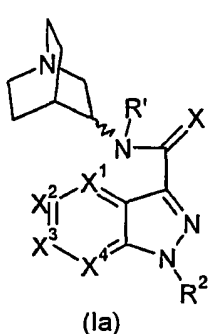
composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3. Quando A é um grupo benzisoxazolila da sub-fórmula (d), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente
5 através da posição 3.

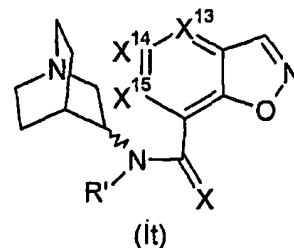
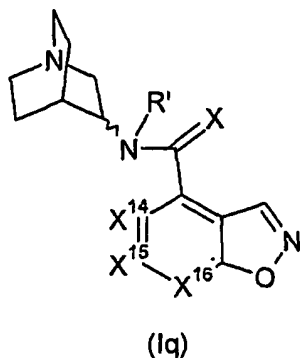
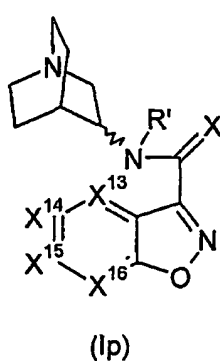
Além disso, na fórmula III, quando A é um grupo indazolila da sub-fórmula (a), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3. Quando A é um grupo
10 benzotiazolila da sub-fórmula (b), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através de sua posição 4 ou 7. Quando A é um grupo benzoisotiazolila da sub-fórmula (c), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente
15 através da posição 3. Quando A é um grupo benzisoxazolila da sub-fórmula (d), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3.

Adicionalmente, na fórmula IV, quando A é um grupo
20 indazolila da sub-fórmula (a), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3. Quando A é um grupo benzotiazolila da sub-fórmula (b), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através de sua
25 posição 4 ou 7. Quando A é um grupo benzoisotiazolila da sub-fórmula (c), ele é unido preferivelmente ao restante do composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3. Quando A é um grupo benzisoxazolila da sub-fórmula (d), ele é unido preferivelmente ao restante do
30 composto através da sua posição 3, 4 ou 7, particularmente através da posição 3.

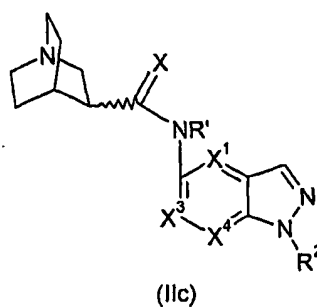
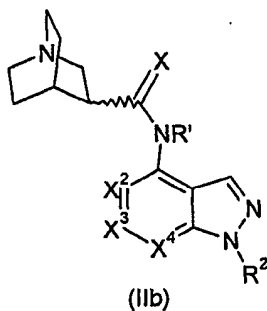
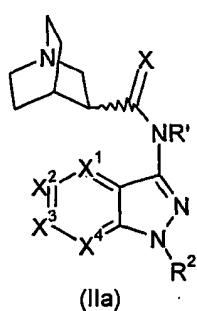
As seguintes sub-fórmulas ilustram algumas das ligações preferidas entre os grupos A, por exemplo, indazol,

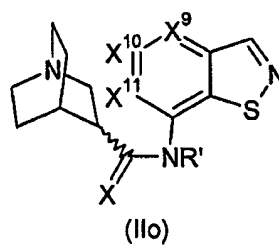
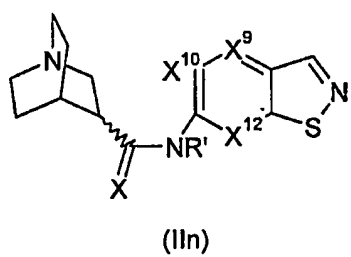
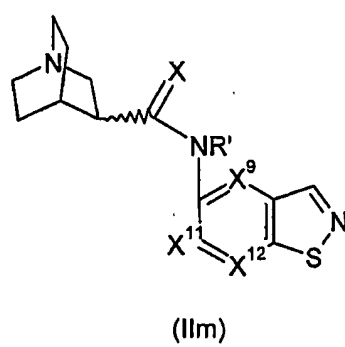
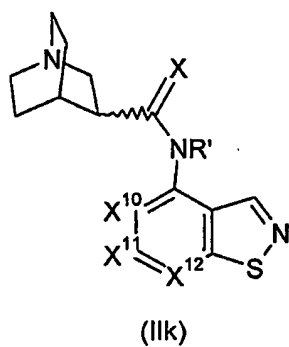
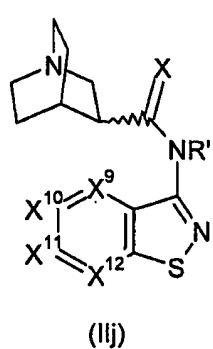
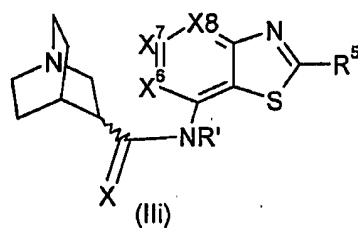
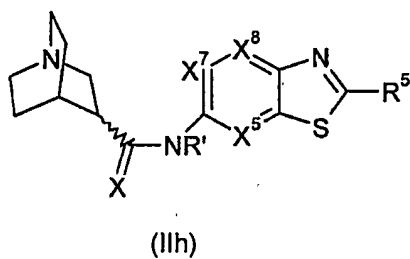
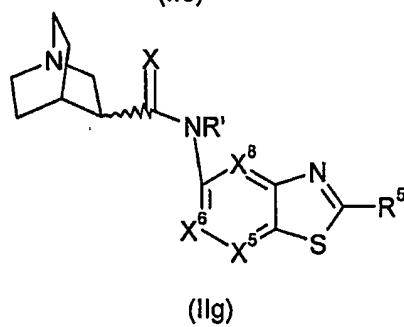
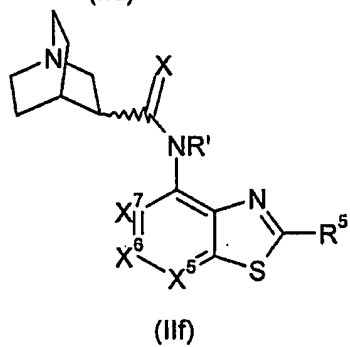
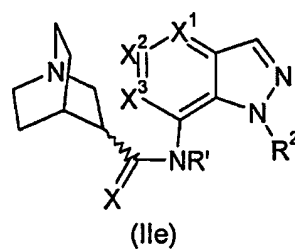
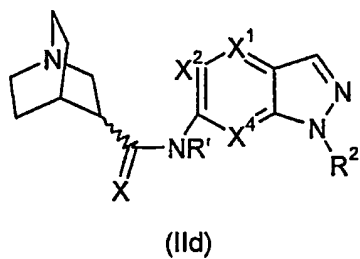
benzothiazol, benzoisotiazol, benzisoxazol, pirazolo[3,4-b]piridinila, pirazolo[3,4-c]piridina, pirazolo[4,3-c]piridinila, e isotiazolo[5,4-b]piridinila, e o restante da estrutura para a fórmula I. Em cada uma das seguintes sub-
 5 fórmulas, o substituinte R, R¹, R³ e/ou R⁴ está geralmente presente uma, duas ou três vezes, preferivelmente uma ou duas vezes, e com maior preferência uma vez.

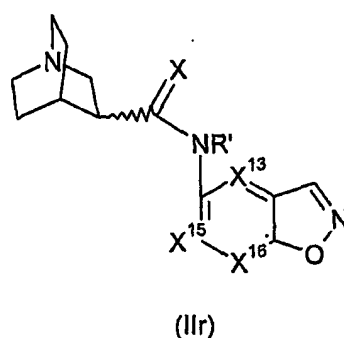
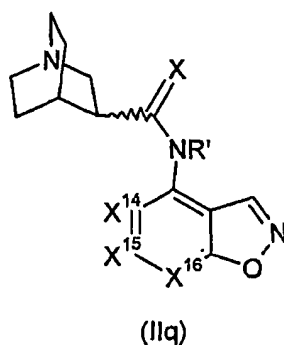
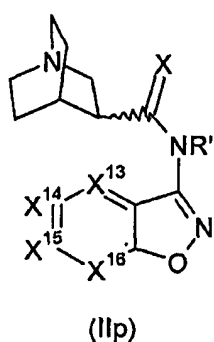
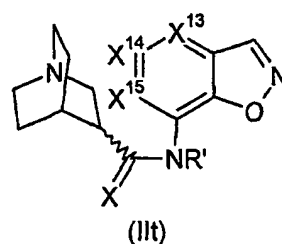
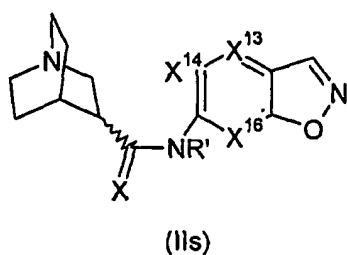




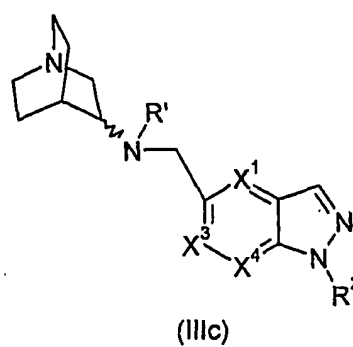
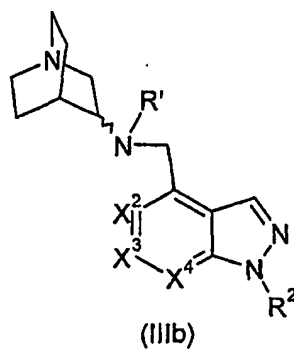
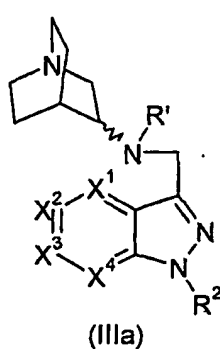
As seguintes sub-fórmulas ilustram algumas das ligações preferidas entre os grupos A, por exemplo, indazol, benzothiazol, benzoisotiazol, benzisoxazol, pirazolo[3,4-b]piridinila, pirazolo[3,4-c]piridina, pirazolo[4,3-c]piridinila, e isotiazolo[5,4-b]piridinila, e o restante da estrutura para a fórmula II. Em cada uma das seguintes sub-fórmulas, o substituinte R, R¹, R³ e/ou R⁴ está geralmente presente uma, duas ou três vezes, preferivelmente uma ou duas vezes, e com maior preferência uma vez.

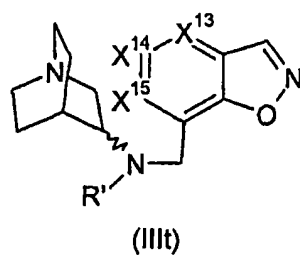
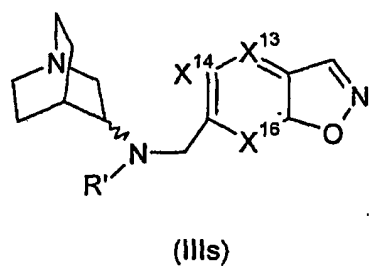
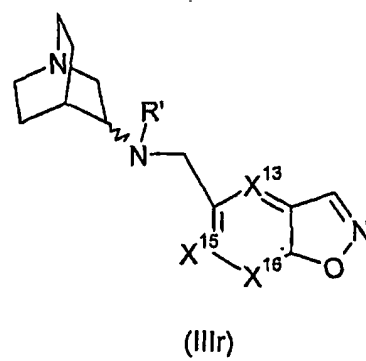
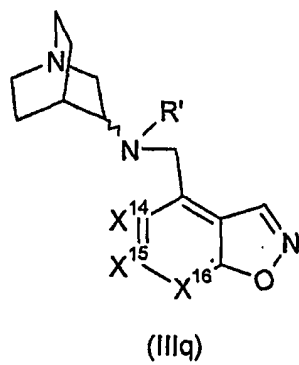
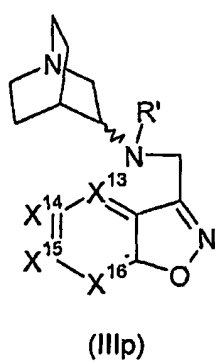
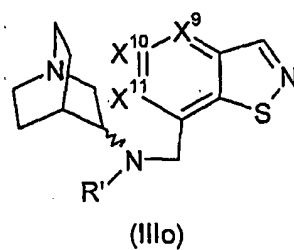
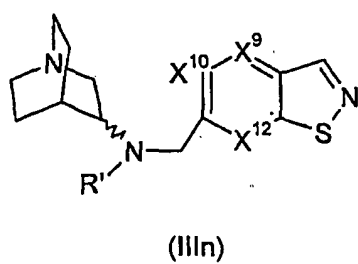
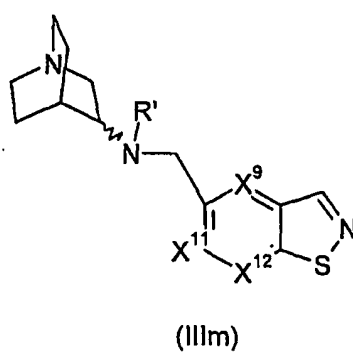
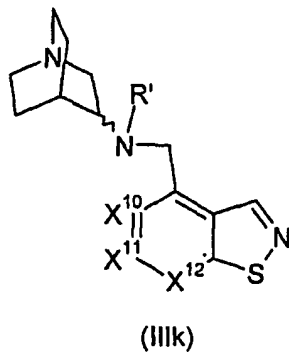
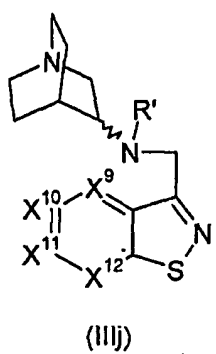
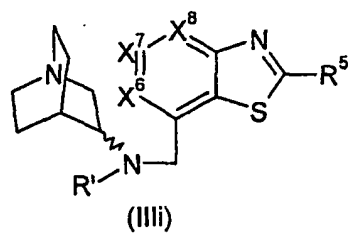
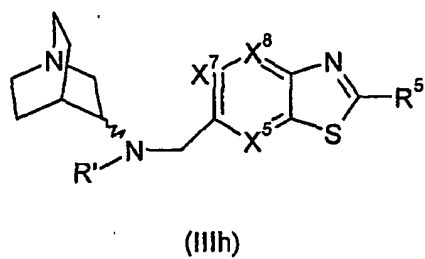




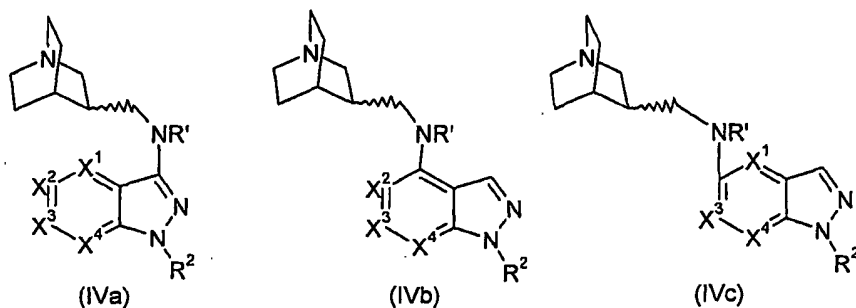


As seguintes sub-fórmulas ilustram algumas das ligações preferidas entre os grupos A, por exemplo, indazol, benzothiazol, benzoisotiazol, benzisoxazol, pirazolo[3,4-b]piridinila, pirazolo[3,4-c]piridina, pirazolo[4,3-c]piridinila, e isotiazolo[5,4-b]piridinila, e o restante da estrutura para a fórmula III. Em cada uma das seguintes sub-fórmulas, o substituinte R, R¹, R³ e/ou R⁴ está geralmente presente uma, duas ou três vezes, preferivelmente uma ou duas vezes, e com maior preferência uma vez.

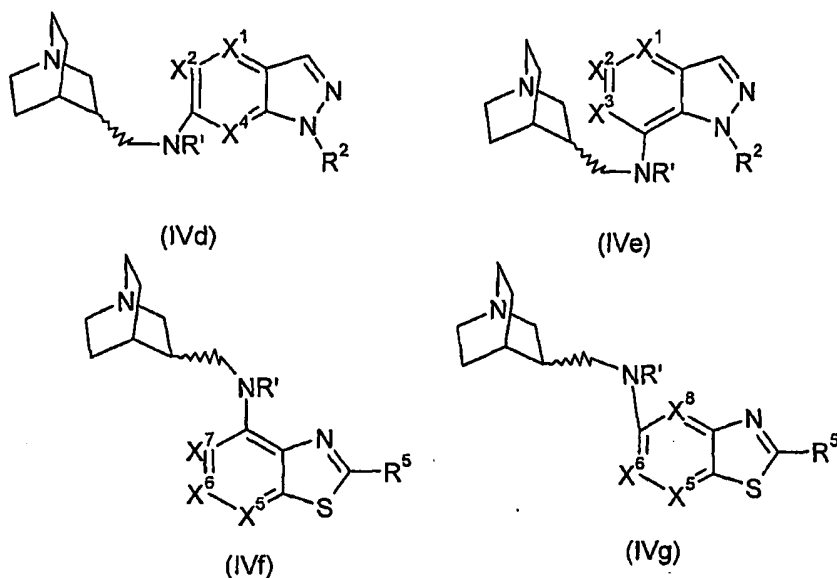


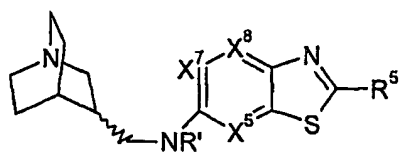


As seguintes sub-fórmulas ilustram algumas das ligações preferidas entre os grupos A, por exemplo, indazol, benzothiazol, benzoisotiazol, benzisoxazol, pirazolo[3,4-b]piridinila, pirazolo[3,4-c]piridina, pirazolo[4,3-c]piridinila, e isotiazolo[5,4-b]piridinila, e o restante da estrutura para a fórmula IV. Em cada uma das seguintes sub-fórmulas, o substituinte R, R¹, R³ e/ou R⁴ está geralmente presente uma, duas ou três vezes, preferivelmente uma ou duas vezes, e com maior preferência uma vez.

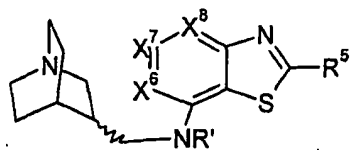


10

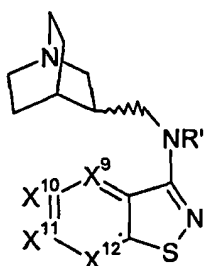




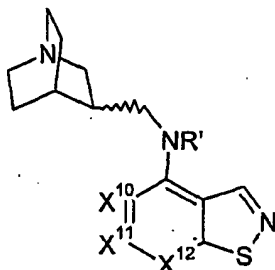
(IVh)



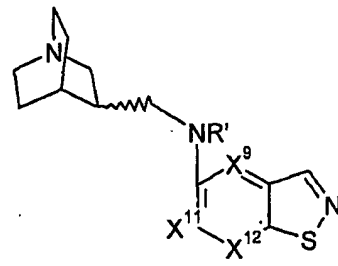
(IVi)



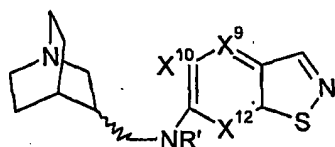
(IVj)



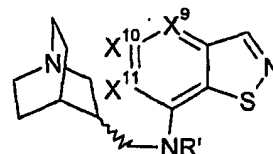
(IVk)



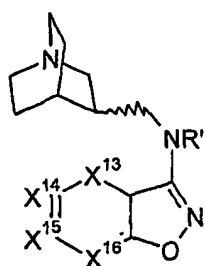
(IVm)



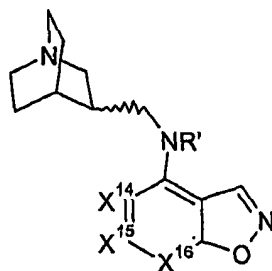
(IVn)



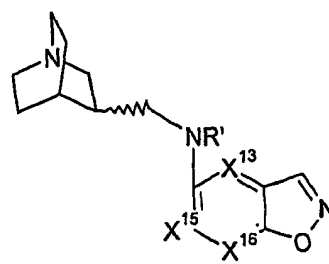
(IVo)



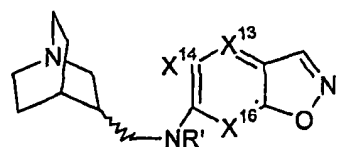
(IVp)



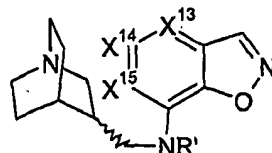
(IVq)



(IVr)



(IVs)



(IVt)

Em todos os casos, X é preferivelmente O.

Em todos os casos, R' é preferivelmente H, ciclopropil metila ou CH₃, particularmente H.

Alquila, por toda parte, refere-se a um radical hidrocarboneto alifático de cadeia linear ou de cadeia ramificada que tem um a oito átomos de carbono, e preferivelmente um a quatro átomos de carbono. Os grupos
 5 alquila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila e ter-butila.

Alquenila, por toda parte, refere-se a um radical hidrocarboneto alifático de cadeia linear ou de cadeia
 10 ramificada que tem preferivelmente dois a seis átomos de carbono. Os grupos alquenila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, etenila, propenila, butenila e pentenila.

Alquinila, por toda parte, refere-se um radical
 15 hidrocarboneto alifático de cadeia linear ou de cadeia ramificada que tem preferivelmente dois a seis átomos de carbono. Os grupos alquinila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, etino, propino, butino, etc.

Alcóxi refere-se a grupos do alquil-O- em que a
 20 porção alquila tem um a oito átomos de carbono, preferivelmente um a quatro átomos de carbono. Os grupos alcóxi apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, isobutóxi e sec-butóxi.

Alcóxi alquila refere-se a grupos alquil-O-alquil-
 25 em que cada porção alquila tem independentemente um a oito átomos de carbono, preferivelmente um a quatro átomos de carbono. Os grupos alcóxi alquila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, metóxi metila, etóxi metila e metóxi etila.

30 Alquiltio refere-se aos grupos alquil-S- em que a porção alquila tem preferivelmente um a quatro átomos de carbono. Os grupos alquiltio apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, metiltio e etiltio.

Cicloalquila refere-se a um radical hidrocarboneto saturado cíclico, bicíclico ou tricíclico do saturado que tem três a sete átomos de carbono. Os grupos cicloalquila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, 5 ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. Outros grupos cicloalquila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, espiropentila, biciclo[2.1.0]pentila e biciclo[3.1.0]hexila.

Cicloalcóxi refere-se aos grupos cicloalquil-O- em 10 que a porção cicloalquila é preferivelmente um radical hidrocarboneto saturado cíclico, bicíclico ou tricíclico que tem três a sete átomos de carbono.

Os grupos cicloalquilalquila contêm quatro a sete átomos de carbono. Os grupos cicloalquilalquila apropriados 15 incluem, mas sem ficar a eles limitados, por exemplo, ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila e ciclopentilmetila.

Os grupos cicloalquilalcóxi contêm quatro a sete átomos de carbono. Os grupos cicloalquilalcóxi apropriados 20 incluem, mas sem ficar a eles limitados, por exemplo, ciclopropil metilóxi, ciclopropil etilóxi, ciclobutil metilóxi e ciclopentil metilóxi.

As estruturas cicloalquila e cicloalquilalquila podem ser substituídas, por exemplo, por C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, hidroxila, amino, monoalquilamino que tem um a quatro 25 átomos de carbono, e/ou dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono.

Arila, como um grupo ou um substituinte per se ou como parte de um grupo ou de um substituinte (por exemplo, 30 Ar, OAr, Ar-C₁₋₆-alquil-O- ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-), 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, mas sem

ficar a eles limitados, 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, hidróxi alquila, hidróxi alcóxi, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila, alquiltio, alquil sulfinila, alquil sulfonila, fenóxi e acilóxi (por exemplo, acetóxi).

Os grupos heterocíclicos (por exemplo, as porções Het de Het, OHet, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het- e Het-C₁₋₆-alquil-NR²) referem-se a grupos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados e totalmente insaturados que têm um, dois ou três anéis e um número total de cinco a dez átomos em que pelo menos um dos átomos de anel são um átomo de N, O ou S. Preferivelmente, o grupo heterocíclico contém um a três átomos de hetero-anel selecionados de N, O e S. Os grupos heterocíclicos saturados e parcialmente saturados incluem, mas sem ficar a eles limitados, diidropiranila, tetraidropiranila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, isoxazolinila, e outros ainda. Os grupos heteroarila apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, furila, tienila, tiazolila, oxazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, naftiridinila, e outros ainda. Outros exemplos de grupos heterocíclicos apropriados incluem 2-furila, 3-furila, 2-quinolinila, 1,3-benzodioxila, 2-tienila, 3-tienila, 1,3-tiazoli-2-ila, 1,3-oxazol-2-ila, pirrolidin-1-ila, 6-pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, 6-piperazin-1-ila, morfolin-4-ila, 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,

tetraidro-2H-piran-4-ila, 3,6-diidro-2H-piran-4-ila, 5-indolila, 1,5-benzoxepin-8-ila, 3-piridila, 6-coumarinila, 5-benzofuranila, 2-isoimidazol-4-ila, 3-pirazolila, e 3-carbazolila, hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-(1H)-ila, 5 octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ila, e 1,4-diazepan-1-ila.

Os grupos heterocíclicos também incluem grupos azabíclico e oxazabíclico substituídos e não-substituídos, por exemplo, 2,5-diazabíclico[2.2.1]hept-2-ila, metil-2,5-
10 diazabíclico[2.2.1]hept-2-ila, trifluoroetil-2,5-diazabíclico[2.2.1]hept-2-ila, 2-oxa-5-azabíclico[2.2.1]hept-ila, 5-metil-2,5-diazabíclico[2.2.1]hept-2-ila, 1,4-diazabíclico[3.2.2]non-4-ila, 5-metil-2,5-diazabíclico[2.2.2]oct-2-ila, 8-metil-3,8-
15 diazabíclico[3.2.1]oct-3-ila, 5-ciclopropil-2,5-diazabíclico[2.2.1]hept-2-ila, e 5-(ciclopropilacarbonil)-2,5-diazabíclico[2.2.1]hept-2-ila.

Os grupos heterocíclicos substituídos referem-se aos grupos heterocíclicos descritos acima, os quais são
20 substituídos em um ou mais locais, por exemplo, por halogênio, arilo, alquila, alcóxi, ciano, trifluorometila, nitro, oxo, amino, alquilamino e/ou dialquilamino. Os grupos heterocíclicos substituídos apropriados incluem 2-metilpiperazin-1-ila, 3-metilpiperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 3,4-dimetilpiperazin-1-ila, 4-metil-
25 1,4-diazepan-1-ila, 3-metoxipirrolidin-1-ila, 1-metilpirrolidin-3-ila, 1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-ila, 3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-ila, 6-cloroisotiazolo[5,4-b]piridinila, 4-(ciclopropilacarbonil)piperazin-1-ila, e 1-
30 (ciclopropilacarbonil)octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ila.

Os radicais substituídos, em cada caso, são substituídos uma ou mais vezes, e têm preferivelmente um a

três substituintes, especialmente um a dois substituintes, dos substituintes exemplificados. Esses substituintes são em cada caso selecionados independentemente. Desse modo, os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Os radicais
5 halogenados, tais como alquilas halogenadas, são preferivelmente fluoretados e incluem, mas sem ficar a eles limitados, radicais perhalo, tal como trifluorometila.

De acordo com um outro aspecto do composto e/ou do método da invenção, R não é NH_2 ou NHCH_3 . De acordo com um
10 aspecto mais adicional da invenção, R não é NH_2 , NHCH_3 , ou $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. De acordo com um aspecto adicional da invenção, R não é NH_2 , monoalquilamino, ou dialquilamino.

De acordo com um aspecto do composto e/ou do método da invenção, R^2 é Het-NH-CO-. De acordo com um outro aspecto
15 do composto e/ou do método da invenção, quando R^2 é Het-NH-CO-, o grupo Het é preferivelmente um grupo azabíciclo, por exemplo, 1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ila.

De acordo com um aspecto do composto e/ou do método da invenção, Het é substituído por cicloalquilalquila que tem
20 quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilametil). De acordo com um outro aspecto do composto e/ou do método da invenção, quando Het é substituído por cicloalquilalquila, a porção cicloalquila tem preferivelmente três a cinco átomos de carbono (por exemplo,
25 ciclopropila), e a porção alquila tem preferivelmente um a dois átomos de carbono. Adicionalmente, o grupo Het é preferivelmente um grupo azabíciclo, por exemplo, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]hept-2-ila.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou
30 do método da invenção, Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, e que é

substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono
 5 (por exemplo, ciclopropil metilóxi), cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropil metila), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tais como trifluoroetila e
 10 trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, ou
 15 (alquila)amino halogenado que tem um a oito átomos de carbono.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, o composto é selecionado das fórmulas I-IV em que pelo menos um grupo R, R^1 , R^3 , R^4 e R^5 é Het ou
 20 OHet em que o grupo de Het é selecionado, em cada caso substituído ou não substituído, de azabibiciclooctila (por exemplo, 1-azabibiciclo[2.2.2]oct-3-ila), oxa-azabibicicloheptila (por exemplo, 2-oxa-5-azabibiciclo[2.2.1]heptila), diazabibicicloheptila (por exemplo, 2,5-
 25 diazabibiciclo[2.2.1]hept-2-ila, 5-metil-2,5-diazabibiciclo[2.2.1]hept-2-ila, trifluoroetil-2,5-diazabibiciclo[2.2.1]hept-2-ila, e 5-(ciclopropilacarbonil)-2,5-diazabibiciclo[2.2.1]hept-2-ila), diazabibiciclononila (por exemplo, 1,4-diazabibiciclo[3.2.2]non-4-ila),
 30 diazabibiciclooctila (por exemplo, 5-metil-2,5-diazabibiciclo[2.2.2]oct-2-ila e 8-metil-3,8-diazabibiciclo[3.2.1]oct-3-ila), pirazolila, diidroimidazolila, 1,4-diazepanila (por exemplo, 1,4-diazepan-1-ila e 4-metil-

1,4-diazepan-1-ila), hexaidropirrolopirazinila (por exemplo, hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ila), e octaidropirrolopiridinila (por exemplo, 1-(ciclopropilacarbonil)-octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ila).

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N; pelo menos um de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 é N; pelo menos um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é N; e/ou pelo menos um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é N. De acordo com uma realização adicional deste aspecto da invenção, pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N, e um ou dois dos X^1 - X^4 restantes são CR^1 . De acordo com uma realização adicional deste aspecto da invenção, pelo menos um de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 é N, e um ou dois dos X^5 - X^8 restantes são CR^3 . De acordo com uma realização adicional deste aspecto da invenção, pelo menos um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é N, e um ou dois dos X^9 - X^{12} restantes são CR^4 . De acordo com uma realização adicional deste aspecto da invenção, pelo menos um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é N, e um ou dois dos X^{13} - X^{16} restantes são CR.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, X^4 é N e cada um de X^1 , X^2 e X^3 é CH ou CR^1 . De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, X^3 é N e cada um de X^1 , X^2 e X^4 é CH ou CR^1 .

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, X^{12} é N e cada um de X^9 , X^{10} e X^{11} é CH ou CR^4 .

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, e que é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi

halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com
 5 exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tais como trifluorometila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem
 10 um a oito átomos de carbono, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, ou (alquila)amino halogenado que tem um a oito átomos de carbono.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou
 15 do método da invenção, Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado e é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete
 20 átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tais como trifluoroetila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por
 25 exemplo, CH_3OCH_2), alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, ou (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de carbono.

30 De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo

menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, o qual é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi) alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tais como trifluoroetila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), ou alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, Het é um grupo heterocíclico totalmente saturado, o qual é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalquilalcóxi que têm quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tais como trifluoroetila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), ou alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (a) que tem pelo menos um substituinte R^1 que é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, tem cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, e o qual é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono,

cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono tais
5 como trifluoroetila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, ou
10 (alquila)amino halogenado que tem um a oito átomos de C.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (a) que tem pelo menos um substituinte R^1 que é um grupo heterocíclico totalmente saturado que é substituído, em que pelo menos um dos
15 substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que têm três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que têm quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo,
20 alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono tais como trifluoroetila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), ou alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono.

25 De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (c) que tem pelo menos um substituinte R^4 que é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, e tem cinco a dez átomos de anel em que pelo
30 menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, e o qual é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono,

cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono tais
 5 como trifluoroetila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), alquil(alquila halogenada)amino, em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, ou
 10 (alquila)amino halogenado que tem um a oito átomos de carbono.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (c) que tem pelo menos um substituinte R^4 que é um grupo heterocíclico totalmente
 15 saturado que é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que têm três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que têm quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), o
 20 alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono tais como trifluoroetila e trifluoropropila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_3OCH_2), ou alquil(alquila
 25 halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (d) que tem pelo menos um substituinte R que é OH, $\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}\text{-C}_{1-6}\text{-alquila}$, -
 30 $\text{O-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetóxi), alcóxi

fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem dois a
 5 quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, OAr , OHet , Carbo-O , Ar-C_{1-6} -alquil-O-, Het-C_{1-6} -alquil-O-, ou Ar-C_{1-6} -alquil-Het-O-.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (d) que tem pelo menos
 10 um substituinte de R que é OH, $\text{O-(C}_{1-6}\text{-alquil-O)}_{1-2}\text{-C}_{1-6}$ -alquila, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi que têm três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que têm quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetóxi), alcóxi fluoretado
 15 contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alcóxi que têm dois a quatro átomos de carbono, ou hidróxi alcóxi fluoretado.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (d) que tem pelo menos
 20 um substituinte de R que é OH, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alcóxi que têm dois a quatro átomos de carbono, ou hidróxi alcóxi fluoretado.

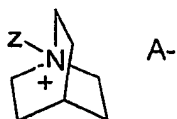
25 De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (a) que tem pelo menos um substituinte R^1 que é diidroimidazolila.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (a) que tem pelo menos
 30 um substituinte R^1 que é Het com exceção de tiazolila, e em que R^2 é alquila que tem dois a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono,

cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, C₁₋₄-alquil-CO- fluoretada, C₃₋₇-cicloalquil-CO-, C₁₋₄-alquil-NH-CO-, C₃₋₇-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-alquil-, Ar-C₁₋₄-alquil-CO-, Ar-C₁₋₄-alquil-SO₂-, C₁₋₄-alquil-O-C₁₋₄-alquil- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), ou Ar-C₁₋₄-alquil-NH-CO-.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, A é da fórmula (c) que tem pelo menos um substituinte R⁴ que é imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), pirrolila, pirazolila, C₁₋₈-alquil-pirazolila (por exemplo, 3-metil-1H-pirazol-1-ila, 5-metil-1H-pirazol-1-ila), oxa-azabicycloheptila (por exemplo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptila), diazabicycloheptila (por exemplo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ila), C₁₋₈-alquil-diazabicycloheptila (por exemplo, 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ila), C₁₋₈-alquil-diazabicycloheptila halogenada (por exemplo trifluoroetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ila, piperidinila substituída por amino, monoalquilamino(C₁₋₈-alquil-NH-), ou dialquilamino((C₁₋₈-alquil)₂N-) (por exemplo, (4-dimetilamino)piperidin-1-ila), ou pirrolidinila substituída por hidróxi, alcóxi halogenado, cicloalquilalcóxi, amino, monoalquilamino (C₁₋₈-alquil-NH-), dialquilamino ((C₁₋₈-alquil)₂N-, alcóxi alquila, ou alquil(alquila fluoretada)amino fluorinated (por exemplo, 3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-ila, 3-(hidróxi)pirrolidin-1-ila (tal como 3-(3R)-hidroxipirrolidin-1-ila, 3-(3S)-hidroxipirrolidin-1-ila), 3-(difluorometóxi)pirrolidin-1-ila), 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ila (tal como 3-(3S)-(dimetilamino)pirrolidin-1-ila, 3-(3R)-(dimetilamino)pirrolidin-1-ila), 3-metilaminopirrolidin-1-ila, 3-(metoximetil)pirrolidin-1-ila, e 3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-ila).

De acordo com um aspecto adicional da invenção, o composto é das fórmulas I a IV, mas o grupo 1-azabíciclo está na forma de um sal de amônio quaternário da sub-fórmula:



em que Z é alquila que têm um a quatro átomos de carbono (por exemplo, metila, etila, propila), alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono (por exemplo, clorometila, cloroetila), cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetila), ou arilalquila contendo sete a dezesseis átomos de carbono (por exemplo, benzila), e o ânion A é, por exemplo, iodeto, brometo, cloreto, triflato, tosilato, ou mesilato. Nesta realização, o grupo A é preferivelmente da fórmula (a) ou (c). Além disso, cada um de X^1 a X^4 é, preferivelmente, CH ou CR^1 , e cada um de X^9 a X^{12} é, preferivelmente, CH ou CR^4 .

De acordo com um aspecto adicional da invenção, o composto é selecionado da fórmula Ip de acordo com os seguintes subgêneros:

(i) X_{13} - X_{16} são independentemente CH ou o CR em que pelo menos um de X_{13} - X_{16} é um outro que não CH;

X é O;

R' é H, alquila (por exemplo, CH_3 ou C_2H_5 , particularmente CH_3) ou cicloalquilalquila (por exemplo, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila ou ciclopropiletila, particularmente ciclopropilmetila); e

pelo menos um R é alcóxi (por exemplo, OCH_3) ou Het (por exemplo, 3-metóxi-pirrolidin-1-ila [tal como (3R)-3-metoxipirrolidin-1-ila, (3S)-3-metoxipirrolidin-1-il].

De acordo com um aspecto adicional da invenção, o composto é selecionado da fórmula Ia ou Ij de acordo com os seguintes subgêneros:

(i) X é O;

5 um de X^1-X^4 é N ou um de X^9-X^{12} é N e o outro de X^1-X^4 ou de X^9-X^{12} é CH, CR^1 ou CR^4 ;

R' é H, alquila (por exemplo, CH_3 ou C_2H_5 , particularmente CH_3) ou cicloalquilalquila (por exemplo, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila ou
10 ciclopropil etila, particularmente ciclopropilmetila);

R^2 é H; e

R^1 e R^4 são selecionados independentemente de H, halogênio (por exemplo, Cl ou F), Ar (por exemplo, fenila) ou Het (por exemplo, 3-dimetilaminopirrolidin-1-ila).

15 De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, o composto é selecionado dos seguintes subgêneros:

(a) um composto de acordo com a fórmula I em que pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N;

20 (b) um composto de acordo com a fórmula Ia em que pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N;

(c) um composto de acordo com a fórmula Ij em que pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N;

(d) um composto de acordo com a fórmula I em que
25 pelo menos um de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 é N;

(e) um composto de acordo com a fórmula I em que pelo menos um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é N;

(f) um composto de acordo com a fórmula I em que pelo menos um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é N;

30 (g) um composto de acordo com a fórmula I em que pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N, e um ou dois dos X^1-X^4 restantes são CR^1 ;

(h) um composto de acordo com a fórmula Ia em que pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N, e um ou dois dos X^1 - X^4 restantes são CR^1 ;

5 (i) um composto de acordo com a fórmula Ij em que pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N, e um ou dois dos X^1 - X^4 restantes são CR^1 ;

(j) um composto de acordo com a fórmula I em que pelo menos um de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 é N, e um ou dois dos X^5 - X^8 restantes são CR^3 ;

10 (k) um composto de acordo com a fórmula I em que pelo menos um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é N, e um ou dois dos X^9 - X^{12} restantes são CR^4 ;

(l) um composto de acordo com a fórmula I em que pelo menos um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é N, e um ou dois dos X^{13} -
15 X^{16} restantes são CR;

(m) um composto de acordo com a fórmula I em que X^4 é N e cada um de X^1 , X^2 e X^3 é CH ou CR^1 ;

(n) um composto de acordo com a fórmula Ia em que X^4 é N e cada um de X^1 , X^2 e X^3 é CH ou CR^1 ;

20 (o) um composto de acordo com a fórmula Ij em que X^{12} é N e cada um de X^9 , X^{10} e X^{11} é CH ou CR^4 ;

(p) um composto de acordo com a fórmula Ia em que X^3 é N e cada um de X^1 , X^2 e X^4 é CH ou CR^1 ;

(q) um composto de acordo com a fórmula Ia ou Ij
25 que tem pelo menos um R^1 ou R^4 que é Het substituído e pelo menos um dos substituintes de Het é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, $OCHF_2$), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono
30 (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tal como trifluoroetila), alcóxi alquila que tem dois a oito

átomos de carbono (por exemplo, CH_2OCH_3), alquil(alquila halogenada)amino, em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, ou
 5 (alquila)amino halogenado que tem um a oito átomos de C;

(r) um composto de acordo com a fórmula Ia ou Ij que tem pelo menos um R^1 ou R^4 que é Het substituído e pelo menos um dos substituintes de Het é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2),
 10 cicloalquilalcóxi que têm quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tal como trifluoroetil), alcóxi alquila que tem dois a oito
 15 átomos de carbono (por exemplo, CH_2OCH_3), ou alquil(alquila halogenada)amino, em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono;

(s) um composto de acordo com a fórmula Ia ou Ij que tem pelo menos um R^1 ou R^4 que é um grupo Het substituído
 20 totalmente saturado (por exemplo, pirrolidinila ou piperidinila) e pelo menos um dos substituintes de Het é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, OCHF_2), cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de
 25 carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tais como trifluoroetila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_2OCH_3),
 30 alquil(alquila halogenada)amino, em que cada um o grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito

átomos de carbono, ou (alquila)amino halogenado que tem um a oito átomos de carbono;

(t) um composto de acordo com a fórmula Ia ou Ij que tem pelo menos um R^1 ou R^4 que é um grupo Het substituído
 5 totalmente saturado (por exemplo, pirrolidinila) e pelo menos um dos substituintes de Het é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de carbono (por exemplo, $OCHF_2$), cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetilóxi), alquila halogenada com
 10 exceção de trifluorometila (por exemplo, alquila halogenada que tem dois a oito ou três a oito átomos de carbono, tal como trifluoroetila), alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono (por exemplo, CH_2OCH_3), ou alquil(alquila halogenada)amino, em que cada grupo alquila tem um a oito
 15 átomos de carbono;

(u) um composto de acordo com o IP da fórmula que tem pelo menos um substituinte que é OH, $O-(C_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}\text{-}C_{1-6}\text{-alquil}$, $-O-C_{1-6}\text{-alquil-NR}^6R^7$, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi que tem
 20 três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetóxi), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , $OCHF_2$), hidróxi alquila tendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila
 25 fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, OAr, OHet, Carbo-O, $Ar-C_{1-6}\text{-alquil-O-}$, $Het-C_{1-6}\text{-alquil-O-}$, ou $Ar-C_{1-6}\text{-alquil-Het-O-}$;

30 (v) um composto de acordo com a fórmula Ip que tem pelo menos um substituinte de R que é OH, $O-(C_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}\text{-}C_{1-6}\text{-alquila}$, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), cicloalcóxi que têm três a sete átomos

de carbono, cicloalquilalcóxi que têm quatro a sete átomos de carbono (por exemplo, ciclopropilmetóxi), alcóxi fluoretado tendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alcóxi que têm dois a quatro átomos de
 5 carbono, ou hidróxi alcóxi fluoretado;

(w) um composto de acordo com a fórmula Ip que tem pelo menos um substituinte de R que é OH, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono (por exemplo, OCH_3), alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono (por
 10 exemplo, OCF_3 , OCHF_2), hidróxi alcóxi que têm dois a quatro átomos de carbono, ou hidróxi alcóxi fluoretado;

(x) um composto de acordo com a fórmula Ia que tem pelo menos um substituinte de R que é diidroimidazolila;

(y) um composto de acordo com a fórmula Ia que tem
 15 pelo menos um substituinte R^1 que é Het com exceção de tiazolila, e em que R^2 é alquila que tem dois a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono,
 20 C_{1-4} -alquil-CO- fluoretada, C_{3-7} -cicloalquil-CO-, C_{1-4} -alquil-NH-CO-, C_{3-7} -cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -alquil-, Ar- C_{1-4} -alquil-CO-, Ar- C_{1-4} -alquil- SO_2 -, C_{1-4} -alquil-O- C_{1-4} -alquil- (por exemplo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), ou Ar- C_{1-4} -alquil-NH-CO -;

(z) um composto de acordo com a fórmula Ij que tem
 25 pelo menos um substituinte R^4 que é imidazolila (por exemplo, imidazol-1-ila), pirrolila, pirazolila, C_{1-8} -alquil-pirazolila (por exemplo, 3-metil-1H-pirazol-1-ila, 5-metil-1H-pirazol-1-ila), oxo-azabibicicloheptila (por exemplo, 2-oxo-5-azabibiciclo[2.2.1]heptila), 2,5-diazabibiciclo[2.2.1]hept-2-ila,
 30 C_{1-8} -alquil-diazabibicicloheptila (por exemplo, 5-metil-2,5-diazabibiciclo[2.2.1]hept-2-ila), C_{1-8} -alquil-diazabibicicloheptila halogenada (por exemplo, trifluoroetil-2,5-diazabibiciclo[2.2.1]hept-2-ila), piperidinila substituída

por amino, monoalquilamino (C_{1-8} -alquil-NH-), ou dialquilamino ($(C_{1-8}$ -alquil) $_2$ N-) (por exemplo, (4-dimetilamino)piperidin-1-ila), ou pirrolidinila substituída por hidróxi, alcóxi halogenado, cicloalquilalcóxi, amino, monoalquilamino (C_{1-8} -alquil-NH-), dialquilamino ($(C_{1-8}$ -alquil) $_2$ N-), alcóxi alquila, ou alquil(alquila)amino fluoretado (por exemplo, 3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-ila, 3-(hidróxi)pirrolidin-1-ila (tal como 3-(3R)-hidroxipirrolidin-1-ila, 3-(3S)-hidroxipirrolidin-1-ila), 3-(difluorometóxi)pirrolidin-1-ila), 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ila (tal como 3-(3S)-dimetilamino)pirrolidin-1-ila, 3-(3R)-dimetilamino)pirrolidin-1-ila), 3-metilaminopirrolidin-1-ila, 3-(metoximetil)pirrolidin-1-ila, 3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-ila);

(aa) um subgênero de acordo com qualquer um dos subgêneros (a)-(z) acima em que X é O; e

(ab) um subgênero de acordo com qualquer um dos subgêneros (a)-(aa) acima em que R' é H ou alquila, especialmente H.

De acordo com um aspecto do composto e/ou do método da invenção, o composto das fórmulas I-IV é selecionado de:

- 1) Brometo ou formato de (3S)-3-([6-(ciclopropilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-il]carbonil)amino)-1-(ciclopropilametil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano,
- 2) N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 3) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5,6-dimetóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 4) N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-propil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5) N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-isopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

- 6) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetrahydrofuran-3-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 7) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 8) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-ila)óxi]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 9) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 11) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5,7-dibromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 12) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 13) Iodeto ou formato de (3S)-3-{[(5-Hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-ila)carbonil]amino}-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
- 14) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-furilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 15) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 16) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 17) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25 18) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-metil-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 19) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30 20) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,

- 21) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 22) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 23) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilacarbonil)amino]-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 24) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilacarbonil)amino]-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-
- 10 carboxamida,
- 25) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-{[(propilaamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 26) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
- 15 (1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 27) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 28) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 29) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 31) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
- 25 (ciclopropilametil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 32) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-propil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 33) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-N-metil-6-
- 30 (1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 34) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

- 35) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 36) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 37) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 38) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-[(ciclopropilacarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 39) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
10 {[(propilaamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 40) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 41) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(4S)-4-hidróxi-2-oxopirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-
15 carboxamida,
- 42) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 43) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 44) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 45) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 46) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-
25 metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 47) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 48) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-N-metil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 49) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 50) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

51) Hidrocloreto de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

52) Hidrocloreto de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

5 53) Hidrocloreto de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

54) Hidrocloreto de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

10 55) N-[(3S)-1-Óxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometóxi)-1H-indazol-3-carboxamida, e

56) 6-Metóxi-N-[(3S)-1-oxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

em que os sais listados acima também podem estar na
15 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 formulário de um sal farmaceuticamente aceitável,

em que um composto listado acima (em uma forma de
20 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)
25 também pode estar na forma de um N-óxido,

em que um composto listado acima (em uma forma de
base livre ou 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

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

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, o composto das fórmulas I-IV é selecionado de:

- 1) Brometo ou formato de (3S)-3-([6-(Ciclopropilmetóxi)-
5 1,2-benzisotiazol-3-il]carbonila)amino)-1-(ciclopropilametil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 2) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 3) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-
10 5,6-dimetóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 4) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-propil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-isopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 15 6) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetraidrofuran-3-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 7) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 8) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
20 [(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 9) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25 11) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-5,7-dibromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 12) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 13) Iodeto ou formato de (3S)-3-[(5-hidróxi-1,2-
30 benzisotiazol-3-ila)carbonil]amino)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 14) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-furilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 15) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 16) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 17) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 18) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-metil-6-{[(propilaamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 19) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 21) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-
- 15 6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 22) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 23) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilacarbonila)amino]-1-metil-1H-indazol-3-
- 20 carboxamida,
- 24) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilacarbonila)amino]-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
- 25 (difluorometil)-6-{[(propilaamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 26) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 27) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-
- 30 il)-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 28) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

- 29) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 31) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(ciclopropilametil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 32) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-propil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 33) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-N-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 34) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 35) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 15 36) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 37) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 38) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-[(ciclopropilacarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 39) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-{[(propilaamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 40) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25 41) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(4S)-4-hidróxi-2-oxopirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 42) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30 43) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

44) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

45) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

5 46) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

47) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

48) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
10 metóxi-N-metil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

49) Hidrocloreto de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, e

50) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

15 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,

20 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
25 base livre ou um solvato 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 tais como um
30 racemato ou de uma mistura de diastereômeros, ou pode estar na forma de um único enantiômero ou um único diastereômero.

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, o composto das fórmulas I-IV é selecionado de:

- 57) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 58) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 59) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxamida,
- 60) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida,
- 61) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 62) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 63) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 64) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 65) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 66) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-pirrol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 67) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 68) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 69) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

- 70) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 71) Hidrocloreto de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 5 72) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 73) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 74) Hidrocloreto de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
10 etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 75) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 76) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 77) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilaimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 78) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 79) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-
20 (difluorometóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 80) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 81) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-pirazol-1-
25 il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 82) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 83) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 84) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 85) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 86) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 87) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-7-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 88) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 89) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 90) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 91) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 15 92) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 93) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 94) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 95) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 96) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 97) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 98) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 99) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 100) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 101) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 102) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 103) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 104) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(1S, 4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 105) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 106) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 107) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 20 108) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 109) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 25 110) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 111) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 112) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 113) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 114) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 115) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 116) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 117) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-metil-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 118) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2- il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 119) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2- il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 120) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 121) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1,2- benzisotiazol-3-carboxamida,
- 122) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-(2, 2, 2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 123) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-ila}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 124) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-ila}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

125) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metóximetil)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

126) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metóximetil)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

127) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

10 128) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

129) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, e

130) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

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 de 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 tais como um racemato ou de 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, o composto das fórmulas I-IV é:

10 131) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que o 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 o 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,

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

De acordo com um aspecto adicional do composto e/ou do método da invenção, o composto das fórmulas I-IV é selecionado de:

132) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,di-2-benzisotiazol-3-carboxamida,

30 133) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1, diHidroformato 2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 134) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1R, 4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 135) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1R, 4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 136) Diidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]não4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 137) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 138) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 139) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 140) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 141) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 142) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 143) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 144) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 145) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30

- 146) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 147) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 148) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 149) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 150) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 151) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-(ciclopropilametil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 152) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-(ciclopropilametil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 153) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 154) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 155) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 156) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 157) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 158) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 159) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 160) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 161) N,N'-di-(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,
- 162) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 163) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 164) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 165) Cloreto de (3S)-1-(clorometil)-3-[(1H-indazol-3-ilacarbonila)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
- 166) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 167) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-cloroisotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 168) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 169) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 170) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 171) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 172) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 173) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 174) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 175) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 176) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 177) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-
- 10 (ciclopropilacarbonila)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 178) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(ciclopropilacarbonila)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 179) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilacarbonil)octaidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 180) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilacarbonil)octaidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-
- 20 il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 181) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-(ciclopropilacarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 182) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-
- 25 (ciclopropilacarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 183) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 184) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-ciano-1H-
- 30 indazol-3-carboxamida,
- 185) Hidrocloreto de ácido 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilaamino]carbonil-1H-indazol-6-carboxílico,

186) N(3)-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N(6), N(6)-dimetil-1H-indazol-3, 6-dicarboxamida,

187) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-ila)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida,

5 188) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil-1H-indazol-3-carboxamida,

189) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metoxiisotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,

190) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(tetraidro-
10 2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

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
15 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),

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

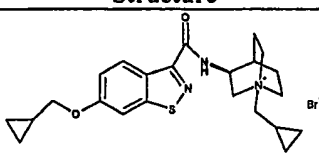
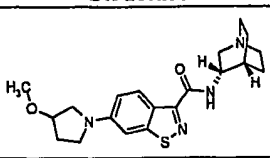
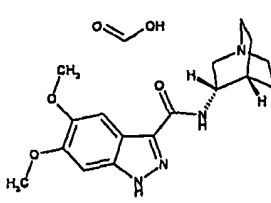
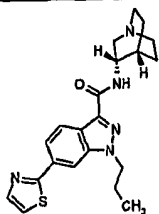
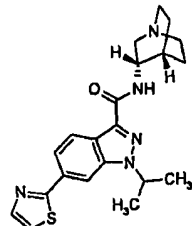
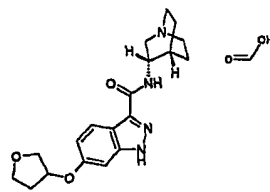
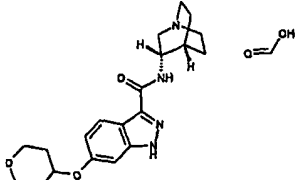
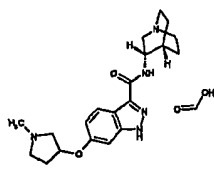
em que um composto listado acima (em uma forma de base livre ou um solvato e ou de um N-óxido do mesmo, ou na
25 forma de um sal ou de um solvato farmacologicamente aceitável do mesmo) também pode estar na forma de um polimorfo, e

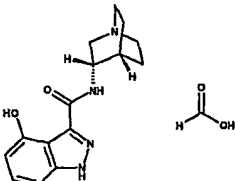
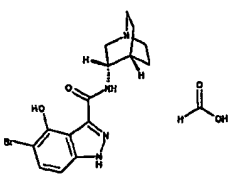
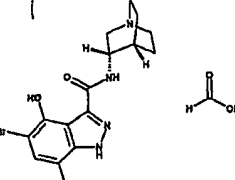
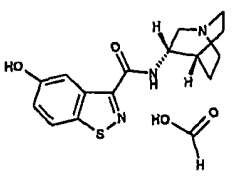
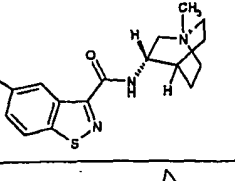
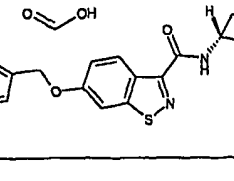
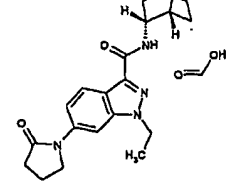
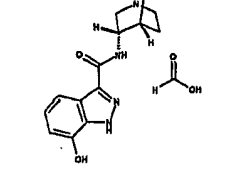
em que se o composto exibir quiralidade ele pode estar na forma de uma mistura de enantiômeros tais como um racemato ou de uma mistura de diastereômeros, ou pode estar
30 na forma de um único enantiômero ou de um único diastereômero.

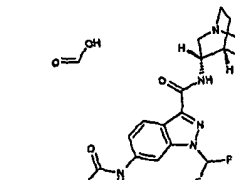
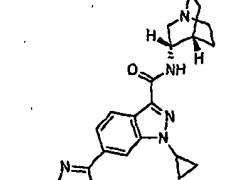
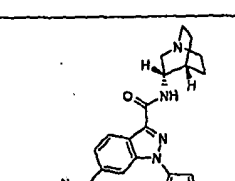
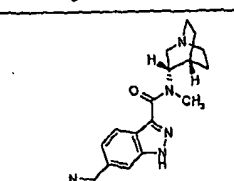
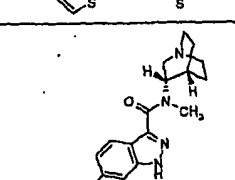
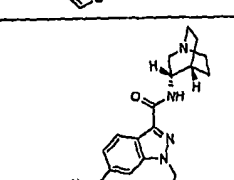
A seguinte tabela apresenta as estruturas para os compostos selecionados das fórmulas I-IV de acordo com a presente invenção:

Composto Estrutura Composto Estrutura

5

Compound	Structure	Compound	Structure
1)		2)	
3)		4)	
5)		6)	
7)		8)	

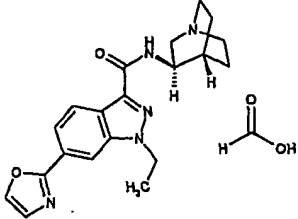
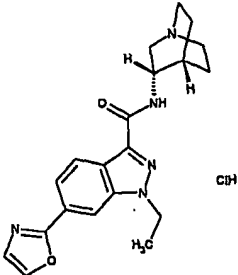
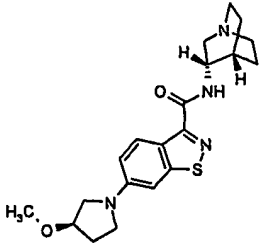
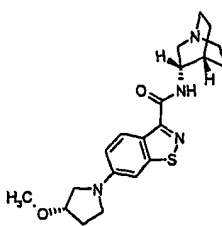
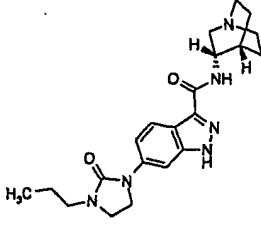
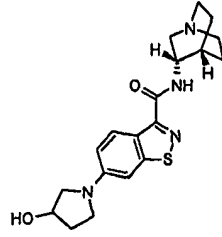
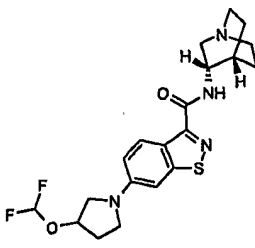
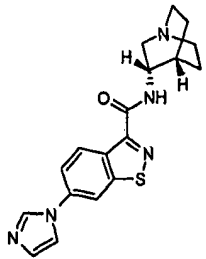
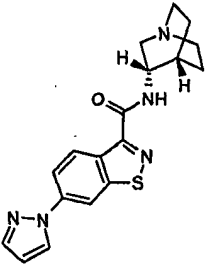
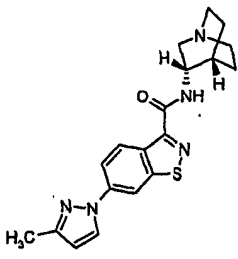
9)		10)	
11)		12)	
13)		14)	
15)		16)	

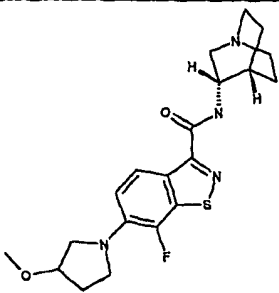
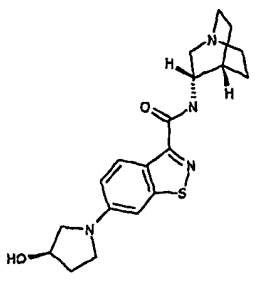
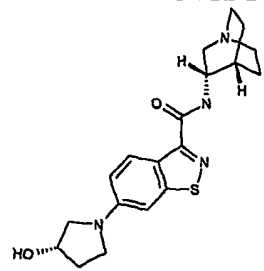
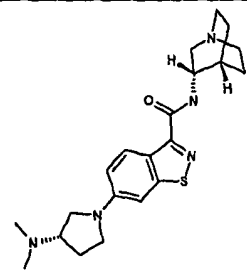
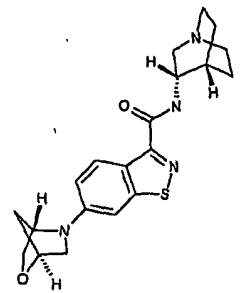
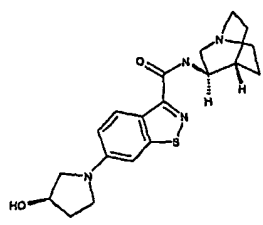
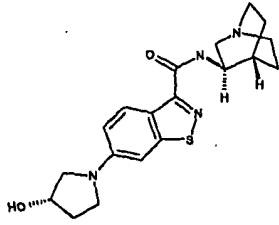
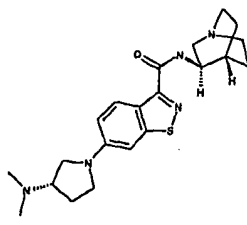
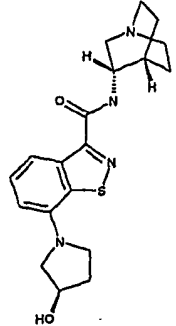
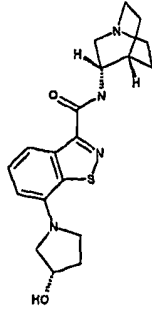
25)		26)	
27)		28)	
29)		30)	

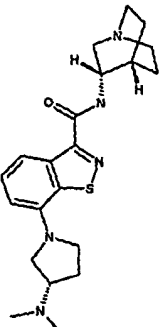
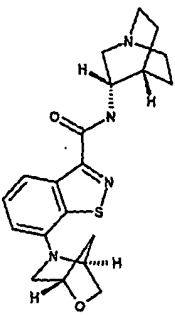
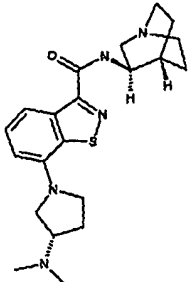
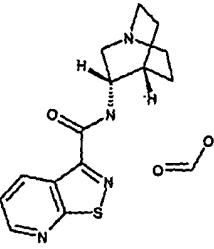
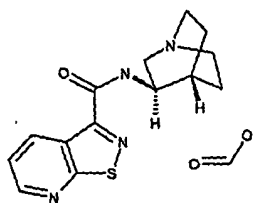
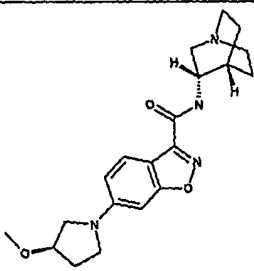
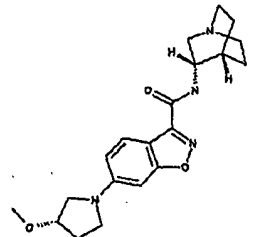
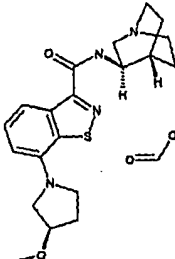
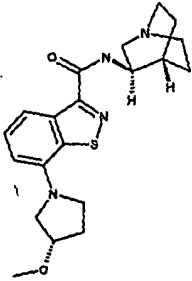
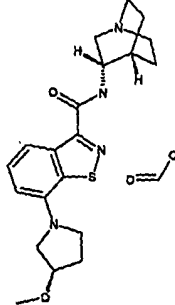
41)		42)	
43)		44)	

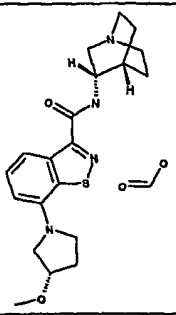
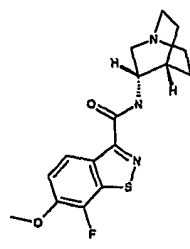
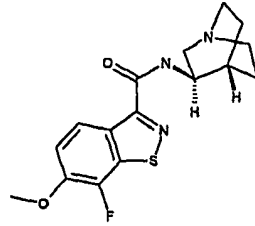
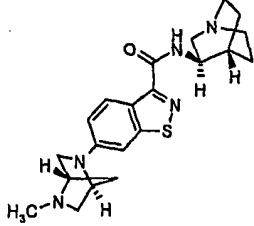
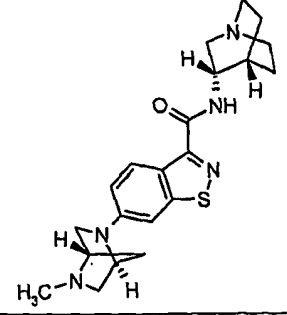
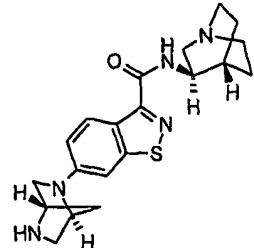
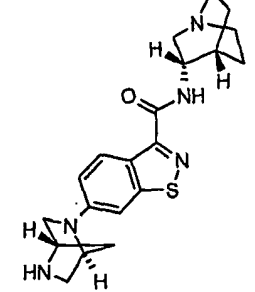
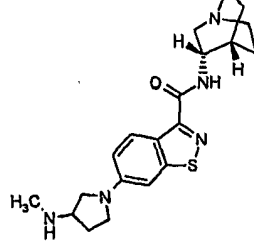
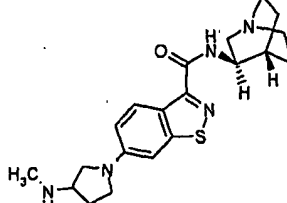
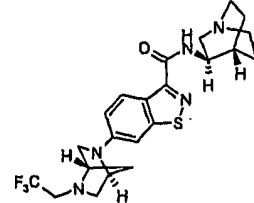
45)		46)	
47)		48)	
49)		50)	
51)		52)	
53)		54)	
55)		56)	
57)		58)	

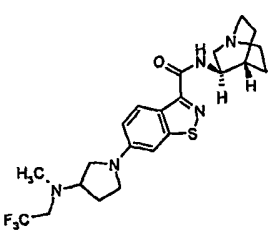
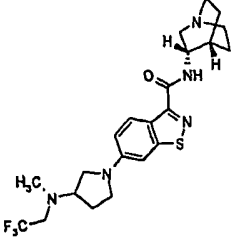
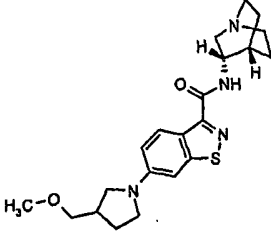
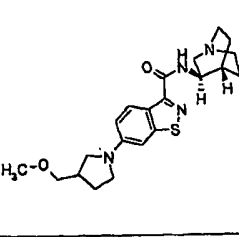
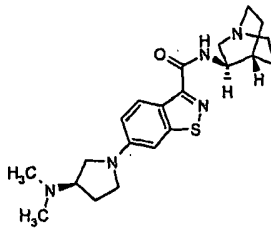
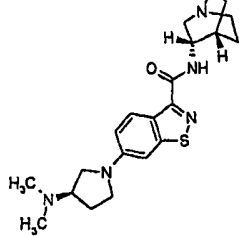
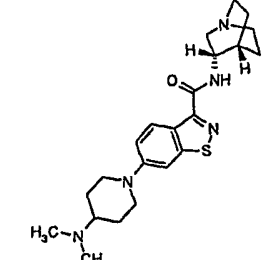
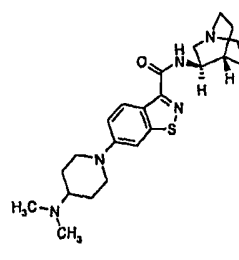
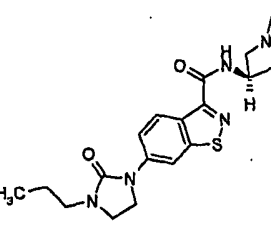
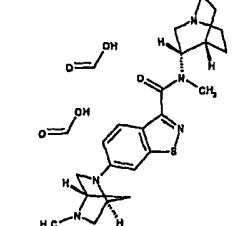
59)		60)	
61)		62)	
63)		64)	
65)		66)	
67)		68)	
69)		70)	
71)		72)	

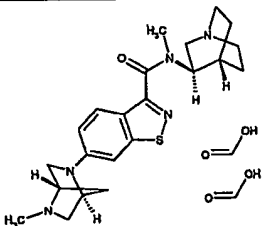
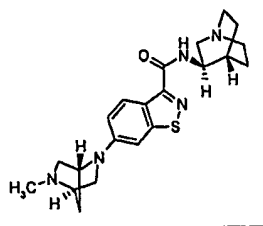
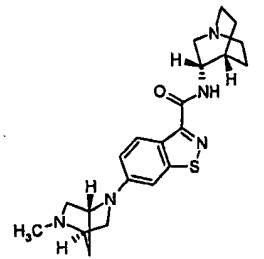
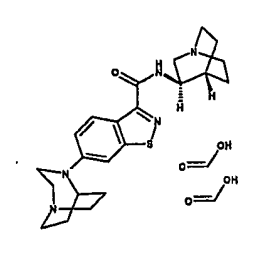
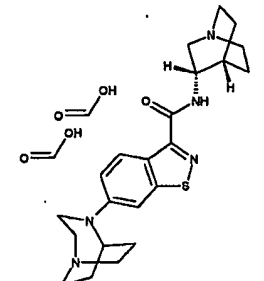
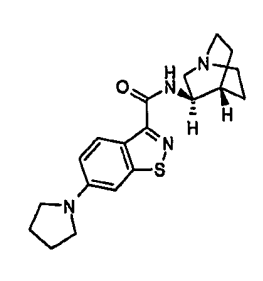
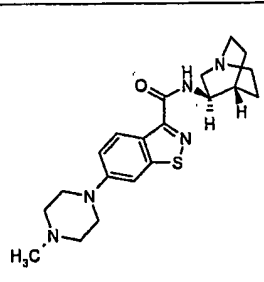
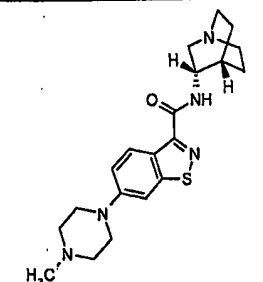
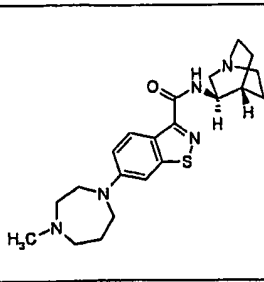
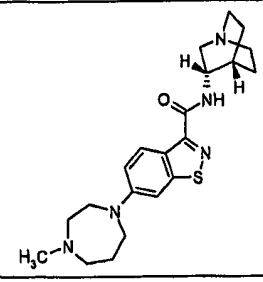
73)		74)	
75)		76)	
77)		78)	
79)		80)	
81)		82)	

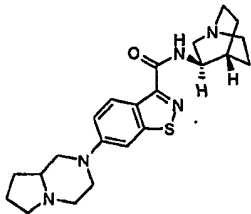
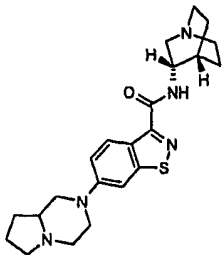
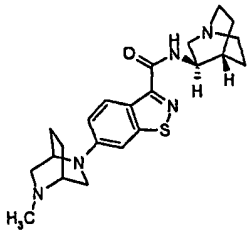
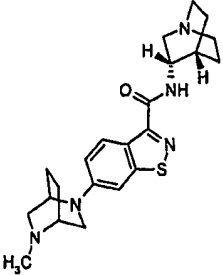
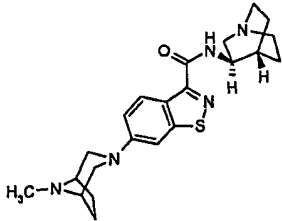
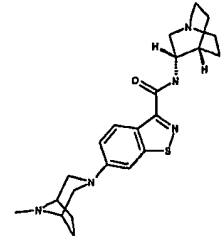
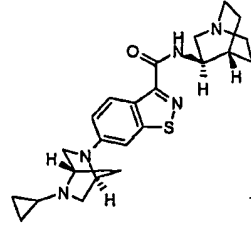
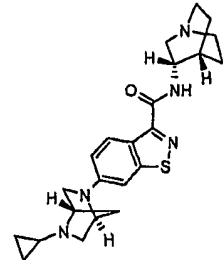
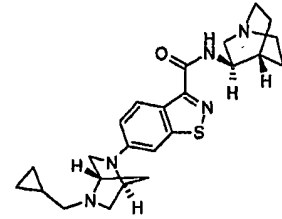
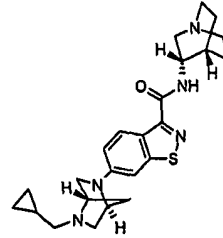
93)		94)	
95)		96)	
97)		98)	
99)		100)	
101)		102)	

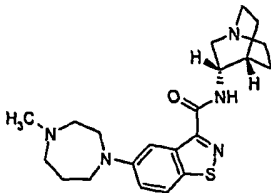
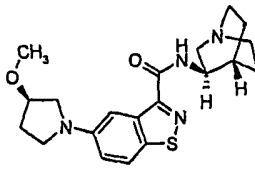
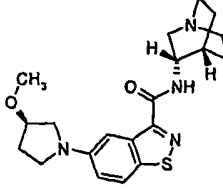
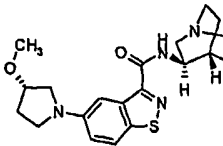
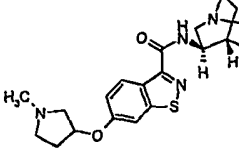
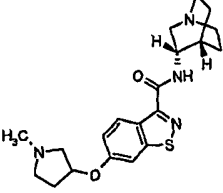
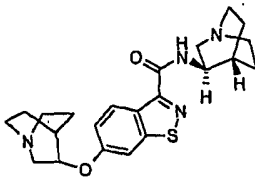
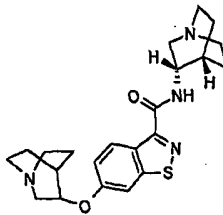
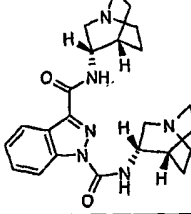
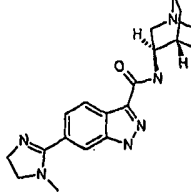
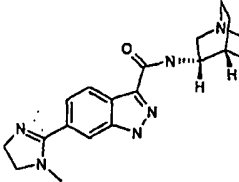
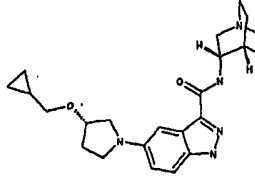
103)		104)	
105)		106)	
107)		108)	
109)		110)	
111)		112)	

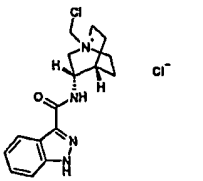
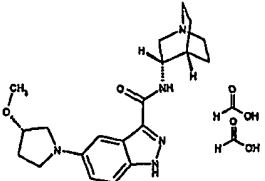
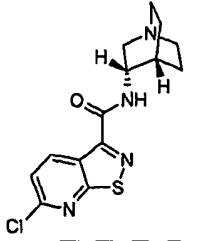
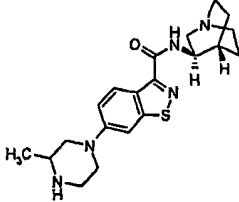
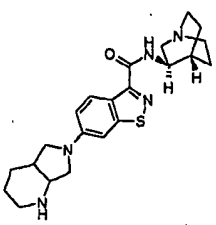
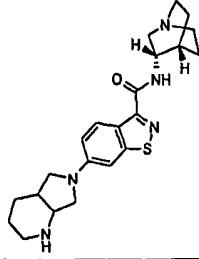
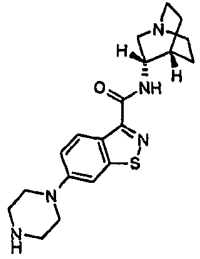
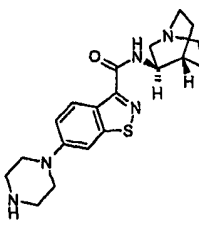
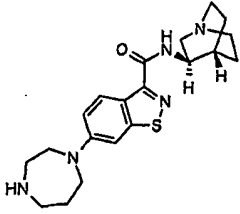
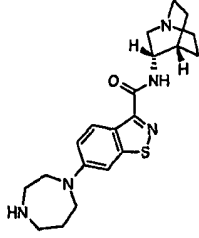
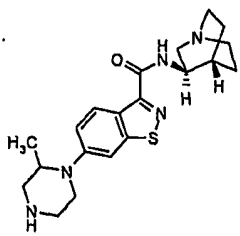
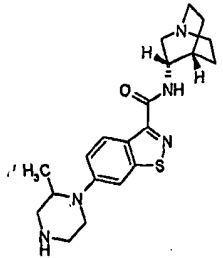
113)		114)	
115)		116)	
117)		118)	
119)		120)	
121)		122)	

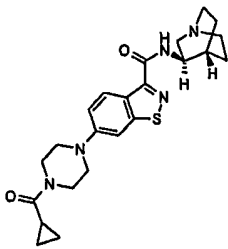
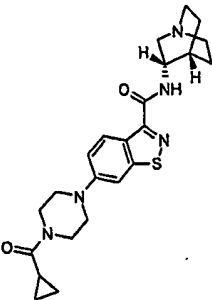
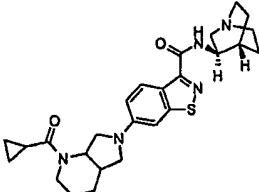
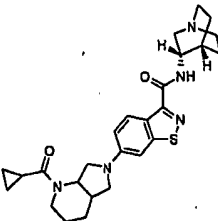
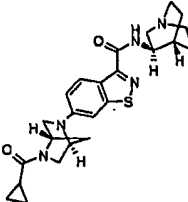
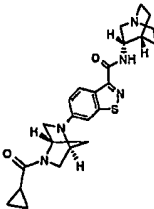
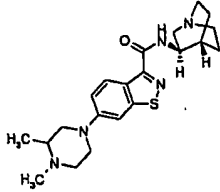
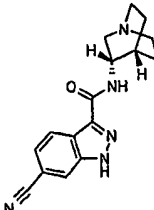
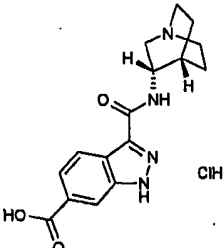
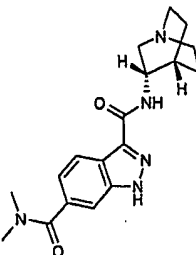
123)		124)	
125)		126)	
127)		128)	
129)		130)	
131)		132)	

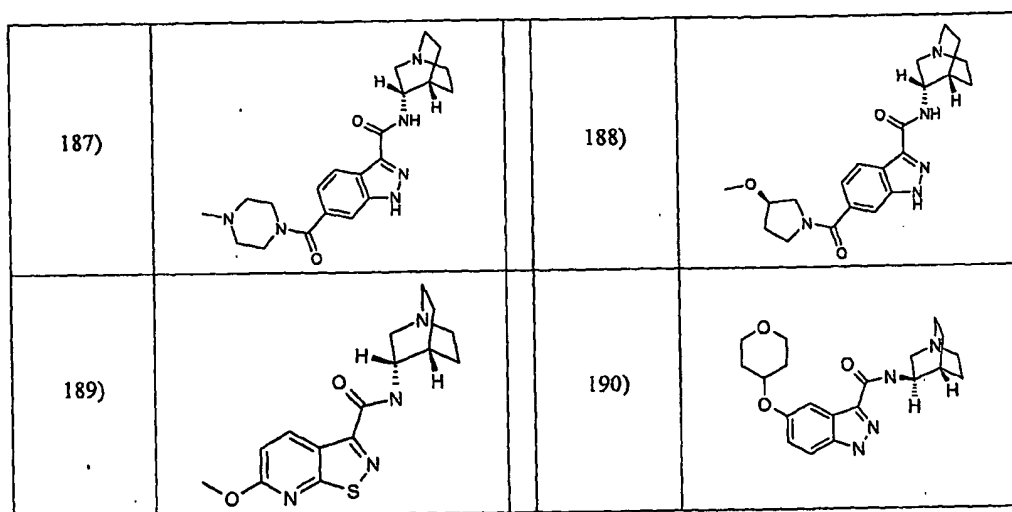
133)		134)	
135)		136)	
137)		138)	
139)		140)	
141)		142)	

143)		144)	
145)		146)	
147)		148)	
149)		150)	
151)		152)	

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

165)		166)	
167)		168)	
169)		170)	
171)		172)	
173)		174)	
175)		176)	

177)		178)	
179)		180)	
181)		182)	
183)		184)	
185)		186)	



Os aspectos adicionais incluem as 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 alfa-7 nicotínicos, 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 alfa-7 nicotínica, 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 dos materiais de partida conhecidos por um elemento versado na técnica.

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 ácido indazol-3-carboxílico era comercialmente disponível. Uma variedade de ácidos indazol-3-substituídos simples, tais como os ácidos de bromoindazol, foi preparada a partir das isatinas correspondentes através de hidrólise, pela diazotização e pela redução básica (Snyder, H.R. et al., J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009).

Diversos ácidos indazol-3 substituídos foram preparados ao modificar ácidos ou ésteres de indazol existentes. 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 trimetilsililetoximetila (SEM-Cl) e hidreto ou diisopropiletilamina. Os ácidos N(1)-alquilados indazol-3-carboxílicos foram preparados a partir dos ésteres de indazol correspondentes por meio de alquilação padrão ou por procedimentos de Mitsunobu. Os ácidos N(1)-arilados indazol-3-carboxílicos foram preparados a partir de ésteres de indazol correspondentes por meio de acoplamentos transversais mediados por cobre com ácidos borônicos. Os derivados não-aromáticos heterocíclicos foram preparados a partir de brometos correspondentes pela troca de metal-halogênio, captura de indazol aril lítios com cetonas, seguidas pela redução ou pela eliminação mediada por ácido. Os ácidos indazol-3 substituídos aromáticos foram preparados a partir de brometos correspondentes através de acoplamento cruzado mediado por paládio com ácidos borônicos ou reagentes de zinco arila (Reeder, M.R.; et.al., Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696). Os aminoácidos de indazol foram preparados utilizando uma reação de acoplamento cruzado mediada por

paládio com aminas secundárias. Os derivados de fenol foram preparados a partir de ácidos metóxi correspondentes utilizando o tribrometo de boro. Os ácidos 6-amino- e 6-fenil-7-azaindazol-3-carboxílicos foram preparados a partir do material de 6-fluoro comercialmente disponível pela reação com uma amina secundária ou pelo acoplamento cruzado mediado por níquel com os reagentes de Grignard de arila.

Diversos ácidos indazol-3 substituídos foram preparados a partir de derivados de benzeno. Por exemplo, ácido de 5-difluorometoxiindazol-3 foi preparado a partir de 3-bromo-4-nitrofenol pela reação com difluoroacetato de etila, pela reação com malonato de dietila, pela saponificação descarboxilativa, pela esterificação, pela redução do grupo nitro e pela diazotização. O 6-Difluorometoxiindazol-3-ácido foi preparado de uma maneira similar ao 2-bromo-5-difluorometoxinitrobenzeno. O 2-bromo-5-difluorometoxinitrobenzeno foi preparado a partir de 4-nitrofenol pela formação do éter, pela redução nitro com proteção concomitante como amida, pela nitração, pela hidrólise da amida e por uma reação de Sandmeyer com brometo de cobre (I). O ácido 6-benziloxiindazol-3-carboxílico e o éster foram preparados a partir de 4-metoxinitrobenzeno pela nitroredução com proteção concomitante como a amida, nitração, hidrólise da amida, reação de Sandmeyer com brometo de cobre (I) e desmetilação. O fenol alquilado com brometo de benzila e o brometo de arila foram submetidos 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 pela hidrogenólise e o fenol resultante foi transformado em derivados de éter através das condições de alquilação ou da

reação de Mitsunobu. O 4-metoxiindazol ácido foi preparado a partir de 4-metóxi anilina pela formação da amida, pela nitração, pela hidrólise do amido, pela reação de Sandmeyer com brometo de cobre (I), pela nitroredução, pela formação de isatina e pelo rearranjo para o indazol, seguidas pela remoção hidrogenolítica do bromo. O 5-azaindazol-3-ácido foi preparado a partir de 4-cloropiridina pela 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, redução nitro, diazotização e saponificação.

Os ésteres de benziosoxazol foram preparados a partir de derivados simples de benzeno utilizando técnicas similares. Por exemplo, o 6-bromobenzisoxazol-3-carboxilato de etila foi preparado a partir de 2-nitro-1,4-dibromobenzeno pela reação com malonato de dimetila, uma sequência de saponificação/descarboxilação, esterificação e reação com nitrito de isoamila sob condições básicas. O composto de éster de 6-metoxibenzisoxazol foi preparado de modo análogo, a partir de 2,4-dinitroclorobenzeno. A redução do grupo 6-nitro resultante seguida pela diazotização e pela oxidação resultou no composto 6-hidróxi. O éter foi obtido pela alquilação simples.

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 ligandos. Por exemplo, as aminas foram transformadas em aminas terciárias e em amidas utilizando as reações redutoras de aminação e de acilação padrão praticadas pelos elementos versados na técnica. O ácido 7-azabenzisotiazol-3-carboxílico foi preparado a partir de cloreto de 2-cloronicotinoíla pela reação com o ânion e a descarboxilação de malonato de dietila seguida pela reação da cetona com o enxofre, o hidróxido de amônio e amônia para gerar o núcleo 7-aza-3-metilbenzisotiazol. O ácido foi instalado utilizando uma oxidação benziláica com N-bromosuccinamida e hidrólise, seguidas pela oxidação básica do permanganato de álcool. O ácido 7-aza-6-clorobenzisotiazol-3 foi sintetizado a partir do núcleo de 7-aza-3-metilbenzisotiazol pela oxidação do nitrogênio do anel de piridina seguida por uma reação de rearranjo mediada por trifosgênio para instalar um átomo de cloro na posição 6. A síntese foi terminada por uma oxidação benzílica de uma maneira similar ao ácido de azabenzisotiazol não-substituído.

As bicicloaminas, a 3-aminoquinuclidina e os enantiômeros R e S das mesmas, utilizados na preparação das amidas de biciclobase eram comercialmente disponíveis. As quinuclidinas N-alquiladas foram preparadas pela acilação de 3-aminoquinuclidina seguida pela redução da amida.

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-dimetilimidazolínio (CIP) ou ao converter os ácidos em cloreto ácido correspondente
5 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.
10 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 pelos elementos versados na técnica, tais como a cromatografia ou a recristalização.

15 Os ligandos nicotínicos podem ser, alternativamente, preparados pela modificação de outros ligandos nicotínicos. Por exemplo, o ligando de uréia cíclico foi preparado a partir do ligando de brometo correspondente por uma reação de acoplamento cruzado
20 catalisada por paládio. Os ligandos amino-substituídos foram preparados por meio de reações de acoplamento mediadas por paládio similares com aminas secundárias ou benzofenona imina. As aminas primárias e secundárias geradas dessa maneira servem como intermediários para outros ligandos, tal
25 como é compreendido pelos elementos versados na técnica. Os ligandos de 5-alcoxibenzisotiazol foram preparados pelo acoplamento transversal mediado por paládio com o dímero de pinacolborano seguido pela oxidação e pela alquilação. Em alguns casos, as carboxamidas de quinuclidina de indazol
30 foram derivatizadas no nitrogênio de indazol sob condições de Mitsunobu ou através do acoplamento mediado por cobre com ácidos borônicos. Os sais de quinuclidina quaternária foram preparados pela reação do produto final com agentes

alquilantes. Os N-óxidos foram preparados pela reação do produto final com oxidantes.

Um elemento versado na técnica irá reconhecer que os compostos das Fórmulas I-IV podem existir em formas isoméricas, tautoméricas e geométricas diferentes. Todos estes compostos, incluindo os isômeros *cis*, isômeros *trans*, as misturas diastereômicas, os racematos, as misturas não racêmicas de enantiômeros, os enantiômeros substancialmente puros e enantiômeros puros, estão dentro do âmbito da presente invenção. Os enantiômeros substancialmente puros 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 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 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 pelos elementos versados na técnica, por exemplo, pela cromatografia ou cristalização fracionária. As bases ou os 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

rotineiramente selecionáveis. As separações enzimáticas, com ou sem a derivatização, também são úteis. Os compostos opticamente ativos das Fórmulas I-IV podem do mesmo modo ser obtidos utilizando materiais de partida opticamente ativos em
5 processos de síntese quiral sob as condições da reação que não causam a racemização.

Além disso, um elemento versado na técnica irá reconhecer que os compostos podem ser utilizados em formas isotópicas enriquecidas diferentes, por exemplo, enriquecidas
10 no teor de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C e/ou ^{14}C . Em uma realização particular, os 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
15 pode aumentar a eficácia e aumentar a duração da ação das drogas.

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
20 Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron
25 (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; e Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 ANT 1981:476229 CAPLUS.

30 Onde aplicável, a presente invenção também se refere a formas úteis dos compostos conforme descrito na presente invenção, tais como sais ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis de todos os compostos da

presente invenção para os quais os sais ou as pró-drogas podem ser preparados. Os sais farmaceuticamente 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 5 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, 10 ácido salicílico, ácido mandélico e ácido carbônico. Os sais farmaceuticamente 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. O 15 elemento versado na técnica 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 20 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.

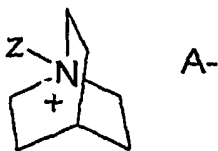
O que segue são exemplos adicionais de sais de 25 ácidos que podem ser obtidos pela reação com ácidos inorgânicos ou orgânicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, benzenos ulfonatos, bissulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentano propionatos, dodecil sulfatos, etano sulfonatos, 30 glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobrometos, hidroiódetos, 2-hidróxi-etano sulfonatos, lactatos, maleatos, metanos ulfonatos, nicotinatos, 2-naftaleno sulfonatos,

oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenil propionatos, picaratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartaratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos e hendecanoatos.

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

Os sais da presente invenção também incluem os sais de amônio quaternário obtidos ao reagir o composto principal,
 10 que funciona como um nucleófilo, com agentes que carregam grupos nucleófilos. Os exemplos desses agentes incluem, mas sem ficar a eles limitados, iodeto de metila, brometo de metila, cloreto de metila, triflato de metila, tosilato de metila, mesilato de metila, iodeto de etila, brometo de
 15 etila, cloreto de etila, triflato de etila, tosilato de etila, mesilato de etila, iodeto de propila, brometo de propila, cloreto de propila, brometo de ciclopropilmetila, brometo de benzila, cloreto de metileno e dicloroetano. O elemento versado na técnica irá reconhecer que a lista de
 20 agentes dos exemplos apresentados é não-exaustiva e pode ser racionalmente expandida.

Por exemplo, o sal de amônio quaternário pode ser formado no átomo de N da estrutura do azabíciclo tal como mostrado na seguinte fórmula:



25

em que Z é, por exemplo, metila, clorometila, etila, cloroetila, propila, ciclopropilmetila ou benzila e o ânion correspondente A é, por exemplo, iodeto, brometo, cloreto,

triflato, tosilato ou mesilato. Vide, por exemplo, os compostos 1, 13 e 165.

De preferência, os sais formados são farmacologicamente aceitáveis para a administração a mamíferos. No entanto, os sais farmacologicamente inaceitáveis dos compostos são apropriados como intermediários, por exemplo, para isolar o composto como um sal e então converter o sal novamente no composto de base livre por meio do tratamento com um reagente alcalino. Por exemplo, os sais de adição de haleto de alquila (por exemplo, os sais formados pela reação com iodeto de metila) podem ser previstos. A base livre pode então, caso desejado, ser convertida em um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável.

Um elemento versado na técnica também irá reconhecer que quaisquer dos compostos das Fórmulas I, II, III e IV 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 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 cristalinas de dois compostos químicos diferentes.

Um elemento versado na técnica irá reconhecer adicionalmente que os compostos das Fórmulas I, II, III e IV 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.

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

Em vista de sua atividade estimuladora de alfa-7 e,
15 preferivelmente por seu elevado grau elevado de seletividade, os compostos da presente invenção podem ser administrados a 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,
20 nasalmente, parenteralmente (subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intra-esternalmente e por infusão) por inalação, retalmente, vaginalmente, topicamente e por administração ocular.

Várias formas de dosagem oral sólida podem ser
25 utilizadas para a administração dos compostos da invenção incluindo formas sólidas tais como comprimidos, cápsulas em gel, cápsulas, cápsulas revestidas, grânulos, losangos e pós em massa. Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou combinados com vários veículos,
30 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, corantes, aromatizantes, lubrificantes e outros ainda. As cápsulas de liberação com o tempo, os comprimidos e os géis também são vantajosos na administração dos compostos da presente invenção.

Várias formas de dosagem oral líquida também podem 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 excipientes apropriados conhecidos no estado da técnica, tais como conservantes, agentes de umidificação, 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, 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 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.

5 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
10 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,
15 por exemplo, outros agonistas α -7, inibidores de PDE4, bloqueadores de canais de cálcio, moduladores muscarínicos m1 e m2, moduladores do receptor de adenosina, moduladores de NMDA-R de anfacinas, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de
20 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.

25 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
30 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 $\alpha 7$ nACh. Vide, por exemplo, o pedido de patente WO 99/62505.

5 A presente invenção inclui adicionalmente os métodos de tratamento que envolvem a ativação dos receptores $\alpha 7$ nicotínicos. Desse modo, a presente invenção inclui métodos de ativação/estimulação seletiva dos receptores $\alpha 7$ nicotínicos em animais (por exemplo, um mamífero, tal como um
10 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
15 necessidade de tratamento (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano) de uma quantidade eficaz de um composto das Fórmulas I-IV, sozinho ou como parte de uma formulação, conforme descrito na presente invenção.

De acordo com um aspecto do método da invenção, é
20 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-IV. De preferência, o estado de
25 doença envolve uma atividade do receptor de acetil colina nicotínico 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
30 transmissão do receptor de acetil colina nicotínico em um mamífero, por exemplo, um humano, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-IV.

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 de acetil colina nicotínicos defeituosos ou que estejam
5 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-IV.

De acordo com um aspecto do método da invenção, é
10 apresentado um método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou de uma condição resultante da transmissão do receptor de acetil colina nicotínico suprimida em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano), o qual compreende a administração de uma quantidade de um composto
15 de acordo com as Fórmulas I-IV 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 profilaxia de um distúrbio psicótico, uma degeneração da
20 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 Fórmulas I-IV.

25 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
30 administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-IV.

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 administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-IV.

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 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-IV.

De acordo com um outro aspecto do método da invenção, é apresentado um método para o tratamento ou a profilaxia de um distúrbio neurodegenerativo ao inibir a ligação de peptídeos de AR 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 um composto de acordo com as Fórmulas I-IV.

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 peptídeos de AR, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-IV.

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 AR 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-IV.

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 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 elemento versado na técnica, os métodos, os compostos e as composições da presente invenção 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 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, aves canoras, etc., isto é, para o uso médico veterinário.

Os compostos da presente invenção são ligandos alfa-7 nicotínicos, de preferência agonistas, especialmente agonistas parciais, para o receptor de acetil colina alfa-7 nicotínico. Os ensaios para determinar a atividade nicotínica da acetil colina 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 nAChRs α -7, 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 de acetil colina nicotínicos 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 nAChR ($\alpha 2$ - $\alpha 9$ 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 $\alpha 7$. O $\alpha 7$ nAChrs exibe uma afinidade elevada para a nicotina (agonista) e para a α -bungarotoxina (antagonista). Estudos mostraram que os agonistas de $\alpha 7$ -nAChR 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 $\alpha 7$ -nAChR, 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, Kern 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. n°. 5.602.257 e o pedido de patente WO 92/15306. Um análogo particular de anabaseína, (E-3-[2,4-dimetoxibenzilideno]-anabaseína, também conhecido como GTS-21 e DMXB (consultar, por exemplo, a

Patente U.S. n°. 5.741.802), é um agonista parcial seletivo de $\alpha 7$ -nAChR que foi extensivamente estudado. Por exemplo, a inibição sensória anormal é um déficit de processamento sensório em esquizofrênicos e foi verificado que GTS-21
5 aumenta a inibição sensória através da interação com $\alpha 7$ -nAChRs. Vide, por exemplo, Stevens et al., Psychopharmacology, 136: 320-27 (1998).

Um outro composto que é conhecido por ser um agonista seletivo de $\alpha 7$ -nAChR é Tropisetron, isto é, 1 α H,
10 5 α H-tropan-3 α -il indol-3-carboxilato. Vide I 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).

Os agentes que se ligam aos receptores de acetil
15 colina nicotínicos 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 colinérgico e condições de degeneração da memória e/ou à
20 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], distúrbios cognitivos (tais como mal de Alzheimer, demência
25 com corpos de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, degeneração da memória, perda da memória, déficit de cognição, déficit de atenção, Distúrbio com Déficit de Atenção) e outros usos tal como tratamento da dependência de nicotina, a indução da interrupção do ato de fumar, o
30 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-
5 535.

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
10 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
15 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 com Déficit de Atenção), o qual compreende a administração ao paciente de
20 uma quantidade eficaz de um composto de acordo com as Fórmulas I-IV.

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
25 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
30 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, paralisia 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-Straussler-Scheinker, o 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 $\alpha 7$ -nAChRs, 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-IV.

Desse modo, de acordo com uma realização adicional, a presente invenção inclui métodos para o tratamento dos
5 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
10 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-IV.

15 A proteína precursora de amilóide (APP) e os peptídeos de AR derivados das mesmas, por exemplo, $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$ e outros fragmentos, são conhecidos por estarem envolvidos na patologia do mal de Alzheimer. Os peptídeos A(31_42) estão implicados não somente na neurotoxicidade mas também são
20 conhecidos por inibirem a função do transmissor colinérgico. Adicionalmente, foi determinado que os peptídeos de AR se ligam a nAChRs α -7. Desse modo, os agentes que bloqueiam a ligação dos peptídeos de AR a nAChRs α -7 são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Vide, por exemplo,
25 o pedido de patente WO 99/62505. Além disso, nAChRs de estimulação α -7 podem proteger os neurônios contra a citotoxicidade associada com Apeptídeos. Vide, por exemplo, Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42, 159.

Desse modo, de acordo com uma realização da
30 invenção, é apresentado um método para o tratamento e/ou a prevenção de demência em um paciente com Alzheimer, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com as

Fórmulas I-IV para inibir a ligação de um peptídeo beta amilóide (de preferência, A(31_42) com nAChRs, de preferência nAChRs α -7, com a máxima preferência, nAChRs 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 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 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 implicados como desempenhando um papel na resposta do corpo à ingestão de álcool. Desse modo, os agonistas para α 7-nAChRs 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 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-IV.

Os agonistas para os subtipos de receptores de α -7nAChR também podem ser utilizados para a neuroproteção contra 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 contra 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
5 composto de acordo com as Fórmulas I-IV.

Conforme observado acima, os agonistas para os subtipos de receptores de α -7nAChR também podem ser utilizados no tratamento da dependência da nicotina, na indução da interrupção do ato de fumar, no tratamento da dor
10 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
15 obesidade e/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-IV.

O reflexo inflamatório é uma resposta do sistema nervoso autônomo a um sinal inflamatório. Ao detectar um
20 estímulo inflamatório, o sistema nervoso autônomo responde através do nervo vago liberando a acetil colina e ativando os receptores α -7 nicotínicos nos macrófagos. Estes macrófagos por sua vez liberam citocinas. As disfunções neste caminho
25 foram ligadas a doenças inflamatórias humanas incluindo a artrite reumatóide, o diabetes e a septicemia. Os macrófagos expressam o receptor α -7 nicotínico e é provável que este receptor mede a resposta antiinflamatória colinérgica. Portanto, compostos com afinidade para o receptor α 7nACh em
30 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-IV.

Além disso, devido à sua afinidade aos receptores $\alpha 7nACh$, derivados rotulados dos compostos das Fórmulas I-IV (por exemplo, os derivados rotulados C11 ou F18) 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 Creutzfeld-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
5 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-IV.

10 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
15 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
20 humanos, em níveis típicos de dosagem habituais para os agonistas do receptor α -7 nicotínico tais como os compostos de agonistas do receptor α -7 nicotínico mencionados acima. Por exemplo, os compostos podem ser administrados, em dose única ou em doses múltiplas, mediante a administração oral em
25 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.

30 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 relacionados que um elemento versado na técnica 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, quando não idênticos. Os elementos versados na técnica 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.

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 realizações diferentes dos métodos descritos de acordo com a presente invenção irão sem dúvida nenhuma sugerir a si mesmo aos elementos versados na técnica relevante.

No acima exposto e nos exemplos seguintes, todas as temperaturas são determinadas não corrigidas em graus Celsius; e, a menos que esteja indicado 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. Outros exemplos de síntese são descritos nos Pedidos de Patentes U.S. N°. de Série 11/089.533 e 10/669.645, incorporados na presente invenção a título de referência.

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 utilizando frascos de reator de microondas Personal Chemistry Optimizer™ 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 um gradiente de 20/80 a 80/20 de água (0,1% ácido fórmico)/acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico) durante seis minutos.

A HPLC preparativa foi executada em colunas de 30 mm x 100 mm Xterra Prep RP18 de 5 μ utilizando (i) um gradiente de 8 minutos de 20/80 a 80/20 de acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)/água (0,1% de ácido fórmico) (compostos 1-50, 54-57, 59, 60, 63-77, 79-131 e 149-185), (ii) um gradiente de 30 minutos de 5/95 a 95/5 de acetonitrilo (0,05% ácido trifluoroacético)/água (0,05% de ácido trifluoroacético) (compostos 51-53), (iii) um gradiente de 8 minutos de 10/90 a 60/40 de acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)/água (0,1% de ácido fórmico) (compostos 58, 61, 62, 78 e 132-137), (iv) um gradiente de 8 minutos de 5/95 a 60/40 de acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)/água (0,1% de ácido fórmico) (compostos 186-190) ou (v) um gradiente de 8 minutos de 10/90 a 80/20 de acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)/água (0,1% de ácido fórmico) (compostos 138-148).

Preparações de Ácidos.

Os seguintes procedimentos (1-29) detalham a preparação do indazol, do benzisoxazol e dos ácidos e dos ésteres de benzisotiazol que não eram comercialmente disponíveis.

5 Procedimento 1

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

A uma solução de 3-metoxitiofenol (26,7 mmol) em
10 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 diclorometano (50 ml), resfriado até 0°C e tratado com
15 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 bicarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura. A
20 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 um rendimento de 47%, como um sólido alaranjado.

25 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,
30 lavados com água e secados sob vácuo elevado, resultando desse modo na amida a um rendimento de 42%.

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 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.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando esse método:

Ácido 6-bromobenzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 5-bromobenzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 7-bromobenzisotiazol-3-carboxílico.

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

6-bromobenzisotiazol-3-carboxilato de etila.

6-metoxibenzisotiazol-3-carboxilato de etila.

5-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de ter-butila.

O seguinte procedimento foi utilizado para preparar ésteres ter-butílicos a partir do benzisotiazol:

Di-ter-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) em álcool ter-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%.

O seguinte éster foi preparado utilizando este método:

6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de ter-butila.

Procedimento 2

5 O procedimento 2 apresenta um método para a preparação de isatinas a partir de anilinas e para a conversão de isatinas em ácidos indazol-3-carboxílicos correspondentes.

10 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 hidrocloreto de hidroxilamina (2,08 mol) em água (650 ml) foi adicionada
15 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 filtração, lavados com água e secados para resultar na amida a um rendimento de 91%.

20 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 temperatura ambiente e despejada cuidadosamente em gelo (7 kg). Os sólidos precipitados foram coletados através de
25 filtração, lavados com água e secados para resultar na isatina a um rendimento de 61%.

A conversão das isatinas substituídas em ácidos 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,
30 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 minutos. A solução de Borgonha 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 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) 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 seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

6-bromo-1*H*-indazol-3-ácido.

5-metóxi-1*H*-indazol-3-ácido.

6-metóxi-1*H*-indazol-3-ácido.

Procedimento 3

O procedimento 3 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.

6-Bromoindazol-3-carboxilato de ter-butila foi preparado a partir do ácido pela reação com um excesso de duas vezes de di-ter-butildicarbonato seguido pelo tratamento com o hidróxido de sódio. A uma suspensão de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral) (4,8 mmol) em

tetraidrofurano (40 ml) a 0°C foi adicionada lentamente uma solução de 6-bromoindazol-3-carboxilato de ter-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 ter-butil lítio 1,7 M em pentano (5,1 mmol) foi adicionada. Após meia hora a -78°C, uma solução de tetraidropiran-4-ona (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 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 resultar em éster ter-butílico de ácido 6-(4-hidroxitetraidropiran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (68%) como um sólido incolor.

O éster ter-butílico de ácido 6-(4-hidroxitetraidropiran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (0,86 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (3 ml) e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por dezesseis horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi triturado com acetato de etila para resultar no ácido 6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (76%). Os ácidos foram acoplados com quinuclidina amina de acordo com o procedimento A.

O éster ter-butílico de ácido 6-(4-hidroxitetraidropiran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (1,0 mmol) foi extraído em ácido trifluoroacético (5 ml), trietilsilano (2 ml) e diclorometano (3 ml) e a mistura foi refluxada por dezesseis horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi triturado com acetato de etila para

resultar no ácido 6-(tetraidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (60%) como um sólido amarronzado.

Os seguintes ácidos e ésteres foram preparados utilizando este método:

- 5 ácido 5-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.
- ácido 6-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.
- Ácido ter-butil 6-formil-1*H*-indazol-3-carboxílico.
- 6-formil-1*H*-indazol-3-carboxilato de ter-butila.

Procedimento 4

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

- A uma solução de 5-metoxiindazol-3-carboxilato de etila (1,50 mmol) em acetonitrilo (15 ml) foram adicionados
- 15 carbonato de potássio (5,99 mmol) e iodeto de metila (3,00 mol). A reação foi aquecida a 60°C por quatro horas, colocada para resfriar até a temperatura ambiente e dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura (25
- 20 ml), secada (sulfato de magnésio) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia utilizando um gradiente de 95/5 a 80/20 de hexanos/acetato de etila para resultar no indazol 2-substituído (17%) e no indazol 1-
- substituído (44%). O indazol 1-substituído (61 mg, 0,26 mmol)
- 25 foi suspenso em etanol (5,0 ml) e aquecido para facilitar a dissolução. Uma alíquota de uma solução de hidróxido de sódio 5,0 M em água (2,00 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por dezesseis horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e acidificada
- 30 com ácido clorídrico 6,0 N. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas

(sulfato de magnésio) e concentradas, resultando desse modo no ácido a um rendimento de 95%.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

5 Ácido 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-bromo-1-etil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 1-etil-6-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Procedimento 5

10 O procedimento 5 apresenta um método para a preparação de 5-difluorometoxiindazol-3-ácido a partir de 3-bromo-4-nitrofenol.

3-bromo-4-nitrofenol (10,0 mmol) foi adicionado a uma suspensão de hidróxido de sódio (29,0 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (15 ml) e a suspensão foi mantida por 15 quinze minutos à temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e tratada com clorodifluoroacetato de etila (20,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por dezesseis horas e concentrada. O resíduo foi diluído com 20 água gelada (200 ml) e extraído com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no éter difluorometílico a um rendimento de 75% como um óleo amarelo.

Malonato de dietila (328 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma suspensão de hidreto de sódio (328 mmol) em 25 sulfóxido de dimetila (40 ml) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida a 60°C e mantida por meia hora. Uma solução de éter difluorometílico (149 mmol) em sulfóxido de dimetila (80 ml) foi adicionada por gotejamento e a mistura de reação foi aquecida a 100°C por cinco horas. A solução de resfriamento 30 foi despejada em água gelada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no diéster bruto a um rendimento de 112% como

um óleo. O diéster (167 mmol), hidróxido de sódio (500 mmol) e água (335 ml) foram combinados e aquecidos a 60°C por uma hora. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e a camada aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 100 ml). O pH da camada aquosa foi ajustado cautelosamente a 1 com ácido clorídrico concentrado e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por uma hora. A suspensão foi resfriada até 5°C e os sólidos foram coletados através de filtração e secados para resultar no ácido a um rendimento de 61%.

Cloreto de acetila (203 mmol) foi adicionado por gotejamento ao etanol (300 ml) a 0°C. Após meia hora, o ácido (101 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por quinze horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre diclorometano (200 ml) e bicarbonato de sódio saturado (100 ml). A camada aquosa foi extraída adicionalmente com diclorometano (2 x 200 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no éster a um rendimento de 60% como um óleo marrom.

O éster (60,4 mmol) foi dissolvido em etanol (103 ml), diluído com água (71 ml) e tratado com o cloreto de amônio (243 mmol) e pó de ferro (301 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por dez minutos e a suspensão foi filtrada através de Celite e a torta do filtro foi lavada com etanol três vezes. O material filtrado foi concentrado, o resíduo foi suspenso em ácido clorídrico 2 N e agitado vigorosamente por meia hora. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 50ml) e o pH ajustado a 9-10 com hidróxido de sódio 5 M. A camada aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 100ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio). Anidrido acético (392 mmol), nitrito de isoamila (291 mmol) e acetato de potássio

(5,1 mmol) foram adicionados à camada orgânica e a suspensão foi aquecida ao refluxo por dezesseis horas. A solução foi evaporada e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado (50 ml) e diclorometano (100 ml). A camada aquosa
5 foi extraída adicionalmente com diclorometano (2 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no éster de *N*-acetilindazol a um rendimento de 79% como um óleo marrom.

O éster (63,8 mmol), o hidróxido de sódio (193
10 mmol) e a água (65 ml) foram combinados e a reação foi mantida por 24 horas a 60°C. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a camada aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 50ml). A camada aquosa foi ajustada ao pH 1 com ácido clorídrico concentrado. Os sólidos precipitados
15 foram coletados através de filtração, lavados com água e diclorometano e secados para resultar no ácido a um rendimento de 27%.

O seguinte ácido foi preparado de acordo com este método:

20 Ácido 5-(difluorometóxi)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Procedimento 6

O procedimento 6 apresenta um método para a preparação de 6-difluorometoxiindazol-3-ácido a partir de 4-nitrofenol.

25 4-nitrofenol (162 mmol) foi adicionado a uma suspensão de hidróxido de sódio (485 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (150 ml) e a suspensão foi mantida por quinze minutos à temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e tratada com clorodifluoroacetato de etila
30 (329 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por dezesseis horas e concentrada. O resíduo foi diluído com água gelada (200 ml) e extraído com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de

magnésio) e concentradas para resultar no éter difluorometílico a um rendimento de 59% como um óleo amarelo.

O nitro éter (149 mmol) foi dissolvido em etanol (37,5 ml), diluído com água (25 ml) e foi tratado com cloreto de amônio (84,7 mmol) e pó de ferro (105 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por trinta minutos e a suspensão foi filtrada através de Celite. A torta do filtro foi lavada com etanol três vezes e os materiais filtrados combinados foram concentrados. O resíduo foi dissolvido em água e o pH ajustado a 9-10 com hidróxido de sódio 5 M. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas em um óleo amarelo. O óleo foi dissolvido em anidrido acético (23,5 mmol) e a mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por dezesseis horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e neutralizada com bicarbonato de sódio sólido. Os sólidos precipitados foram isolados através de filtração, lavados com água e secados para resultar na acetamida a um rendimento de 62% como um sólido amarelo claro.

Anidrido acético (19,6 mmol) foi adicionado a uma solução de acetamida (13,2 mmol) em clorofórmio (20 ml) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo. Ácido nítrico fumegante (16,0 mmol) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação foi mantida ao refluxo por trinta minutos. A solução de resfriamento foi diluída com água (20 ml) e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar na nitro-amida a um rendimento de 83%.

A amida (11,0 mmol), hidróxido de sódio (43,8 mmol) e água (10 ml) foram combinados e a mistura de reação foi mantida por uma hora e meia a 60°C. A reação foi colocada

para resfriar até a temperatura ambiente e os sólidos precipitados foram isolados através de filtração e lavados com água e secados para resultar na anilina a um rendimento de 98% como um sólido amarelo claro.

5 A anilina (15,7 mmol) foi misturada com ácido bromídrico a 40% (14,3 g) e água (10 ml) e a mistura de reação foi aquecida até 80-90°C a fim de dissolver completamente a anilina. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e uma solução de nitrito de sódio (23,2 mmol) em água
10 (5,3 ml) foi adicionada durante um período de quinze minutos. A solução foi mantida por quarenta minutos a 0-5°C e filtrada. Brometo de cobre (I) (18,8 mmol) foi dissolvido em ácido bromídrico a 40% (21 ml) e resfriado até 0°C. A solução de sal diazo foi adicionada lentamente à solução de cobre e a
15 mistura foi mantida por trinta minutos a 0-10°C. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por trinta minutos e a 100°C por dez minutos para assegurar então a conclusão. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e extraída com diclorometano (3 x 40ml). As camadas orgânicas
20 combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio 1 M, água, ácido clorídrico 1 N e água. A camada orgânica foi secada (sulfato de magnésio) e concentrada para resultar no nitro brometo a um rendimento de 76% como um sólido amarelo claro.

 Malonato de dietila (25,7 mmol) foi adicionado por
25 gotejamento a uma suspensão de hidreto de sódio (25,8 mmol) em sulfóxido de dimetila (5 ml) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida a 60°C e mantida por trinta minutos. Uma solução de nitro brometo (11,7 mmol) em sulfóxido de dimetila (7 ml) foi adicionada por gotejamento e a mistura de reação foi
30 aquecida a 100°C por cinco horas. A solução de refrigeração foi despejada em água gelada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas

para resultar no diéster bruto como um óleo. O diéster (11,7 mmol), hidróxido de sódio (35 mmol) e água (20 ml) foram combinados e aquecidos a 60°C por uma hora. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e a camada aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 100 ml). O pH da camada aquosa foi ajustado cautelosamente em 1 com ácido clorídrico concentrado e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por uma hora. A suspensão foi resfriada a 0°C e os sólidos foram coletados através de filtração e secados para resultar no ácido a um rendimento de 64%.

Cloreto de acetila (15,3 mmol) foi adicionado por gotejamento ao etanol (50 ml) a 0°C. Após trinta minutos, o ácido (7,69 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por quinze horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre diclorometano (20 ml) e bicarbonato de sódio saturado (10 ml). A camada aquosa foi extraída adicionalmente com diclorometano (2 x 20 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no éster a um rendimento de 94% como um óleo marrom.

Anidrido acético (6,0 ml) foi adicionado a uma suspensão de éster (3,64 mmol) e ácido acético (7,0 ml) a 0°C. Pó de zinco (14,6 mmol) foi adicionado em porções durante quinze minutos e a mistura de reação foi mantida por trinta minutos a 0°C e então por uma hora e meia à temperatura ambiente. Pó de zinco adicional (6,15 mmol) foi adicionado e a reação foi mantida por três horas. A suspensão foi filtrada através de Celite e o material filtrado foi concentrado. O resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado (10 ml) e acetato de etila (20 ml). A camada aquosa foi extraída adicionalmente com acetato de etila (3 x 20ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas

(sulfato de magnésio) e concentradas para resultar na acetamida a um rendimento de 92% como um óleo marrom.

Anidrido acético (13,7 mmol), nitrito de isoamila (13,7 mmol) e acetato de potássio (2,04 mmol) foram adicionados a uma solução de acetamida (3,92 mmol) em clorofórmio (20 ml) e a suspensão foi aquecida ao refluxo por dezesseis horas. A solução foi evaporada e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado (10 ml) e diclorometano (20 ml). A camada aquosa foi extraída adicionalmente com diclorometano (2 x 20 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no éster bruto de *N*-acetilindazol como um óleo marrom.

O éster (3,36 mmol), hidróxido de sódio (10 mmol) e água (5 ml) foram combinados e a reação foi mantida por 24 horas a 60°C. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, a camada aquosa foi lavada com diclorometano (3 x 30ml). A camada aquosa foi ajustada ao pH 1 com ácido clorídrico concentrado e os sólidos precipitados foram coletados através de filtração, lavados com água e diclorometano e secados para resultar no ácido a um rendimento de 26%.

O seguinte ácido foi preparado de acordo com este método:

Ácido 6-(difluorometóxi)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

25 Procedimento 7

O procedimento 7 apresenta um método para o acoplamento entre ésteres brominados de benzisotiazol-3-carboxílico e ésteres de indazol-3-carboxílico e reagentes brominados de Grignard para a formação de ácidos heteroaromáticos substituídos.

Uma solução a 0,5 M de reagente de Grignard (75,0 mmol) em tetraidrofurano foi diluída com tetraidrofurano (150 ml), resfriada até 5°C e tratada com cloreto de zinco sólido

(165 mmol). A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e éster brominado (28,2 mmol) e tetraquis(trifosfina)paládio (0) (1,64 mmol) foram adicionados. A suspensão foi aquecida a 65°C por dezesseis
 5 horas e concentrada. A reação foi dividida entre acetato de etila (250 ml) e cloreto de amônio 7 M (500 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 250 ml) e os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados até a secagem. O resíduo foi purificado por meio
 10 de cromatografia utilizando um gradiente de 100/0 a 97/3 de clorofórmio/metanol para resultar no éster a um rendimento de 80%. O éster foi suspenso em metanol (100 ml) e tratado com hidróxido de sódio 8 M (30 ml). A mistura foi aquecida a 60°C por três horas, resfriada até a temperatura ambiente,
 15 filtrada e acidificada ao pH < 2 pela adição lenta de ácido clorídrico concentrado. A camada aquosa foi concentrada e o resíduo foi triturado com água. O sólido resultante foi recristalizado a partir da água para resultar no ácido a um rendimento de 81%.

20 O reagente de Grignard do tiazol é comercialmente disponível. Alternativamente, aril lítio e o reagente de zinco arila correspondente podem ser gerados de acordo com o procedimento esboçado por Reeder, M.R.; et.al., *Org. Proc. Res. Devel.* 2003, 7, 696. O reagente de zinco de oxazol foi
 25 preparado de acordo com este procedimento.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

Ácido 6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico.

30 Ácido 1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimento 8

O procedimento 8 apresenta um método para a preparação 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: Uma
5 solução de 5-(benzilóxi)-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-
10 (trimetilsilil)etóxi]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
15 por meio de cromatografia (95/5 a 85/15 de hexanos/acetato de etila) para resultar no indazol protegido a um rendimento de 89%.

Procedimento Representativo para a N(2)-alquilação: Cloreto
de 2-metoxietoximetila (48,0 mmol) foi adicionado lentamente
20 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 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
25 (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 concentrada para resultar no produto suficientemente puro (89%) como uma mistura 2/1 dos regioisômeros N(2)- e N(1)- como um óleo amarelo.

30 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 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), secada (sulfato de magnésio) e concentrada. O
 5 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido etil 5-bromo-2-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1H-indazol-3-carboxílico.

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

Procedimento 9

O procedimento 9 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.

10 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/[70/03/2 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 C.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

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

25 Ácido 1-[(2-metoxietóxi)metil]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 1-[(2-metoxietóxi)metil]-6-(tetraidrofuran-3-ilóxi)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

30 Ácido 1-[(2-metoxietóxi)metil]-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilóxi)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Procedimento 10

O procedimento 10 apresenta um método para a
5 preparação do ácido 4-metoxiindazol a partir de 4-metóxi anilina.

Uma solução de 4-metóxi anilina (1,63 mol) em ácido acético (244 ml) foi tratada com anidrido acético (244 ml) e pó de zinco (30,8 mmol) e a mistura de reação foi aquecida ao
10 refluxo por trinta minutos. A suspensão foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente, e foi filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com água (200 ml) e o pH da solução foi ajustado em 8 com hidróxido de sódio a 1,0%. Os sólidos precipitados foram coletados por meio de
15 filtração, lavados com água (1 litro) e secados para obter a acetamida a um rendimento de 94% como um sólido roxo.

Ácido nítrico concentrado (210 ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução da acetamida (1,52 mol) em diclorometano (1,5 litro) à temperatura ambiente. A mistura
20 de reação foi aquecida ao refluxo por uma hora e colocada para resfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com água (1,0 litro), carbonato de sódio saturado (1,0 litro) e água (1,0 litro). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada para obter a
25 nitroacetamida a um rendimento de 83% como um sólido alaranjado.

Uma solução da nitroacetamida (1,27 mol) em água (1,27 litro) foi tratada com hidróxido de sódio (5,07 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por duas horas. Os
30 sólidos precipitados foram coletados por meio de filtração, lavados com água e secada para obter a nitroanilina a um rendimento de 85% como um sólido alaranjado.

Uma solução de nitrito de sódio (1,4 mol) em água (250 ml) foi adicionada a uma solução (0-5°C) fria de nitroanilina (1,08 mol) em ácido bromídrico (4,87 mol) (preparada ao aquecer a mistura de reação a 90°C por duas
5 horas). A mistura de reação foi mantida por quarenta minutos e filtrada. O material filtrado foi adicionado por gotejamento a uma solução (0-5°C) fria de brometo de cobre (I) (1,81 mol) em ácido bromídrico (640 ml) e a mistura de reação foi mantida por trinta minutos. A mistura de reação
10 foi aquecida a 60°C e mantida por trinta minutos. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo e mantida por uma hora. A mistura de reação foi diluída com água (2 litros) e extraída com diclorometano (3 x 1 litro). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio a 10% (1,0
15 litro), água (2,0 litros), ácido clorídrico a 10% (1,6 litro) e água (2,0 litros), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi recristalizado a partir do etanol para obter o brometo a um rendimento de 50% como um sólido amarelo.

20 Pó de ferro (1,08 mol) e cloreto de amônio (862 mmol) foram adicionados a uma solução de brometo (216 mmol) em etanol (200 ml) e água (140 ml) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por uma hora. A suspensão foi filtrada e concentrada e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3
25 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas para obter a bromoanilina a um rendimento de 96% como um líquido amarelo.

Uma solução de bromoanilina (208 mmol) em ácido clorídrico a 50% (40 ml) foi adicionada a uma solução de
30 hidrato de tricloroacetaldeído (312 mmol) e sulfato de sódio (967 mmol) em água (450 ml) e a mistura de reação foi mantida por uma hora. A solução de hidrocloreto de hidroxilamina (793 mmol) em água (240 ml) foi adicionada e a mistura de reação

foi aquecida a 60°C por duas horas. A camada aquosa foi decantada e o óleo vermelho residual, que solidifica em repouso, foi purificado através de cromatografia (6/6/1 de éter de petróleo/diclorometano/acetato de etila) para obter a
5 α -oxima amida a um rendimento de 29% como um sólido amarelo claro.

A α -oxima amida (58,6 mmol) foi adicionada em uma porção para aquecer (40°C) de ácido sulfúrico a 90% (16 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por trinta minutos. A
10 mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e despejada em água gelada. Os sólidos alaranjados precipitados foram coletados por meio de filtração e secados. O produto bruto foi purificado através de cromatografia (15/1 éter de petróleo/acetato de etila)
15 para obter a isatina a um rendimento de 57% como um sólido amarelo.

A isatina (20,7 mmol) foi misturada com hidróxido de sódio 1 M (23 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 30-40°C por trinta minutos. A mistura de reação foi resfriada
20 até 0°C e tratada com uma solução de nitrito de sódio (20,7 mmol) em água (5,1 ml) e foi mantida por vinte minutos. A solução foi adicionada por gotejamento a uma solução (0-5°C) fria de ácido sulfúrico concentrado (2,24 ml) em água (43,3 ml) e a mistura de reação foi mantida por meia hora. Uma
25 solução de cloreto de estanho (II) (50,5 mmol) em ácido clorídrico concentrado (19,6 ml) foi adicionada por gotejamento e a mistura de reação foi mantida em 0-5°C por uma hora. Os sólidos precipitados foram isolados por meio de filtração e secados para obter o ácido de indazol como um
30 sólido amarelo (100% em massa).

Cloreto de acetila (18 ml) foi adicionado a metanol (180 ml) a 0°C e a mistura de reação foi mantida por uma

hora. O ácido de indazol (21,8 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por três horas. A solução foi concentrada até a secagem e o resíduo foi suspenso em água e o pH foi ajustado em 7 com carbonato de sódio hidrogenado saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O produto bruto foi purificado através de cromatografia (2/1 de éter de petróleo/acetato de etila) para obter o indazol éster a um rendimento de 5% (duas etapas) como um sólido amarelo.

O indazol éster (1,02 mmol) foi combinado com paládio em carbono a 10% (30 mg) e metanol (20 ml) sob uma atmosfera de gás hidrogênio por trinta minutos à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por meio de filtração e o eluente foi concentrado para obter o éster de indazol desbrominado a um rendimento de 24% como um sólido alaranjado.

Hidróxido de sódio 1 M (1,5 ml) foi adicionado a uma solução de éster de indazol desbrominado (0,243 mmol) em metanol (3,0 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por três horas. A solução foi concentrada, o pH foi ajustado em 1-2 e os sólidos foram coletados por meio de filtração para obter o ácido de indazol a um rendimento de 100% como um sólido amarelo.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este procedimento:

Ácido 4-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Procedimento 11

O procedimento 11 apresenta um método para a preparação de ácidos benzilóxi-substituídos e ésteres de indazol-3-carboxílico a partir dos bromos nitrobenzenos correspondentes.

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
5 foi despejada em água (340 ml) e o pH da solução foi ajustado a 8 com hidróxido de sódio a 10%. Os sólidos precipitados foram isolados através de filtração, lavados com água (100 ml) e secados para resultar na acetamida a um rendimento de 88%.

10 Ácido nítrico a 65% (22 ml) foi adicionado por gotejamento durante meia hora a uma solução de acetamida (200 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
15 (200 ml), solução de carbonato de sódio saturado (100 ml) e água (200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar na nitroacetamida em 90% como um sólido amarelo.

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

25 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
30 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 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
5 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio a 10% (200 ml), água (600 ml), ácido clorídrico a 10% (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.

10 Uma solução de tribrometo de boro (250 mmol) em diclorometano (200 ml) foi adicionada por gotejamento durante 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
15 por trinta horas. A mistura de reação foi resfriada até 0°C, resfriada bruscamente com água (300 ml) e a camada aquosa foi 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
20 concentradas para resultar no nitrofenol a um rendimento de 87% como um sólido cristalino marrom.

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 acetonitrilo/acetona (840
25 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
30 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. 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 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 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 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 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. 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 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 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 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 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 foram coletados através de filtração e secados para resultar no ácido 6-benzilóxi-1*H*-indazol-3-carboxílico a um rendimento de 28% como um sólido amarelo.

O ácido 6-benzilóxi-1*H*-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 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 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
 5 ao manter o material acetilado em amônia 2 M em metanol por trinta minutos.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

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

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

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

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

15 Procedimento 12

O procedimento 12 apresenta um método para a preparação de ácidos de N(1)-difluorometilindazol a partir dos ácidos indazol 3-carboxílicos correspondentes.

Cloreto de acetila (141 mmol) foi adicionado por
 20 gotejamento a uma solução de ácido 6-metóxi-3-indazol-carboxílico (26,0 mmol) em etanol (200 ml) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por dezesseis horas. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato
 25 de etila (300 ml) e lavado com bicarbonato de sódio aquoso (2 x 50 ml). As camadas aquosas combinadas foram novamente extraídas com acetato de etila (2 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secadas (sulfato de sódio), concentradas e secadas sob o
 30 vácuo para resultar em 4,91 g (86%) do éster como um sólido.

Uma solução de 6-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (4,54 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (6,11 ml) foi adicionada por gotejamento a uma suspensão de hidreto de

sódio (5,45 mmol) e *N,N*-dimetil formamida (12,2 ml) e a mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por trinta minutos. Clorodifluorometano (17,0 ml) foi borbuhlado na reação e a mistura foi aquecida até 80°C e mantida por 5 duas horas. A mistura foi diluída com água (200 ml) e os precipitados foram coletados para resultar num sólido branco. O sólido foi dissolvido em etanol (20,0 ml) e uma solução de hidróxido de sódio 5,0 M (3,6 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por duas horas, 10 diluída com água (50 ml) e acidificada com ácido clorídrico 6,0 N. O precipitado foi coletado e secado para resultar no ácido a um rendimento de 65%.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

15 Ácido 1-(difluorometil)-6-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-bromo-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Procedimento 13

O procedimento 13 apresenta uma preparação de ácido 5-azaindazol-3-carboxílico a partir de 4-cloropiridina.

20 Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada com cuidado a uma solução de hidrocloreto 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 25 de magnésio e concentradas a um volume de aproximadamente 25 ml para resultar numa solução de base livre.

N-butil lítio (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 30 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 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 à mistura foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente. A análise por LC/MS revelou que o produto principal não era o 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), 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-*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 água e neutralizada com hidróxido de sódio 3 N. 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.

Procedimento 14

O procedimento 14 apresenta uma preparação de ácido 6-azaindazol-3-carboxílico a partir de 4-cloro-3-nitropiridina.

Etil propano-1,3-dioato de ter-butila (26,6 mmol) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (1,11 g) em tetraidrofurano (50,0 ml) a 0°C. A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida

por trinta minutos. A mistura de reação foi resfriada então até 0°C e uma solução de 4-cloro-3-nitropiridina (12,6 mmol) em tetraidrofurano/*N,N*-dimetil formamida (9/1, 10 ml) foi adicionada por gotejamento. A mistura foi colocada para
5 aquecer até a temperatura ambiente e mantida por uma hora. A reação foi resfriada bruscamente com água (50 ml) e neutralizada com ácido acético a um pH de 5 (a cor passou do marrom escuro ao amarelo na neutralização). A mistura foi extraída com acetato de etila (50 ml) e as camadas orgânicas
10 combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no produto a um rendimento de 94%.

Etil (3-nitropiridin-4-il)malonato de ter-butila (12,6 mmol) bruto foi dissolvido em 4/1 de
15 diclorometano/ácido trifluoroacético (25,0 ml) e a mistura foi aquecida ao refluxo por duas horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 ml) e acetato de etila (50 ml). As camadas foram separadas e a camada de acetato de etila foi
20 lavada com salmoura (25 ml), secada (sulfato de magnésio) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (95/5 de diclorometano/acetato de etila) para resultar no produto a um rendimento de 77%.

(3-nitropiridin-4-il)acetato de etila (9,66 mmol) e
25 10% de paládio em carbono (2,10 g) foram diluídos com o etanol (25,0 ml) em um reator de pressão Parr. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (30 psi) por três horas. A mistura de reação foi filtrada (Celite) e concentrada para resultar no produto a um rendimento de 97%.

30 Nitrito de amila (18,9 mmol) foi adicionado a uma solução de (3-aminopiridin-4-il)acetato de etila (9,43 mmol), acetato de potássio (11,3) e anidrido acético (28,3 mmol) em clorofórmio (10,0 ml) e a reação foi aquecida a 60°C por

dezesseis horas. A mistura de reação resfriada foi diluída com cuidado com o bicarbonato de sódio aquoso e extraída com diclorometano (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi pré-purificado por meio de cromatografia (50/50 a 0/100 de hexanos/acetato de etila) para resultar em uma mistura complexa de produtos. A mistura foi dissolvida em etanol (10,0 ml), diluída com hidróxido de sódio 5,0 M (5,00 ml) e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas. A mistura de reação foi concentrada a ~5 ml, diluída com água (20 ml) e neutralizada com ácido acético. O sólido amarelo foi coletado através de filtração para resultar no produto desejado a um rendimento de 18%.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este método:

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

Procedimento 15

O procedimento 15 apresenta uma preparação de ácidos aminobenzisotiazol-3-carboxílicos a partir do éster.

Carbonato de cézio (3,18 mmol), acetato de paládio (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 ter-butila (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 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 purificação adicional.

5 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 água e neutralização com ácido acético.

10 Os seguintes ácidos e ésteres foram preparados utilizando este método:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ácido 6-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

30 7-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de ter-butila.

Ácido 7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 7-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[(1*S*,4*S*)-5-(ter-butoxicarbonil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

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

Ácido 6-[3-[(ter-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

10 Ácido 6-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

Ácido 6-[4-(dimetilamino)piperidina-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

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

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

Ácido 6-[(1*R*,4*R*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-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.

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

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

Ácido 6-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

30 Ácido 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

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

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

Ácido 5-((3*R*)-3-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metóxi}pirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

10 Ácido 5-((3*S*)-3-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metóxi}pirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[4-(*ter*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[1-(*ter*-butoxicarbonil)octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

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

Ácido 6-[4-(*ter*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

20 Ácido 6-[1-(*ter*-butoxicarbonil)octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

6-[4-(*ter*-butoxicarbonil)-1,4-diazepan-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila.

25 Ácido 6-[4-(*ter*-butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

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

30 6-[3-[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila.

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

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

6-(octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila.

5 6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila.

Procedimento 16

O procedimento 16 apresenta uma preparação de ácidos 6-amino-7-azaindazol-3-carboxílicos a partir de 6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de ter-
10 butila.

3-pirrolidinol (24,7 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de ter-butila (4,22 mmol) em tolueno (4,00 ml) em um recipiente de reação de microondas. A mistura de reação foi
15 submetida à irradiação de microondas a 120°C por 300 segundos. A mistura de reação foi dividida entre água (100 ml) e acetato de etila (200 ml) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (2 x 50 ml) e salmoura (25 ml) e foi filtrada através de gel de sílica (50 g). A
20 sílica foi lavada com 100 ml de EtOAc e as soluções combinadas de EtOAc foram concentradas para resultar no produto a um rendimento de 63%.

Cloreto de metanossulfonila (5,52 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução fria (a 0°C) de 6-
25 (3-hidroxipirrolidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de ter-butila (2,63 mmol) e trietilamina (6,57 mmol) em diclorometano (2,7 ml). A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por dezesseis horas e diluída com água (25 ml). A camada de diclorometano foi separada e
30 transferida a uma coluna em gel de sílica. A coluna foi eluída utilizando um gradiente de 90/10 a 0/100 de hexanos/acetato de etila para resultar no bis-mesilato a um rendimento de 60% e o monomesilato a um rendimento de 28%.

1-(metilsulfonil)-6-3-

[(metilsulfonil)óxi]pirrolidin-1-il-1*H*-pirazolo[3,4-

b]piridina-3-carboxilato de ter-butila (0,380 mmol) foi diluído com uma solução 2,0 M de dimetilamina em

5 tetraidrofurano (5,0 ml) em um recipiente de microondas. A mistura de reação foi submetida à irradiação de microondas a 135°C por oitenta minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia {100/0 a 90/10 acetato de etila/[(50/50/2) acetato de etila/metanol/dimetiletilamina]} para resultar no éster purificado. O éster foi dissolvido em 4/1 de diclorometano/ácido trifluoroacético (5,00 ml) e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por dezesseis horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi dissolvido em água.

15 A mistura foi neutralizada com metade do bicarbonato de sódio saturado e o precipitado sólido foi coletado através de filtração para resultar no produto a um rendimento de 79%.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este método:

20 Ácido 6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico.

Procedimento 17

O procedimento 17 apresenta uma preparação de ácidos benzisotiazol-3-carboxílicos fluoretados a partir do éster de ácido benzisotiazol-3-carboxílico correspondente.

25

Triflato de 1-fluoro-2,6-dicloropiridínio (2,25 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (1,87 mmol) em diclorometano (20,0 ml) e a mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por seis horas. A mistura de reação foi filtrada através de gel de sílica (10 g, lavagem com diclorometano) e o eluente foi concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (90/10 a 70/30 de

30

hexanos/acetato de etila) para resultar no produto a um rendimento de 22%.

Uma solução de 7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (0,177 mmol) em etanol (1,5 ml) foi tratada com uma solução de hidróxido de sódio 5,0 M (3,0 mmol). Dentro de minutos, um sólido gelatinoso foi precipitado. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e acidificada com ácido clorídrico 6,0 N. O precipitado foi coletado através de filtração para resultar no produto a um rendimento de 80%. O ácido foi utilizado sem purificação adicional.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

Ácido 7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 7-fluoro-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Procedimento 18

O procedimento 18 apresenta uma preparação de ácido 6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico a partir de 6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de ter-butila.

Cloreto de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II) (0,0999 mmol) e 6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de ter-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 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

(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%.

5 6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de ter-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
10 água (5 ml). A mistura de reação foi neutralizada a um pH 5-7, 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
15 método:

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

Procedimento 19

 O procedimento 19 detalha a preparação de 6-bromobenzisoxazol-3-carboxilato de etila a partir de 2,5-dibromonitrobenzeno.
20

 Malonato de dietila (12,6 g, 79 mmol) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (3,16 g, 132 mmol) em sulfóxido de dimetila (60 ml) durante trinta minutos. A temperatura da reação se elevou para 60°C e a
25 mistura foi clarificada. 1,4-dibromo-2-nitrobenzeno (10 g, 36,0 mmol) foi adicionado e a solução foi mantida por duas horas a 100°C. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e despejada em gelo (300 g - 400 g). Os sólidos precipitados foram isolados através de
30 filtração e secados para resultar em 11,0 g do produto (89%).

 O éster (11,0 g, 32,0 mmol) foi diluído com uma solução de hidróxido de sódio 2 N (32 ml, 63 mmol) e a mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por

dezesesseis horas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (20 ml) e acidificada. Os sólidos precipitados foram isolados através de filtração e secados para resultar em 7,00 g do ácido (89%).

5 Ácido sulfúrico (1 ml) foi adicionado a uma solução de ácido (7,00 g, 27,0 mmol) em etanol (60 ml). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo, mantida por duas horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (250 ml) e carbonato de sódio saturado
10 (50 ml) e a camada orgânica foi lavada com carbonato de sódio saturado (50 ml) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada para resultar em 8,00 g (98%) do éster como um líquido.

Nitrito de isoamila (225 ml) foi adicionado a uma
15 solução de éster (420 g, 1,46 mol) em etanol (3 litros) em um frasco de fundo arredondado de 10 litros com três gargalos e a mistura foi aquecida até 60°C. Uma solução de etóxido de sódio, preparada a partir de sódio metálico (33,5 g, 1,46 mmol) em etanol (1 litro) foi adicionada por gotejamento e a
20 mistura de reação foi mantida por duas horas. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e neutralizada com ácido clorídrico 2 N. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (4 x 2 litros) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 1 litro) e
25 salmoura (2 x 1 litro) e secadas (sulfato de sódio). O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (1/1 a 0/1 de hexano/acetato de etila) para resultar em 110 g do produto (28%).

Vide, por exemplo, a Publicação de Patente
30 Internacional WO N°. 2004/010995.

O seguinte éster foi preparado utilizando este método:

6-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etila.

Procedimento 20

O procedimento 20 detalha a preparação de 6-metoxibenzisoxazol-3-carboxilato de etila a partir de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno.

5 Hidreto de sódio (417 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-oxobutanoato de etila (129 mmol) em tetraidrofurano (350 ml). 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (123 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi mantida por 24 horas à temperatura ambiente. O pH foi ajustado em 5 pela
10 adição de ácido clorídrico 3 M e a solução resultante foi extraída com éter dietílico (300 ml). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 300 ml), secada (sulfato de magnésio) e concentrada para resultar em 2-(2,4-dinitrofenil)-3-oxobutanoato de etila a um rendimento de 98% como um sólido
15 marrom.

Propan-1-amina (136 mmol) foi adicionada a uma solução de 2-(2,4-dinitrofenil)-3-oxobutanoato de etila (135 mmol) em clorofórmio (500 ml). A mistura de reação foi mantida por doze horas à temperatura ambiente e concentrada.
20 O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (20/1 de hexano/acetato de etila) para resultar em 2-(2,4-dinitrofenil)acetato de etila a um rendimento de 99% como um óleo marrom.

Uma solução de 2-(2,4-dinitrofenil)acetato de etila
25 (18,1 mmol) e nitrito de 3-metilbutanila (73,5 mmol) em etanol (70 ml) foi aquecida até 60°C. Uma solução de etóxido de sódio, preparada a partir de sódio (21,7 mmol) e etanol (70 ml), foi adicionada e a mistura de reação foi mantida por uma hora. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e o pH
30 foi ajustado em 7 pela adição de ácido clorídrico a 5%. A solução resultante foi diluída com água (500 ml) e extraída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (4 x 200 ml), secada (sulfato de magnésio) e

concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (30/1 de éter de petróleo/acetato de etila) para resultar no 6-nitrobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila a um rendimento de 70% como um sólido alaranjado.

5 O 6-nitrobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila (12,7 mmol), ferro (53,6 mmol) e cloreto de amônio (56,1 mmol) foram combinados e diluídos com etanol (150 ml) e água (20 ml). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo, com agitação vigorosa, por duas horas. A mistura de reação foi
10 filtrada através de Celite, diluída com salmoura (200 ml) e a solução resultante foi extraída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (3 x 200 ml), secada (sulfato de magnésio) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (20/1 de éter de
15 petróleo/acetato de etila) para resultar em 6-aminobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila a um rendimento de 49,6% como um sólido alaranjado.

O 6-aminobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila (2,43 mmol) foi diluído com uma solução de ácido sulfúrico
20 (2,5 ml) em água (2,5 ml) e a mistura resultante foi mantida à temperatura ambiente por trinta minutos. Uma solução de nitrito de sódio (2,67 mmol) em água (2,5 ml) foi adicionada por gotejamento a 0°C e a mistura resultante foi mantida por trinta minutos a 0°C. Esta solução aquosa foi adicionada a
25 uma solução fria (0°C) de nitrato de cobre (II) (149 mmol) em água (80 ml) e a mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente. Após cinco minutos, óxido de cobre (I) (2,78 mmol) foi adicionado à mistura e à mistura de reação foi mantida por uma hora à temperatura ambiente. A
30 mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no 6-

hidroxibenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila bruto a um rendimento de 99% como um óleo marrom.

Carbonato de potássio (9,42 mmol) e iodometano (8,45 mmol) foram adicionados a uma solução de 6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila bruto (2,42 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (30 ml) e a mistura de reação foi mantida por 48 horas à temperatura ambiente no escuro. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 x 100 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (30/1 de éter de petróleo/acetato de etila) para resultar no 6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila a um rendimento de 19% como um sólido amarelo.

O seguinte éster foi preparado utilizando este método:

6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etila.

Procedimento 21

O procedimento 21 apresenta uma preparação de ácido 7-azabenzisotiazol-3-carboxílico a partir do ácido 2-cloronicotínico.

Ácido 2-cloronicotínico (317 mmol) foi diluído com cloreto de oxalila (130 ml) e a solução resultante foi aquecida ao refluxo por dezoito horas. Os componentes voláteis foram removidos pela evaporação para resultar no cloreto de 2-cloronicotinoíla a um rendimento de 98% como um sólido branco.

Cloreto de magnésio (221 mmol) e trietilamina (752 mmol) foram adicionados a uma solução de malonato de dietila (375 mmol) em tolueno (250 ml) e a mistura de reação foi mantida por uma hora a 25°C. Uma solução de cloreto de 2-cloronicotinoíla (313 mmol) em tolueno (80 ml) foi adicionada

por gotejamento durante o período de duas horas. A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por três horas e meia e resfriada bruscamente com água fria (0°C) (500 ml). A solução resultante foi extraída com acetato de etila (500 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (3 x 300 ml), secada (sulfato de sódio) e concentrada para resultar em 2-(2-cloronicotinoil)malonato de dietila a um rendimento de 85% como um óleo marrom.

10 Uma solução de 2-(2-cloronicotinoil)malonato de dietila (267 mmol) em sulfóxido de dimetila (100 ml) foi adicionada por gotejamento durante uma hora e meia a uma solução de água a 130°C (10 ml) em sulfóxido de dimetila (260 ml). A mistura de reação foi mantida a 130°C por mais duas
15 horas e foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água fria (0°C) (500 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 x 200 ml), secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O resíduo
20 foi purificado por meio de cromatografia (10/1 de éter de petróleo/acetato de etila) para resultar na 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona a um rendimento de 52% como um óleo amarelo.

Uma solução de 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (129
25 mmol) em hidróxido de amônio (130 ml) e etanol (500 ml) foi adicionada a um recipiente de aço de alta pressão de 1 litro sob uma atmosfera de amônia. Enxofre (129 mmol) foi adicionado à mistura de reação, o recipiente foi lacrado e a mistura de reação foi aquecida a 130°C por dezesseis horas. A
30 mistura de reação foi filtrada através de Celite e o eluente foi extraído com acetato de etila (300 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 ml), secada (sulfato de sódio) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de

cromatografia (20/1 de éter de petróleo/acetato de etila) para resultar em 3-metilisotiazolo[5,4-b]piridina a um rendimento de 22% como um sólido branco.

5 *N*-bromosuccinamida (10,7 mmol) foi adicionada a uma solução de 3-metilisotiazolo[5,4-b]piridina (10,0 mmol) em cloreto de tetracarbono (20 ml). Peróxido de benzoíla (0,82 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 48 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite (acetato de etila) e o eluente foi
10 concentrado para resultar em 3-(bromometil)isotiazolo[5,4-b]piridina bruta como um sólido amarelo.

Uma solução de 3-(bromometil)isotiazolo[5,4-b]piridina bruta (3,49 mmol) em sulfóxido de dimetila (20 ml) foi tratada com água (4 ml) e a mistura de reação foi
15 aquecida a 80°C por uma hora e meia. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), filtrada através de Celite e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar em isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ilmetanol a um rendimento de 31% como um óleo
20 amarelo.

Permanganato de potássio (2,25 mmol) e hidróxido de potássio (1,79 mmol) foram adicionados a uma solução de isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ilmetanol (1,0 mmol) em água (4
25 ml) e a solução resultante foi colocada para reagir por três horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). O pH das camadas aquosas combinadas foi ajustado em 2 pela adição de ácido clorídrico 0,6 M. A pasta foi agitada
30 por cinco minutos e os sólidos foram coletados através de filtração para resultar no ácido isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxílico a um rendimento de 42% como um sólido amarelo claro.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este método:

Ácido isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxílico.

Procedimento 22

5 O seguinte procedimento apresenta um método para a preparação de ácidos de 2,2,2-trifluoroetila substituídos.

Uma mistura de 6-[(1*S*,4*S*)-5-(*ter*-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (1,16 mmol) em 4/1 de cloreto de metileno/ácido trifluoroacético (10,00 ml) foi mantida à temperatura ambiente por dezesseis horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi carregado em uma coluna de SCX (10 g) e nivelado com 5 volumes de metanol. O produto parcialmente purificado foi então eluído utilizando amônia 15 2,0 M em metanol para resultar na amina a um rendimento de 68%.

2,2,2-trifluoroetilmetanossulfonato (0,330 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (0,165 mmol) em *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml) e acetonitrilo (15 ml) e a mistura resultante foi mantida por dezesseis horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia (90/10 a 70/30 de hexanos/acetato de etila) 25 para resultar no éster 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, a seguir diluída com água (50 ml) e neutralizada com ácido acético. O precipitado 30 foi coletado através de filtração para resultar no ácido 6-[(1*S*,4*S*)-5-(2, 2, 2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico a um rendimento de 29%.

O seguinte ácido foi preparado utilizando um procedimento similar:

Ácido 6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-il}-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

5 Procedimento 23

O procedimento 23 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 adicionada a uma solução de 6-formil-1*H*-indazol-3-carboxilato de *ter*-butila (4,2 mmol) em *ter*-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 aquecida a 70°C por três horas. A mistura de reação foi
15 colocada para resfriar até a temperatura ambiente e resfriada 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 magnésio) e concentradas. O resíduo foi purificado por meio
20 de cromatografia [100/0 a 60/40 de diclorometano/(8/1/1 diclorometano/metanol/amônia 7 M em metanol) para resultar na amidina a um rendimento de 51%.

6-(1-metil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxilato de *ter*-butila (2,2 mmol) foi diluído com ácido
25 trifluoroacético (3,7 ml) e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas à temperatura ambiente. O produto precipitado foi isolado através de filtração para resultar no ácido a um rendimento de 93%.

O seguinte ácido foi preparado utilizando este
30 método:

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

Procedimento 24

O procedimento 24 apresenta uma preparação de ácidos *N*-alquil aminobenzisotiazol-3-carboxílicos a partir dos ésteres aminobenzisotiazol-3-carboxílicos correspondentes.

5 Cianoboridreto de sódio (8,57 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (0,260 g, 0,857 mmol) e 1-etóxi-1-(trimetilsililóxi)ciclopropano (8,57 mmol) em etanol (11,2 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C
10 por seis horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e extraída com acetato de etila (2 x50 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
15 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
20 água (200 ml) e o 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.

25 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.

Procedimento 25

30 O procedimento 25 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 acetonitrilo (10,0 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por seis horas. O acetonitrilo foi decantado dos sólidos e os sólidos foram lavados com acetonitrilo (2 x 5 ml). A solução de acetonitrilo foi transferida a uma coluna em gel de sílica 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 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.

Procedimento 26

O procedimento 26 apresenta uma preparação de ácido 6-hidroxibenzisotiazol-3-carboxílico e de éster a partir do anisol correspondente.

Uma solução de 1,0 M de tribrometo de boro em cloreto de metileno (20,00 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução a 0°C de 6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila (12,6) em cloreto de metileno (30,0 ml).

A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por dezesseis horas. A mistura de reação foi despejada em 100 ml de água gelada e hidróxido de sódio 2 N e a mistura foi agitada vigorosamente por vinte minutos. Os sólidos precipitados foram removidos através de filtração e o eluente foi lavado com acetato de etila (2 x 50 ml). A camada aquosa foi neutralizada com ácido clorídrico 6 N e o sólido amarronzado precipitado foi coletado através de filtração para resultar numa mistura de ácidos metóxi (rendimento de ~48%) e hidróxi (rendimento de ~37%).

Cloreto de tionila (27,0) foi adicionado por gotejamento a um frasco com fundo arredondado que contém etanol (50,0 ml) a 0°C. A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e a mistura de ácidos hidróxi e metóxi foi adicionada após trinta minutos. A mistura de reação foi aquecida a 95°C por quatro horas e concentrada até aproximadamente 25 ml. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (100 ml) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 ml) e a camada orgânica foi lavada com salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia utilizando um gradiente de 80/20 a 60/40 de hexanos/acetato de etila para resultar no produto a um rendimento de 82%.

Os seguintes ácidos e ésteres foram preparados utilizando este método:

Ácido 6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-metoxibenzo[d]isotiazol-3-carboxílico.

6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato de etila.

Procedimento 27

O procedimento 27 apresenta uma preparação de ácido 7-aza-6-clorobenzisotiazol-3-carboxílico a partir de cloreto de 2-cloronicotinoíla.

Magnésio metálico (1,25 mol) foi diluído com etanol (250 ml) e tetracloreto de carbono (5 ml) e a suspensão foi aquecida a 70°C-80 por uma hora. Uma solução de malonato de dietila (1,21 mol) em tolueno (200 ml) foi adicionada por gotejamento e a mistura de reação foi mantida por duas horas. A mistura de reação foi resfriada até 0°C e uma solução de cloreto de 2-cloronicotinoíla (313 mmol) em tolueno (200 ml) foi adicionada por gotejamento, enquanto a temperatura foi mantida entre 0°C e 5°C. A solução resultante foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por duas horas. A mistura de reação foi diluída com 50 ml de água e os sólidos precipitados foram coletados através de filtração para resultar em 104 g de 2-(2-cloronicotinoil)malonato de dietila bruto como um sólido cor-de-rosa.

Água (1,3 ml) foi adicionada a uma solução de 2-(2-cloronicotinoil)malonato de dietila (31,7 mmol) em sulfóxido de dimetila (50 ml). O pH da mistura de reação foi adicionado e ajustado em 5-6 pela adição de ácido clorídrico e a mistura de reação foi aquecida a 130°C por duas horas. A mistura de reação foi então resfriada bruscamente com água gelada (300 ml) e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (1/20 de acetato de etila/éter de petróleo) para resultar em 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona a um rendimento de 56% como um óleo amarelo claro.

Hidróxido de amônio (368 ml) foi adicionado a uma mistura de enxofre (386 mmol) e 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (350 mmol) e a pasta foi diluída com o metanol (960 ml). Amônia gasosa foi borbulhada através da mistura de reação por dez minutos e a mistura de reação foi aquecida a 110°C por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada até a

secagem e o resíduo foi extraído com água (3 x 500 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (5 x 500 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi purificado por meio
5 de cromatografia (1/25 de acetato de etila/éter de petróleo) para resultar em 3-metilisotiazolo[5,4-b]piridina a um rendimento de 67% como um sólido amarelo claro.

Uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (160 mmol) em ácido acético (200 ml) foi adicionada por gotejamento a
10 uma solução de 3-metilisotiazolo[5,4-b]piridina (107 mmol) em diclorometano (200 ml). A mistura de reação foi mantida por seis horas a 25°C. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), o pH foi ajustado em 8 com hidróxido de sódio a 10% e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída
15 com acetato de etila (10 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar em 3-metilisotiazolo[5,4-b]piridina-*N*-óxido a um rendimento de 62% como um sólido amarelo.

Uma solução de trifosgênio (190 mmol) em
20 diclorometano (200 ml) foi adicionada por gotejamento durante vinte minutos a uma solução de 3-metilisotiazolo [5,4-b]piridina-*N*-óxido (47,4) em diclorometano (150 ml) a -20°C. Uma solução de diisopropilamina (190 mmol) em diclorometano (200 ml) foi adicionada por gotejamento durante uma hora. A
25 mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por dezesseis horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com água (40 ml) e o pH foi ajustado em 7 pela adição de hidróxido de sódio a 10%. A camada orgânica foi lavada com água (100 ml). As camadas
30 aquosas combinadas foram extraídas com diclorometano (10 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (1/80 de acetato de

etila/éter de petróleo) para resultar em 6-cloro-3-metilisotiazolo[5,4-b]piridina a um rendimento de 46% como um sólido incolor.

AIBN (1,35 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-cloro-3-metilisotiazolo[5,4-b]piridina (13,5 mmol) e de *N*-bromosuccinamida (27,1 mmol) em tetracloreto de carbono (25 ml). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por seis horas, colocada para resfriar até a temperatura ambiente e os sólidos precipitados foram removidos através de filtração. O filtrado foi concentrado para resultar em 3-(bromometil)-6-cloroisotiazolo[5,4-b]piridina bruto como um óleo amarelo.

Água (8 ml) foi adicionada a uma solução de 3-(bromometil)-6-cloroisotiazolo[5,4-b]piridina (19,0 mmol) em sulfóxido de dimetila (40 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por uma hora e meia. A mistura de reação foi então resfriada bruscamente com água (50 ml) e a solução resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio) e concentradas para resultar no metanol (6-cloroisotiazolo[5,4-b]piridin-3-il) bruto como um sólido amarelo.

Permanganato de potássio (1,69) foi adicionado em diversas bateladas a uma solução de (6-clorobenzo[d]isotiazol-3-il)metanol (2,50 mmol) em água (3 ml). Carbonato de potássio (2,90 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida por trinta minutos a 25°C. Os materiais insolúveis foram removidos através de filtração e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). O pH da camada aquosa foi ajustado em 3-4 pela adição de ácido clorídrico 1 N e a mistura de reação foi mantida por dez minutos. Os sólidos foram coletados através de filtração para resultar no ácido 6-clorobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico a um rendimento de 15% como um sólido branco.

O seguinte ácido foi feito utilizando este método:
 Ácido 6-cloroisotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxílico.

Procedimento 28

O procedimento 28 apresenta uma preparação de
 5 ácidos aminobenzisotiazol-3-carboxílicos N-acilados a partir
 dos ésteres aminobenzisotiazol-3-carboxílicos
 correspondentes.

Cloreto de ciclopropanocarbonila (0,37 mmol) e *N,N*-
 diisopropiletilamina (0,49 mmol) foram adicionados a uma
 10 solução de 6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxilato
 de etila (0,12 mmol) em cloreto de metileno (3,0 ml) e a
 mistura de reação foi mantida por uma hora à temperatura
 ambiente. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com
 metanol (10 ml) e a mistura foi mantida por mais trinta
 15 minutos. A mistura de reação foi despejada em uma coluna de
 SCX de 5 g e o produto foi eluído com metanol (20 ml). Uma
 solução de hidróxido de sódio 5,0 M em água (1,2 ml) foi
 adicionada à solução de metanol e a mistura foi mantida por
 duas horas. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml)
 20 e neutralizada com uma solução de ácido clorídrico 6 N (1,5
 ml). O pH foi ajustado adicionalmente entre 5 e 7 com ácido
 acético. Os sólidos precipitados foram coletados através de
 filtração para resultar no ácido a um rendimento de 88%.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando
 25 este método:

Ácido 6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-1,2-
 benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-[1-(ciclopropilcarbonil)octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-
 b]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

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

Procedimento 29

O procedimento 29 apresenta uma preparação de ácidos indazol-3-carboxílicos substituídos por nitrilo a partir dos ésteres bromoindazol-3-carboxílicos correspondentes.

5 Cianeto de zinco (1,00 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-bromo-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila (0,502 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,0502 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (5,00 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 100°C por dezesseis horas. A mistura de reação foi
10 diluída com acetato de etila e água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 vezes) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (sulfato de sódio). O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (70/30 a 50/50
15 hexano/acetato de etila) para resultar no nitrilo a um rendimento de 65%. O éster foi hidrolisado com hidróxido de sódio em etanol para resultar no ácido.

Os seguintes ácido e éster foram preparados utilizando este procedimento:

20 6-ciano-1*H*-indazol-3-carboxilato de etila.

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

Preparações de Bases

Os seguintes procedimentos (30-35) detalham a preparação das biciclobases e das aminas que não eram
25 comercialmente disponíveis.

Procedimento 30

O procedimento 30 apresenta um método para a preparação de 3-aminoquinuclidinas *N*-alquiladas a partir de 3-aminoquinuclidina.

30 Coreto de acetila (12) foi adicionado por gotejamento a uma solução de (*R*)-3-aminoquinuclidina (10 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (30 mmol) em diclorometano (100 ml). A solução resultante foi mantida à temperatura

ambiente por quatro horas e evaporada até a secagem. O amido bruto foi dissolvido em tetraidrofurano (150 ml) e tratado com hidreto de alumínio e lítio (66 mmol) em porções pequenas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com decaidrato de sulfato de sódio e a pasta resultante foi diluída com tetraidrofurano e filtrada através de Celite. O material filtrado foi concentrado e o resíduo foi então diluído com cloreto de hidrogênio metanólico recém preparado (gerado por gotejamento pela adição de 3 ml de cloreto de acetila em 30 ml de metanol) e mantido à temperatura ambiente por quinze minutos. O resíduo obtido pela remoção dos componentes voláteis foi recristalizado (2-propanol/metanol) para resultar na amina secundária a um rendimento de 41% como um sólido incolor.

As seguintes bases foram preparadas utilizando este método:

Dihidrocloreto de (3R)-N-(metil)quinuclidin-3-amina.

Dihidrocloreto de (3S)-N-(metil)quinuclidin-3-amina.

Procedimento 31

O procedimento 31 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-1,2-etanodiamina (10,0 mmol) e carbonato de cézio (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 0/100) hexano/acetato de etila] para resultar no produto (60%) como um óleo.

As seguintes uréias cíclicas foram preparadas utilizando este método:

1-propilimidazolidin-2-ona.

1-etilimidazolidin-2-ona.

Procedimento 32

O procedimento 32 apresenta um método para a
preparação de 3-alcoxipirrolidinas a partir de *N*-Boc-3-
5 hidroxipirrolidina.

1-boc-3-hidroxipirrolidina (16,1 mmol) foi
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
10 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
15 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
20 (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
25 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
30 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 procedimento:

Hidrocloreto 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), 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:

- 10 3-metoxipirrolidina.
- 3-etoxipirrolidina.
- (3R)-3-metoxipirrolidina.
- (3S)-3-metoxipirrolidina.
- 3-(metoximetil)pirrolidina

15 Procedimento 33

O procedimento 33 apresenta uma preparação de hidroxipirrolidinas protegidas por SEM a partir de hidroxipirrolidina.

- Uma solução de 1-Boc-3-hidróxi-pirrolidina (26,7 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionada lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (30,8 mmol) em tetraidrofurano (78 ml) e a mistura de reação foi mantida por trinta minutos. Uma solução de cloreto de [β -(trimetilsilil)etóxi]metila (30,7 mmol) em tetraidrofurano (4,4 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi mantida por dezoito horas. A 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 (95/5 a 80/20 de hexanos/acetato de etila) para resultar no produto protegido por Boc. O resíduo foi aquecido puro a 350°C por três horas. O óleo marrom resultante foi purificado por meio de cromatografia [100/0 a

80/20 de acetato de etila/(50/50/2 acetato de etila/metanol/dimetiletilamina)] para resultar em um óleo marrom após a concentração. O óleo foi dissolvido em etanol e a solução foi tratada com carbono ativado, filtrada e
5 concentrada para resultar no produto a um rendimento de 52%.

A seguinte amina foi preparada utilizando este método:

3-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metóxi}pirrolidina.

Procedimento 34

10 O procedimento 34 apresenta uma preparação de 3-trifluorometoxipirrolidina a partir de hidroxipirrolidina.

Uma solução de 1-Boc-3-hidroxipirrolidina (26,7 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionada lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (30,8 mmol) em
15 tetraidrofurano (78 ml) a 0°C. Clorodifluorometano (30,7 mmol) foi adicionado à reação e a mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente, à qual foi mantida por dezoito horas. A reação foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml) e as camadas foram
20 separadas. 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 80/20 de hexanos/acetato de etila) para resultar no produto protegido por Boc. O produto purificado (aproximadamente 2 g) foi
25 dissolvido em uma mistura de 4/1 de diclorometano/ácido trifluoroacético (20,0 ml) e mantido por quatro horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia [100/0 a 90/10 de acetato de etila/(50/50/2 de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina)]. O produto ficou
30 inesperadamente volátil e uma grande parte do mesmo foi perdida na concentração. O rendimento final para o produto era de 2%.

A seguinte amina foi preparada utilizando este método:

3-(difluorometóxi)pirrolidina.

Procedimento 35

5 O procedimento 35 apresenta uma preparação de 3-ciclopropilmetoxipirrolidina a partir de hidroxipirrolidina.

Uma solução de hidrocloreto de 3-hidroxipirrolidina (162 mmol) em tetraidrofurano (100 ml) foi tratada com carbonato de potássio (210 mmol) e uma solução de
10 cloroformiato de benzila (210 mmol) em tetraidrofurano (50 ml). A solução resultante foi mantida por dezesseis horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 ml). A solução foi lavada com salmoura (3 x 100 ml), secada (sulfato
15 de magnésio) e concentrada para resultar na amina protegida a um rendimento de 90% como um líquido amarelo.

Hidreto de sódio (280 mmol) foi adicionado em porções a uma solução fria (0°C) de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de benzila (76,9 mmol) em *N,N*-dimetil formamida
20 (100 ml). A mistura foi mantida por sessenta minutos e foi então tratada com uma solução de (bromometil)ciclopropano (231 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (100 ml) e iodeto de potássio (0,66 mmol). A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente, à qual foi mantida por
25 trinta minutos. A mistura de reação foi submetida à irradiação de microondas por duas horas a 90°C. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com acetato de etila (200 ml) e água (200 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 200
30 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 200 ml) e secadas (sulfato de magnésio). O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (20/1 de

éter de petróleo/acetato de etila) para resultar no produto a um rendimento de 81%.

Uma suspensão de benzil 3-(ciclopropilmetóxi) pirrolidina-1-carboxilato (17,4 mmol) e 10% de paládio em carbono (600 mg) em acetato de etila (20ml) e metanol (20 ml) foi colocada sob uma atmosfera de gás hidrogênio. A mistura de reação foi mantida por dezesseis horas e foi filtrada através de Celite. O material filtrado foi concentrado para resultar no produto a um rendimento de 86% como um líquido amarelo.

A seguinte amina foi preparada utilizando este método:

3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidina.

Procedimentos Representativos

Os seguintes procedimentos (A-AA) detalham a preparação dos análogos de biciclobase.

Procedimento A

O procedimento A apresenta um método para o acoplamento entre a 3-aminoquinuclidina e ésteres carboxílicos de benzisoxazol para a formação de derivados de carboxamida.

A suspensão do hidrocloreto de (S)-3-aminoquinuclidina (3,50 mmol) em etanol (5 ml) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (4,00 mmol). 6-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etila (1,86 mmol) foi adicionado e a suspensão foi aquecida a 85°C por três dias. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente, foi diluída com diclorometano (30 ml) e lavada com 10 ml de bicarbonato de sódio saturado. A camada aquosa foi novamente extraída com diclorometano (30 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (sulfato de sódio). A camada orgânica foi carregada em uma coluna de SCX de 10 g. A coluna foi lavada com metanol

(50 ml), amônia 2 M em metanol (60 ml) e a lavagem de amônia foi concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [40/60 a 0/100 de acetato de etila/(70/30/1 de acetato de etila/metanol/hidróxido de amônio)] para resultar
 5 no produto a um rendimento de 63% como um óleo incolor.

O seguinte composto foi preparado utilizando este método:

86) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida, ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,94 (d, 1H, $J = 8,8$), 7,24 (d, 1H, $J = 2$), 7,06 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,7$), 4,51 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3,37, m/z 302,1 ($M^+ + 1$);
 10 *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida.
 15

Procedimento B

O procedimento B apresenta um método para o acoplamento entre a 3-aminoquinuclidina e ácidos benzisotiazol carboxílicos para a formação de derivados de
 20 carboxamida.

A uma solução de ácido de benzisotiazol-3-carboxílico (0,30 mmol) em uma mistura de 5/1 de tetraidrofuran/*N,N*-dimetil formamida (12 ml) foram adicionados diisopropiletilamina (1,1 mmol) e dihidrocloreto de
 25 de (*R*)-3-aminoquinuclidina (0,6 mmol). A mistura foi resfriada a 0°C e HATU (0,3 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por dezesseis horas. A mistura foi dividida entre a solução aquosa saturada de carbonato de
 30 potássio e uma mistura de 95/5 de diclorometano/metanol. A camada aquosa foi extraída com 95/5 de diclorometano/metanol (2X) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. Alternativamente,

a mistura de reação foi carregada em uma coluna de SCX de 10 g e a coluna foi lavada com metanol (50 ml), amônia 2 M em metanol (60 ml) e a lavagem de amônia foi concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia [100/0
5 a 30/70 de acetato de etila/[(50/50/2) de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] ou por meio de HPLC preparativa, resultando desse modo na amida a um rendimento de 75% como um sólido incolor.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando
10 este método:

84) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, ¹H
NMR (CD₃OD) δ 8,47 (d, *J* = 9,1, 1H); 6,98 (d, *J* = 1,9, 1H);
6,88 (dd, *J* = 2,0/9,2, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 3,60-
15 3,35 (m, 5H); 3,38 (s, 3H); 3,3-2,95 (m, 5H); 2,30-2,00 (m,
4H); 1,92 (m, 2H); 1,61 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 3,84, *m/z*
387,2 (*M*⁺+1);

85) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS
20 (EI) *t*_R 3,91, *m/z* 387,2 (*M*⁺+1);

87) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-7-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 4,82, *m/z* 419,1 (*M*⁺+1);

92) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS
25 (EI) *t*_R 5,11, *m/z* 405,2 (*M*⁺+1);

93) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS
(EI) *t*_R 5,08, *m/z* 405,2 (*M*⁺+1);

30 94) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 4,25, *m/z* 373,1 (*M*⁺+1);

- 95) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,23, m/z 373,1 (M^+ +1);
- 5 96) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,92, m/z 400,2 (M^+ +1);
- 97) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,26, m/z 385,1 (M^+ +1);
- 10 98) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,27, m/z 373,1 (M^+ +1);
- 99) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,23, m/z 373,1 (M^+ +1);
- 15 100) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,89, m/z 400,2 (M^+ +1);
- 101) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,27, m/z 373,1 (M^+ +1);
- 20 102) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,26, m/z 373,1 (M^+ +1);
- 25 103) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,92, m/z 400,2 (M^+ +1);
- 104) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,36, m/z 385,1 (M^+ +1);
- 30 105) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,81, m/z 400,2 (M^+ +1);

- 106) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-*b*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,71, m/z 289,1 ($M^+ + 1$);
- 107) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-*b*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,48, m/z 289,1 ($M^+ + 1$);
- 114) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,8, m/z 336,1 ($M^+ + 1$);
- 115) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,81, m/z 336,1 ($M^+ + 1$); .
- 116) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,84, m/z 398,2 ($M^+ + 1$);
- 117) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,87, m/z 398,2 ($M^+ + 1$);
- 122) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-(2, 2, 2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,69, m/z 466,1 ($M^+ + 1$);
- 123) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,77, m/z 468,1 ($M^+ + 1$);
- 124) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,75, m/z 468,1 ($M^+ + 1$);
- 125) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,98, m/z 401,1 ($M^+ + 1$);

- 126) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,94, m/z 401,1 (M^++1);
- 127) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,55, m/z 400,2 (M^++1);
- 128) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,55, m/z 400,1 (M^++1);
- 129) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida LC/MS (EI) t_R 1,59, m/z 414,1 (M^++1).;
- 130) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,61, m/z 414,2 (M^++1);
- 177) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,30, m/z 440 (M^++1);
- 178) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,30, m/z 440 (M^++1);
- 179) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilcarbonil)octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,81, m/z 480 (M^++1);
- 180) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilcarbonil)octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,85, m/z 480 (M^++1);
- 181) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,97, m/z 452 (M^++1);

- 182) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,04, m/z 452 ($M^+ + 1$);
- 5 183) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,30, m/z 400 ($M^+ + 1$);
- 132) Diidroformato de N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]- N -metil-6-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,27, m/z 412,2 ($M^+ + 1$);
- 10 133) Diidroformato de N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]- N -metil-6-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,19, m/z 412,2 ($M^+ + 1$);
- 15 134) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*R*, 4*R*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,26, m/z 398,2 ($M^+ + 1$);
- 135) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*R*, 4*R*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,2, m/z 398,2 ($M^+ + 1$);
- 20 136) Diidroformato de N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,61, m/z 412,2 ($M^+ + 1$);
- 25 137) Diidroformato de N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,51, m/z 412,1 ($M^+ + 1$);
- 138) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,66, m/z 357,2 ($M^+ + 1$);
- 30 139) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,67, m/z 386,2 ($M^+ + 1$);

- 140) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,63, m/z 386,2 (M^++1);
- 141) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-
5 1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,8, m/z 400,2 (M^++1);
- 142) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,84, m/z 400,2 (M^++1);
- 10 143) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,79, m/z 412,1 (M^++1);
- 144) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-1,2-benzisotiazol-3-
15 carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,81, m/z 412,2 (M^++1);
- 145) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,88, m/z 412,2 (M^++1);
- 146) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-
20 2,5-diazabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,88, m/z 412,2 (M^++1);
- 147) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,95, m/z 412,2 (M^++1);
- 25 148) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,93, m/z 412,2 (M^++1);
- 149) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-
30 benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,08, m/z 424,1 (M^++1);
- 150) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-

- benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,24, m/z 424,1 ($M^+ + 1$);
- 151) N -[(3*R*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,31, m/z 438,2 ($M^+ + 1$);
- 152) N -[(3*S*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,31, m/z 438,2 ($M^+ + 1$);
- 153) N -[(3*S*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,14, m/z 400,2 ($M^+ + 1$);
- 154) N -[(3*R*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,57, m/z 387,2 ($M^+ + 1$);
- 155) N -[(3*S*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,57, m/z 387,2 ($M^+ + 1$);
- 156) N -[(3*R*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,56, m/z 387,2 ($M^+ + 1$);
- 157) N -[(3*R*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,25, m/z 387,2 ($M^+ + 1$);
- 158) N -[(3*S*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,25, m/z 387,2 ($M^+ + 1$);
- 159) N -[(3*R*)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,33, m/z 413,2 ($M^+ + 1$);

- 160) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,32, m/z 413,2 (M^++1);
- N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(bromo)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida;
- N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(bromo)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida;
- N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(bromo)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida;
- 10 N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(metóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este procedimento, seguido pelo tratamento com ácido trifluoroacético, isolamento por troca iônica e purificação por meio de cromatografia ou por meio de HPLC preparativa tal como descrito acima:

- 118) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,87, m/z 384,1 (M^++1);
- 20 119) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,87, m/z 384,1 (M^++1);
- 120) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,96, m/z 386,1 (M^++1);
- 25 121) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,94, m/z 386,2 (M^++1);
- 168) N -[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,28, m/z 386,2 (M^++1);
- 30

- 169) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,33, m/z 412,2 ($M^+ + 1$);
- 170) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(octaidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,35, m/z 412,2 ($M^+ + 1$);
- 171) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,29, m/z 372 ($M^+ + 1$);
- 172) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,47, m/z 372 ($M^+ + 1$);
- 173) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,74, m/z 386 ($M^+ + 1$);
- 174) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,70, m/z 386 ($M^+ + 1$);
- 175) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,57, m/z 386 ($M^+ + 1$);
- 176) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,55, m/z 386 ($M^+ + 1$).

25 Procedimento C

O procedimento C apresenta um método para o acoplamento entre a 3-aminoquinuclidina e ácidos carboxílicos para a formação de derivados de carboxamida.

A uma solução de ácido carboxílico (16,1 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (65 ml) foram adicionados HBTU (16,1 mmol), uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, *N,N*-diisopropiletilamina (96,6 mmol) e crivos moleculares de 4 Å ativados (2,6 g). A mistura de reação foi mantida à

temperatura ambiente por duas horas sob nitrogênio e dihidrocloreto de 3-aminoquinuclidina (16,1 mmol) foi então adicionado. Após dezoito horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo oleoso foi dividido entre 5 bicarbonato de sódio aquoso e saturado (25 ml) e diclorometano (100 ml). A camada aquosa foi extraída adicionalmente com 9/1 de diclorometano/metanol (5 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [90/10/1 de 10 diclorometano/metanol/hidróxido de amônio ou 1/1 a 0/1 de acetato de etila/(70/30/1 de acetato de etila/metanol/hidróxido de amônio)] ou por meio de HPLC preparativa, resultando desse modo no produto a um rendimento de 30%-70%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando 15 este método:

42) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metóxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,42 (br s, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,1, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,1, 1H), 7,09 (dd, *J* = 9,1, 2,4, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 20 3,83 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 3H); LC/MS (EI) *t*_R 2,56, *m/z* 315 (*M*⁺+1);

43) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) 25 *t*_R 2,82, *m/z* 351 (*M*⁺+1);

44) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 2,9, *m/z* 351 (*M*⁺+1);

45) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*- 30 metil-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 2,55, *m/z* 369 (*M*⁺+1);

46) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*-metil-5-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida.

LC/MS (EI) t_R 2,89, m/z 369 ($M^+ + 1$);

47) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS

(EI) t_R 3,33, m/z 368 ($M^+ + 1$);

48) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metóxi-*N*-metil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,21, m/z 348 ($M^+ + 1$);

10 *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxamida.

Procedimento D

O procedimento D apresenta um método para o acoplamento entre a 3-aminoquinuclidina e ácidos carboxílicos para a formação de derivados de carboxamida.

A uma solução de ácido carboxílico (4,77 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (14 ml) foram adicionados *N,N*-diisopropiletilamina (19 mmol) e dihidrocloreto de 3-aminoquinuclidina (4,29 mmol). A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por trinta minutos sob nitrogênio e HATU (4,76 mol) foi então adicionado. Após dezoito horas, a mistura de reação foi filtrada através de Celite (enxágüe com metanol) e foi dividida igualmente entre três colunas de SCX. As colunas foram lavadas com metanol (100 ml cada) e os componentes básicos foram eluídos com amônia 2 M em metanol (100 ml cada) e concentrados. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [1/1 a 0/1 de acetato de etila/(70/30/1 de acetato de etila/metanol/hidróxido de amônio] ou por meio de HPLC preparativa, resultando desse modo no produto a um rendimento de 15%-50%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

- 3) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5,6-dimetóxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,33 (bs, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,37 (m, 6H), 2,38 (m, 4H), 2,11 (m, 5H); LC/MS (EI) t_R 2,48, m/z 331 (M^++1);
- 5 17) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metóxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 315 (M^++1);
- 10 19) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,55, m/z 329 (M^++1);
- 20) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,54, m/z 329 (M^++1);
- 21) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,75, m/z 351 (M^++1);
- 15 28) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,09, m/z 352 (M^++1);
- 20 29) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,33, m/z 368 (M^++1);
- 34) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*-metil-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 2,52, m/z 369 (M^++1);
- 25 35) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*-metil-5-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 2,85, m/z 369 (M^++1);
- 36) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,4, m/z 351 (M^++1);
- 30 37) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,48, m/z 351 (M^++1);

- 40) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metóxi-*N*-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 2,51, m/z 315 ($M^+ + 1$);
- 57) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI)
- 5 t_R 2,47, m/z 290 ($M^+ + 1$);
- 59) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,29, m/z 272,2 ($M^+ + 1$);
- 60) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1*H*-
- 10 pirazolo[3,4-*c*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,59, m/z 272,2 ($M^+ + 1$);
- 73) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI)
- t_R 3,13, m/z 366 ($M^+ + 1$);
- 15 88) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,18, m/z 348,1 ($M^+ + 1$);
- 90) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-
- 20 carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,64, m/z 384,2 ($M^+ + 1$);
- 91) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-
- carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,62, m/z 384,2 ($M^+ + 1$);
- N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(bromo)-1*H*-indazol-3-
- 25 carboxamida;
- N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-4-metóxi-1*H*-indazol-3-carboxamida.
- N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-etil-1*H*-indazol-3-carboxamida;
- 30 *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxamida;
- N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-difluorometil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

5 *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-[(2-metoxietóxi)metil]-1*H*-indazol-3-carboxamida;

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxamida;

10 *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxamida;

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-2-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxamida;

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-2-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-1*H*-indazol-3-carboxamida.

15 Os seguintes compostos foram preparados utilizando este procedimento, seguido pela remoção do grupo protetor utilizando ácido clorídrico 6 N, isolamento por troca iônica e purificação pela HPLC preparativa:

6) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetraidrofuran-3-ilóxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 2,68, m/z 357 (M^++1);

7) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilóxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 2,73, m/z 371 (M^++1);

25 8) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 1,4, m/z 370 (M^++1).

30 O seguinte composto foi preparado utilizando este procedimento, seguido pelo tratamento com o fluoreto de tetrabutylamônio:

164) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(3*S*)-3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,67, m/z 410 (M^++1);

166) Diidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,44, m/z 369 (M^++1).

[PÁGINA 156]

5 Procedimento E

O procedimento E apresenta um método para o acoplamento entre a 3-aminoquinuclidina e ácidos carboxílicos, aminas e indazóis para a formação de derivados de amida e de uréia.

10 Uma mistura de ácido 6-(1-metil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (0,500 mmol), TBTU (0,624 mmol) e dihidrocloreto de (3*R*)-quinuclidin-3-amina (0,706 mmol) foi diluída com *N,N*-dimetil formamida (4 ml) e *N,N*-diisopropiletilamina (2,34 mmol) foi adicionada. A
15 mistura de reação foi mantida por dezesseis horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi carregada em uma coluna de SCX (10 g) e foi lavada com metanol (100 ml). O produto parcialmente purificado foi então eluído utilizando amônia 2,0 M em metanol (60 ml). O solvente foi removido e o
20 resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa, resultando desse modo no produto a um rendimento de 20%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

162) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-
25 4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, 1H NMR (CD₃OD) δ 8,53 (s, 2H), 8,46 (d, J = 8,5, 1H, rotâmero), 8,40 (d, J = 8,4, 1H, rotâmero), 8,06 (s, 1H, rotâmero), 7,90 (s, 1H, rotâmero), 7,50 (d, J = 8,3, 1H, rotâmero), 7,35 (d, J = 8,4, 1H, rotâmero), 4,91 (s, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,03 (m, 3H),
30 3,82 (m, 1H), 3,33 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,22 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 1,43, m/z 352 (M^++1);

163) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 1,26, m/z 352 ($M^+ + 1$);

167) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-cloroisotiazolo[5,4-*b*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,46, m/z 322 ($M^+ + 1$);

184) N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,50, m/z 2,96 ($M^+ + 1$).

Procedimento F

10 O procedimento F apresenta um método para o acoplamento entre a 3-aminoquinuclidina e ácidos carboxílicos, aminas e indazóis para a formação de derivados de amida e de uréia.

N,N -carbonildiimidazol (0,62 mmol) foi adicionado a
15 uma solução de hidrocloreto de (*S*) 3-aminoquinuclidina (0,500 mmol) em N,N -dimetil formamida (3,0 ml). N,N -diisopropiletilamina (1,48 mmol) foi adicionada por gotejamento e a mistura de reação foi mantida por duas horas à temperatura ambiente. N -[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-
20 1*H*-indazol-3-carboxamida (0,370 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas. A mistura de reação foi transferida a uma coluna de SCX (10 g) e a coluna foi lavada com 5 volumes de metanol. O produto parcialmente purificado foi então eluído utilizando 5% de
25 dimetiletilamina em metanol. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia utilizando 50/50 a 30/70 de acetato de etila/[(50/50/2) de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina] para resultar na uréia a um rendimento de 61%.

30 O seguinte composto foi preparado utilizando este método:

161) N,N' -di-(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il-1*H*-indazol-1, 3-dicarboxamida, 1H NMR (CD_3OD) δ 8,34 (d, J =

8,5, 1H); 8,27 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,57 (t, $J = 7,3$, 1H); 7,40 (t, $J = 7,3$, 1H); 4,21 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,1-2,7 (m, 10H); 2,12 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,81 (m, 4H); 1,59 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 1,38, m/z 423,2 ($M^+ + 1$);

5 *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(bromo)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilóxi)-1-[2-(trimetilsilil)etóxi]metil-1*H*-indazol-3-carboxamida

10 O seguinte composto foi preparado utilizando este procedimento, seguido pelo tratamento com fluoreto de tetrabutylamônio:

190) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilóxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida); LC/MS (EI) t_R 4,46, m/z 370,4 ($M^+ + 1$);

Procedimento G

O procedimento G apresenta um método para o acoplamento entre a 3-aminoquinuclidina e ácidos carboxílicos para a formação de derivados de carboxamida.

20 A reação de acoplamento e a purificação foram executadas de acordo com o procedimento A (benzisoxazóis), os procedimentos B, E ou F (benzisotiazóis) ou os procedimentos C, D, E ou F (indazóis). A base livre foi dissolvida em metanol (3,5 ml/mmol do ácido de partida) e tratada com ácido
25 clorídrico 1 N em éter (3,5 ml/mmol do ácido de partida). A suspensão resultante foi diluída com éter (7 ml/mmol do ácido de partida) e mantida à temperatura ambiente por duas horas. Os sólidos foram coletados através de filtração, enxaguados com éter e secados, resultando desse modo no sal de
30 hidrocloreto a um rendimento de 40-60%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

71) Hidrocloreto de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida, ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,93 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 5H),
 5 2,32 (m, 1H), 2,16 (m, 1 H), 2,04 (m, 2H), 1,86 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 2,75, m/z 302 ($M^+ + 1$);

74) Hidrocloreto de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,07, m/z 366 ($M^+ + 1$);

10 51) Hidrocloreto de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 14,4, m/z 318 ($M^+ + 1$);

52) Hidrocloreto de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 14,35,
 15 m/z 318 ($M^+ + 1$);

53) Hidrocloreto de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 15.36, m/z 318 ($M^+ + 1$),

Procedimento H

20 O procedimento H apresenta um método para o acoplamento entre 3-aminoquinuclidinacarboxamidas brominadas e reagentes de Grignard para a formação de derivados de alquilas substituídas.

Um recipiente de reação de microondas de 5 ml foi
 25 carregado com cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,030 mmol, 0,1 equiv.) e brometo (0,30 mmol). O recipiente foi evacuado e novamente preenchido com gás argônio. Em um recipiente de reação separado, a solução de Grignard (1,2 mmol, 4 equiv.) foi adicionada a uma solução de 0,5 M de
 30 cloreto de zinco (1,2 mmol, 4 equiv.) em tetraidrofurano à temperatura ambiente. A suspensão foi mantida por trinta minutos e os conteúdos inteiros foram transferidos ao recipiente de reação através de cânula. O recipiente foi

lacrado e submetido à irradiação de microondas a 100°C por 600 segundos com um tempo de pré-agitação de 60 segundos. A reação foi resfriada bruscamente com ácido acético (0,5 ml), diluída com metanol e transferida a uma coluna de SCX. A
 5 coluna foi lavada com metanol (50 ml) e o produto foi eluído com amônia 2 M em metanol (50 ml) e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio ou 1/1 a 0/1 de acetato de etila/(70/30/1 de acetato de etila/metanol/
 10 hidróxido de amônio)] ou por meio de HPLC preparativa, resultando desse modo no produto a um rendimento de 20-50%.

O seguinte composto foi preparado utilizando este método:

22) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-
 15 6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H); 8,40 (d, *J* = 8,6, 1H); 8,05 (d, *J* = 8,6, 1H); 7,98 (t, *J* = 58,3, 1H); 7,97 (d, *J* = 3,3, 1H); 7,73 (d, *J* = 3,3, 1H); 4,57 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 3,60-3,20 (m, 5H); 2,43 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,16 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); LC/MS (EI)
 20 *t*_R 4,04, *m/z* 404 (*M*⁺+1).

Procedimento I

O procedimento I apresenta um método para o acoplamento entre as aminoquinuclidinacarboxamidas que suportam anilina ou fenol e agentes de alquilação para a
 25 formação de derivados secundários substituídos por anilina ou éter.

A uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (0,400 mol) em *N,N*-dimetil formamida (6 ml) foram adicionados carbonato de
 30 potássio (2,00 mol) e brometo de ciclopropilmetila (0,47 mmol). A reação foi mantida por dezesseis horas e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi extraído com 10/1 de diclorometano/metanol (3 vezes) e os extratos combinados

foram concentrados. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa utilizando um gradiente de oito minutos de 95/5 a 20/80 de água (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrila (0,1% de ácido fórmico), resultando desse modo no produto a um rendimento de 32%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

Hidroformiato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida;

10 13) Iodeto ou formato de (3*S*)-3-{[(5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-il)carbonil]amino}-1-metil-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano. LC/MS (EI) t_R 2,55, m/z 318 (M^++1);

15 Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.

O seguinte composto pode ser preparado utilizando este método:

1) Brometo ou formato de (3*S*)-3-({[6-(ciclopropilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-il]carbonil}amino)-1-(ciclopropilmetil)-
20 1-azoniabicyclo[2,2,2]octano. LC/MS (EI) t_R 5,76, m/z 412 (M^++1).

Procedimento J

O procedimento J apresenta um método para o acoplamento entre 3-aminoquinuclidina benzisotiazóis brominados e aminas cíclicas para a formação de derivados de anilina.

Pirrolidina (0,361 mmol), *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (0,259 mmol), acetato de paládio (0,021 mmol), 2-dicicloexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (0,049 mmol) e carbonato de cézio (0,586 mmol) foram combinados em um recipiente de microondas. O recipiente foi evacuado e novamente preenchido sob uma atmosfera de argônio.

Tetraidrofurano (3,7 ml) foi adicionado e o recipiente foi lacrado. A reação foi submetida à irradiação de microondas a 135°C por trinta minutos. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia [100/0 a 80/20 de acetato de etila/(50/50/2 de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina)] ou HPLC preparativa para resultar no produto a um rendimento de 34%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

- 10 2) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,91 (d, *J* = 8,9, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,9, 1H); 4,3-4,1 (m, 2H); 3,7-3,3 (m, 8H); 3,1-2,8 (m, 5H); 2,20 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 2H); 1,60 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 3,7, *m/z* 387 (*M*⁺+1);
- 64) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 4,13, *m/z* 357,2 (*M*⁺+1);
- 66) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1*H*-pirrol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 4,04, *m/z* 353,1 (*M*⁺+1);
- 20 68) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 4,31, *m/z* 427,2 (*M*⁺+1);
- 25 69) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 3,57, *m/z* 371,2 (*M*⁺+1);
- 70) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 3,83, *m/z* 387,2 (*M*⁺+1);
- 30 72) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 3,8, *m/z* 387,2 (*M*⁺+1);

- 75) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,74, m/z 387,2 ($M^+ + 1$);
- 76) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,77, m/z 387,2 ($M^+ + 1$);
- 79) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(difluorometóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,22, m/z 423,2 ($M^+ + 1$);
- 10 108) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,5, m/z 371,1 ($M^+ + 1$);
- 109) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,5, m/z 371,1 ($M^+ + 1$);
- 15 110) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-hidroformiato de benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,92, m/z 387,1 ($M^+ + 1$);
- 111) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,91, m/z 387,1 ($M^+ + 1$);
- 20 112) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-hidroformiato de benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,91, m/z 387,1 ($M^+ + 1$);
- 25 113) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-[(3*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-hidroformiato de benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,94, m/z 387,1 ($M^+ + 1$).

O seguinte composto foi preparado a partir de 3-[(2-trimetilsililetóxi)metóxi]pirrolidina utilizando este método seguido pelo tratamento com ácido clorídrico 6 N, purificação por HPLC preparativa e isolamento utilizando a troca iônica de SCX:

78) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-hidroxi-1H-pirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,44, m/z 373,1 ($M^+ + 1$).

Procedimento K

5 O procedimento K apresenta um método para o acoplamento entre os 3-aminoquinuclidina indazóis brominados e as aminas cíclicas para a formação de derivados de anilina.

2-dicicloexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil (0,0450 mmol), acetato de paládio (II) (0,0150 mmol),
 10 carbonato de cério (2,25 mmol) e 3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidina (2,25 mmol) foram combinados em um frasco. Uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-2-[2-(trimetilsilil)etóxi]metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (0,751 mmol) em tolueno (6,36 ml) foi adicionada
 15 e a mistura foi aquecida a 80°C por três dias. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, carregada em uma coluna de RediSep (gel de sílica) e eluída utilizando um gradiente de 100/0 a 80/20 de acetato de etila/(50/50/2 de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina). O resíduo foi
 20 transferido a uma coluna de SCX (10 g) e a coluna foi lavada com metanol (5 volumes), amônia 2,0 M em metanol (a maior parte do SEM foi removida por esse processo) e o eluente de amônia foi concentrado. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa [90/10 a 50/50 de água (0,1% de ácido
 25 fórmico)/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico) durante dez minutos] para resultar no produto desejado a um rendimento de 7%.

Os seguintes ácidos foram preparados utilizando este método:

30 58) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida, 1H NMR (CD_3OD) δ 8,44 (br s, 1H); 7,95 (d, J = 9,0, 1H); 6,75 (d, J = 9,0, 1H); 6,46 (s, 1H); 4,50 (m, 1H);

4,30 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,60-3,20 (m, 9H); 3,36 (d, $J = 6,9$, 2H); 2,37 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,17 (m, 2H); 2,09 (m, 2H); 1,92 (m, 1H); 1,05 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,22 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 4,48, m/z 410,2 ($M^+ + 1$);

5 61) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,49, m/z 410,2 ($M^+ + 1$);

62) Hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS
10 (EI) t_R 4,1, m/z 370,3 ($M^+ + 1$).

Procedimento L

O procedimento L apresenta um método para o acoplamento entre as aminoquinuclidinacarboxamidas brominadas e as aminas cíclicas para a formação de derivados de anilina.

15 Uma mistura de hidrocloreto de 3-metoxipirrolidina (6,27 mmol), *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (4,42 mmol), 2-dicicloexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenila (0,845 mmol), acetato de paládio (0,363 mmol) e carbonato de cézio
20 (9,97 mmol) foi evacuada e novamente preenchida com uma atmosfera de argônio. Tetraidrofurano (60 ml) foi adicionado e a reação foi aquecida ao refluxo por 67 horas. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e foi filtrada através de Celite (MeOH) e concentrada. O
25 resíduo foi dividido entre 9/1 de diclorometano/metanol (100 ml) e bicarbonato de sal de sódio (40 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com 9/1 de diclorometano/metanol (3 x 50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (sulfato de
30 sódio). O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (70/30/1 de acetato de etila/metanol/hidróxido de amônio) para resultar na base livre (84%) como uma espuma amarela. O sal de mono-hidrocloreto foi preparado a partir de cloreto de

hidrogênio metanólico [cloreto de acetila (0,95 eq) em metanol (5 ml)] e foi recristalizado a partir do metanol/acetato de etila.

O seguinte composto foi preparado utilizando este procedimento:

49) Hidrocloreto de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.¹H NMR (CD₃OD) δ 8,48 (d, *J* = 9,1, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,9, 1H), 6,91 (dd, *J* = 9,2, 2,1, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 11,0, 4,7, 1H), 3,50-3,42 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 3H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,26-2,08 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H); LC/MS (EI) *t_R* 3,47, *m/z* 387 (*M*⁺+1).

Procedimento M

O procedimento M apresenta um método para o acoplamento entre as aminoquinuclidinacarboxamidas brominadas e a benzofenona imina para a formação de derivados de anilina.

A mistura de brometo (6,30 mmol), acetato de paládio (1,0 mmol) e 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) (0,700 mmol) foi evacuada e novamente preenchida com argônio. Os sólidos foram diluídos com tetraidrofurano (150 ml) e tratados com carbonato de cério (7,00 mmol) e benzofenonona imina (6,80 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por dezesseis horas. A mistura de reação foi concentrada e novamente dissolvida em uma mistura de tetraidrofurano (90 ml) e ácido clorídrico 3 N (30 ml). A mistura de reação foi mantida por duas horas e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia utilizando uma mistura de 70/30/1 de acetato de etila/metanol/hidróxido de amônio, resultando desse modo na anilina a um rendimento de 79%. A anilina foi utilizada diretamente em reações subseqüentes.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

6-amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(metil)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

5 6-amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

6-amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-ciclopropil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

Procedimento N

10 O procedimento N apresenta um método para o acoplamento entre as aminoquinuclidinacarboxamidas e os agentes acilantes para a formação de derivados de carboxamida.

15 A uma solução de anilina (0,42 mmol) em piridina (2 ml) e *N,N*-dimetil formamida (2 ml) foi adicionado cloreto de ácido (0,55 mmol). A mistura foi mantida à temperatura ambiente por dezesseis horas e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa, resultando desse modo no produto a um rendimento de 30-80%.

20 Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

23) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-metil-1*H*-indazol-3-

25 carboxamida, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,40 (br s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,07 (d, *J* = 8,7, 1H); 7,20 (d, *J* = 8,7, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,09 (s, 3H); 3,81 (m, 1H); 3,60-3,20 (m, 5H); 2,37 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,11 (m, 2H); 1,92 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 0,99 (m, 2H); 0,91 (m, 2H); LC/MS (EI) *t*_R 3,15, *m/z* 368 (*M*⁺+1);

30 24) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 3,79, *m/z* 404 (*M*⁺+1);

38) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
[(ciclopropilcarbonil)amino]-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS
(EI) t_R 3,65, m/z 394 ($M^+ + 1$).

Procedimento O

5 O procedimento O apresenta um método para o
acoplamento entre as aminoquinuclidinacarboxamidas e os
isocianatos para a formação de derivados de uréia.

À anilina (0,40 mmol) em uma mistura de piridina (2
ml) e *N,N*-dimetil formamida (1 ml), foi adicionado isocianato
10 (0,53 mmol). A mistura de reação foi mantida à temperatura
ambiente por dezesseis horas e concentrada *in vacuo*. O
resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa,
resultando desse modo no produto a um rendimento de 50-80%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando
15 este método:

18) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-
metil-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1*H*-indazol-3-
carboxamida, 1H NMR (CD_3OD) δ 8,50 (br s, 1H); 8,00 (d, J =
8,7, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,01 (d, J = 8,7, 1H); 4,50 (m, 1H);
20 4,06 (s, 3H); 3,81 (m, 1H); 3,60-3,30 (m, 5H); 3,20 (t, J =
7,1, 2H); 2,37 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,11 (m, 2H); 1,92 (m,
1H); 1,58 (m, J = 7,1, 2H); 0,98 (t, J = 7,3, 2H); LC/MS (EI)
 t_R 3,36, m/z 385 ($M^+ + 1$);

25 25) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-
(difluorometil)-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1*H*-indazol-
3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,81, m/z 421 ($M^+ + 1$);

39) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
{[(propilamino)carbonil]amino}-1*H*-indazol-3-carboxamida.
LC/MS (EI) t_R 3,71, m/z 411 ($M^+ + 1$).

30 Procedimento P

O procedimento P apresenta um método para a
desmetilação de quinuclidinacarboxamidas substituídas por
metóxi para a formação de derivados de fenol.

Tribrometo de boro (20,0 mmol) foi adicionado a uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (3,80 mmol) em diclorometano (100 ml) a 0°C. A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por três dias. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com uma solução de carbonato de potássio saturado (50 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída adicionalmente com (10/1) diclorometano/metanol (50 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [(70/30/1) de acetato de etila /metanol/hidróxido de amônio] para resultar no produto a um rendimento de 70%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este procedimento:

- 9) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-4-hidróxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,3, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,6, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,83 (t, *J* = 11,4, 1H), 3,52-3,31 (m, 5H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 3,18, *m/z* 287 (*M*⁺+1);
- 10) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-4-hidróxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 3,9, *m/z* 365/367 (*M*⁺+1);
- 11) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5,7-dibromo-4-hidróxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 4,26, *m/z* 443/445/447 (*M*⁺+1);
- 16) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-7-hidróxi-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 2,48, *m/z* 287 (*M*⁺+1);
- 50) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 2,58, *m/z* 304 (*M*⁺+1).

Procedimento Q

O procedimento Q apresenta um método para a preparação de derivados de amida cíclica a partir dos derivados de quinuclidina brominados correspondentes.

5 Acetato de paládio (ii) (0,09 mmol) foi adicionado a uma solução de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (0,14 mmol) em tolueno (10 ml) e a mistura de reação foi mantida até que teores ficassem dissolvidos completamente. A solução amarela resultante foi transferida a uma mistura de
10 brometo (0,33 mmol), carbonato de cézio (0,60 mmol) e amida (1,0 mmol) sob uma atmosfera de gás nitrogênio e a mistura de reação foi aquecida a 100°C por dezesseis horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC, resultando desse modo no
15 produto a um rendimento de 72%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

15) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, ¹_H
20 NMR (CD₃OD) δ 8,40 (br s, 1H); 8,15 (d, *J* = 8,9, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,9, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,49 (q, *J* = 7,2, 2H); 3,99 (t, *J* = 7,0, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,60-3,30 (m, 5H); 2,63 (t, *J* = 8,1, 2H); 2,38 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,19 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,92 (m, 1H); 1,51 (t, *J* = 7,2, 3H);
25 LC/MS (EI) *t*_R 2,59, *m/z* 382 (*M*⁺+1);
65) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS
(EI) *t*_R 2,93, *m/z* 385,2 (*M*⁺+1).

O seguinte composto foi preparado utilizando esse
30 procedimento, seguido pela remoção dos grupos protetores utilizando ácido clorídrico 6 N:

41) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(4*S*)-4-hidróxi-2-oxopirrolidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 1,39, m/z 370 ($M^+ + 1$);

Procedimento R

5 O procedimento R apresenta um método para o acoplamento entre as aminoquinuclidinacarboxamidas e os álcoois através das condições de Mitsunobu para a formação de derivados *N*(1)-alquilados.

Azodicarboxilato de diisopropila (0,212 mmol) foi
10 adicionado por gotejamento a uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida (0,141 mmol), ciclopropil carbinol (0,283 mmol), trifenilfosfina (0,283 mmol) e *N,N*-dimetil formamida (1,00 ml). A mistura de reação foi mantida por dezesseis horas à
15 temperatura ambiente e carregada em uma coluna em gel de sílica. A mistura foi purificada por meio de cromatografia {95/5 a 85/15 de acetato de etila/[(50/50/2) de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina]} para resultar no produto (20%) como um sólido. O produto continha aproximadamente 7%
20 do isômero 2-ciclopropilmetila.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este procedimento:

4) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-propil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, 1H NMR (CD_3OD) δ 8,44
25 (Br s, 1H); 8,27 (d, $J = 8,6$, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,94 (d, $J = 3,3$, 1H); 7,85 (d, $J = 8,5$, 1H); 7,68 (d, $J = 3,3$, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,53 (t, $J = 7,0$, 2H); 3,83 (m, 1H); 3,60-3,25 (m, 5H); 2,40 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,12 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4,02, m/z 396 ($M^+ + 1$);
30 5) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-isopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,9, m/z 396 ($M^+ + 1$);

30) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,61, m/z 366 ($M^+ + 1$);

5 31) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,88, m/z 392 ($M^+ + 1$);

32) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-propil-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,79, m/z 380 ($M^+ + 1$);

10 33) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-*N*-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) t_R 3,79, m/z 380 ($M^+ + 1$).

Procedimento S

O procedimento S apresenta um método para a
15 formação de derivados de éter a partir dos fenóis correspondentes utilizando condições de Mitsunobu.

Azodicarboxilato de diisopropila (0,618 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-
20 carboxamida (0,594 mmol), 3-furano metanol (0,594 mmol) e trifenilfosfina (0,594 mmol) em *N,N*-dimetil formamida (3,40 ml). A mistura de 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)
25 de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina]} para resultar no produto a um rendimento de 26%.

O seguinte composto foi preparado utilizando este procedimento:

14) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-furilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. 1H NMR
30 (CD_3OD) δ 8,50-8,41 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,56-3,38 (m,

5H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,00 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3,58, m/z 384 ($M^+ + 1$).

Procedimento T

O procedimento T apresenta um método para a
5 preparação de quinuclidinacarboxamidas substituídas por fenol a partir dos derivados de brometo.

Acetato de potássio (0,600 mmol), acetato de
paládio (0,060 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,800 mmol) e 2-
dicicloexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (0,200
10 mmol) foram adicionados a uma suspensão de *N*-[(3*S*)-1-
azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1,2-benzisotiazol-3-
carboxamida (0,500 mmol) em tolueno (8 ml). A mistura de
reação foi submetida à irradiação de microondas (150°C) por
cinco minutos. A mistura de reação foi colocada na
15 temperatura ambiente, filtrada através de Celite (metanol), e
o material filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado
por meio de HPLC preparativa para resultar no produto a um
rendimento de 60%.

Peróxido de hidrogênio (0,500 mmol) foi adicionado
20 a uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-
benzisotiazol-3-carboxamida (0,200 mmol) em acetona (3 ml). A
mistura de reação foi mantida por duas horas à temperatura
ambiente e diluída com água (2 ml). O produto foi extraído
25 com (9/1) diclorometano/metanol e o extrato foi concentrado
para resultar no produto a um rendimento de 70%. O fenol foi
utilizado diretamente em reações subsequentes.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando
este procedimento:

30 12) Hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-
hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. 1H NMR (CD_3OD) δ
8,55 (d, 1H, $J = 9$), 7,36 (d, 1H, $J = 2$), 7,05 (dd, 1H, $J =$
2,9), 4,51 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,38 (m, 5H), 2,40 (m, 1H),

2,38 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,58, m/z 304 ($M^+ + 1$);

ácido (3-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil-1,2-benzisotiazol-5-il)borônico;

5 ácido (3-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil-1,2-benzisotiazol-6-il)borônico.

Procedimento U

O procedimento U apresenta um método para o acoplamento entre ácidos 3-aminoquinuclidina benzisotiazol
10 borônicos para a formação de derivados de anilina aromáticos.

Ácido 3-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil-1,2-benzisotiazol-6-il)borônico (0,604 mmol), 1*H*-imidazol (1,8 mmol), acetato cúprico (1,21 mmol), trietilamina (3,0 mmol), piridina (4,8 mmol) e
15 tetraidrofurano (8,5 ml) foram combinados em um recipiente de microondas. A mistura de reação foi submetida à irradiação de microondas a 140°C por 600 segundos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia [95/5 a 85/15 de acetato de etila/(1/1/0,1 de
20 acetato de etila/metanol/dimetiletilamina)] para resultar no produto pré-purificado como um óleo amarelo. O resíduo foi purificado adicionalmente pela HPLC preparativa e as frações que contêm o produto desejado foram agrupadas e carregadas em uma coluna de SCX de 5 g. A coluna foi lavada com metanol
25 (120 ml), amônia 2,0 M em metanol e o eluente de amônia foi concentrado para resultar no produto a um rendimento de 14% um sólido branco.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

30 80) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, 1H NMR (CD_3OD) δ 8,87 (d, $J = 8,9$, 1H); 8,35 (m, 2H); 7,81 (d, $J = 8,9$, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,20-2,75

(m, 5H); 2,09 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 1,56 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 1,7, m/z 354,1 ($M^+ + 1$);

81) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,27, m/z 354,1 ($M^+ + 1$);

82) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,85, m/z 368,1 ($M^+ + 1$);

83) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,47, m/z 368,1 ($M^+ + 1$).

Procedimento V

O procedimento V apresenta um método para o acoplamento entre as indazol quinuclidinacarboxamidas e os ácidos borônicos para a formação de derivados de carboxamida *N*(1)-alquilados e arilados.

Uma mistura de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida (0,280 mmol), ácido ciclopropilborônico (0,840 mmol) e acetato de cobre (II) (5,60 mmol) foi diluída com trietilamina (1,40 mmol), piridina (2,2 mmol) e tetraidrofurano (3,00 ml). A mistura de reação foi submetida à irradiação de microondas a 140°C por 600 segundos. A mistura de reação foi filtrada e transferida a uma coluna de SCX. A coluna foi lavada com metanol (cinco volumes) e o produto foi então eluído utilizando amônia 2,0 M em metanol, resultando desse modo num sólido amarelo claro. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia {90/10 a 80/20 de acetato de etila/[(50/50/2) de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina]} para resultar no produto a um rendimento de 22%. O produto final continha aproximadamente 3% do regioisômero.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

26) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H); 8,21 (d, *J* = 8,6, 1H); 7,91 (d, *J* = 3,3, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,6, 1H); 7,65 (d, *J* = 3,3, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,20-2,80 (m, 5H); 2,07 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,81 (m, 2H); 1,57 (m, 1H); 1,25 (m, 4H); LC/MS (EI) *t*_R 3,9, *m/z* 394 (*M*⁺+1);

27) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1-(3-tienil)-1*H*-indazol-3-carboxamida LC/MS (EI) *t*_R 4,28, *m/z* 436 (*M*⁺+1);

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol-3-carboxamida.

Procedimento W

O procedimento W apresenta um método para o acoplamento entre bromo aminoquinuclidina benzisotiazóis e uréias cíclicas para a formação de derivados de uréia.

Uma mistura de 1-propilimidazolidin-2-ona (19,0 mmol), *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (10,0 mmol), acetato de paládio (II) (1,00 mmol) e di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (2,00 mmol) foi diluída com tolueno (100 ml) e tetraidrofurano (50 ml). A mistura de reação foi aquecida a 100°C por dezesseis horas e a mistura de reação foi filtrada através de Celite (metanol) e concentrada. O resíduo foi transferido a uma coluna de SCX e lavado com metanol (100 ml). O produto bruto foi eluído com amônia 7 M em metanol (100 ml) e as frações combinadas do produto foram concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [(70/35/1) de acetato de etila/metanol/hidróxido de amônio] para resultar no produto a um rendimento de 90%. O sal de mono-hidrocloreto foi preparado a partir de cloreto de hidrogênio metanólico [cloreto de acetila (0,95

equiv.) em metanol (5 ml)] e foi recristalizado a partir do metanol/acetato de etila.

Método Alternativo: Uma mistura de 1-etilimidazolidin-2-ona (41,2 mg, 0,000361 mol), *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (95,0 mg, 0,000259 mol), acetato de paládio (II) (4,8 mg, 0,000021 mol), 2-dicicloexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenila (23,2 mg, 0,0000488 mol) e carbonato de cézio (191 mg, 0,000586 mol) em um tubo de microondas foi evacuada e novamente preenchida sob uma atmosfera de argônio. Tetraidrofurano (3,7 ml, 0,045 mol) foi adicionado, o recipiente foi lacrado e a mistura de reação foi submetida à irradiação de microondas a 135°C por trinta minutos. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [100/0 a 80/20 de acetato de etila/(50/50/2 de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina)] para resultar no produto a um rendimento de 24%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

67) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,64 (d, *J* = 9,1, 1H); 8,16 (d, *J* = 1,8, 1H); 7,93 (dd, *J* = 1,9/9,1, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,98 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,60-3,35 (m, 1H); 3,37 (q, *J* = 7,3, 2H); 3,1-2,75 (m, 5H); 2,08 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,81 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,20 (t, *J* = 7,3, 3H); LC/MS (EI) *t*_R 3,25, *m/z* 400,2 (*M*⁺+1);

131) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) *t*_R 3,76, *m/z* 414,2 (*M*⁺+1);

54) Hidrocloreto de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida. LC/MS (EI) *t*_R 3,68, *m/z* 414 (*M*⁺+1).

Procedimento X

O procedimento X apresenta um método para o acoplamento entre bromo aminoquinuclidina indazóis e uréias cíclicas para a formação de derivados de uréia.

5 Uma mistura de 1-propilimidazolidin-2-ona (0,5684 mmol), *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-2-[2-(trimetilsilil)etóxi]metil-1*H*-indazol-3-carboxamida (0,409 mmol), acetato de paládio (0,034 mmol), 2-dicicloexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenila (0,0768 mmol) e carbonato de cério (0,924 mmol) em um tubo de microondas foi evacuada e

10 novamente preenchida sob uma atmosfera de argônio. Tetraidrofurano (5,8 ml) foi adicionado e o recipiente foi lacrado. A mistura de reação foi submetida à irradiação de microondas a 135°C por trinta minutos. A mistura de reação

15 foi filtrada através de Celite e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia [100/0 a 80/20 de acetato de etila/(50/50/2 de acetato de etila/metanol/dimetiletilamina)] para resultar no produto protegido por SEM purificado. O resíduo foi dissolvido em

20 tetraidrofurano (5 ml) e ácido clorídrico 6 N (5 ml) e a mistura de reação foi submetida à irradiação de microondas a 140°C por 600 segundos. A mistura de reação foi transferida a uma coluna de SCX (10 g) e a coluna foi nivelada com metanol (120 ml) e amônia 2,0 M em metanol (60 ml) e o eluente de

25 amônia foi concentrado. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa e as frações que contêm o produto desejado foram agrupadas e transferidas a uma coluna de SCX (10 g). A coluna foi nivelada com metanol (120 ml) e amônia 2,0 M em metanol (60 ml) e o eluente de amônia foi concentrado para

30 resultar no produto a um rendimento de 28%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

77) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, ^1H NMR (CD₃OD) δ 8,09 (d, J = 9,0, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,51 (d, J = 9,0, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,51 (m, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,23 (t, J = 7,2, 2H); 3,15-2,75 (m, 5H); 2,05 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,79 (m, 2H); 1,60 (m, 1H); 1,59 (m, J = 7,3, 2H); 0,95 (t, J = 7,3, 3H); LC/MS (EI) t_R 3,03, m/z 397,2 ($M^+ + 1$);

63) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 4,14, m/z 397,3 ($M^+ + 1$).

Procedimento Y

O procedimento Y apresenta um método para a oxidação de quinuclidinacarboxamidas para a formação de derivados de *N*-óxido.

Ácido *m*-cloroperbenzóico (0,266 mmol) foi adicionado em porções a uma suspensão a -78°C de amida de quinuclidina (0,21 mmol) em diclorometano (3 ml) e a mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida por dezesseis horas. A mistura de reação foi diluída com metanol e carregada em uma coluna de SCX. A coluna foi lavada com metanol (50 ml), amônia 2 M em metanol (60 ml) e a lavagem de amônia foi concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa, resultando desse modo em 26,5 mg (38%) do produto.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

55) *N*-[(3*S*)-1-óxido-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometóxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida, ^1H NMR (CD₃OD) δ 8,31 (Br m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,1, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 1,3, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H),

3,80-3,63 (m, 5H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H),
2,15-2,11 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3,99, m/z 371 ($M^+ + 1$);

56) 6-metóxi-*N*-[(3*S*)-1-óxido-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-
1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,65, m/z 334
5 ($M^+ + 1$).

Procedimento Z

O procedimento Z apresenta um método para a
conversão de aminoquinuclidinacarboxamida nitrilos para a
formação de derivados de diidroimidazol utilizando diaminas.

10 Sulfeto de hidrogênio foi borbulhado através de uma
solução de 6-ciano-*N*-(quinuclidin-3-il)-1*H*-indazol-3-
carboxamida (90 mg, 0,31 mmol) em etanol (6 ml) em um tubo a
pressão a 0°C por trinta minutos. O recipiente foi lacrado e
a mistura de reação foi aquecida a 80°C por dezesseis horas e
15 concentrada. O resíduo foi diluído com etilenodiamina (4 ml)
e aquecido a 100°C por dezesseis horas. A mistura de reação
foi concentrada para resultar em 110 mg (94%) de
diidroimidazol como um sólido marrom.

O seguinte composto foi preparado utilizando este
20 método:

89) *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4,5-diidro-1*H*-
imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida, 1H NMR (CD_3OD) δ
8,27 (d, $J=8,5$, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,5$, 1H),
4,22 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,37 (m, 6H), 2,91
25 (m, 8H), 2,08 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,55 (m, 1H); LC/MS (EI)
 t_R 1,63, m/z 339,2 ($M^+ + 1$).

Procedimento AA

O procedimento AA apresenta um método para a reação
de 3-aminoquinuclidina carboxamidas com eletrófilos para a
30 formação de derivados de sal de amônio quaternário.

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-1*H*-indazol-3-
carboxamida (3,26 mmol) foi dissolvida em diclorometano (50,0
ml) e a mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente

por três dias. Depois de alguns minutos, a mistura ficou turva e depois de uma hora um precipitado branco ficou evidente. O sólido precipitado foi coletado através de filtração, lavado com diclorometano e acetato de etila e foi
 5 secado para resultar no produto a um rendimento de 92% como um sólido incolor. A análise por LC/MS analítica mostrou que o produto foi contaminado com um pouco do material de partida (aproximadamente 5%).

A uma solução de cloreto de (3*S*)-1-(clorometil)-3-
 10 [(1*H*-indazol-3-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano (0,999 mmol) em metanol (10,0 ml) foram adicionados PM-diisopropiletilamina (um carregamento de 415 mmol/g; 41,5 mol) e PM-carbonato (carregamento de 3,5 mmol/g; 0,050 mmol). A mistura de reação foi agitada por 24 horas e os reagentes
 15 de suporte sólidos foram removidos através de filtração. O solvente foi evaporado até aproximadamente 3 ml e acetato de etila (15 ml) foi adicionado. O sólido precipitado foi coletado para resultar no produto a um rendimento de 94%.

O seguinte composto foi preparado utilizando este
 20 método:

165) Cloreto de (3*S*)-1-(Clorometil)-3-[(1*H*-indazol-3-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo [2,2,2]octano, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,19 (d, *J* = 8,2, 1H); 7,60 (d, *J* = 8,5, 1H); 7,43 (t, *J* = 8,5, 1H); 7,26 (t, *J* = 8,2, 1H); 5,23 (s, 2H); 4,63
 25 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,55-3,85 (m, 5H); 2,48 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,23 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 2,38, *m/z* 321/319 (*M*⁺+1).

Procedimento AB

O procedimento AB apresenta um método para a
 30 hidrólise de 3-aminoquinuclidina nitrilos para ácidos carboxílicos e o acoplamento subsequente com as aminas para a formação de derivados de amida.

Hidróxido de potássio (7,0 mmol) foi adicionado a uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1*H*-indazol-3-carboxamida (2,3 mmol) em 1,2-etanodiol (6 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 140°C por sete horas. A reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente e tratada com 6 ml de ácido clorídrico 1 M. O precipitado formado foi isolado através de filtração e secado sob o vácuo para resultar no produto a um rendimento de 45% como o sal de HCl.

Em um frasco, foram adicionados hidrocloreto de 3-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil-1*H*-indazol-6-carboxílico (0,3 mmol), TBTU (0,4 mmol) e dimetilamina (0,432 mmol). *N,N*-dimetil formamida (2 ml) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,249 ml, 1,43 mmol) foram adicionadas e a mistura de reação foi mantida por dezesseis horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi carregada em uma coluna de SCX (10 g) e nivelada com metanol (200 ml). O produto parcialmente purificado foi então eluído utilizando amônia 7,0 M em metanol (60 ml). O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa e as frações do produto foram agrupadas e carregadas em uma coluna de SCX (10 g). A coluna foi nivelada com o metanol (200 ml) seguido por amônia 7,0 M em metanol (60 ml). A camada de amônia foi evaporada para resultar na amida a um rendimento de 30%.

Os seguintes compostos foram preparados utilizando este método:

185) Hidrocloreto de ácido 3-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil-1*H*-indazol-6-carboxílico, LC/MS (EI) t_R 1,50, m/z 315 ($M^+ + 1$);

186) *N*(3)-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-*N*(6), *N*(6)-dimetil-1*H*-indazol-3,6-dicarboxamida, 1H NMR (CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,78 (s, 6H), 4,58 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,33 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,38 (m, 1H),

2,11 (m, 2H), 1,22 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,50, m/z 342 ($M^+ + 1$);

187) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS
5 (EI) t_R 2,40, m/z 397 ($M^+ + 1$);

188) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(3*R*)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil-1*H*-indazol-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 2,50, m/z 398 ($M^+ + 1$).

Procedimento AC

10 O procedimento AC apresenta um método para a produção de derivados de éter de 7-azabenzisotiazóis a partir do cloreto correspondente.

Metóxido de sódio (30,0 mmol) foi adicionado a uma solução de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-
15 cloroisotiazolo[5,4-*b*]piridina-3-carboxamida (0,3 mmol) em metanol (2 ml) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por dezesseis horas. A mistura de reação foi colocada para resfriar até a temperatura ambiente, resfriada bruscamente com metanol e concentrada. O resíduo foi purificado por meio
20 de HPLC preparativa e as frações do produto foram agrupadas e carregadas em uma coluna de SCX (10 g). A coluna foi nivelada com o metanol (200 ml) seguido por amônia 7,0 M em metanol (60 ml). A camada de amônia foi evaporada para resultar no produto a um rendimento de 30%.

25 O seguinte composto foi preparado utilizando este método:

189) *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxiisotiazolo[5,4-*b*]piridina-3-carboxamida, LC/MS (EI) t_R 3,25, m/z 319 ($M^+ + 1$).

30 Exemplo de Ligação: Ligação de MLA [3H]

Materiais:

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

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

Preparação da membrana

Os cérebros de ratos em 20 vol (peso/volume) de
5 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
10 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 MgSO₄, 2 mM de CaCl₂, 0,1% (peso/volume) de BSA) e a
preparação da membrana foi armazenada a -80°C.

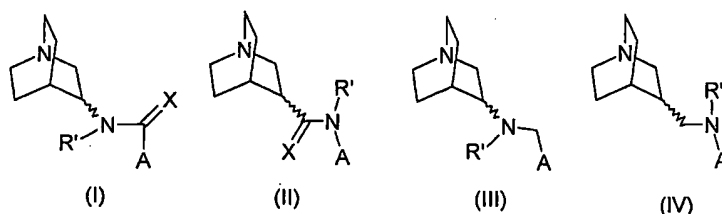
Para o ensaio de saturação, a mistura de ensaio de
15 200 µl em tampão de ligação contém 200 µg da proteína da
membrana, 0,2 a 44 nM de MLA [³H]. A ligação não-específica
foi definida utilizando 1µM de MLA. O ensaio de competição
foi realizado com 2 nM de MLA [³H] e uma faixa desejável de
compostos. A mistura de ensaio foi incubada a 22°C por duas
20 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
25 preferidos da invenção são de 2 nM a 25 µM, especialmente de
2 nM a 2,5 µM.

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

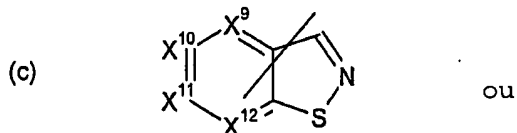
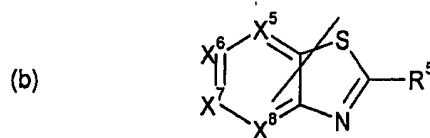
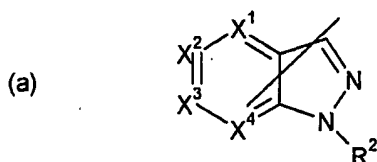
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com as fórmulas I, II, III ou IV:

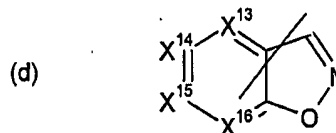


5 em que

A é



ou



X é O ou S;

10 cada um de X^1 a X^4 é, independentemente, N, CH, CR^1 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

cada um de X^5 a X^8 é, independentemente, N, CH, CR^3 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

15 cada um de X^9 a X^{12} é, independentemente, N, CH, CR^4 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

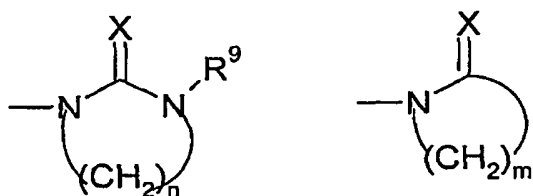
cada um de X^{13} a X^{16} é, independentemente, N, CH, CR, ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

- 5 R' é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, ou cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono;
- 10 R é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-alquil-O)_{1-2}-C_{1-6}-alquila$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-N^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2)-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-alquil-NR^2$, $-O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, alquenila que tem dois a seis átomos de carbono, alquinila que tem dois a seis átomos de carbono, em que os
- 20 grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou substituídos por Ar ou Het, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquenila que tem cinco a oito átomos de carbono que é não substituída ou substituída por HCO-, C1-6-alcóxi, NR^6R^7 ,
- 25 $CO-NR^6R^7$, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou $-CO-R^{10}$, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila que tem seis a nove átomos de carbono, alcóxi que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete
- 30 átomos de carbono, alquiltio que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada que tem um a quatro

átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem dois a quatro
 átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a
 quatro átomos de carbono, monoalquilamino que tem um a quatro
 átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila
 5 tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi
 carbonila que tem dois a seis átomos de carbono, Ar, Het,
 OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-
 CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-,

contanto que R não seja NH₂; ou

10 R é de uma das seguintes fórmulas



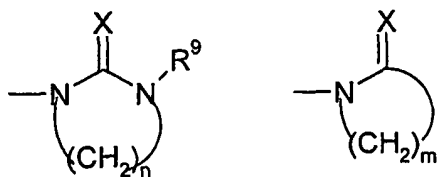
n varia de 2 a 4;

m varia de 3 a 5; ou

15 dois R podem formar conjuntamente uma estrutura de
 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo
 de N;

R¹ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH,
 NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹,
 20 NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰,
 SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷,
 NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-
 CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-
 alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono,
 25 alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono,
 alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila
 contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos
 alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em

cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰,
 5 cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi
 10 contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a
 15 quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar,
 20 Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou
 R¹ é uma das seguintes fórmulas

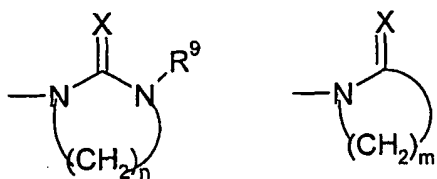


25 dois R¹ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R² é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de

carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono,
 cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,
 C₁₋₄-alquil-CO- fluoretada, C₃₋₇-cicloalquil-CO-, C₁₋₄-alquil-
 NHCO-, C₃₋₇-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-alquil-, Ar-C₁₋₄-
 5 alquil-CO-, Ar-C₁₋₄-alquil-SO₂-, C₁₋₄-alquil-O-C₁₋₄-alquil- (por
 exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-alquil-NH-CO-, ou Het-NH-CO-;
 R³ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH,
 NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹,
 NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰,
 10 SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷,
 NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-
 CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-
 alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono,
 alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono,
 15 alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila
 contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos
 alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em
 cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou
 Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono,
 20 cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a
 qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-
 alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰,
 cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,
 cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
 25 alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi
 contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi
 contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo
 um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um
 a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a
 30 quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo
 um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a
 quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo
 dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um

a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-,
 5 Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou
 R³ é uma das seguintes fórmulas



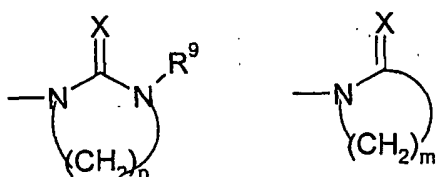
dois R³ podem formar conjuntamente uma estrutura de
 10 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R⁴ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰,
 15 SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de
 20 carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de
 25 carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de

carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de
 carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono,
 cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono,
 cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono,
 5 alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi
 fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi
 alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi
 alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono,
 hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono,
 10 hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de
 carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de
 carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem
 independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi
 carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het,
 15 OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-
 CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

R⁴ é uma das seguintes fórmulas

20



dois R⁴ podem formar conjuntamente uma estrutura de
 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo
 de N;

25 R⁵ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, carbóxi,
 CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰,
 NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, alquila contendo um
 a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a
 quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis
 átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de

carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr ou OHet;

cada um de R⁶ e R⁷ é, independentemente, H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxialquila contendo dois a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono; ou cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, ou R⁶ e R⁷ são conjuntamente um grupo alquileno contendo quatro a seis átomos de carbono que forma um anel com o átomo de N;

R⁸ é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os

grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, Ar, ou Het;

R^9 é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, Ar, Ar-alquila em que a porção alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou Het;

R^{10} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar, ou Het;

Ar é um grupo arila que tem seis a dez átomos de carbono que é não substituído ou substituído uma ou mais

vezes por alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi
 contendo um a oito átomos de C, halogênio, dialquilamino em
 que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de C,
 amino, ciano, hidroxila, nitro, alquila halogenada que tem um
 5 a oito átomos de C, alcóxi halogenado contendo um a oito
 átomos de C, hidróxi alquil contendo um a oito átomos de C,
 hidróxi alcóxi que tem dois a oito átomos de C, alquenilóxi
 que tem três a oito átomos de C, alquiltio que tem um a oito
 átomos de C, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de C,
 10 alquilsulfonila que tem um a oito átomos de C,
 monoalquilamino que tem um a oito átomos de C,
 cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete
 átomos de C e é substituído opcionalmente por alquila que tem
 um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro
 15 átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que tem
 um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada
 grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou as
 combinações destes, arilóxi em que a porção arila tem seis a
 dez átomos de carbono e é opcionalmente substituída por
 20 halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono,
 hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro,
 metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a
 oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo
 alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila
 25 contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem
 um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi
 carbonila em que o grupo alcóxi tem um a oito átomos de
 carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos
 de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de
 30 carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, ariltio
 em que a porção arila tem seis a dez átomos de carbono e é
 opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a
 oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito

átomos de carbono, nitro, metilenedióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila tendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi tem um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono, fenóxi, ou acilóxi, ou as combinações destes, cicloalquilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é opcionalmente substituído por alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que têm um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquil tem um a quatro átomos de carbono, ou combinações disso, sulfo, sulfonilamino, acilamido, acilóxi, ou as combinações destes;

Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o que qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, arila que tem seis a dez átomos de carbono que é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenedióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem

um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem
 5 quatro a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo
 10 alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila
 15 que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes;

Carbo é um grupo carbocíclico parcialmente
 20 insaturado que tem cinco a catorze átomos de carbono, o qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, hidróxi, nitro, ciano, oxo, ou as combinações destes; e

25 R^{11} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila halogenada, alquenila ou alquinil são
 30 em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,

cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, ou Ar;

e seus sais ou solvatos ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de seus N-óxidos,

em que o dito composto também pode estar na forma de um polimorfo,

em que se o dito 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, e

em que pelo menos um grupo R, R¹, R³, R⁴ e R⁵ é Het ou OHet em que o grupo Het é selecionado, em cada caso substituída ou não substituída, de azabicciclooctila, oxa-azabiccicloheptila, diazabiccicloheptila, diazabicciclononila, diazabicciclooctila, pirazolila, diidroimidazolila, 1,4-diazepanila, hexaidropirrolpirazinila, e octaidropirrolpiridinila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um grupo R, R¹, R³, R⁴ e R⁵ é 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilóxi, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptila), diazabiccicloheptila (por exemplo, 2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-ila, 5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-ila, trifluoroetil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-ila, 5-(ciclopropilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-ila, 1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ila), 5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.2]oct-2-ila, 8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]oct-3-ila), pirazolila, diidroimidazolila,

1,4-diazepan-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila,
 hexaidropirrólo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ila), ou 1-
 (ciclopropilcarbonil)-octaidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-
 ila).

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
 caracterizado pelo fato de que

Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente
 saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado,
 contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um
 10 átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o que qual é não
 substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio,
 arila que tem seis a dez átomos de carbono que é
 opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a
 oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito
 15 átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino,
 alquilamino que tem um a oito átomos de carbono,
 dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos
 de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de
 carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono,
 20 carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi
 têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila
 que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem
 um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as
 combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C,
 25 alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem
 três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem
 quatro a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo
 um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos
 de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de
 30 carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de
 carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo
 alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila
 halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito

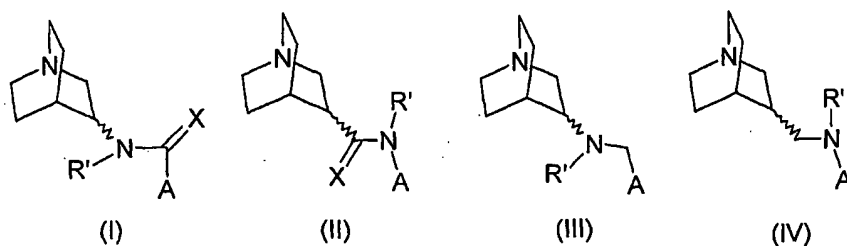
átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino
 5 que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes;

R^2 é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de
 10 carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, C_{1-4} -alquil-CO- fluoretada, C_{3-7} -cicloalquil-CO-, C_{1-4} -alquil-NH-CO-, C_{3-7} -cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -alquil-, Ar- C_{1-4} -alquil-CO-, Ar- C_{1-4} -alquil- SO_2 -, C_{1-4} -alquil-O- C_{1-4} -alquil- (por
 15 exemplo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), ou Ar- C_{1-4} -alquil-NH-CO -; e

pelo menos um grupo R, R^1 , R^3 , R^4 e R^5 é diazabicycloheptila ou oxaazabicycloheptila substituído ou não substituído.

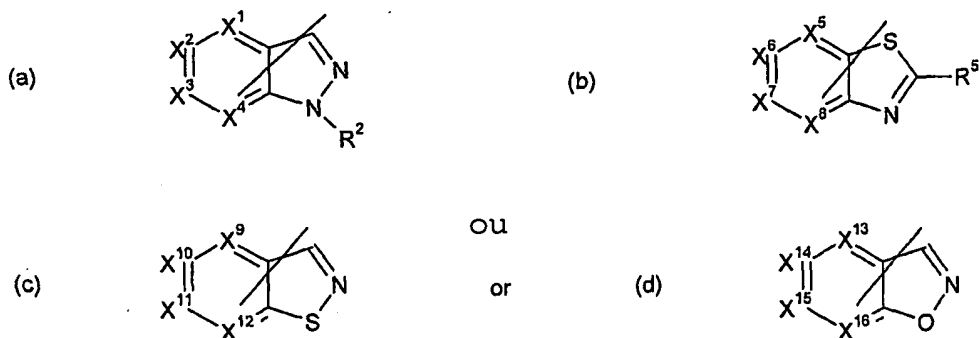
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3,
 20 caracterizado pelo fato de que pelo menos um grupo R, R^1 , R^3 , R^4 e R^5 é 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ila, metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ila, trifluoroetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ila, ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptila.

25 5. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmulas I, II, III ou IV:



em que

A é



X é O ou S;

- 5 cada um de X^1 a X^4 é, independentemente, N, CH, CR^1 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);
- cada um de X^9 a X^{12} é, independentemente, N, CH, CR^4 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo
- 10 A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

R^1 é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono,

15 ou cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono;

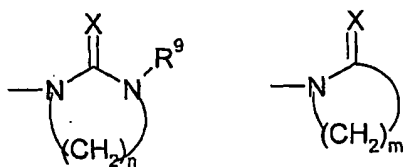
R^1 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-alquil-O)_{1-2}-C_{1-6}-alquila$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-N^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2)-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-alquil-NR^2$, $-O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de

20 carbono, alquenila que tem dois a seis átomos de carbono,

25 alquinila que tem dois a seis átomos de carbono, em que os

grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou substituídos por Ar ou Het, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquenila que tem cinco a oito átomos de carbono que é
 5 não substituída ou substituída por HCO-, C1-6-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila que tem seis a nove átomos de carbono, alcóxi que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi que tem três a sete
 10 átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alquiltio que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada que tem um a quatro
 15 átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila que tem dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

R¹ é de uma das seguintes fórmulas



dois R¹ podem formar conjuntamente uma estrutura de
 25 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

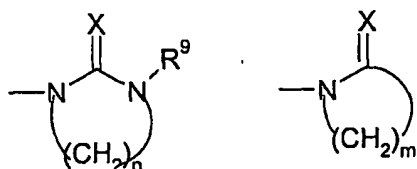
R² é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono,

cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, C₁₋₄-alquil-CO- fluoretada, C₃₋₇-cicloalquil-CO-, C₁₋₄-alquil-NHCO-, C₃₋₇-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-alquil-, Ar-C₁₋₄-alquil-CO-, Ar-C₁₋₄-alquil-SO₂-, C₁₋₄-alquil-O-C₁₋₄-alquil- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-alquil-NH-CO-, ou Het-NH-CO-;

R⁴ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo

alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

5 R⁴ é uma das seguintes fórmulas



dois R⁴ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

10 cada um de R⁶ e R⁷ é, independentemente, H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxialquila contendo dois a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono; ou cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, ou R⁶ e R⁷ são conjuntamente um grupo alquilenos contendo quatro a seis átomos de carbono
15 que forma um anel com o átomo de N;

R⁸ é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os
20 grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
25 carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila

tem independentemente um a quatro átomos de carbono, Ar, ou Het;

R^9 é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, Ar, Ar-alquila em que a porção alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou Het;

R^{10} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar, ou Het;

Ar é um grupo arila que tem seis a dez átomos de carbono que é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, halogênio, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de C, amino, ciano, hidroxila, nitro, alquila halogenada que tem um a oito átomos de C, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, hidróxi alquil contendo um a oito átomos de C, hidróxi alcóxi que tem dois a oito átomos de C, alquenilóxi que tem três a oito átomos de C, alquiltio que tem um a oito átomos de C, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de C, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de C,

monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é substituído opcionalmente por alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro
5 átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou as combinações destes, arilóxi em que a porção arila tem seis a dez átomos de carbono e é opcionalmente substituída por
10 halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila
15 contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi tem um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de
20 carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, ariltio em que a porção arila tem seis a dez átomos de carbono e é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenedióxi, etilenodióxi, amino,
25 alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila tendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi
30 tem um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono, fenóxi, ou acilóxi, ou as combinações destes, cicloalquilóxi em que o grupo

cicloalquila tem três a sete átomos de C e é opcionalmente substituído por alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que têm um a quatro átomos
 5 de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquil tem um a quatro átomos de carbono, ou combinações disso, sulfo, sulfonilamino, acilamido, acilóxi, ou as combinações destes;

Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado,
 10 contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o que qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, arila que tem seis a dez átomos de carbono que é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a
 15 oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de
 20 carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as
 25 combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos
 30 de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila

halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila
 5 que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes;

Carbo é um grupo carbocíclico parcialmente
 10 insaturado que tem cinco a catorze átomos de carbono, o qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, hidróxi, nitro, ciano, oxo, ou as combinações destes; e

15 R^{11} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila halogenada, alquenila ou alquinil são
 20 em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
 25 hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, ou Ar;

30 e seus sais ou solvatos ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de seus N-óxidos,

em que o dito composto também pode estar na forma de um polimorfo,

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

contanto que:

A seja da fórmula (a) e tenha pelo menos um substituinte R^1 que seja Het com exceção de tiazolila, e R^2
10 seja alquila que tem dois a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, C_{1-4} -alquil-CO- fluoretada, C_{3-7} -cicloalquil-CO-, C_{1-4} -alquil-NH-CO-, C_{3-7} -cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -alquil-, Ar- C_{1-4} -alquil-CO-, Ar- C_{1-4} -alquil-SO₂-, C_{1-4} -alquil-O- C_{1-4} -alquil-, ou Ar- C_{1-4} -alquil-NH-CO-; ou

A seja da fórmula (c) e tenha pelo menos um substituinte R^4 que seja imidazolila, pirrolila, pirazolila,
20 C_{1-8} -alquil-pirazolila, oxa-azabicycloheptila, diazabicycloheptila, C_{1-8} -alquil-diazabicycloheptila, C_{1-8} -alquil-diazabicycloheptila halogenada, piperidinila substituída por amino, C_{1-8} -alquil-NH-, ou $(C_{1-8}$ -alquil)₂N-, ou pirrolidinila substituída por hidróxi, alcóxi halogenado,
25 cicloalquilalcóxi, amino, monoalquilamino (C_{1-8} -alquil-NH-), dialquilamino $((C_{1-8}$ -alquil)₂N-), alcóxi alquila, ou alquil(alquila fluoretada)amino.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que

30 Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o que qual é não

substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, arila que tem seis a dez átomos de carbono que é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes; e

R^2 H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono,

cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, C₁₋₄-alquil-CO- fluoretada, C₃₋₇-cicloalquil-CO-, C₁₋₄-alquil-NH-CO-, C₃₋₇-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-alquil-, Ar-C₁₋₄-alquil-CO-, Ar-C₁₋₄-alquil-SO₂-, C₁₋₄-alquil-O-C₁₋₄-alquil- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), ou Ar-C₁₋₄-alquil-NH-CO-.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula I.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula II.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula III.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula IV.

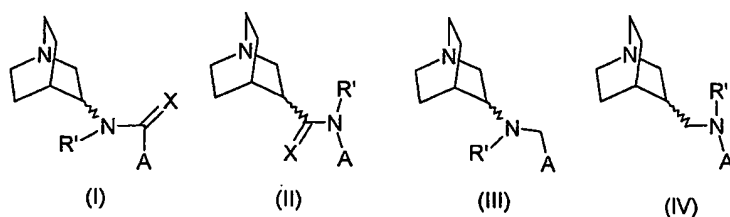
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizado pelo fato de que A é da sub-fórmula (a) e é unido ao restante do composto através de sua posição 3, 4 ou 7.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 11, caracterizado pelo fato de que A é da sub-fórmula (c) e é unido ao restante do composto através de sua posição 3, 4 ou 7.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que A é da sub-fórmula (a) e é unido ao restante do composto através de sua posição 3.

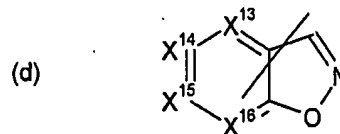
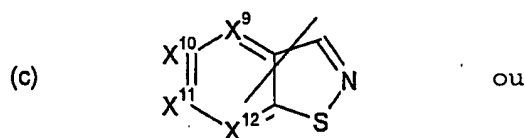
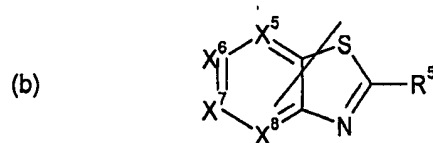
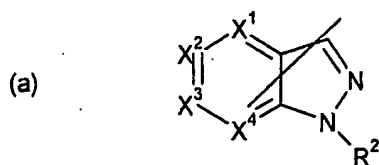
14. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que A é da sub-fórmula (c) e é unido ao restante do composto através de sua posição 3.

15. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmulas I, II, III, ou IV:



em que

A é



X é O ou S;

cada um de X^1 a X^4 é, independentemente, N, CH, CR^1 ,
 5 ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao
 restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

cada um de X^5 a X^8 é, independentemente, N, CH, CR^3 ,
 ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao
 restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

10 cada um de X^9 a X^{12} é, independentemente, N, CH,
 CR^4 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo
 A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou
 (IV);

cada um de X^{13} a X^{16} é, independentemente, N, CH,
 15 CR, ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A
 ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou
 (IV);

R' é H, alquila que tem um a quatro átomos de
 carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de
 20 carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono,

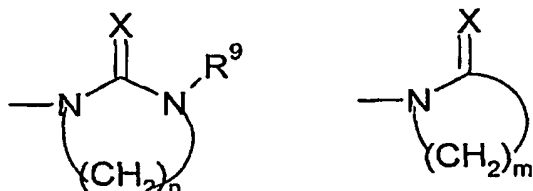
ou cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono;

R é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , carbóxi, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$,
 5 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{O})_{1-2}-\text{C}_{1-6}-\text{alquila}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{N}^2-\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{NR}^2(\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2)-\text{NR}^2(\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{NR}^2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}-\text{alquil}-\text{NR}^6\text{R}^7$, alquila que tem um a quatro átomos de
 10 carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, alquenila que tem dois a seis átomos de carbono, alquinila que tem dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou substituídos por Ar ou
 15 Het, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquenila que tem cinco a oito átomos de carbono que é não substituída ou substituída por $\text{HCO}-$, $\text{C}_{1-6}-\text{alcóxi}$, NR^6R^7 , $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}-\text{alcóxi carbonila}$, ou $-\text{CO}-\text{R}^{10}$, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila
 20 que tem seis a nove átomos de carbono, alcóxi que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alquiltio que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado que tem um a quatro átomos de
 25 carbono, hidróxi alquila que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino que tem um a quatro
 30 átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila que tem dois a seis átomos de carbono, Ar, Het,

OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-,

contanto que R não seja NH₂; ou

R é de uma das seguintes fórmulas



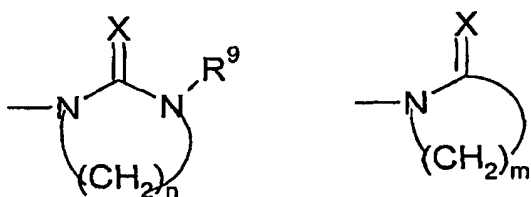
5 n varia de 2 a 4;

m varia de 3 a 5; ou

dois R podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

10 R¹ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-
 15 CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos
 20 alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰,
 25 cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi

contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi
 contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo
 um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um
 a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a
 5 quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo
 um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a
 quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo
 dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um
 a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo
 10 alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono,
 alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar,
 Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-,
 Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou
 R¹ é uma das seguintes fórmulas

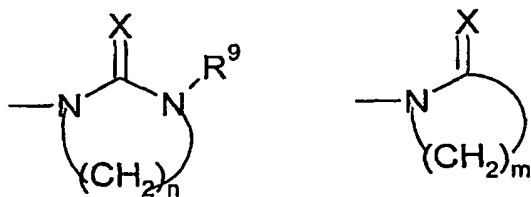


15 Ou dois R¹ podem formar conjuntamente uma estrutura
 de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um
 átomo de N;

R² é H, alquila contendo um a quatro átomos de
 carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de
 20 carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono,
 cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,
 C₁₋₄-alquil-CO- fluoretada, C₃₋₇-cicloalquil-CO-, C₁₋₄-alquil-
 NHCO-, C₃₋₇-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-alquil-, Ar-C₁₋₄-
 alquil-CO-, Ar-C₁₋₄-alquil-SO₂-, C₁₋₄-alquil-O-C₁₋₄-alquil- (por
 25 exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-alquil-NH-CO-, ou Het-NH-CO-;

R³ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH,
 NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹,
 NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰,

SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}-C_{1-6}\text{-alquila}$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^6R^7$,
 $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-CONR}^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}\text{-alquil-Ar}$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-}$
 $CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^2$, $-O-C_{1-6}\text{-}$
 $alquil-}NR^6R^7$, alquila contendo um a quatro átomos de carbono,
5 alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono,
alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila
contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos
alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em
cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou
10 Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono,
cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a
qual é não substituída ou então substituída por $HCO-$, $C_{1-6}\text{-}$
alcóxi, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}\text{-alcóxi carbonila}$, ou $-CO-R^{10}$,
cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,
15 cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi
contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi
contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo
um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um
20 a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a
quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo
um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a
quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo
dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um
25 a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo
alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono,
alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar,
Het, OAr, OHet, Carbo-O, $Ar-C_{1-6}\text{-alquil-O-}$, $Het-C_{1-6}\text{-alquil-O-}$,
 $Het-CO-Het-$, $Het-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^2-$, ou $Ar-C_{1-6}\text{-alquil-Het-O-}$; ou
30 R^3 é uma das seguintes fórmulas

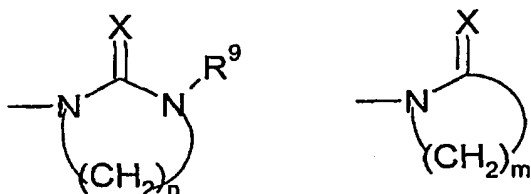


ou dois R^3 podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^4 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , COH, NR^6R^7 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}-C_{1-6}\text{-alquila}$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-}CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}\text{-alquil-Ar}$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-CO-O-R}^2$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^2$, $-O-C_{1-6}\text{-alquil-}NR^6R^7$, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, $C_{1-6}\text{-alcóxi}$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}\text{-alcóxi carbonila}$, ou $-CO-R^{10}$, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi

alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi
 alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono,
 hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono,
 hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de
 5 carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de
 carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem
 independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi
 carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het,
 OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-
 10 CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

R⁴ é uma das seguintes fórmulas



ou dois R⁴ podem formar conjuntamente uma estrutura
 de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um
 átomo de N;

15 R⁵ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, carbóxi,
 CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰,
 NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, alquila contendo um
 a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a
 quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis
 20 átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de
 carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada,
 alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou
 então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três
 a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a
 25 oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então
 substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi
 carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a
 sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a

nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi
 5 fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de
 10 carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr ou OHet;

15 cada um de R^6 e R^7 é, independentemente, H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxialquila contendo dois a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono; ou cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, ou R^6 e R^7 são conjuntamente
 20 um grupo alquilenos contendo quatro a seis átomos de carbono que forma um anel com o átomo de N;

R^8 é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono,
 25 alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de
 30 carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro

átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, Ar, ou Het;

5 R^9 é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, Ar, Ar-alquila em que a porção alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou Het;

10 R^{10} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de
15 carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro
20 átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar, ou Het;

25 Ar é um grupo arila que tem seis a dez átomos de carbono que é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, halogênio, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de C, amino, ciano, hidroxila, nitro, alquila halogenada que tem um
30 a oito átomos de C, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, hidróxi alquil contendo um a oito átomos de C, hidróxi alcóxi que tem dois a oito átomos de C, alquenilóxi que tem três a oito átomos de C, alquiltio que tem um a oito

átomos de C, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de C,
 alquilsulfonila que tem um a oito átomos de C,
 monoalquilamino que tem um a oito átomos de C,
 cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete
 5 átomos de C e é substituído opcionalmente por alquila que tem
 um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro
 átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que tem
 um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada
 grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou as
 10 combinações destes, arilóxi em que a porção arila tem seis a
 dez átomos de carbono e é opcionalmente substituída por
 halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono,
 hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro,
 metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a
 15 oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo
 alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila
 contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem
 um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi
 carbonila em que o grupo alcóxi tem um a oito átomos de
 20 carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos
 de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de
 carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, ariltio
 em que a porção arila tem seis a dez átomos de carbono e é
 opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a
 25 oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito
 átomos de carbono, nitro, metilenedióxi, etilenodióxi, amino,
 alquilamino que tem um a oito átomos de carbono,
 dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos
 de carbono, hidróxi alquila tendo um a oito átomos de
 30 carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono,
 carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi
 tem um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila
 que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem

um a oito átomos de carbono, fenóxi, ou acilóxi, ou as combinações destes, cicloalquilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é opcionalmente substituído por alquila que tem um a quatro átomos de

5 carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que têm um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquil tem um a quatro átomos de carbono, ou combinações disso, sulfo, sulfonilamino, acilamido, acilóxi, ou as combinações destes;

10 Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o que qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio,

15 arila que tem seis a dez átomos de carbono que é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono,

20 dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila

25 que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem

30 quatro a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de

carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes;

Carbo é um grupo carbocíclico parcialmente insaturado que tem cinco a catorze átomos de carbono, o qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, hidróxi, nitro, ciano, oxo, ou as combinações destes; e

R^{11} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila halogenada, alquenila ou alquinil são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, ou Ar;

e seus sais ou solvatos ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos de seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de seus N-óxidos,

em que o dito composto também pode estar na forma de um polimorfo,

5 em que se o dito composto exibir quiralidade ele puder 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, e

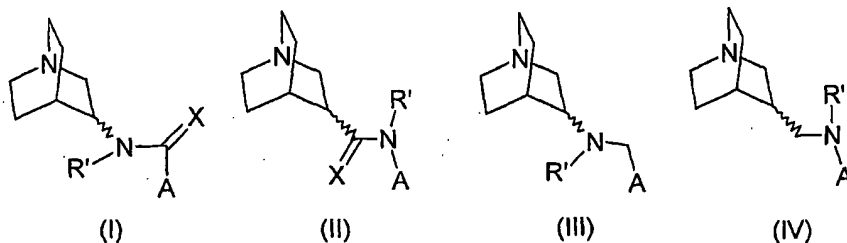
em que o dito composto possui pelo menos um grupo
10 Het que é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, e é substituído, em que pelo menos um dos substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que
15 tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, alquila halogenada que tem dois a oito átomos de carbono, alcóxialquila que tem dois a oito átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em
20 que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, ou (alquila halogenada)amino que tem um a oito átomos de C.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15,
25 caracterizado pelo fato de que o dito composto possui pelo menos um grupo Het que é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo do anel é um átomo de N, O ou S, e é substituído, em que pelo menos um dos
30 substituintes é alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alquila halogenada que tem dois a oito átomos de carbono,

alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquil tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, ou (alquila halogenada)amino que tem um a oito átomos de C.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 15 ou a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, alquila que têm um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, 10 cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, C_{1-4} -alquil-CO- fluoretada, C_{3-7} -cicloalquil-CO-, C_{1-4} -alquil-NH-CO-, C_{3-7} -cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -alquil-, Ar- C_{1-4} -alquil-CO-, Ar- C_{1-4} -alquil-SO₂-, C_{1-4} -alquil-O- C_{1-4} -alquil-, ou 15 Ar- C_{1-4} -alquil-NH-CO-.

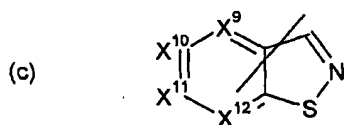
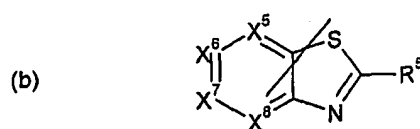
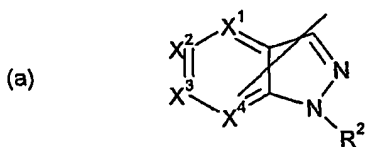
18. Composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com fórmulas I, II, III, ou IV:



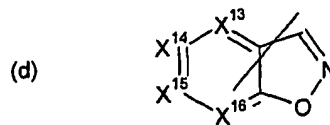
em que

A é

20



ou



or

X é O ou S;

cada um de X^1 a X^4 é, independentemente, N, CH, CR^1 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

5 cada um de X^5 a X^8 é, independentemente, N, CH, CR^3 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

cada um de X^9 a X^{12} é, independentemente, N, CH, CR^4 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou
10 (IV);

cada um de X^{13} a X^{16} é, independentemente, N, CH, CR, ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

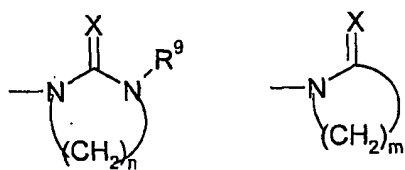
15 R' é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, ou cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono;

20 R é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-alquil-O)_{1-2}-C_{1-6}-alquila$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-N^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2)-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-alquil-NR^2$, $-O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, alquenila que tem dois a seis átomos de carbono, alquinila que tem dois a seis átomos de carbono, em que os
25 grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou substituídos por Ar ou Het, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquenila que tem cinco a oito átomos de carbono que é
30

não substituída ou substituída por HCO-, Cl-6-alcóxi, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou $-\text{CO-R}^{10}$, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila que tem seis a nove átomos de carbono, alcóxi que tem um a
 5 quatro átomos de carbono, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alquiltio que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila que tem um a quatro átomos de
 10 carbono, hidróxi alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila
 15 tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila que tem dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar- C_{1-6} -alquil-O-, Het- C_{1-6} -alquil-O-, Het-CO-Het-, Het- C_{1-6} -alquil- NR^2 -, ou Ar- C_{1-6} -alquil-Het-O-,

contanto que R não seja NH_2 ; ou

20 R é de uma das seguintes fórmulas



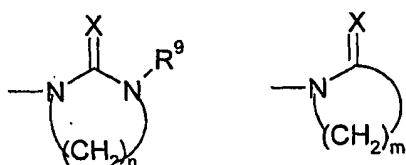
n varia de 2 a 4;

m varia de 3 a 5; ou

dois R podem formar conjuntamente uma estrutura de
 25 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^1 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , COH, NR^6R^7 , carbóxi, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}\text{-C}_{1-6}\text{-alquila}$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$,

$\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{-CO-C}_{1-6}\text{-alquil-Ar}$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-CO-O-R}^2$, $\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $\text{-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2$, $\text{-O-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^6\text{R}^7$, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO- , $\text{C}_{1-6}\text{-alcóxi}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-alcóxi carbonila}$, ou -CO-R^{10} , cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, $\text{Ar-C}_{1-6}\text{-alquil-O-}$, $\text{Het-C}_{1-6}\text{-alquil-O-}$, Het-CO-Het- , $\text{Het-C}_{1-6}\text{-alquil-NR}^2\text{-}$, ou $\text{Ar-C}_{1-6}\text{-alquil-Het-O-}$; ou R^1 é uma das seguintes fórmulas

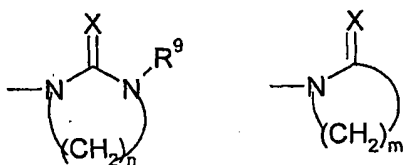


dois R^1 podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^2 é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, C_{1-4} -alquil-CO- fluoretada, C_{3-7} -cicloalquil-CO-, C_{1-4} -alquil-NHCO-, C_{3-7} -cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -alquil-, Ar- C_{1-4} -alquil-CO-, Ar- C_{1-4} -alquil-SO₂-, C_{1-4} -alquil-O- C_{1-4} -alquil- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar- C_{1-4} -alquil-NH-CO-, ou Het-NH-CO-;

R^3 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C_{1-6} -alquil-O)₁₋₂- C_{1-6} -alquila, NR²- C_{1-6} -alquil-NR⁶R⁷, NR²- C_{1-6} -alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO- C_{1-6} -alquil-Ar, NR²- C_{1-6} -alquil-CO-O-R², NR²- C_{1-6} -alquil-NR²(CO-O-R²), - C_{1-6} -alquil-NR², -O- C_{1-6} -alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C_{1-6} -alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um

a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a
 quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo
 um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a
 quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo
 5 dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um
 a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo
 alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono,
 alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar,
 Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-,
 10 Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou
 R³ é uma das seguintes fórmulas

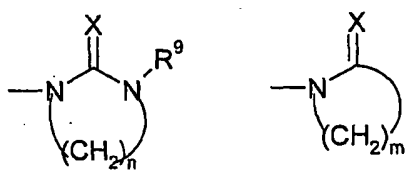


ou dois R³ podem formar conjuntamente uma estrutura
 de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um
 15 átomo de N;

R⁴ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH,
 NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹,
 NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰,
 20 SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷,
 NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-
 CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-
 alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de
 carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de
 carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono,
 25 alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os
 grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila
 são em cada caso não substituídos ou então substituídos por
 Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de
 carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de

carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

R⁴ é uma das seguintes fórmulas



dois R⁴ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R⁵ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de

carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr ou OHet;

cada um de R⁶ e R⁷ é, independentemente, H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxialquila contendo dois a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono; ou cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, ou R⁶ e R⁷ são conjuntamente um grupo alquilenos contendo quatro a seis átomos de carbono que forma um anel com o átomo de N;

R⁸ é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os

grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, Ar, ou Het;

R^9 é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, Ar, Ar-alquila em que a porção alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou Het;

R^{10} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar, ou Het;

Ar é um grupo arila que tem seis a dez átomos de carbono que é não substituído ou substituído uma ou mais

vezes por alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, halogênio, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de C, amino, ciano, hidroxila, nitro, alquila halogenada que tem um

5 a oito átomos de C, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, hidróxi alquil contendo um a oito átomos de C, hidróxi alcóxi que tem dois a oito átomos de C, alquenilóxi que tem três a oito átomos de C, alquiltio que tem um a oito átomos de C, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de C,

10 alquilsulfonila que tem um a oito átomos de C, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é substituído opcionalmente por alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro

15 átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou as combinações destes, arilóxi em que a porção arila tem seis a dez átomos de carbono e é opcionalmente substituída por

20 halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila

25 contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi tem um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de

30 carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, ariltio em que a porção arila tem seis a dez átomos de carbono e é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito

átomos de carbono, nitro, metilenedióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila tendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi tem um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono, fenóxi, ou acilóxi, ou as combinações destes, cicloalquilóxi em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é opcionalmente substituído por alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que têm um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquil tem um a quatro átomos de carbono, ou combinações disso, sulfo, sulfonilamino, acilamido, acilóxi, ou as combinações destes;

Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o que qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, arila que tem seis a dez átomos de carbono que é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenedióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem

um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem
 5 quatro a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo
 10 alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila
 15 que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes;

Carbo é um grupo carbocíclico parcialmente
 20 insaturado que tem cinco a catorze átomos de carbono, o qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, hidróxi, nitro, ciano, oxo, ou as combinações destes; e

25 R^{11} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila halogenada, alquenila ou alquinil são
 30 em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,

cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, ou Ar;

e seus sais ou solvatos ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis de seus N-óxidos,

em que o dito composto também pode estar na forma de um polimorfo,

em que se o dito composto exibir quiralidade ele puder 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, e

em que pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N; pelo menos um de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 é N; pelo menos um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é N; ou pelo menos um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é N.

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

Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado, contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, arila que tem seis a dez átomos de carbono que é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de

carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem
 5 um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de
 10 carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquil tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquila
 15 halogenada)amino que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a
 20 oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes; e

R^2 é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono,
 25 cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, C_{1-4} -alquil-CO- fluoretada, C_{3-7} -cicloalquil-CO-, C_{1-4} -alquil-NH-CO-, C_{3-7} -cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -alquil-, Ar- C_{1-4} -alquil-CO-, Ar- C_{1-4} -alquil- SO_2 -, C_{1-4} -alquil-O- C_{1-4} -alquil- (por exemplo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), ou Ar- C_{1-4} -alquil-NH-CO-.

30 20. Composto, de acordo com a reivindicação 18 ou a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que

pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N, e um ou dois dos X^1 - X^4 restantes são CR^1 ;

pelo menos um de X^5 , X^6 , X^7 e X^8 é N, e um ou dois dos X^5 - X^8 restantes são CR^3 ;

pelo menos um de X^9 , X^{10} , X^{11} e X^{12} é N, e um ou dois dos X^9 - X^{12} restantes são CR^4 ; ou

5 pelo menos um de X^{13} , X^{14} , X^{15} e X^{16} é N, e um ou dois dos X^{13} - X^{16} restantes são CR.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que

10 A é da sub-fórmula (a) e é unido ao restante do composto através das suas posições 3, 4 ou 7,

 A é da sub-fórmula (b), e é unido ao restante do composto através das suas posições 4 ou 7,

 A é da sub-fórmula (c) e é unido ao restante do composto através das suas posições 3, 4 ou 7, ou

15 A é da sub-fórmula (d) e é unido ao restante do composto através das suas posições 3, 4 ou 7.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula I.

20 23. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula II.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula
25 III.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o dito composto é da fórmula IV.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das
30 reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que A é da sub-fórmula (a) e é unido ao restante do composto através de sua posição 3, 4 ou 7.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que A é da sub-fórmula (a) e é unido ao restante do composto através de sua posição 3.

10

15

acordo com fórmulas I, II, III, ou IV:



A é



ou



X é 0 ou S ;

cada um de X^1 a X^4 é, independentemente, N, CH, CR^1 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

5 cada um de X^5 a X^8 é, independentemente, N, CH, CR^3 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

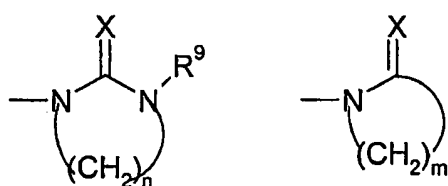
cada um de X^9 a X^{12} é, independentemente, N, CH, CR^4 , ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou
10 (IV);

cada um de X^{13} a X^{16} é, independentemente, N, CH, CR, ou C-, em que C- representa o ponto de ligação do grupo A ao restante da estrutura das fórmulas (I), (II), (III) ou (IV);

15 R' é H, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, ou cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono;

20 R é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-alquil-O)_{1-2}-C_{1-6}-alquila$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-N^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2)-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-alquil-NR^2$, $-O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7$, alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, alquenila que tem dois a seis átomos de carbono, alquinila que tem dois a seis átomos de carbono, em que os
25 grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou substituídos por Ar ou Het, cicloalquila que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquenila que tem cinco a oito átomos de carbono que é
30

não substituída ou substituída por HCO-, Cl-6-alcóxi, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou $-\text{CO-R}^{10}$, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila que tem seis a nove átomos de carbono, alcóxi que tem um a
 5 quatro átomos de carbono, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alquiltio que tem um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila que tem um a quatro átomos de
 10 carbono, hidróxi alquila fluoretada que tem um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado que tem dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila
 15 tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila que tem dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar- C_{1-6} -alquil-O-, Het- C_{1-6} -alquil-O-, Het-CO-Het-, Het- C_{1-6} -alquil- NR^2 -, ou Ar- C_{1-6} -alquil-Het-O-,
 contanto que R não seja NH_2 ; ou
 20 R é de uma das seguintes fórmulas



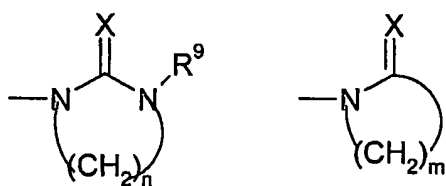
n varia de 2 a 4;

m varia de 3 a 5; ou

dois R podem formar conjuntamente uma estrutura de
 25 anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^1 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , COH, NR^6R^7 , carbóxi, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} ,

SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}\text{-alquil-O})_{1-2}-C_{1-6}\text{-alquila}$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil}-NR^6R^7$,
 $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil}-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}\text{-alquil-Ar}$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil}-$
 $CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alquil}-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}\text{-alquil}-NR^2$, $-O-C_{1-6}\text{-}$
 $alquil-NR^6R^7$, alquila contendo um a quatro átomos de carbono,
5 alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono,
alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila
contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos
alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em
cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou
10 Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono,
cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a
qual é não substituída ou então substituída por $HCO-$, $C_{1-6}\text{-}$
alcóxi, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}\text{-alcóxi}$ carbonila, ou $-CO-R^{10}$,
cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,
15 cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono,
alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi
contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi
contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo
um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um
20 a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a
quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo
um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a
quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo
dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um
25 a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo
alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono,
alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar,
Het, OAr, OHet, Carbo-O, $Ar-C_{1-6}\text{-alquil-O-}$, $Het-C_{1-6}\text{-alquil-O-}$,
 $Het-CO-Het-$, $Het-C_{1-6}\text{-alquil}-NR^2-$, ou $Ar-C_{1-6}\text{-alquil-Het-O-}$; ou
30 R^1 é uma das seguintes fórmulas

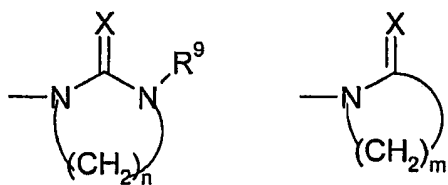


dois R¹ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R² é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, C₁₋₄-alquil-CO- fluoretada, C₃₋₇-cicloalquil-CO-, C₁₋₄-alquil-NHCO-, C₃₋₇-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-alquil-, Ar-C₁₋₄-alquil-CO-, Ar-C₁₋₄-alquil-SO₂-, C₁₋₄-alquil-O-C₁₋₄-alquil- (por exemplo, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-alquil-NH-CO-, ou Het-NH-CO-;

R³ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono,

cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo
 5 um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo
 10 dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-,
 15 Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou R³ é uma das seguintes fórmulas

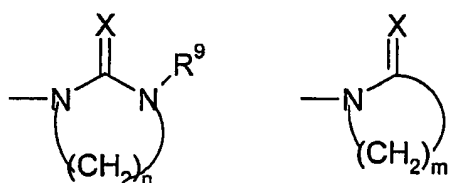


dois R³ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

20 R⁴ é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH₂, COH, NR⁶R⁷, carbóxi, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-alquil-O)₁₋₂-C₁₋₆-alquila, NR²-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-alquil-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-alquil-Ar, NR²-C₁₋₆-alquil-
 25 CO-O-R², NR²-C₁₋₆-alquil-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-alquil-NR², -O-C₁₋₆-alquil-NR⁶R⁷, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono,

alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por HCO-, C₁₋₆-alcóxi, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-alcóxi carbonila, ou -CO-R¹⁰, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C₁₋₆-alquil-O-, Het-C₁₋₆-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-alquil-NR²-, ou Ar-C₁₋₆-alquil-Het-O-; ou

R⁴ é uma das seguintes fórmulas



dois R⁴ podem formar conjuntamente uma estrutura de anel fundido de cinco membros que contém pelo menos um átomo de N;

R^5 é H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2 , carbóxi, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo dois a seis átomos de carbono, alquinila contendo dois a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, a qual é não substituída ou então substituída por $HCO-$, C_{1-6} -alcóxi, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, C_{2-6} -alcóxi carbonila, ou $-CO-R^{10}$, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, cicloalcóxi contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi contendo quatro a sete átomos de carbono, alquiltio contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxi fluoretado contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alcóxi fluoretado contendo dois a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, alcóxi carbonila contendo dois a seis átomos de carbono, Ar, Het, OAr ou OHet;

cada um de R^6 e R^7 é, independentemente, H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alcóxialquila contendo dois a oito átomos de carbono, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono; ou cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, ou R^6 e R^7 são conjuntamente

um grupo alquilenos contendo quatro a seis átomos de carbono que forma um anel com o átomo de N;

R^8 é H, alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, Ar, ou Het;

R^9 é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, Ar, Ar-alquila em que a porção alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou Het;

R^{10} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila fluoretada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono, alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila fluoretada, alquenila ou alquinila são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro

átomos de carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar, ou Het;

5 Ar é um grupo arila que tem seis a dez átomos de carbono que é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, halogênio, dialquilamino em que cada uma das porções alquila tem um a oito átomos de C,
 10 amino, ciano, hidroxila, nitro, alquila halogenada que tem um a oito átomos de C, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, hidróxi alquil contendo um a oito átomos de C, hidróxi alcóxi que tem dois a oito átomos de C, alquenilóxi que tem três a oito átomos de C, alquiltio que tem um a oito
 15 átomos de C, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de C, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de C, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, cicloalquilamino em que o grupo cicloalquila tem três a sete átomos de C e é substituído opcionalmente por alquila que tem
 20 um a quatro átomos de carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono, hidroxila, amino, monoalquilamino que tem um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a quatro átomos de carbono, ou as combinações destes, arilóxi em que a porção arila tem seis a
 25 dez átomos de carbono e é opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino, alquilamino que tem um a oito átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo
 30 alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi tem um a oito átomos de

carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos
 de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de
 carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, ariltio
 em que a porção arila tem seis a dez átomos de carbono e é
 5 opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a
 oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito
 átomos de carbono, nitro, metilenedióxi, etilenodióxi, amino,
 alquilamino que tem um a oito átomos de carbono,
 dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos
 10 de carbono, hidróxi alquila tendo um a oito átomos de
 carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono,
 carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi
 tem um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila
 que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem
 15 um a oito átomos de carbono, fenóxi, ou acilóxi, ou as
 combinações destes, cicloalquilóxi em que o grupo
 cicloalquila tem três a sete átomos de C e é opcionalmente
 substituído por alquila que tem um a quatro átomos de
 carbono, alcóxi contendo um a quatro átomos de carbono,
 20 hidroxila, amino, monoalquilamino que têm um a quatro átomos
 de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquil tem um a
 quatro átomos de carbono, ou combinações disso, sulfo,
 sulfonilamino, acilamido, acilóxi, ou as combinações destes;

Het é um grupo heterocíclico, o qual é totalmente
 25 saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado,
 contendo cinco a dez átomos de anel em que pelo menos um
 átomo de anel é um átomo de N, O ou S, o que qual é não
 substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio,
 arila que tem seis a dez átomos de carbono que é
 30 opcionalmente substituída por halogênio, alquila que tem um a
 oito átomos de carbono, hidróxi, alcóxi contendo um a oito
 átomos de carbono, nitro, metilenodióxi, etilenodióxi, amino,
 alquilamino que tem um a oito átomos de carbono,

dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de carbono, hidróxi alquila contendo um a oito átomos de carbono, hidróxi alcóxi que tem um a oito átomos de carbono, carbóxi, ciano, acila, alcóxi carbonila em que o grupo alcóxi
 5 têm um a oito átomos de carbono, alquiltio, alquilsulfinila que tem um a oito átomos de carbono, alquilsulfonila que tem um a oito átomos de carbono, fenóxi, acilóxi, ou as combinações destes, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, cicloalquila que tem
 10 três a sete átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi halogenado contendo um a oito átomos de C, cicloalcóxi que tem três a sete átomos de carbono, cicloalquilalcóxi que tem quatro a sete átomos de carbono, alcóxi alquila que tem dois a oito átomos de
 15 carbono, alquil(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, di(alquila halogenada)amino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, (alquil)amino halogenado que tem um a oito átomos de C, ciano, alquila halogenada que tem um a oito
 20 átomos de carbono, nitro, oxo, OH, alcóxi carbonil alquila que tem três a oito átomos de carbono, amino, monoalquilamino que tem um a oito átomos de C, dialquilamino em que cada grupo alquila tem um a oito átomos de C, SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, piperidiniletila, ou as combinações destes;

25 Carbo é um grupo carbocíclico parcialmente insaturado que tem cinco a catorze átomos de carbono, o qual é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por halogênio, alquila que tem um a oito átomos de C, alcóxi contendo um a oito átomos de C, hidróxi, nitro, ciano, oxo,
 30 ou as combinações destes; e

R^{11} é alquila contendo um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada contendo um a quatro átomos de carbono, alquenila contendo três a seis átomos de carbono,

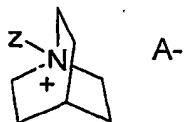
alquinila contendo três a seis átomos de carbono, em que os grupos alquila, alquila halogenada, alquenila ou alquinil são em cada caso não substituídos ou então substituídos por Ar ou Het, cicloalquila contendo três a sete átomos de carbono, 5 cicloalquenila contendo cinco a oito átomos de carbono, cicloalquilalquila contendo quatro a sete átomos de carbono, cicloalquenilalquila contendo seis a nove átomos de carbono, hidróxi alquila contendo dois a quatro átomos de carbono, hidróxi alquila fluoretada contendo dois a quatro átomos de 10 carbono, monoalquilamino contendo um a quatro átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquila tem independentemente um a quatro átomos de carbono, ou Ar;

e seus sais ou solvatos ou N-óxidos farmacêuticamente aceitáveis, ou solvatos de seus sais 15 farmacêuticamente aceitáveis, ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis de seus N-óxidos,

em que o dito composto também pode estar na forma de um polimorfo,

em que se o dito composto exibir quiralidade ele 20 puder 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, e

contanto que o grupo 1-azabicyclo esteja na forma de um sal de amônio quaternário da sub-fórmula:



25 em que Z é alquila que tem um a quatro átomos de carbono, alquila halogenada que tem um a quatro átomos de carbono, cicloalquilalquila que tem quatro a sete átomos de carbono, ou arilalquila contanto sete a dezesseis átomos de carbono, e

o ânion A é iodeto, brometo, cloreto, triflato, tosilato, ou mesilato.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que A é da fórmula (a) ou (c).

5 32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que cada um de X^1 a X^4 é CH ou CR^1 , ou cada um de X^9 a X^{12} é CH ou CR^4 .

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que X é O.

10 34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, em que R' é H, ciclopropilmetila, ou CH_3 .

35. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

15 1) Brometo ou formato de (3S)-3-([6-(ciclopropilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-il]carbonil)amino)-1-(ciclopropilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

2) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

20 3) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-5,6-dimetóxi-1H-indazol-3-carboxamida,

4) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-propil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

5) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-isopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

6) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetraidrofuran-3-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

7) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

30 8) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

9) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,

- 10) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 11) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5,7-dibromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 12) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 13) Iodeto ou formato de (3S)-3-{[(5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-il)carbonil]amino}-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
- 10 14) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-furilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 16) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-
- 15 hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 17) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 18) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-metil-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-
- 20 carboxamida,
- 19) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25 21) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 22) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 23) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
- 30 [(ciclopropilcarbonil)amino]-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

- 24) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-
carboxamida,
- 25) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
5 (difluorometil)-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-
3-carboxamida,
- 26) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 27) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-
10 il)-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 28) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-
oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 29) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-
tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 15 30) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-
oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 31) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
(ciclopropilmetil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-
carboxamida,
- 20 32) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-
il)-1-propil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 33) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-N-metil-6-
(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 34) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-
25 (tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 35) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-5-
(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 36) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-
N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30 37) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-
N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 38) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
[(ciclopropilcarbonil) amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

- 39) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
 {[(propilamino)carbonil] amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 40) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-
 1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 41) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 [(4S)-4-hidróxi-2-oxopirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-
 carboxamida,
- 42) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-
 metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 43) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-
 (difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 44) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 (difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 45) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-
 15 metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 46) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-
 metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 47) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-
 metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 48) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 metóxi-N-metil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 49) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 (3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 50) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-
 25 benzisotiazol-3-carboxamida,
- 51) Hidroclorato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 52) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 53) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-
 metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 54) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 55) N-[(3S)-1-óxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 56) 6-Metóxi-N-[(3S)-1-óxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 57) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 10 58) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 59) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxamida,
- 15 60) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida,
- 61) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 62) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 63) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 64) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 65) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 66) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-pirrol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 67) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 68) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 69) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 70) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 71) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida
- 72) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 73) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 74) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 75) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 76) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 77) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 78) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 79) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(difluorometóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 80) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 81) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 82) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 83) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 84) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 85) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 86) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 87) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-7-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 88) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 89) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 15 90) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 91) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 20 92) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 93) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 94) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 95) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 96) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 97) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1, 2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 98) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 99) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 100) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 101) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 102) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 103) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 104) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(1S, 4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1, 2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 105) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 106) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 25 107) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 108) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 30 109) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

- 110) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 111) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 112) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 113) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 114) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 115) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 116) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 117) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 118) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 119) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 120) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 121) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 122) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 123) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-il}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 124) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-il}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 125) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 126) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-
- 15 carboxamida,
- 127) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 128) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-
- 20 (dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 129) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 130) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 131) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 132) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 133) Diidroformato de N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 134) N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 135) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 136) Diidroformato de N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 137) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 138) N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 139) N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 140) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 141) N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 142) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 143) N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 144) N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30

- 145) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 146) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 147) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 148) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 149) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 150) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 151) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 152) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 153) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 154) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 155) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 156) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 157) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 158) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 159) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 160) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-
- 10 carboxamida,
- 161) N,N'-di-(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,
- 162) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 15 163) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 164) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 165) Cloreto de (3S)-1-(clorometil)-3-[(1H-indazol-3-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
- 20 166) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 167) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
- 25 cloroisotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 168) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 169) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-
- 30 carboxamida,
- 170) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 171) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 172) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 173) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 174) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 175) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 176) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 177) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 178) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 179) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilcarbonil)octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 180) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilcarbonil)octaidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 181) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-(ciclopropilcarbonil)-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 182) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-(ciclopropilcarbonil)-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 183) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

184) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

185) Hidrocloreto de ácido 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil-1H-indazol-6-

5 carboxílico,

186) N(3)-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N(6), N(6)-dimetil-1H-indazol-3,6-dicarboxamida,

187) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida,

10 188) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil-1H-indazol-3-carboxamida,

189) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metoxiisotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida, e

15 190) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

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,

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 farmacologicamente 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.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado de:

- 2) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-metoxipirrolidin-1-yl)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 3) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5,6-dimetóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 4) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-propyl-6-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-isopropyl-6-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 6) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-
- 15 (tetrahydrofuran-3-ylóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 7) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ylóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 8) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(1-metilpirrolidin-3-yl)óxi]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 9) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 11) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-
- 25 5,7-dibromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 12) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 13) Iodeto ou formato de (3S)-3-{[(5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-yl)carbonil]amino}-1-metil-1-
- 30 azoniabicyclo[2.2.2]octano,
- 14) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-furilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 15) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 16) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 17) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 18) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-metil-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 19) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 21) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-
- 15 6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 22) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 23) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-metil-1H-indazol-3-
- 20 carboxamida,
- 24) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
- 25 (difluorometil)-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
- 26) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 27) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-
- 30 il)-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 28) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

- 29) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 31) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 32) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-propil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 10 33) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-N-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 34) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 35) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 15 36) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 37) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 38) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 39) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-[(propilamino)carbonil]amino-1H-indazol-3-carboxamida,
- 40) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25 41) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(4S)-4-hidróxi-2-oxopirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 42) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30 43) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

- 44) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 45) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 46) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 47) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 48) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
10 metóxi-N-metil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 49) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 50) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 51) Hidroclorato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 52) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 53) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-
20 metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 54) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 55) N-[(3S)-1-óxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-
25 (trifluorometóxi)-1H-indazol-3-carboxamida, e
- 56) 6-Metóxi-N-[(3S)-1-óxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

em que os sais listados acima também podem estar na forma de base livre ou na forma de um outro sal
30 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,

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.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado de:

2) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

3) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5,6-dimetóxi-1H-indazol-3-carboxamida,

4) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-propil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

5) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-isopropil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

6) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetraidrofurano-3-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

7) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

8) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

9) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,

- 10) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 11) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5,7-dibromo-4-hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 5 12) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 13) Iodeto ou formato de (3S)-3-{[(5-hidróxi-1,2-benzisotiazol-3-il)carbonil]amino}-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
- 10 14) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-furilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 16) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-
- 15 hidróxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 17) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 18) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-metil-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-
- 20 carboxamida,
- 19) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25 21) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-metóxi-1H-indazol-3-carboxamida,
- 22) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-(difluorometil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 23) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
- 30 [(ciclopropilcarbonil)amino]-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

- 24) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-
carboxamida,
- 25) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
5 (difluorometil)-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-
3-carboxamida,
- 26) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 27) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-
10 il)-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 28) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-
oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 29) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-(1,3-
tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 15 30) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-
oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 31) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-
(ciclopropilmetil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-
carboxamida,
- 20 32) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-
il)-1-propil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 33) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-N-metil-6-
(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 34) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-
25 (tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 35) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-5-
(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 36) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(difluorometóxi)-
N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 30 37) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(difluorometóxi)-
N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 38) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
[(ciclopropilcarbonil) amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

- 39) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-6-
 {[(propilamino)carbonil] amino}-1H-indazol-3-carboxamida,
 40) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-metóxi-N-metil-
 1H-indazol-3-carboxamida,
 5 41) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 [(4S)-4-hidróxi-2-oxopirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-
 carboxamida,
 42) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-
 metóxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
 10 43) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-
 (difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
 44) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 (difluorometóxi)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
 45) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-
 15 metil-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 46) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-
 metil-5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 47) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-
 metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
 20 48) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 metóxi-N-metil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
 49) Hidrocloreto de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-
 (3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, e
 50) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-hidróxi-1,2-
 25 benzisotiazol-3-carboxamida,

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
 30 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,

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.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado de:

- 57) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 58) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-yl]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 59) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxamida,
- 60) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3- hidroformate do carboxamida,
- 61) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-yl]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 62) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-metoxipirrolidin-1-yl)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 63) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxo-3-propylimidazolidin-1-yl)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 64) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-pirrolidin-1-yl-1,2-benzisotiazol-3- carboxamida,

- 65) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 66) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-pirrol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 67) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 68) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 69) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 70) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 71) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 15 72) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 73) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 74) Hidroclorato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 75) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 76) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 77) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 78) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 79) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(difluorometóxi)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 80) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-imidazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 81) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 82) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 83) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 84) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-
- 10 metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 85) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 86) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metóxi-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 15 87) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-7-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 88) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 20 89) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 90) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 25 91) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 92) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 93) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 94) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 95) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 96) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 97) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 98) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 99) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 100) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 101) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 102) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 103) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 104) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(1S, 4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 105) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 106) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 30 107) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]isotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,

- 108) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 109) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,
- 5 110) Hidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 111) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 112) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 113) Hidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-
- 15 carboxamida,
- 114) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 115) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metóxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 116) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 117) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-
- 25 carboxamida,
- 118) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 119) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-
- 30 carboxamida,
- 120) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

121) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-yl]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

122) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1,2-

5 benzisotiazol-3-carboxamida,

123) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-yl}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

124) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirrolidin-1-yl}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

125) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-yl]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

15 126) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-yl]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

127) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-yl]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

128) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-yl]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

129) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-yl]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, e

130) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-yl]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

30 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 farmaceuticamente aceitável,

em que um composto listado acima, em uma forma de base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável,
5 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
10 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
15 de diastereômeros, ou pode estar na forma de um único enantiômero ou de um único diastereômero.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado de:

20 131) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

em que os sais listados acima também podem estar na forma de base livre ou na forma de um outro sal
25 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,
30 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 de um sal ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, também pode estar na forma de um polimorfo, e

5 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.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 35,
10 caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado de:

1) Brometo ou formato de (3S)-3-([6-(Ciclopropilmetóxi)-1,2-benzisotiazol-3-il]carbonil)amino)-1-(ciclopropilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,

15 132) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

133) Diidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
20

134) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

135) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
25

136) Diidroformato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]não4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

30 137) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]não4-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 138) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 139) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 140) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 141) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 142) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 143) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 144) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 145) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 146) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 147) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 148) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 149) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30

- 150) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 151) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 152) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S,4S)-5-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 10 153) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 154) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 155) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 156) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 157) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 158) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)óxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 159) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 160) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilóxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 161) N,N'-di-(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,
- 30 162) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 163) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

- 164) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-(ciclopropilmetóxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 165) Cloreto de (3S)-1-(clorometil)-3-[(1H-indazol-3-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
- 5 166) Diidroformato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 167) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-cloroisotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida,
- 10 168) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 169) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(octaidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 170) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(octaidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 171) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 20 172) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-piperazin-1-il-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 173) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 174) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 25 175) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 176) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(2-metilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 30 177) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

- 178) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 179) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilcarbonil)octaidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 5 180) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[1-(ciclopropilcarbonil)octaidro-6H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 181) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-(ciclopropilcarbonil)-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1, 2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 182) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(1S, 4S)-5-(ciclopropilcarbonil)-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1, 2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 15 183) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
- 184) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,
- 20 185) Hidrocloreto de ácido 3-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil-1H-indazol-6-carboxílico,
- 186) N(3)-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N(6), N(6)-dimetil-1H-indazol-3,6-dicarboxamida,
- 25 187) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida,
- 188) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil-1H-indazol-3-carboxamida,
- 189) N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-metoxiisotiazolo[5,4-b]piridina-3-carboxamida, e
- 30 190) N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)-1H-indazol-3-carboxamida

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
5 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,

em que um composto listado acima, em uma forma de
10 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 farmacologicamente aceitável do mesmo,
15 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.

20 41. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreenderem composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40 e um veículo farmacologicamente aceitável.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a
25 reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende adicionalmente pelo menos um agente farmacêutico adicional selecionado de outros agonistas de α -7, inibidores de PDE4, bloqueadores de canais de cálcio, moduladores m1 muscarínicos, moduladores m2 muscarínicos,
30 moduladores de receptores de adenosina, ampacinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de canabinóide, e inibidores de colinesterase.

43. Método para a ativação/estimulação seletiva de receptores nicotínicos de α -7 em um paciente, em que tal ativação/estimulação tem um efeito terapêutico, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente com
5 necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

44. Método 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
10 condição de degeneração da memória e/ou da cognição, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44,
15 caracterizado pelo fato de que o dito paciente está sofrendo de esquizofrenia, ansiedade, mania, depressão, depressão maníaca, síndrome de Tourette, mal de Parkinson, mal de Huntington, mal de Alzheimer, demência de corpo de Lewi, esclerose lateral amiotrófica, degeneração da memória, perda
20 da memória, déficit de cognição, déficit de atenção, e/ou distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção.

46. Método para o tratamento de um paciente que sofre de demência e/ou uma outra condição com perda da memória, caracterizado pelo fato de compreender a
25 administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

47. Método para o tratamento de um paciente que sofre de degeneração da memória devida à degeneração
30 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, hipoxia do CNS,

senilidade cerebral, demência de multiinfarto, HIV e/ou doença cardiovascular, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

48. Método para o tratamento e/ou a prevenção da demência em um paciente com mal de Alzheimer, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40 para inibir a ligação de um beta-peptídeo amilóide com receptores de nACh.

49. Método para o tratamento de um paciente para a retirada do álcool ou para o tratamento de um paciente com terapia anti-intoxicação, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

50. Método para o tratamento de um paciente para conferir neuroproteção contra os danos associados com acidentes vasculares cerebrais e isquemia e excitotoxicidade induzida por glutamato, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

51. Método para o tratamento de um paciente que sofre de vício de nicotina, dor, tontura de fuso horário, obesidade e/ou diabetes, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

52. Método de indução de um paciente a parar de fumar, caracterizado pelo fato de compreender a administração

ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

53. Método 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 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 de Down, demência relacionada com o alcoolismo, degeneração da memória induzida por drogas/substâncias, demência pugilística (Síndrome do Boxeador), ou demência animal, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

54. Método para o tratamento da perda de memória, caracterizado pelo fato de compreender a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

55. Método para o tratamento de um paciente que sofre de degeneração da memória, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que a dita degeneração da memória é devida à atividade diminuída do receptor nicotínico de acetil colina.

57. Método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou uma condição resultante da disfunção da transmissão do receptor nicotínico de acetil colina em um

paciente, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

5 58. Método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou uma condição resultante de receptores nicotínicos de acetil colina defeituosos ou funcionando mal em um paciente, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um
10 composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

 59. Método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença ou uma condição resultante da transmissão suprimida do receptor de acetil colina nicotínico em um
15 paciente, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

 60. Método para o tratamento ou a profilaxia de
20 uma doença ou uma condição resultante da perda de sinapses colinérgicas em um paciente, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

25 61. Método para a proteção os neurônios em um paciente com neurotoxicidade induzida pela ativação de receptores de $\alpha 7$ nACh, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
30 40.

 62. Método 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,

caracterizado pelo fato de compreender a administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

5 63. Método para o tratamento de um paciente que sofre de uma doença inflamatória, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

10 64. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que a dita doença inflamatória é artrite reumatóide, diabetes ou sepse.

65. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 64, caracterizado pelo fato de que o dito paciente é um ser humano.

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A
ATIVACÃO/ESTIMULAÇÃO SELETIVA DE RECEPTORES NICOTÍNICOS DE A-
7 EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE
5 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, MÉTODO
PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE DEMÊNCIA E/OU
UMA OUTRA CONDIÇÃO COM PERDA DA MEMÓRIA, MÉTODO PARA O
10 TRATAMENTO DE UM 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
15 CABEÇA, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL, HIPOXIA DO CNS,
SENILIDADE CEREBRAL, DEMÊNCIA DE MULTIINFARTO, HIV E/OU
DOENÇA CARDIOVASCULAR, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU A
PREVENÇÃO DA DEMÊNCIA EM UM PACIENTE COM MAL DE ALZHEIMER,
MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA A RETIRADA DO
20 ÁLCOOL OU PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE COM TERAPIA ANTI-
INTOXICAÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE PARA
CONFERIR NEUROPROTEÇÃO CONTRA OS DANOS ASSOCIADOS COM
ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS E ISQUEMIA E EXCITOTOXICIDADE
INDUZIDA POR GLUTAMATO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM
25 PACIENTE QUE SOFRE DE VÍCIO DE NICOTINA, DOR, TONTURA DE FUSO
HORÁRIO, OBESIDADE E/OU DIABETES, MÉTODO DE INDUÇÃO DE UM
PACIENTE A PARAR DE FUMAR, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM
PACIENTE QUE SOFRE DE DEGENERAÇÃO COGNITIVA SUAVE (MCI),
DEMÊNCIA VASCULAR (VAD), DECLÍNIO COGNITIVO ASSOCIADO COM A
30 IDADE (AACD), AMNÉSIA ASSOCIADA COM A CIRURGIA DE CORAÇÃO
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 DE DOWN, DEMÊNCIA RELACIONADA COM O ALCOOLISMO, DEGENERAÇÃO DA MEMÓRIA INDUZIDA POR DROGAS/SUBSTÂNCIAS, DEMÊNCIA PUGILÍSTICA (SÍNDROME DO BOXEADOR), OU DEMÊNCIA ANIMAL, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DA PERDA DE MEMÓRIA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE DEGENERAÇÃO DA MEMÓRIA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DA DISFUNÇÃO DA TRANSMISSÃO DO RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETIL COLINA EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DE RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETIL COLINA DEFEITUOSOS OU FUNCIONANDO MAL EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DA TRANSMISSÃO SUPRIMIDA DO RECEPTOR DE ACETIL COLINA NICOTÍNICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UMA DOENÇA OU UMA CONDIÇÃO RESULTANTE DA PERDA DE SINAPSES COLINÉRGICAS EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA A PROTEÇÃO OS NEURÔNIOS EM UM PACIENTE COM NEUROTOXICIDADE INDUZIDA PELA ATIVAÇÃO DE RECEPTORES DE A7NACH, MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU A PROFILAXIA DE UM DISTÚRPIO NEURODEGENERATIVO POR MEIO DA INIBIÇÃO DA LIGAÇÃO DE PEPTÍDEOS A β A RECEPTORES DE A7NACH EM UM PACIENTE E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA

A presente invenção refere-se de maneira geral ao campo dos ligandos para os receptores nicotínicos de acetil colina (receptores de nACh), à ativação dos receptores de nACh, e ao tratamento das condições de doenças associadas com os receptores nicotínicos de acetil colina defeituosos ou funcionando mal, especialmente do cérebro. Além disso, a presente invenção refere-se a novos compostos (por exemplo, indazóis e benzotiazóis), que agem como ligandos para o

subtipo de receptor de $\alpha 7$ nACh, aos métodos de preparação de tais compostos, às composições que contêm tais compostos, e aos métodos de uso dos mesmos.